

DERLEME / REVIEW

Yüksek Yağlı ve Yüksek Karbonhidratlı Diyetlerin Fetal Gelişim ve Bebek Sağlığına Etkisi

The Effect of High Fat and High Carbohydrate Diets on Fetal Development and Baby Health

Ezgi AYAR¹ , Lutfiye PARLAK YETİŞEN² , Zeynep GÖKTAŞ² 

¹Özel Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 29.11.2021

Kabul tarihi/Accepted: 25.05.2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Zeynep GÖKTAŞ, Doç. Dr.
Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100 Sıhhiye,
Ankara, Türkiye
E-posta: zeynep.goktas@hacettepe.edu.tr
ORCID: 0000-0001-7241-8017

Ezgi AYAR, Dyt.
ORCID: 0000-0001-9171-9923

Lutfiye PARLAK YETİŞEN, Uzm. Dyt.
ORCID: 0000-0002-6990-795X

Öz

Fetal gelişim, uterodaki fetüsün potansiyel büyüklüğe ulaşmasıdır ve gebe bir kadının maruz kaldığı çeşitli çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Maternal beslenme de, organizmanın yeterli büyümesini ve gelişmesini sağlayan çevresel bir faktördür. Birçok kadında maternal beslenme, gebelikte ve doğum sonrasında yetersiz yada olması gerekenden fazladır. Gebeler arasında yağ ve basit şeker içeriği yüksek olan batı diyeti tüketimi hızla artmaktadır. Annenin gebelik ve laktasyon döneminde yetersiz beslenmesiyle bebekte ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Annenin yetersiz beslenmesi gibi, aşırı beslenmesi ve yüksek yağlı ve/veya yüksek karbonhidratlı diyet tüketmesiyle de bebeklerde benzer sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Gebelik sırasında bebeklerin bu diyetlere maruz kalması, bebeklerde başta obezite ve diyabet olmak üzere kronik hastalık riskini artırmaktadır. Hayvan modellerinde yüksek yağlı ve/veya yüksek karbonhidratlı maternal diyetlere maruz kalan yavrularda; obezite gelişimi, artan adipoz doku, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş insülin duyarlılığı ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, kronik böbrek hastalıkları, anksiyete ve depresyon davranışları gibi durumlar gözlenmiştir. Bu çalışmanın amacı yüksek yağlı ve/veya yüksek karbonhidratlı maternal diyetlerin tüketiminin fetüsün gelişimi ve bebek sağlığına etkileri üzerine yapılan çalışmaları derlemek ve gebeliğin sağlıklı sonlanması için gerekli olan yeterli ve dengeli maternal diyetin önemini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Yüksek yağlı diyet, karbonhidrat, beslenme, fetal gelişim, gen ekspresyonu.

Abstract

Fetal development means achieving the fetus's potential size in utero and, is affected by various environmental factors that a pregnant woman is exposed to. Maternal nutrition is also an environmental factor that ensures adequate growth and development of organism. For many women, maternal nutrition is inadequate or more than it should be during pregnancy and postpartum. Consumption of a western diet, which is high in fat and carbohydrate, is increasing rapidly among pregnant women. Many studies have been conducted on health problems that may occur in the baby due to malnutrition of the mother during pregnancy and lactation. Similar health problems occur in infants due to maternal overnutrition and consuming a high-fat and/or high-carbohydrate diets as well as maternal malnutrition. Exposure of infants to these diets during pregnancy increases the risk of chronic diseases, particularly obesity and diabetes, in infants. In animal models, in offsprings exposed to high-fat and/or high-carbohydrates maternal diets have been observed development of obesity, increased adipose tissue, impaired glucose tolerance, impaired insulin sensitivity and liver dysfunction, chronic kidney diseases, and anxiety and depressive behaviors. The aim of this study is to compile studies on the effects of high-fat and/or high-carbohydrate consumption on fetal development and infant health, and to emphasize importance of adequate and balanced maternal diet for a healthy termination of pregnancy.

Keywords: High-fat diet, carbohydrate, nutrition, fetal development, gene expression.

1. Giriş

Fetal gelişim, doku ve organların oluştuğu bir dönem olup (1), üç trimesterden oluşmaktadır (2). Gebeliğin ilk üç ayı birinci trimester, dört, beş ve altıncı ayları ikinci trimester, doğuma kadar olan son üç ayı ise üçüncü trimester olarak adlandırılmaktadır (2). Gebeliğin ilk trimesterinde plasenta oluşmaya başlamaktadır (3). Plasenta, anne ve fetüsün dolaşimleri arasında köprü görevi görerek fetüsün gelişimi için gerekli olan oksijen, glikoz, aminoasitler, yağ asitleri, vitamin ve mineraller gibi besin öğelerinin geçişini sağlamaktadır (3, 4). Bu sebeple gebe kalmadan önce annenin sağlığı ve beslenme alışkanlıkları, gebelik sırasındaki beslenmesi, fetal gelişimi doğrudan etkilemektedir (4). Ayrıca annenin yaşı ve fiziksel aktivite düzeyi de fetal gelişimi etkilemektedir (3).

Laktasyon döneminde ise annenin diyeti, anne sütünün besin ögesi içeriğini etkileyeceğinden bebek sağlığı üzerinde önemli rol oynamaktadır (3). Fetal gelişimin iyi olması yenidoğanın yaşamını sağlıklı olarak sürdürebilmesini sağlamaktadır (5). Bu nedenle gebelik ve laktasyon döneminde en uygun diyetin belirlenmesi ve sürdürülmesi önemlidir (3). Çoğu kadının gebe kaldıktan sonraki diyet değişiklikleri, genel diyetlerini iyileştirmek yerine alkol ve kafeinden kaçınmakla sınırlıdır (6). Ancak gebelikte artan besin ögesi ihtiyaçlarını da karşılamak gerekmektedir (7). Gebelik ilerledikçe, kadının protein ihtiyacı artmakta ve üçüncü trimesterde en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Gebelikte; maternal dokuların, plasentanın ve büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için gereken protein biyosentezini desteklemek için diyetle yeterli protein alımı önemlidir (7). Fakat özellikle gebeliğin ilk üç ayında diyetle yağ alımının gereksinimden fazla olmamasına dikkat edilmelidir (7).

Gebelerde yetersiz ve dengesiz diyet, bebeklerde yüksek veya düşük doğum ağırlığına neden olmakta ve ileri yaşlarda şişmanlık, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun süreli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (8-10). Pennington ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir araştırmada (11), gebe farelerin gebelikten hemen önce ve gebelik sırasında yüksek yağlı, yüksek sakkarozlu diyetle maruz kalmasının, gebelikte glikoz intoleransı gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir. Bu durumun maternal sağlığı olumsuz etkileyeceğinden dolayı fetal gelişim sürecinde de olumsuz sonuçlara neden olacağı düşünülmektedir (11).

Bu derleme, literatürde yer alan maternal yüksek yağlı ve/veya yüksek karbonhidratlı diyet tüketiminin fetüsün gelişimi ve bebek sağlığına etkileri üzerine yapılan çalışmalarını incelemek ve gebeliğin sağlıklı sonlanması; sağlıklı bebeklik, çocukluk ve yetişkinlik için gerekli olan yeterli ve dengeli maternal diyetin önemini vurgulamak için hazırlanmıştır.

1.1. Fetal Programlama

Embriyonik ve fetal gelişim, dokuların ve organların oluştuğu kritik bir dönem olup fetal programlama bu gelişim sırasında gerçekleşmektedir (1). Genotipler ve uterus arasında etkileşim olduğu bilinmektedir (1). Aynı anneyi paylaşan kardeşlerin benzer doğum ağırlıklarına sahip olmada, aynı babaya sahip kardeşlerden daha fazla benzerlik gösterdiği görülmüştür (1). Bununla birlikte, fetal gelişimin yetişkin hastalıklarını etkilediği kavramı

ortaya çıkmış ve yetişkinlerdeki hastalık gelişim riskinin fetal kökenleri olduğu hipotezi öne sürülmüştür (12). Annenin sigara içme durumu, fiziksel aktivite düzeyi, depresyon veya anksiyetesinin olması, enfeksiyonlar ve diyabet de dahil olmak üzere endokrin hastalıklar da fetal programlamayı olumsuz etkileyebilecek çeşitli faktörlerdendir (13). Bu durumlarda, yetersiz plasental fonksiyon gözlemlenebilmektedir ve dolayısıyla gelişmekte olan fetüsün, hormon mekanizmasında, glikoz ve lipid metabolizmasında kronik sorunlar ortaya çıkabilmektedir (13).

1.1.1. Plasental Programlama

Plasentayla gerçekleşen beslenme, fetüsün büyüme potansiyelini karşılamasını sağlamaktadır (1). Plasental programlama, gen ekspresyonunu etkileyerek organlardaki büyüme ve gelişme potansiyelini etkilemektedir (14). Bu nedenle plasenta fetal büyümenin önemli belirleyicisidir. Ayrıca plasenta maternal ve fetal metabolizmayı etkileyen hormonal sinyallerin kaynağıdır. Plasentanın gelişimi, normal fetal gelişim için kritik öneme sahip olup yetişkinlikte ortaya çıkabilecek hastalıkları etkileyen rahim içi fetal deneyimlerin programlanmasında aktif rol oynamaktadır (1).

1.1.2. Fetal Organlarda Büyüme ve Gelişme

Plasental programlamaya ek olarak, fetal dönemde organların ve organ sistemlerinin gelişimi, yetişkinlikte organ yapısında ve fonksiyonunda kalıcı değişikliklere yol açmaktadır (1). Organlardaki yapısal ve işlevsel bozukluklar birbirleriyle yakından ilişkilidir (1). Yapısal bir bozukluğun gelişimsel programlanmasına en iyi örnek kas ile verilmektedir çünkü kas hücrelerinin veya kas liflerinin sayısı doğumdan önce belirlenmektedir. Doğumdan sonra kas hücrelerinin boyutu artabilmekte ancak yeni kas hücreleri oluşmamaktadır ve kas büyümesi doğumdaki kas hücre sayısı ile sınırlı kalmaktadır (14). Bu nedenle fetal kas gelişimini etkileyen faktörler, kas yapısında ve büyüme potansiyelinde kalıcı değişikliklere yol açabilmektedir (15). Bebeklerdeki kas hücresi sayısı, gebelik sırasında maternal besin kısıtlamasından etkilenmektedir (14). Birinci ve ikinci trimesterde maternal besin kısıtlamasına maruz kalmak bebeklerdeki kas hücre sayılarını ve kas kütlesini etkilemektedir (16). İskelet kası olgunlaşma dönemi olan üçüncü trimesterde maternal besin kısıtlamasına maruz kalmak ise kas hücre sayılarını etkilememekte, ancak miyosit boyutunu küçültmekte ve kas içi adiposit oluşumunu etkilemektedir (16).

1.1.3. Gen Ekspresyonu

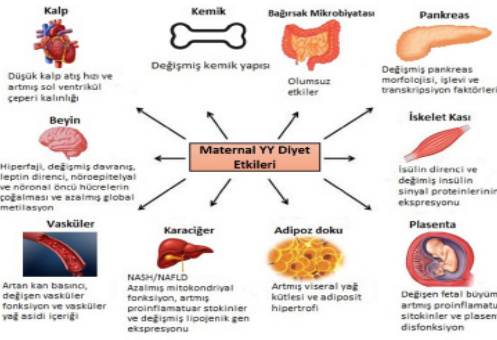
Epigenetik modifikasyon, gelişimsel programlama etkilerinin yürütüldüğü birincil mekanizmadır (14). Gebelik sırasında beslenme dengesizliği ve metabolik bozukluklar, yetişkinlikte obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklara karşı savunmasızlığa yol açan fetal gen ekspresyonu değişikliklerini tetikleyebilmektedir (13). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, epigenetik modifikasyonu, adiposit farklılaşmasının değiştirildiği ve sonucunda gelişimin sonraki aşamalarında metabolik işlev bozukluğuna yol açan mekanizma olarak göstermektedir (17, 18). Bu çalışmalarda, maternal obezitenin, öncü hücrelerden adipositlerin gelişimini düzenleyen genlerin ekspresyonunu değiştirdiği sonucuna varılmıştır (17, 18).

1.2. Maternal Diyetin Fetal Gelişim ve Bebek Sağlığı Üzerine Etkileri

Annenin gebelik ve laktasyon döneminde beslenmesinin bebek sağlığı üzerine etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur (3, 9, 19). Benzer şekilde yüksek yağlı ve/veya yüksek karbonhidratlı maternal diyet tüketiminin de fetal gelişim ve bebek sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (9, 19).

1.2.1. Yüksek Yağlı Diyetler ve Etkileri

Maternal yüksek yağlı diyet (MYD) tüketiminin Şekil 1'de görüldüğü gibi kemikler, beyin ve adipozite gibi bebek sağlığı üzerine birçok etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (20-25).



Şekil 1. MYD'ye Maruz Kalma İle İlişkili Organa Özgü Patolojiler (20-25). (YY = Yüksek Yağlı, NASH = Non-Alkolik Steatohepatit, NAFLD = Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı)

Literatür incelendiğinde MYD'de, yağdan gelen enerji yüzdesinin; kontrol diyetlerindeki enerji yüzdesine göre daha fazla olduğu görülmüştür (20, 26-28). Ancak araştırmalarda kullanılan diyetlerin diyet yağ oranları farklılık göstermektedir ve bir standardı bulunmamaktadır (Tablo 1) (25, 27, 28). Genellikle yapılan çalışmalarda MYD yağ yüzdesinin %34-60 arasında değiştiği ve kontrol gruplarının yağ yüzdesi ile kıyaslandığında iki katından fazla olduğu gözlemlenmiştir (25, 27, 28).

Tablo 1. Bazı Çalışmalarda Kullanılan Diyetlerin Yağ Yüzdesi

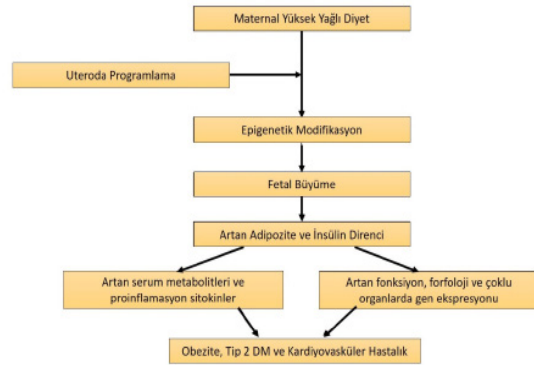
Kaynak	Kontrol Diyetlerinin Yağ Yüzdesi	Yüksek Yağlı Diyetlerin Yağ Yüzdesi
John DB. ve ark. (20)	%17	%34
Reynolds CM. ve ark. (26)	%10	%45
Song YP. ve ark. (27)	%10	%37
Xu H. Ve ark. (28)	%10	%60

1.2.1.1. Obezite ve Metabolik Sendrom Riski

Obezite, vücutta yağ kütlesinin genişlemesiyle karakterizedir (5). Gebelikte obez olan ve MYD tüketen kadınların bebeklerinde obeziteye yatkınlık görülebileceği ve çocukların sağlığının olumsuz etkilenebileceği gösterilmiştir (5). Doğum öncesi ve sonrası çevresel faktörler bebeklerdeki tat tercihini de etkilemektedir (29). Yapılan hayvan çalışmaları gebelik ve laktasyonda MYD ile beslenen annenin yavrularına, yetişkinlikte normal ve yüksek yağlı yem arasında seçim şansı sunulduğunda yüksek yağlı yem seçtiği (29), yavrularda hiperfaji görüldüğü ve yavruların daha fazla yağ kütlesine sahip olduğu gözlemlenmiştir (25). Hayvan çalışmalarında maternal obezitenin de, yavru adipozitesini, serum leptin

seviyesini ve insülin direncini artırdığı (4), glikoz toleransını azalttığı (30) saptanmıştır. İnsülin direnci sonucunda oluşan hiperinsülinemi ve glikoz intoleransının, hayvan yavrularında Tip 2 diyabet (T2DM) gelişmesine neden olabileceği belirtilmiştir (31). Maternal yüksek yağlı diyetle beslenen hayvan yavrularında metabolik sendroma (MetS) bağlı olarak kan basıncında değişiklikler görülmüştür (24).

Bebeklerin metabolik fenotipini belirlemede, laktasyonda MYD'ye maruz kalmak, prenatal dönemde maruz kalmaktan daha büyük etkiye sahiptir (25). Williams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (25) MYD ile beslenen anne sütünün kalitesini değiştirerek sütte protein, kolesterol, trigliserit ve leptin konsantrasyonunu artırdığı belirlenmiştir. Benzer bir başka hayvan çalışmasında da gebelik ve laktasyon döneminde yüksek yağlı diyetle beslenen annelerin yavrularının günlük enerji alımlarının kontrol gruplarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (5). Maternal yüksek yağlı diyetle beslenen bebeklerde obezite gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (5). Yapılan hayvan çalışmaları, gebelik ve/veya laktasyon döneminde MYD ile beslenen yavrularda metabolik hastalıklara karşı duyarlılığı artırarak T2DM, hipertansiyon ve obezite gelişimine neden olabileceğini desteklemektedir (Şekil 2) (31-33).



Şekil 2. Maternal Yüksek Yağlı Diyetle Maruz Kalmaya Ve Metabolik Hastalığa Karşı Artan Duyarlılığa Yanıt Olarak Ortaya Çıkan Olaylara Genel Bakış (31-33)

1.2.1.2. Lipid Metabolizması ve Karaciğer Üzerine Etkisi

Maternal yüksek yağlı diyet tüketiminin bebeklerin lipid seviyeleri üzerine farklı etkileri olduğu bilinmektedir (25). Gebelik ve laktasyonda MYD ile beslenen annelerin bebeklerinde kolesterol seviyeleri artmıştır (25). Faklı diyet yağlarına özellikle de doymuş yağ asitlerine (SFA) maruz kaldıktan sonra bebeklerin lipid seviyelerinde değişiklikler görülmüştür (25). Doymuş yağ asitlerine maruz kalan anne ve bebeklerinin toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinin yüksek olduğu, çoklu doymamış yağ asidine (PUFA) maruz kalanların toplam kolesterol ve LDL seviyelerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (32). Bu durum, MYD'ye maruz kalan bebeklerin lipid metabolizmasının etkilendiğini ve lipid seviyelerinin değiştiğini göstermektedir, ancak bu etki yağın türüne göre değişmektedir (25).

Yapılan hayvan çalışmalarında gebelik ve laktasyon döneminde MYD ile beslenen yavruların karaciğerlerinde inflamatuvar genlerle beraber lipid ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkili genlerin ekspresyonunun da önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir (34, 35). Ek olarak,

yavrulardaki açlık hiperglisemisi ve hiperinsülinemisinin; glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4), insülin sinyali, oksidatif glikoz metabolizması ve glukoneogenez ile ilişkili genlerin karaciğer ekspresyonundaki değişikliklere bağlı olduğu söylenmektedir (35). Maternal yüksek yağlı diyet ile beslenen yavru farelerde, karaciğer iltihabının yanı sıra trigliserit ve kolesterol seviyelerinde önemli bir artış gösterilmiştir. Bozulmuş hepatik glikoz ve lipid metabolizmasının, yavru farelerde T2DM gelişimine katkıda bulunabileceğine dair önemli bulgular gösterilmektedir (35).

1.2.1.3. İskelet Kasına ve Kemik Kompozisyonuna Etkisi

Vücut kütlelerinin yaklaşık %50'si iskelet kasından oluşmaktadır (15). İskelet kası, çevresel ve fizyolojik etkiler, gen ifadesi, biyokimyasal ve metabolik özelliklerdeki değişiklikler yoluyla lif büyüklüğü, farklı lif tiplerinin oranı ve morfolojisi bakımından fenotipini değiştirebilmektedir (15). Aynı zamanda beslenmedeki değişikliklere de uyum sağlamaktadır (15).

İskelet kası gelişimi gebelik ve laktasyonda fizyolojik, biyokimyasal ve morfolojik açıdan maternal beslenmeden etkilenmektedir (23). Artan MYYD tüketimi, bebeklerin yetişkinlikteki iskelet kasının fonksiyonel ve yapısal gelişimini tehlikeye atabilmektedir (36). Maternal aşırı beslenme kas içi adipogenez ve fibrogenez artırmaktadır (23). Bebeklerde MYYD iskelet kasındaki bozulmuş mitokondriyal disfonksiyonu programlayabilmektedir (36).

Memelilerde rapamisin protein kompleksi memeli hedefi (mTOR); protein sentezi ve hücre bölünmesiyle doğrudan ilişkilidir (32). Yüksek yağlı diyetle bağlı insülin sinyali iletiminde olası değişiklik, mTOR sinyallemesinde ve iskelet kasında bozulmaya neden olabilmektedir (32). Fetal dönemde bu durumun, MYYD'nin neden olduğu iskelet kası gelişiminde azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir (36). Pantaleo ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında (36), laktasyonda MYYD tüketimiyle yavrularda gelişen obezite, insülin direnci ve iskelet kası morfolojisindeki değişikliklerin; kasta mTOR sinyal yolunun azalmasına neden olan serum leptin, trigliseritler ve kolesterol seviyelerini artırdığı saptanmıştır. Uzun vadede, azalmış mTOR aktivitesi, iskelet kası gelişimini olumsuz etkileyerek metabolik hastalıkların oluşumunu artırabilmektedir (36).

Adipoz dokudan salgılanan leptin ve adiponektin, merkezi veya periferik olarak kemiği etkileyen ve birbirine zıt çalışan iki hormondur (37). Leptinin, osteoblast aktivitesini baskıladığı ve reseptör aktivator nükleer kappa ligand (RANK-L) ve b2-adrenerjik reseptör (Adrb2) yoluyla osteoklast sayılarını artırdığı bilinmektedir (38). Mousavi ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında (39), maternal yüksek yağlı düşük karbonhidratlı (MYYDK) diyet tüketenlerin yavrularında serum leptin seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Özetle MYYD, yavruların adiposit dokularını, leptin ve adiponektin seviyelerini, dolayısıyla vücutlarındaki kemik kompozisyonlarını etkilemektedir (39).

1.2.1.4. Nöroendokrin Sistem Üzerine Etkisi

Obezitenin artmasıyla beraber nörogelişimsel bozukluklarda da artış görülmektedir (33). Bu bozukluklar bilişsel bozukluk, otizm spektrum bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, serebral palsy, anksiyete,

depresyon, şizofreni ve yeme bozukluklarıdır (33, 40). Maternal yüksek yağlı diyetin, bebeklerin davranışsal programlamasını bozarak sosyal bozukluklar, artan kaygı ve depresif davranışlar, azaltılmış bilişsel gelişim ve hiperaktiviteye neden olduğu saptanmıştır (33).

Nöroendokrin mekanizmalar arasında leptin, inflamasyon, glikoz ve insülin düzeyleri ile ilişkili mekanizmalar sayılmaktadır (33). Leptin ve reseptörleri, stres tepkisinin düzenlenmesinde rol oynayan, anksiyete, depresyon gibi duygusal bozukluklarda yer alan hipotalamik hipofiz adrenal ekseninde yaygın olarak bulunmaktadır (41). Leptin, maternal dolaşımında ve plasentada inflamatuvar sitokinleri artırarak bağışıklık fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadır (33). Gebelikte inflamasyona maruz kalma; erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozuklukları ve şizofreni riskini artırabilmektedir (42, 43). Yapılan bir hayvan çalışmasında MYYD tüketimiyle dişi yavrularda proinflamatuvar sitokinlerin artmasına bağlı olarak sosyal bozukluklar ve kaygının, erkek yavrularda ise hiperaktivitenin arttığı gözlemlenmiştir (44).

Maternal inflamasyon serotonerjik, dopaminerjik ve hipotalamik-hipofiz-adrenal sistemlerinde değişikliğe neden olmaktadır (33). Nöral sistemler arasındaki serotonerjik sistem, duygu ve psikolojik bozuklukları düzenler ve inflamasyon sonucu serotonin üretimini baskılanarak bebeklerde anksiyete ve kaygıya neden olmaktadır (33). Dopaminerjik sistemdeki değişiklikler otizm spektrum bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozuklukları, şizofreni, anksiyete ve depresyonla ilişkili olarak psikopatoloji riskini artırmaktadır (33). Hipotalamik-hipofiz-adrenal hiperaktivitesi depresyon ve anksiyete bozukluklarıyla ilişkilidir (45). Yapılan bir hayvan çalışmasında yavrular laktasyon döneminde MYYD'ye maruz bırakıldığında, yavrularda gelişme geriliği gözlemlenmiş, depresif ve saldırgan davranışlar artmıştır (19). Maternal yüksek yağlı diyetle maruz kalan fetüs; glikozun, insülinin, yağ asitlerinin, trigliseritlerin ve inflamatuvar sitokin seviyelerinin yükseldiği fetal bir ortamda gelişmek durumunda kalmakta ve bu durum sinir sisteminde anomalilere yol açmaktadır (40).

1.2.1.5. Beyin Hasarı, Öğrenme ve Hafızaya Etkisi

Beyin hasarının, yenidoğan mortalitesi ve kronik nörogelişimsel bozuklukların başlıca nedeni olduğu bilinmektedir (20). Neredeyse tüm perinatal beyin hasarları ve azalmış reaktivitesi yenidoğan ensefalopatisi denilen bilinç bozukluğuna neden olmaktadır (46). Yenidoğan ensefalopatisi, genellikle hipoksik iskemiden kaynaklanmaktadır (46). Yapılan bir çalışmada, MYYD'nin, yenidoğan serebral hipoksik iskemik hasarının iyileşmesini bozduğu gözlemlenmiştir (5). Maternal yüksek yağlı diyetle beyin hasarının şiddeti arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, MYYD tüketen grubun, hem duysal hem de motor işlevlerde eksikliğin olduğu gözlemlenmiştir (20).

Yüksek yağlı diyetin Alzheimer hastalığı riski ve diğer bilişsel bozukluklarla da ilişkili olduğu belirtilmektedir (47). Yüksek yağlı diyet alımının, birçok biliş testinde performansın düşmesine neden olduğu görülmüştür (47). Altında yatan potansiyel mekanizmalarla ilgili, MYYD'nin hipokampal inflamasyonu ve plazma leptinini artırdığı, hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktörünü azalttığı bulunmuştur

(48). İnsülinin öğrenme ve hafızadaki rolüyle tutarlı olarak, yüksek yağlı diyetle ilişkili bilişsel bozukluk da bozulmuş periferik ve merkezi insülin sinyaliyle ilişkilidir (40). Maternal yüksek yağlı diyetle maruz kalmanın ve maruziyet süresinin, bilişsel ve metabolizmada kalıcı etkileri olabildiği belirtilmektedir (47, 49, 50).

1.2.1.6. Böbrek Sağlığı Üzerine Etkisi

İnsan böbrek gelişimi ilk trimesterde başlamaktadır (51). Gebelik ve/veya laktasyonda maternal diyetle yönelik düzensizliklerin, bebeklerde böbrek hastalığı riskinin artırdığı gösterilmiştir (52). Gelişmekte olan böbrek annenin yetersiz diyetinin etkilerine karşı hassastır. Gelişimi için önemli olan genlerin ve proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler, böbrek yapısı ve fizyolojisinin gelişimsel programlamasının temelini oluşturmaktadır (52). Maternal yüksek yağlı diyet tüketiminin böbrek fonksiyonuna etkisini araştıran bazı çalışmalar Tablo 2' de gösterilmiştir (53-56).

Tablo 2. MYYD Tüketiminin Böbrek Fonksiyonuna Etkisini Araştıran Bazı Çalışmalar ve Sonuçları

Kaynak	Kullanılan model	Sonuçlar
		Obezite
Glastras ve ark. (53)	Fare modeli	Glikoz toleransına olumsuz etki Böbrek fonksiyonuna olumsuz etki
Jackson ve ark. (54)	Siçan modeli	Glomerüler skleroz Azalmış böbrek fonksiyonu (artmış idrar albümin atımı)
Nguyen ve ark. (55)	Siçan modeli	Erkeklerde yüksek vücut ağırlığı ve yağ kütlesi Dişilerde artmış karaciğer ağırlığı
Prior ve ark. (56)	Tavşan modeli	Ortalama arter basıncında artış Kalp atım hızı artışı Renal sempatik sinir aktivitesi artışı

1.2.1.7. Akciğer Gelişimi Üzerine Etkisi

Literatürde obezitenin astımı tetikleyebileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (57, 58). Maternal obezite de bebekte astım gelişimine katkıda bulunabilmektedir (58). Gebelik öncesi obezitenin, yaşamın ilk yıllarında ve çocukluk astımında artan hırıltılı solunum riskiyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir (57). Gebelik öncesinde, gebelikte ve laktasyonda MYYD tüketen bebeklerde daha büyük akciğer hacmi olduğu görülmüştür (58). Bu da MYYD tüketen bebeklerde akciğer gelişiminin olumsuz etkilendiğini göstermektedir (58).

1.2.2. Yüksek Karbonhidratlı Diyetler ve Etkileri

Yapılan çalışmalarda yüksek karbonhidratlı diyetlerin karbonhidrattan gelen enerji yüzdesinin, kontrol diyetlerinkinden fazla olduğu ancak karbonhidrat yüzdesi açısından çalışmalar arası tutarlılık olmadığı görülmektedir (9, 39, 59). (Tablo 3).

1.2.2.1. Obezite ve Metabolik Sendrom Riski

Fruktoz ve sükrözden zengin diyetlerin, artmış dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon ve obeziteyle ilişkili olduğu bilinmektedir (60). Maternal yüksek karbonhidratlı diyet tüketimi maternal glikoz homeostazının bozulmasında önemli rol oynarak annede insülin direnci gelişmesine neden olabilmekte, bu da annede yüksek kan

glikoz seviyesiyle sonuçlanmakta ve gelişen fetüsün hiperglisemiye maruz kalmasına sebep olmaktadır (9, 33). Buna bağlı olarak insülin seviyeleri yükselmektedir ancak insülin plasentayı geçemediğinden, hiperglisemiye yanıt olarak fetüsün pankreasında da insülin salgılanmaktadır (33). İnsülin beyin gelişiminde büyüme faktörü olarak önemli rol oynar ve gebelikte hiperinsülinemiye maruz kalmak, fetüste kritik beyin gelişimini etkileyebilmektedir (33). Ek olarak hiperinsülinemi ve leptin seviyesindeki değişiklikler iştah mekanizmalarını etkileyerek obezitenin gelişmesine neden olabilmektedir (9). Çalışmalar, fetal dönemde besin alımının gereğinden fazla artmasının, bebeğin merkezi sinir sisteminde kalıcı değişikliklere neden olarak iştah dengesini değiştirdiğini ve doğum sonrasında bebekte hiperfajiye yol açtığını göstermektedir (61, 62). Maternal beslenme durumunda oluşan değişiklikler fetal endokrin sistemi etkilemekte, bu nedenle bebekte iştah mekanizmasını ve enerji dengesini bozmaktadır (9). Ayrıca hiperinsülinemi, vücudun kan basıncını sabit tutmaya yarayan barorefleks metabolizmasında bozukluğa neden olabilir ve hipertansiyona yol açabilmektedir (63). Yapılan çalışmalarda MYKD ile beslenmenin, bebeklerde obezite ve kardiyovasküler hastalık, insülin direnci ve T2DM gelişim riskini (64) ve hayvan yavrularının vücut ağırlıkları ile tokluk kan şekeri seviyelerini artırdığı görülmüştür (65).

Tablo 3. Yüksek Karbonhidratlı Diyetler İçin Bazı Çalışmaların Yağ Yüzdeleeri

Kaynak	Amacı	CHO	CHO Türü
Samuelsson ve ark. (9)	MYKD'nin yavrularda HT, obezite ve insülin direncine etkisi	%26	Sükröz
Mousavi ve ark. (39)	Maternal diyetin bebeklerin kemik sağlığına etkisi	530 g/kg	Mısır nişastası
Bukhari ve ark. (59)	MYKD'nin yavru immün sisteme etkisi	%60	Fruktoz

1.2.2.2. Lipid Metabolizması ve Karaciğer Üzerine Etkisi

Sükröz ve fruktoz tüketimiyle hepatik lipid bileşimi ilişkilidir (66). Sükröz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) içeren diyet ile beslenen hayvan yavrularındaki değişiklikleri inceleyen bir çalışmada gebelik ve/veya laktasyonda maternal sükröze veya YFMŞ içeren diyetlere maruz kalan yavrularda vücutta adi poz dokuda artış ve karaciğer lipid seviyelerinde değişiklik görülmüştür (66). Vücut yağ kütlesi, plazma FFA ve hepatik lipid kompozisyonuyla ilgili çeşitli etkiler belirlenmiş ve bunların ilgili iştah tipine ve maruz kalma dönemine bağlı olduğu gösterilmiştir (49). Laktasyon döneminde yüksek sükrözlu diyetle beslenen yavrulara kıyasla gebelikte yüksek sükrözlu diyetle beslenen yavrularda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonu ve HDL/LDL kolesterol oranının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (66). Gebelikte yüksek sükröz diyetiyle beslenenlerin yavrularında, kontrol grubuna kıyasla toplam hepatik MUFA içeriği artmıştır (66). Ayrıca, YFMŞ'dan yüksek diyetle sadece laktasyonda maruz kalan yavruların toplam hepatik lipid içeriği, gebelik süresince beslenen gruptan ve kontrol grubundan fazla olduğu bulunmuştur (66). Maternal yüksek karbonhidratlı diyet dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin (FFA) kronik olarak yükselmesini ektopik lipid depolamasını destekleyebilir ve insülin direnci gelişimiyle ilişkilidir (67). Plazma FFA özellikle gebelikte yüksek sükröze maruz kalan yavrularda artmıştır (66). Laktasyon döneminde YFMŞ'na/yüksek sükröze maruz kalma, gebelikte maruz kalmaya göre adi poz dokü

birikimine daha fazla etki etmektedir (66). Laktasyonda maternal yüksek sükrözlu diyet tüketiminin, sütte SFA içeriğini artırdığı bildirilmiştir. Bebekler anne sütünün artan lipid içeriği nedeniyle daha fazla enerji almaktadır (68).

1.2.2.3. Kemik Sağlığı Üzerine Etkisi

Adipoz doku kemik metabolizmasını etkileyen endokrin bir bezdir (69). Osteoblastlar ve adipositler yaygın birçok potansiyelli mezenkimal kök hücre progenitöründen türetilmektedir (69). Mezenkimal kök hücre farklılaşması adiposite daha fazla yönelirse adiposit oluşumundaki ilerleyici artışa ve osteoblast sayısında azalmaya katkıda bulunmaktadır (69). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada maternal yüksek yağlı/yüksek enerjili diyetin, yavrularda adipoz dokudaki artışa ve kemiklerde kırılmaya yol açtığı görülmüştür (39). Maternal izokalorik düşük yağlı yüksek karbonhidratlı (MDYYK) diyetin ve MYYDK diyetin yavrularda osteoblastik, osteoklastik ve adipojenik genlerin ekspresyonu üzerine etkileri araştırıldığı MDYYK diyet yavrularda MYYDK ile beslenenlerin yavrularına kıyasla osteogenezin belirleyicisi olan serum Osteoprotegerin (OPG)/RANK-L oranının arttığı gözlemlenmiştir (39).

1.2.2.4. Böbrek Sağlığı Üzerine Etkisi

Obezite, MetS, insülin direnci, hipertansiyon, değişmiş adipositokin seviyeleri ve glomerüler hiperfiltrasyon mekanizmaları kronik böbrek hastalığı gelişimini etkilemektedir (70). Fruktozdan zengin besinler, oksidatif stres, obezite ve MetS, sekonder endotelial disfonksiyon ve proinflamatuvar etkileri artırmasıyla birlikte artan ürik asit sentezi, hipertansiyon, kalsiyum bazlı nefrolitiazis, kronik böbrek hastalığı ve T2DM için risk faktörüdür (71, 72). Farelerde fruktoz, jejunal sodyum klorür emilimini artırmakta ve renal tübüler sodyum atılımını azaltmakta, böylece obeziteyle ilişkili hipertansiyonu desteklemektedir (73).

Adipositler, merkezi ve periferik dokularda çeşitli hücre sinyal yollarını aktive eden biyoaktif adipokin salgılamaktadır (38). Adiponektin; anti-inflamatuvar, anti-aterosklerotik ve insülin duyarlılaştırıcı özellikler gibi çeşitli biyolojik etkilere sahip olan adipoz doku tarafından salgılanan adipokinlerdendir (37, 70). Ayrıca, adiponektin glikoz, lipid ile enerji metabolizmasının homeostatik kontrolünde görev alarak obeziteyle ilgili metabolik düzensizliklere karşı korumaktadır (37, 70). Obezlerdeki hipoadiponektinemi, insülin direnci ve böbrek fonksiyon bozukluğuyla ilişkilidir (74).

Annenin aşırı beslenmesine maruz kalan yavrulardaki adiponektinin, böbrek hasarındaki rolünü araştırmak için yapılan bir hayvan çalışmasında, yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyet tüketenlerin yavrularında adiponektin düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır (70). Yüksek yağlı yüksek karbonhidratlı diyet tüketenlerin yavrularında, böbrekte ekspresyon ve ekstraselüler matriks birikimi ve yüksek glikoz seviyeleri, bozulmuş glikoz toleransı ve yüksek kan basıncı gözlemlenmiştir (70).

1.2.2.5. İmmün Sisteme Etkisi

Diyetin enerji oranı %60 fruktoz olacak şekilde ayarlanan yüksek karbonhidratlı diyet verilen bir hayvan çalışmasında, annenin yüksek fruktozlu beslenmesiyle yavrularda kronik inflamasyona işaret eden interlökin-1β (IL-1β)'nin önemli ölçüde yükseldiği gözlemlenmiştir (59). Maternal yüksek yağlı ve yüksek karbonhidratlı

aşırı beslenme sonucunda oluşan hiperglisemi anede bağışıklık aktivasyonuna neden olabilmektedir (75). Bu maternal bağışıklık aktivasyonu bebeklerde inflamatuvar sitokinlerin regülasyonunun artmasına yol açabilmektedir (75). Fetüsün kritik gelişim döneminde, maternal bağışıklık aktivasyonu ve gestasyonel diyabetin sonucunda inflamasyona maruz kalması, nöral devresinin gelişmesini bozabilmektedir (59).

2. Sonuç ve Öneriler

Gebelik ve laktasyon döneminde maternal diyetin sadece enerji içeriği değil, aynı zamanda makro ve mikro besin öğeleri dağılımı da önemlidir. Sağlıklı bir gebelik için diyetin yağdan, karbonhidrattan ve proteinden gelen oranına dikkat etmek gerekmektedir. Hem yüksek yağlı hem de yüksek karbonhidratlı diyetlerin fetal gelişim ve bebek sağlığı üzerine çeşitli olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu diyetlerin etkileriyle çeşitli gen ekspresyonlarında ortaya çıkan değişiklikler sonucunda obezite, MetS, T2DM, astım, kronik böbrek hastalığı, iskelet kası ve kemik hücre yıkımı gibi çeşitli bozukluklar gelişebilmektedir. Bu değişiklikler yetişkin dönemde ortaya çıkabilecek hastalıkların riskini artırmaktadır. Bu nedenle gebeliğin sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi ve bebeğin yetişkinlik döneminde sağlıklı bir hayat sürebilmesi için maternal diyetin yeterli ve dengeli olması gerekmektedir.

3. Alana Katkı

Bu derleme ile literatür incelemesi yapılarak annenin gebelik ve laktasyon dönemlerinde yüksek yağlı ve/veya yüksek karbonhidratlı diyet tüketiminin, fetal gelişim ve bebek sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri gösterilmiştir. Yeterli ve dengeli maternal diyet tüketimi ile yenidoğanların, bebeklikte ve yetişkinlikte karşılaşacağı hastalık riski en aza indirilebilir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: EA, ZG, **Tasarım:** EA, LPY, ZG, **Denetleme:** LPY, ZG, **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok, **Malzemeler:** Yok, **Veri Toplama ve/veya İşleme:** EA, **Analiz/Yorum:** EA, LPY, ZG, **Literatür Taraması:** EA, **Makale Yazımı:** EA, **Eleştirel İnceleme:** LPY, ZG.

Kaynaklar

1. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 Oct 21];60(6):506-19. Available from: <https://ogscience.org/journal/view.php?doi=10.5468/ogs.2017.60.6.506> DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.506
2. Borchers LR, Bruckert L, Travis KE, Dodson CK, Loe IM, Marchman VA, et al. Predicting text reading skills at age 8 years in children born preterm and at term. *Early Hum Dev* [Internet]. 2019 Jan [cited 2021 Oct 21];130:80-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402954/> DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.01.012
3. Perng W, Oken E. Programming Long-Term Health: Maternal and Fetal Nutrition and Diet Needs. *Early Nutrition and Long-Term Health* [Internet]. 2017. 375-411 p. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978008100168400015X> DOI: 10.1016/B978-0-08-100168-4.00015-X

4. Donnelly L, Campling G. Functions of the placenta. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2019 July [cited 2021 Oct 22];20(7):392-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472029919301146> DOI: 10.1016/j.mpaic.2019.04.004
5. Parlee SD, MacDougald OA. Maternal nutrition and risk of obesity in offspring: the Trojan horse of developmental plasticity. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Oct 23];1842(3):495-506. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443913002470> DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.07.007
6. Bookari K, Yeatman H., Williamson M. Falling short of dietary guidelines—What do Australian pregnant women really know? A cross sectional study. *Women and Birth* [Internet]. 2017 Feb. [cited 2022 Mar 12];30(1):9-17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187151921630049X> DOI: 10.1016/j.wombi.2016.05.010
7. Kocylowski R, Lewicka I, Grzesiak M, Gaj Z, Sobanska A, Poznaniak J, et al. Assessment of dietary intake and mineral status in pregnant women. *Archives of gynecology and obstetrics* [Internet]. 2018 Mar. [cited 2022 Mar 12];297(6):1433-1440. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5945726/> DOI: 10.1007/s00404-018-4744-2
8. Shin BC, Ghosh S, Dai Y, Byun SY, Calkins KL, Devaskar SU. Early life high-fat diet exposure maintains glucose tolerance and insulin sensitivity with a fatty liver and small brain size in the adult offspring. *Nutr Res* [Internet]. 2019 Sep [cited 2022 Mar 12];69:67-81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0271531719304129> DOI: 10.1016/j.nutres.2019.08.004
9. Samuelsson AM, Matthews PA, Jansen E, Taylor PD, Poston L. Sucrose feeding in mouse pregnancy leads to hypertension, and sex-linked obesity and insulin resistance in female offspring. *Front Physiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Oct 25];4:14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575022/> DOI: 10.3389/fphys.2013.00014
10. Chin EH, Schmidt KL, Martel KM, Wong CK, Hamden JE, Gibson WT, et al. A maternal high-fat, high-sucrose diet has sex-specific effects on fetal glucocorticoids with little consequence for offspring metabolism and voluntary locomotor activity in mice. *PLoS One* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 Mar 12];12(3):e0174030. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28301585/> DOI: 10.1371/journal.pone.0174030
11. Pennington KA, van der Walt N, Pollock KE, Talton OO, Schulz LC. Effects of acute exposure to a high-fat, high-sucrose diet on gestational glucose tolerance and subsequent maternal health in mice. *Biol Reprod* [Internet]. 2017 Feb [cited 2022 Mar 12];96(2):435-445. Available from: <https://academic.oup.com/biolreprod/article/96/2/435/2948762?login=false> DOI: 10.1095/biolreprod.116.144543
12. Jahan-Mihan A, Rodriguez J, Christie C, Sadeghi M, Zerbe T. The Role of Maternal Dietary Proteins in Development of Metabolic Syndrome in Offspring. *Nutrients* [Internet]. 2015 Nov [cited 2021 Oct 25];7(11):9185-217. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663588/> DOI: 10.3390/nu7115460
13. Marciniak A, Patro-Malysza J, Kimber-Trojan Z, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczynska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* [Internet]. 2017 Apr [cited 2022 Mar 12];56(2):133-138. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917300025> DOI: 10.1016/j.tjog.2017.01.001
14. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Crouse MS, Dahlen CR, Ward AK. Developmental Programming of Fetal Growth and Development. *The Veterinary clinics of North America Food animal practice* [Internet]. 2019 Jul [cited 2022 Mar 12];35(2):229-247. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749072019300064> DOI: 10.1016/j.cvfa.2019.02.006
15. Blaauw B, Schiaffino S, Reggiani C. Mechanisms Modulating Skeletal Muscle Phenotype. *Compr Physiol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 Nov 12];3(4):1645-87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c130009> DOI: 10.1002/cphy.c130009
16. Du M, Zhao JX, Yan X, Huang Y, Nicodemus LV, Yue W, et al. Fetal muscle development, mesenchymal multipotent cell differentiation, and associated signaling pathways. *Journal of animal science* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Mar 12];89(2):583-590. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4100697/> DOI: 10.2527/jas.2010-3386.
17. Yang QY, Liang JF, Rogers CJ, Zhao JX, Zhu MJ, Du M. Maternal obesity induces epigenetic modifications to facilitate Zfp423 expression and enhance adipogenic differentiation in fetal mice. *Diabetes* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Mar 12];62(11):3727-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806589/> DOI: 10.2337/db13-0433.
18. Borengasser SJ, Zhong Y, Kang P, Lindsey F, Ronis MJ, Badger TM, et al. Maternal obesity enhances white adipose tissue differentiation and alters genome-scale DNA methylation in male rat offspring. *Endocrinology* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Mar 12];154(11):4113-4125. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3800750/> DOI: 10.1210/en.2012-2255
19. Giriko CA, Andreoli CA, Mennitti LV, Hosoume LF, Souto Tdos S, Silva AV, et al. Delayed physical and neurobehavioral development and increased aggressive and depression-like behaviors in the rat offspring of dams fed a high-fat diet. *Int J Dev Neurosci* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Oct 25];31(8):731-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0736574813001196> DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2013.09.001
20. Barks JD, Liu Y, Shangguan Y, Djuric Z, Ren J, Silverstein FS. Maternal high-fat diet influences outcomes after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rodents. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Oct 27];37(1):307-18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363747/> DOI: 10.1177/0271678X15624934
21. Huang Y, Ye T, Liu C, Fang F, Chen Y, Dong Y. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation affects hepatic lipid metabolism in early life of offspring rat. *J Biosci* [Internet]. 2017 Jun [cited 2021 Oct 27];42(2):311-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569254/> DOI: 10.1007/s12038-017-9675-8
22. Wankhade UD, Zhong Y, Kang P, Alfaro M, Chintapalli SV, Thakali KM, et al. Enhanced offspring predisposition to steatohepatitis with maternal high-fat diet is associated with epigenetic and microbiome alterations. *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr [cited 2021 Oct 29];12(4):e0175675. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5393586/> DOI: 10.1371/journal.pone.0175675
23. Yan X, Zhu MJ, Dodson MV, Du M. Developmental programming of fetal skeletal muscle and adipose tissue development. *J Genomics* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Oct 29];1:29-38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4091428/> DOI: 10.7150/jgen.3930
24. Vuguin PM, Hartil K, Kruse M, Kaur H, Lin CL, Fiallo A, et al. Shared effects of genetic and intrauterine and perinatal environment on the development of metabolic syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2013 May [cited 2021 Oct 29];8(5):e63021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656882/> DOI: 10.1371/journal.pone.0063021
25. Williams L, Seki Y, Vuguin PM, Charron MJ. Animal models of in utero exposure to a high fat diet: a review. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Nov 3];1842(3):507-19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443913002469> DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.07.006
26. Reynolds CM, Vickers MH, Harrison CJ, Segovia SA, Gray C. High fat and/or high salt intake during pregnancy alters maternal meta-inflammation and offspring growth and metabolic profiles. *Physiol Rep* [Internet]. 2014 Aug [cited 2021 Nov 3];2(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4246600/> DOI: 10.14814/phy2.12110.
27. Song YP, Chen YH, Gao L, Wang P, Wang XL, Luo B, et al. Differential effects of high-fat diets before pregnancy and/or during pregnancy on fetal growth development. *Life Sci* [Internet]. 2018 Nov;212:241-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30300654/> DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.008

28. Xu H, Fu Q, Zhou Y, Xue C, Olson P, Lynch EC, et al. A long-term maternal diet intervention is necessary to avoid the obesogenic effect of maternal high-fat diet in the offspring. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 Nov 5];62:210-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316166/> DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.008
29. Treesukosol Y, Sun B, Moghadam AA, Liang NC, Tamashiro KL, Moran TH. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation reduces the appetitive behavioral component in female offspring tested in a brief-access taste procedure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2021 Nov 5];306(7):R499-509. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962619/> DOI: 10.1152/ajpregu.00419.2013
30. Sun B, Purcell RH, Terrillion CE, Yan J, Moran TH, Tamashiro KL. Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity. *Diabetes* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Nov 5];61(11):2833-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478561/> DOI: 10.2337/db11-0957
31. Ashino NG, Saito KN, Souza FD, Nakutz FS, Roman EA, Velloso LA, et al. Maternal high-fat feeding through pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Nov 8];23(4):341-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286311000404?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.011
32. Chechi K, Herzberg GR, Cheema SK. Maternal dietary fat intake during gestation and lactation alters tissue fatty acid composition in the adult offspring of C57Bl/6 mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Nov 8];83(2):97-104. Available from: [https://www.plefa.com/article/S0952-3278\(10\)00110-9/fulltext](https://www.plefa.com/article/S0952-3278(10)00110-9/fulltext) DOI: 10.1016/j.plefa.2010.06.001
33. Sullivan EL, Riper KM, Lockard R, Valleau JC. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav* [Internet]. 2016 Nov [cited 2021 Nov 10];76:153-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619177/> DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.008
34. Partridge CG, Fawcett GL, Wang B, Semenkovich CF, Cheverud JM. The effect of dietary fat intake on hepatic gene expression in LG/J AND SM/J mice. *BMC genomics* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Mar 12];15:99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028868/> DOI: 10.1186/1471-2164-15-99
35. Saengnipanthkul S, Noh HL, Friedline RH, Suk S, Choi S, Acosta NK, et al. Maternal exposure to high-fat diet during pregnancy and lactation predisposes normal weight offspring mice to develop hepatic inflammation and insulin resistance. *Physiol Rep* [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 Mar 12];9(6):e14811. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7995551/> DOI: 10.14814/phy2.14811.
36. Pantaleao LC, Teodoro GFR, Torres-Leal FL, Vianna D, de Paula TD, de Matos-Neto EM, et al. Maternal postnatal high-fat diet, rather than gestational diet, affects morphology and mTOR pathway in skeletal muscle of weaning rat. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Nov 12];24(7):1340-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286312002860?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.10.009
37. Ahabab S., Yenigün M., Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış. *Haseki Tıp Bülteni* [Internet]. 2011 Sep [cited 2021 Nov 12];49(3):96. Available from: <https://go.gale.com/ps/i.o?id=GALE%7CA348587980&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=13020072&p=AO NE&sw=w&userGroupName=anon%7E65d39b4c>
38. Idelevich A, Sato K, Baron R. What Are the Effects of Leptin on Bone and Where Are They Exerted? *J Bone Miner Res* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Nov 13];28(1):18-21. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.1812> DOI: 10.1002/jbmr.1812
39. Mousavi SN, Koohdani F, Shidfar F, Eslamuinejad MB. Comparison of maternal isocaloric high carbohydrate and high fat diets on osteogenic and adipogenic genes expression in adolescent mice offspring. *Nutr Metab* [Internet]. 2016 Oct [cited 2021 Nov 13];13:69. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069891/> DOI: 10.1186/s12986-016-0130-x
40. Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenat Diagn* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Nov 13];37(1):95-110. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572633/> DOI: 10.1002/pd.4932
41. Roubos EW, Dahmen M, Kozicz T, Xu L. Leptin and the hypothalamo-pituitary- adrenal stress axis. *Gen Comp Endocrinol* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Nov 13];177(1):28-36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016648012000342?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.ygcen.2012.01.009
42. Angelidou A, Asadi S, Alysandratos KD, Karagkouni A, Kourembanas S, Theoharides TC. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-review and proposal. *BMC Pediatr* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Nov 13];12:89. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-12-89> DOI: 10.1186/1471-2431-12-89
43. Donev R, Thome J. Inflammation: good or bad for ADHD?. *Atten Defic Hyperact Disord* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Nov 14];2(4):257-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21432611/> DOI: 10.1007/s12402-010-0038-7
44. Kang SS, Kurti A, Fair DA, Fryer JD. Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2014 Sep [cited 2021 Nov 14];11:156. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212412/> DOI: 10.1186/s12974-014-0156-9
45. Lanham SA, Roberts C, Hollingworth T, Sreekumar R, Elahi MM, Cagampang FR, et al. Maternal high-fat diet: effects on offspring bone structure. *Osteoporos Int* [Internet]. 2010 Oct [cited 2021 Nov 14];21(10):1703-14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00198-009-1118-4> DOI: 10.1007/s00198-009-1118-4
46. Hagberg H, David Edwards A, Groenendaal F. Perinatal brain damage: The term infant. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2016 Aug [cited 2021 Nov 14];92(Pt A):102-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915441/> DOI: 10.1016/j.nbd.2015.09.011
47. Cordner ZA, Tamashiro KL. Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiol Behav* [Internet]. 2015 Dec [cited 2021 Nov 15];152(Pt B):363-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5729745/> DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.06.008
48. Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Nov 15];123:236-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23085399/> DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.07.014
49. Alzoubi KH, Khabour OF, Salah HA, Hasan Z. Vitamin E prevents high-fat high- carbohydrates diet-induced memory impairment: the role of oxidative stress. *Physiol Behav* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Nov 16];119:72-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938413001972?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.06.011
50. Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, Knight AG, Keller JN, Ingram DK, et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Nov 18];219(1-2):25-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823983/> DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.010
51. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017 Apr [cited 2021 Nov 18];22(2):58-66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387761/> DOI: 10.1016/j.siny.2017.01.001
52. Wood-Bradley RJ, Barrand S, Giot A, Armitage JA. Understanding the role of maternal diet on kidney development; an opportunity to improve cardiovascular and renal health for future generations. *Nutrients* [Internet]. 2015 Mar [cited 2021 Nov 19];7(3):1881-905. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/3/1881> DOI: 10.3390/nu7031881

- 53.** Glastras SJ, Chen H, Tsang M, Teh R, McGrath RT, Zaky A, et al. The renal consequences of maternal obesity in offspring are overwhelmed by postnatal high fat diet. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb [cited 2021 Nov 19];12(2):e0172644. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0172644> DOI: 10.1371/journal.pone.0172644
- 54.** Jackson CM, Alexander BT, Roach L, Haggerty D, Marbury DC, Hutchens ZM, et al. Exposure to maternal overnutrition and a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Nov 20];302(6):F774-83. Available from: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00491.2011?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org DOI: 10.1152/ajprenal.00491.2011
- 55.** Nguyen LT, Chen H, Pollock C, Saad S. SIRT1 reduction is associated with sex-specific dysregulation of renal lipid metabolism and stress responses in offspring by maternal high-fat diet. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Aug [cited 2021 Nov 20];7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-08694-4> DOI: 10.1038/s41598-017-08694-4
- 56.** Prior LJ, Davern PJ, Burke SL, Lim K, Armitage JA, Head GA. Exposure to a high-fat diet during development alters leptin and ghrelin sensitivity and elevates renal sympathetic nerve activity and arterial pressure in rabbits. *Hypertension* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 Nov 20];63(2):338-45. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02498?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02498
- 57.** Rusconi F, Popovic M. Maternal obesity and childhood wheezing and asthma. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 Nov 20];22:66-71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526054216300835?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.prrv.2016.08.009
- 58.** Smoothy J, Larcombe AN, Chivers EK, Matthews VB, Gorman S. Maternal high fat diet compromises survival and modulates lung development of offspring, and impairs lung function of dams (female mice). *Respir Res* [Internet]. 2019 Jan [cited 2021 Nov 20];20(1):21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354360/> DOI: 10.1186/s12931-019-0976-3
- 59.** Bukhari SHF, Clark OE, Williamson LL. Maternal high fructose diet and neonatal immune challenge alter offspring anxiety-like behavior and inflammation across the lifespan. *Life Sci* [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 Nov 22];197:114-21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320518300547?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.lfs.2018.02.010
- 60.** Arnold SE, Lucki I, Brookshire BR, Carlson GC, Browne CA, Kazi H, et al. High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2014 Jul [cited 2021 Nov 22];67:79-87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083060/> DOI: 10.1016/j.nbd.2014.03.011
- 61.** Brion MJ, Ness AR, Rogers I, Emmett P, Cribb V, Davey Smith G, et al. Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Mar 12];91(3):748-56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822901/> DOI: 10.3945/ajcn.2009.28623
- 62.** Kirk SL, Samuelsson AM, Argenton M, Dhonye H, Kalamatianos T, Poston L, et al. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS One* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Mar 12];4(6):e5870. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0005870> DOI: 10.1371/journal.pone.0005870
- 63.** Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Meiner V, Sagy Y, Avgil-Tsadok M, et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Nov 22];125(11):1381-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3332052/> DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070060
- 64.** Zhang ZY, Zeng JJ, Kjaergaard M, Guan N, Raun K, Nilsson C, et al. Effects of a maternal diet supplemented with chocolate and fructose beverage during gestation and lactation on rat dams and their offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Mar 12];38(9):613-622. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1681.2011.05568.x> DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05568.x
- 65.** Ozkan H, Topsakal S, Ozmen O. Investigation of the diabetic effects of maternal high-glucose diet on rats. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* [Internet]. 2019 Feb [cited 2022 Mar 12];110:609-617. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218373220?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.011
- 66.** Toop CR, Muhlhauser BS, O'Dea K, Gentili S. Impact of perinatal exposure to sucrose or high fructose corn syrup (HFCS-55) on adiposity and hepatic lipid composition in rat offspring. *J Physiol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Nov 22];595(13):4379-98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491864/> DOI: 10.1113/JP274066
- 67.** Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2012 Sep-Oct [cited 2021 Nov 24];57(2-4):91-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1537189112000936?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.vph.2012.05.003
- 68.** Chicco A, Creus A, Illesca P, Hein GJ, Rodriguez S, Fortino A. Effects of post-suckling n-3 polyunsaturated fatty acids: prevention of dyslipidemia and liver steatosis induced in rats by a sucrose-rich diet during pre- and post-natal life. *Food Funct* [Internet]. 2016 Jan [cited 2021 Nov 24];7(1):445-54. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/FO/C5FO00705D> DOI: 10.1039/c5fo00705d
- 69.** Hu LF, Yin C, Zhao F, Ali A, Ma JH, Qian AR. Mesenchymal Stem Cells: Cell Fate Decision to Osteoblast or Adipocyte and Application in Osteoporosis Treatment. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2018 Jan [cited 2021 Nov 24];19(2):360. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/360> DOI: 10.3390/ijms19020360
- 70.** Yamada-Obara N, Yamagishi S, Taguchi K, Kaida Y, Yokoro M, Nakayama Y, et al. Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2021 Nov 25];20(6):853-61. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10157-016-1265-9> DOI: 10.1007/s10157-016-1265-9
- 71.** Jalal DJ, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased Fructose Associates with Elevated Blood Pressure. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 Nov 25];21(9):1543-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3013529/> DOI: 10.1681/ASN.2009111111
- 72.** Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T. The Effect of Fructose on Renal Biology and Disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Nov 27];21(12):2036-9. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/21/12/2036.long> DOI: 10.1681/ASN.2010050506
- 73.** Lakkis JI, Weir MR. Obesity and Kidney Disease. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018 Jul-Aug [cited 2021 Nov 27];61(2):157-67. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062018301282> DOI: 10.1016/j.pcad.2018.07.005
- 74.** Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw DH. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Nov 27];305(12):F1629-F36. Available from: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00263.2013?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org DOI: 10.1152/ajprenal.00263.2013
- 75.** Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet* [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Nov 27];2:27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22303323/> DOI: 10.3389/fgene.2011.00027