




BULAŞICI OLMAYAN KRONİK HASTALIKLARDA FETAL PROGRAMLAMA**Gülben KARAKUŞ¹, Teslime Özge ŞAHİN¹, Duygu AĞAGÜNDÜZ¹**¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

 0000-0002-0301-7911
 0000-0002-7289-5187
 0000-0003-0010-0012

ÖZ

İnsan vücudunda bir veya birden çok sistemin geri dönüşümsüz fonksiyon kaybı sonucunda ortaya çıkan ve yaşam boyu tedavi gerektiren kronik hastalıkların prevalansı dünyada giderek artmaktadır. Bu hastalıklardan etkilenen canlılardan biri de intrauterin ortamda gelişimini sürdüren fetüstür. Fetüsün deoksiribonükleik asit diziliminin fetal dönemde maruz kalınan maternal faktörlere ve çeşitli çevresel stresörlere bağlı olarak yeniden programlandığı belirtilmektedir. Fetal programlama hipotezine göre fetüsün maruz kaldığı stresler, yetişkinlik dönemindeki kronik hastalıkların temelini oluşturmaktadır. Bu derlemede dünyada yaygın görülen bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların fetal programlaması ve programlamayı etkileyen bazı faktörler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fetal Programlama, Bulaşıcı Olmayan Kronik Hastalıklar, Genetik Modifikasyonlar, Beslenme

FETAL PROGRAMMING IN NON-COMMUNICABLE CHRONIC DISEASES**ABSTRACT**

The prevalence of chronic diseases that occur as a result of irreversible loss of function of one or more systems in the human body and require lifelong treatment is increasing in the world. One of the organisms affected by these diseases is the fetus, which continues its development in the intrauterine environment. It is reported that the deoxyribonucleic acid sequence of the fetus is reprogrammed depending on the maternal factors exposed during the fetal period and various environmental stressors. According to the fetal programming hypothesis, the stresses which the fetus exposed are the basis of chronic diseases in adulthood. In the present review, fetal programming of chronic non-communicable diseases that are common in the world and some factors affecting programming were discussed.

Keywords: Fetal Programming, Non-Communicable Chronic Diseases, Genetic Modifications, Nutrition

İletişim/Correspondence

Duygu AĞAGÜNDÜZ

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ankara, Türkiye**E-posta:** duygu_turkozu@ymail.com**Geliş tarihi/Received:** 03.07.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 05.09.2022**DOI:** 10.52881/gsbdergi.1139953

GİRİŞ

Yunancadaki “khoronos” sözcüğünden gelen kronik kelimesi, zaman anlamına gelmektedir (1). Kronik hastalıklar bir ya da birden çok organda meydana gelen geri dönüşsüz yapı ve fonksiyon bozukluklarıdır ve sürekli olarak tedavi, bakım ve izlem gerektirmektedir (2). Bu hastalıklar enfeksiyon ajanından kaynaklanmayan, çevresel etkenler, yaşam tarzı ve genetik yatkınlıktan kaynaklanan, bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) olarak da tanımlanabilmektedir (1).

Teknolojinin ve bilimin gelişmesine paralel olarak tanı ve tedavi yöntemlerinin de gelişmesi, ülkelerdeki koruyucu sağlık hizmetlerinin öneminin artmasına yol açmıştır (2). Bu durum yaşam süresinin uzamasına ve bulaşıcı olan hastalıkların kontrol altına alınmasına katkı sağlarken; gelişen teknolojiye bağlı azalan fiziksel aktivite, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, hızlı kentleşmeden kaynaklanan stresörlere bağlı olarak dünyada kronik hastalıkların sıklıklarında artışa neden olmaktadır (2).

Sağlıklı beslenme; kronik hastalık riskinin azaltılması, sağlığın korunması ve geliştirilmesi için uygulanan beslenme biçimidir (3). Gebelik döneminde sağlıklı beslenme ise ayrı bir öneme sahiptir, çünkü annenin aldığı besinler fetüs için tek besin kaynağı olup fetal dönemdeki büyüme ve gelişmenin önemli bir belirleyicisidir (4). İntrauterin dönemdeki beslenme davranışının, bu dönemde sistemlerin fonksiyonundaki gelişmeyi ve organların yapısını etkilemesine fetal programlama adı verilmektedir. “Fetal orijin” olarak adlandırılan bu hipoteze göre intrauterin hayattaki beslenme ve endokrin sistemdeki değişiklikler yapısal, psikolojik ve

metabolik olarak kalıcı etkilere neden olabilmektedir. Özellikle pankreas, karaciğer, böbrek, kalp gibi bir çok hayati organın fonksiyonunu değiştirerek erişkin dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler, metabolik ve endokrin hastalıkların temelini oluşturmaktadır (4, 5).

Fetal orijin hipotezine göre gebelik süresince fetüse sağlanan intrauterin ortam çok önemlidir. Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde maternal beslenme şekli ve düzeyi plasantanın niteliğini etkilemektedir. Eğer anne yeterli beslenirse plasantanın niteliği de artmakta böylece fetüse giden besin miktarı da artmaktadır (6). Anne bu dönemde yeterli ağırlık artışı sağlamazsa fetüs düşük doğum ağırlığı ile doğabilmekte ve bu durum ilerleyen yaşlarda göbek çevresinde yağlanmaya ve obeziteye yol açabilmektedir. İlk trimesterde yetersiz beslenme ve hipoksi durumu hücre çoğalmasını yavaşlatır. Bu yavaşlama doğrudan ya da büyüme ve insülin hormonu konsantrasyonlarında değişime yol açarak gerçekleşebilmektedir. (7). Literatürde yer alan bu bilgiler ışığında besin öğelerinin doğum öncesi ve doğum sonrasında epigenetik süreçleri ve fetal programlamayı düzenleyebileceği; maternal diyetin de çocukların genomu üzerinde tüm yaşantısını etkileyebilecek bir etkiye sahip olabileceği ve yetişkin dönemde hastalık gelişim riskini etkileyebileceği öngörülmüştür (5).

Bu derlemede epigenetik süreçlerin, besin öğelerinin ve maternal diyetin fetal programlamaya etkisi ele alınmıştır.

FETAL PROGRAMLAMA

Toplumun temel hastalık yükünü oluşturan karmaşık, yaygın, yaşa bağlı hastalıkların birçoğunun kökeni embriyonik, fetal ve erken doğum sonrası yaşamdaki gelişim

süreçlerine bağlıdır. İnsan vücudunun, karmaşık bir bozukluk geliştirme olasılığı, kümülatif risk maruziyetlerinin (örneğin aşırı enerji alımı, enfeksiyon, stresli yaşam olayları) ve bu maruziyetlere duyarlılığın ortak bir işlevidir (8).

Embriyo/fetüs intrauterin dönemde çevresinden aldığı tepkiye karşılık vererek ona göre hareket etmektedir. Bu da hücrelerde, dokularda ve organ sistemlerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler sonraki gelişim süreçleri ve çevresel etkileşimden bağımsız olarak bireyin ömrü boyunca sağlık durumunu ve hastalıklara yatkınlığını etkileyebilmektedir. Barker ve arkadaşları (1993) gebeliğin farklı aşamalarında annenin yetersiz beslenmesini, anormal fetal büyüme ile ilişkilendirmiştir. Fetüsün bu koşullara adaptasyonunun hayatta kalmayı olumlu etkilediği, ancak fizyolojisini, yapısını ve metabolizmasını kalıcı olarak değiştirebileceği öne sürülmüştür. Bu kalıcı değişiklikler, yetişkinlik döneminde metabolik anormalliklere, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi hastalıklarına yol açabilmektedir (8, 9).

Fetal programlama sürecinde fetüs intrauterin ortamı algılamakta ve bu algıya yanıt oluşturmaktadır. Fetal programlama gelişim süreçleri ve çevreyle etkileşim yoluyla yapısal ve işlevsel değişiklikler üreterek fetüsün gelecekteki sağlık ve hastalık duyarlılığı için uzun vadeli, kritik sonuçlar verebilir (10).

FETAL PROGRAMLAMA MODELLERİ

Kümülatif Stres ve Eşleşme/Yanlı Eşleşme Modelleri

Kümülatif stres modeli, gelişimsel dönemde maruz kalınan kümülatif stresin beyin yapısında ve işlevinde bozulmaya neden olarak, ilerleyen dönemde öğrenme ve davranış bozukluklarının, kronik strese bağlı fiziksel ve zihinsel hastalıkların temelini oluşturduğunu öne sürer (11). Stres etkeni olarak algılanabilecek ve bir tepki ortaya çıkaracak çok çeşitli koşullar ve durumlar vardır. Örneğin; gebelik döneminde meyan kökü tüketildiğinde fetüs normalden daha fazla kortizole maruz kalmaktadır. Meyan kökünün ana bileşeni olan “glisirhizin” fetüsü maternal kortizolden koruyan plental enzimin aktivitesini engellemektedir. Bu nedende gebelikte yüksek miktarda meyan kökü tüketimi fetüsü normalden daha yüksek maternal kortizole maruz bırakmakta ve ilerleyen yaşlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde değişiklikler görülmesine neden olmaktadır (12).

Eşleşme/yanlı eşleşme hipotezi intrauterin dönemde stres faktörlerine maruz kalmanın canlıyı ilerleyen dönemlerde karşılaşacağı benzer durumlara hazırlayabileceği ve buna bağlı olarak bir yanıt üretebileceğini ileri sürmektedir (13). Fetal gelişim ve bebeklik döneminde, çevrenin önemli özellikleri, annenin mevcut ve geçmiş deneyimlerini yansıtan besinler, metabolitler, hormonlar, büyüme faktörleri ve bağışıklık faktörleri şeklinde plasenta ve emzirme yoluyla çocuğa iletilir. Örneğin, fetal dönemde yüksek düzeyde stres hormonuna maruz kalma, doğum sonrası ortamın da stres düzeyi hakkında olasılıklı bilgiler sağlar (14).

FETAL PROGRAMLAMADA EPİGENETİK DÜZENLEMELER

Epigenetik, canlının deoksiribonükleik asit (DNA) dizisini değiştirmeden gen aktivitesini düzenleyen, genom üzerinde ve çevresinde meydana gelen moleküler süreçlerin incelenmesidir (14). Epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kodlamayan ribonükleik asit (RNA), kromatin yeniden modelleme ve genomik baskılanma yer almaktadır; fakat özellikle iki süreç üzerinde durulmaktadır: DNA'nın sitozin-guanozin (CpG) çiftlerinde sitozinlerde metilasyonu ve DNA'nın etrafına sarıldığı proteinler olan histonların çeşitli modifikasyonları (metilasyon, asetilasyon vb.) (5, 15).

İnsan genomunda var olan genlerin belirli zamanlarda ve hücrelerde kontrol edilmesi gerekmektedir. Hücreler bu genlerin kontrolünü sağlayabilmek için nükleozom yapılarını kullanırlar. Nükleozomlar, hücre DNA'ları tarafından globüler histon protein oktomerleri etrafına sarılarak oluşturulan yapılardır. Bu nükleozomlar daha sonra kromatin olarak düzenlenirler (15). Kromatin yapısındaki değişiklikler gen ifadesinin kontrolünde kullanılmaktadır. Kromatin yapı sıkılaştığında genler inaktif hale geçerken gevşeyerek açıldığında genler aktif hale gelir. Kromatindeki bu dinamik durum DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu ile sağlanır. Bu işlemlerde görevli enzimler arasında DNA metiltransferazlar (DNMT), histon asetilazlar, histon metiltransferaz, histon deasetilazlar (HDAC) ve metil bağlayan bölge protein sayılabilir (15, 16).

DNA Metilasyonu ve Histon Modifikasyonu

Hidrojen atomunun (H), bir metil grubu ile (CH₃) yer değiştirmesine metilasyon denir. Gen ekspresyonu ile protein ve DNA metabolizması regülasyonunda elzem bir süreç olan DNA metilasyonu, transkripsiyon, kromatin yapının düzenlenmesi, embriyonik gelişim, X kromozomu inaktivasyonu, genomik imprinting (genomik damgalama) ve kromozom kararlılığının sağlanması gibi birçok hücresel aşamada rol oynayan bir epigenetik mekanizmadır (17, 18).

Maternal beslenmenin fetal gen ekspresyonunda değişikliklere yol açması epigenetik beslenme değişiklikleri olarak adlandırılmakta ve bu değişiklikler DNA metilasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Kromatin yeniden şekillenmesini ve DNA metilasyonunu etkileyen diyetlere uzun süre maruz kalmak, genomda kalıcı epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir. Metilasyonun azalması, intrauterin büyümenin yavaşlamasına neden olabilmektedir. Maternal besin kısıtlamaları ve aşırı enerji alımı da metabolik hastalıkların epigenetik programlaması ile yakından ilişkilidir (19).

Folik asit, B₁₂ ve B₆ vitaminlerinin ve metiyoninin yetersiz alımı sonucunda DNA metilasyonunda farklılıklar oluşabilir. Bu besin öğelerinin diyetle yetersiz alımı hipometilasyona neden olarak gen ifadesi bozukluğuna ve buna bağlı olarak kromozomal düzensizliklere yol açabilmektedir (16, 19, 20). Folat döngüsüyle oluşan metil grupları DNA metiltransferaz enziminin aktivitesini etkilediği için metilasyonda kritik rol oynamaktadır (21). Folik asit, B₁₂ ve B₆ vitaminleri, homosisteinin metiyonine

dönüşümünde koenzim olarak yer almaktadır (20, 22). Bu öğelerin diyetle yetersiz alımı sonucunda homosistein metabolizmasının bozulmasına yol açarak DNA metilasyonunda değişikliklere neden olabilmektedir (23).

Histon modifikasyonları; hücredeki kromatin yapısını, erişilebilirliğini ve transkripsiyon faaliyetini düzenlemektedir (5, 16). Kromatin yapısının ve işlevinin etkilenmesi lokalize genlerin ekspresyonunun düzenlenmesini sağlar. Histon modifiye edici enzimler olan histon metiltransferazlar ve histon asetiltransferazlar histon kuyruklarında epigenetik işaretler eklerler veya çıkarırlar/silerler. Histonlar üzerinde enzimlerin yaptığı bu farklılıklar kromatinin sıkı veya gevşek olmasını etkileyerek gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynar. Maternal diyetin glisemik yükü, yağ içeriği ve örüntüsü gibi çeşitli faktörler fetüsün histon modifikasyonlarında değişikliğe neden olarak kronik hastalık gelişimini tetikleyebilmektedir (5, 16).

BULAŞICI OLMAYAN KRONİK HASTALIKLARDA FETAL PROGRAMLAMA

Bulaşıcı olmayan hastalıklar, bir enfeksiyon kaynaklı olmayan, bulaşıcı özelliği bulunmayan, çoğu kez uzun süreli, yavaş gelişen ve kronik bir dizi hastalığı ifade eder (24). Genetik faktörler, enerji yoğunluğu yüksek besinlerin maliyetinin düşük olmasından dolayı küresel anlamda tüketimlerinde meydana gelen artış, fiziksel aktivite yetersizliği, sigara ve alkol kullanımı, depresyon ve stres gibi psikososyal faktörler kronik hastalıkların gelişmesinde rol alan risk faktörleri arasındadır (25, 26). Gebelikte bu risk faktörlerinin bulunması fetüsün bu

faktörlerden etkilenmesine sebep olarak ortama uyum sağlamak adına adaptasyona uğrar ve fetal programlamanın gerçekleşmesine sebep olur (5).

Obezite ve Fetal Programlama

Obezite, sıklıkla besinlerden alınan enerjinin harcanan enerjiden daha fazla olmasından kaynaklı, vücut yağ kütesinin yağsız vücut kütesine oranının artmasıyla ilişkili bir metabolik ve hormonal bir hastalıktır (27).

Günümüzde yüksek enerji yoğunluğuna sahip besinlere kolay erişim ve fiziksel aktivite düzeyinin azalması gibi yaşam tarzı ile ilişkili faktörler obezitenin artan prevalansında önemli bir paya sahiptir. Bu çevresel faktörlerin obezite etiolojisinde %60-70 oranında etkili olduğu belirtilirken, %30-40 gibi önemli bir oran da genetik faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Bazı popülasyonlar genetik olarak obezite gelişimine yatkındır fakat bu genetik yatkınlık yüksek yağlı diyet tüketimi veya yetersiz fiziksel aktivite vb. olumsuz çevre koşullarından etkilenmedikçe ortaya çıkmayabilir (28).

Obezite monogenik form ve poligenik form olmak üzere yaygın olarak bilinen iki gruba ayrılmaktadır (27). Poligenik obezite genellikle birden fazla gende meydana gelen mutasyonların, çevresel faktörlerle etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Monogenik obezite ise leptin ve melanokortinin enerji dengesini düzenleyici yollarında rol oynayan genlerin bir tanesinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda ve genellikle çocukluk çağında kendini göstermektedir (27).

Monogenik obezite genellikle hipotalamik leptin-melanokortin, enerji dengesini kodlayan leptin reseptörü (LEPR), leptin

sistemi (LEP), proopiomelanokortin (POMC), melanokortin 4 reseptörü (MC4R), prohormon konvertaz 1 (PCSK1), single-minded homolog 1 (SIM1), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip 2 (NTRK2) genlerinden bir tanesindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (29, 30). Leptin ve melanokortin yollarının enerji dengesi üzerine olan etkileri ve bu yollar üzerinde etkili genlerde oluşan mutasyonlar monogenik obezitede ana neden olarak görülmektedir (27).

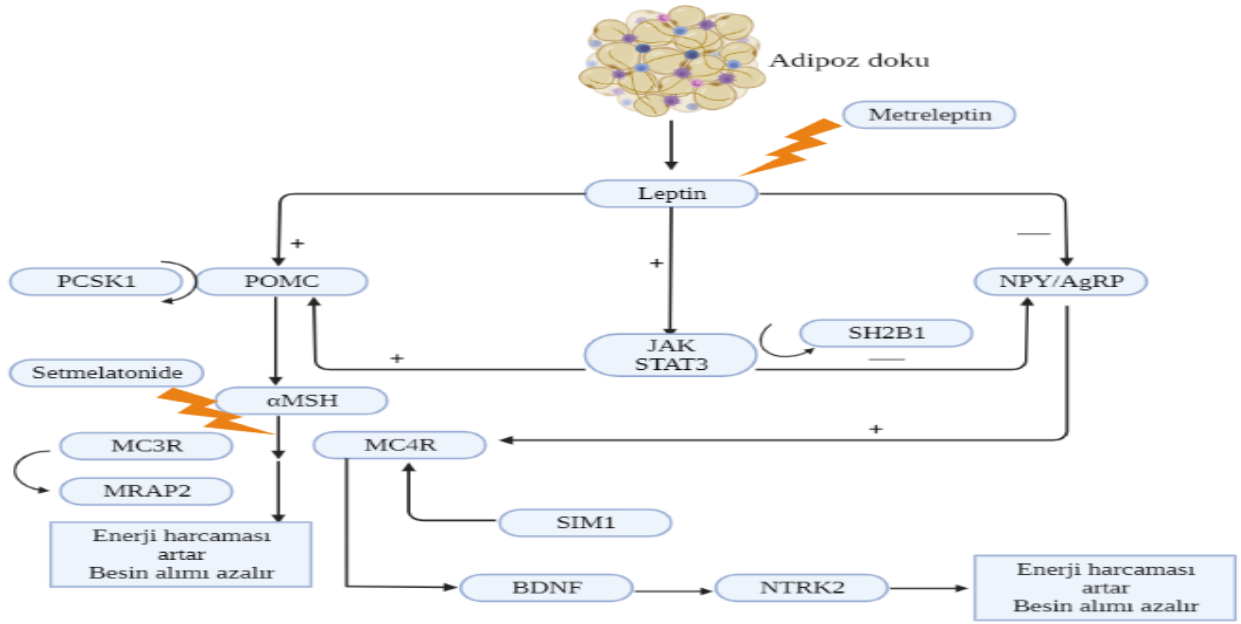
Poligenik obeziteye neden olan genlerin belirlenmesinde obez ailelerin tüm kromozomları sistemik bir şekilde incelenerek yeni aday genler tanımlanması amaçlanmaktadır (25). Belirlenen aday genler, enerji homeostazındaki biyolojik etkileri nedeniyle obezitede rolü olduğu düşünülen genlerdir. Genellikle santral sinir sistemi tarafından besin alımı regülasyonu, glukoz metabolizması, insülin salgılanması ve adipoz doku metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı tespit edilen genlerdir. Bu fizyolojik süreçlerde etkili genlerdeki mutasyonlar da çevresel faktörlerle birleşerek poligenik obeziteye yol açabilmektedir (27, 31).

Yağ dokusundan salgılanan leptin, nöropeptid Y/agouti ilişkili protein (NPY/AgRP) üretimini inhibe ederken proopiomelanokortin (POMC) üretimini uyarır. POMC, alfa melanosit uyarıcı hormonun üretilmesini, NPY/AgRP'de melanokortin 4 reseptörünü (MC4R) uyarır. Alfa ve beta MSH melanokortin 3 ve melanokortin 4 (MC3R ve MC4R) reseptörlerine bağlanarak aktive olur. Bu

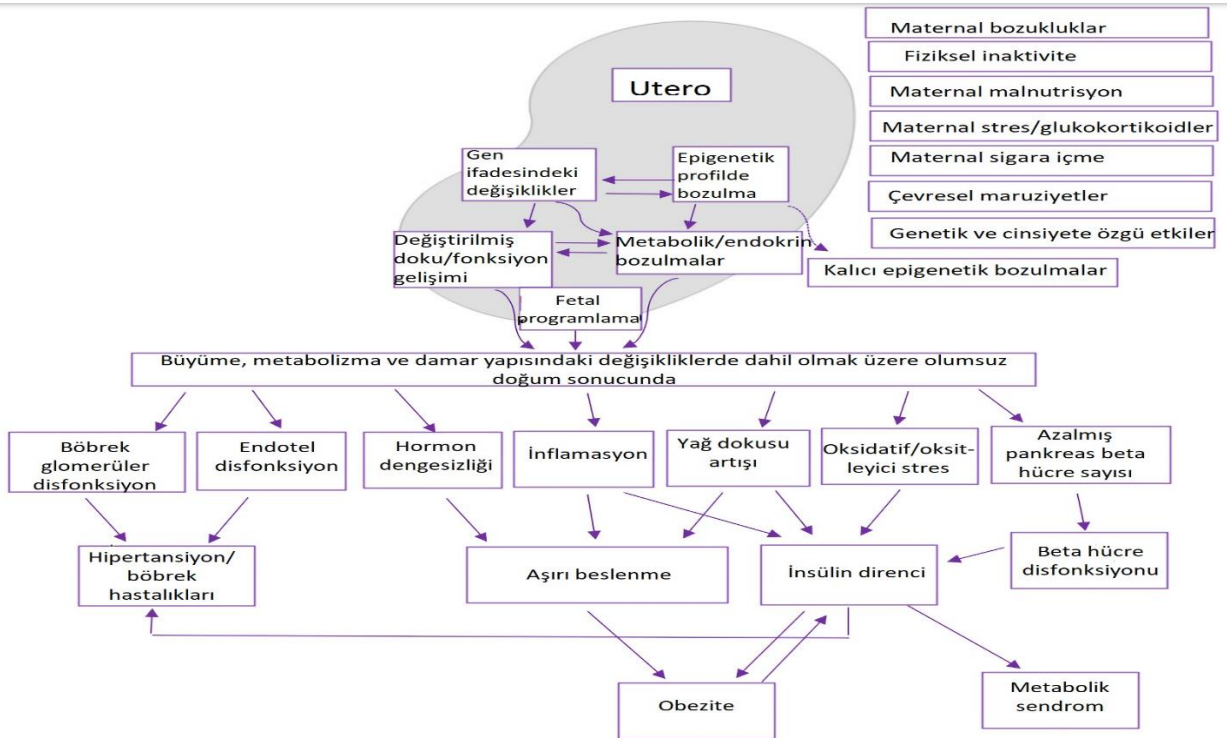
yolalarda yer alan genlerde oluşacak mutasyon hormonların tepkisini değiştirerek obezitenin oluşmasına sebep olabilir (27, 32).

Adipoz doku, obezite durumunda oldukça fazla genişleme kapasitesine sahip, tüm vücutta bulunan dinamik bir organdır. Memeliler beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere temelde iki ana adipoz dokuya sahiptir (34). İnsan vücudunda bulunan beyaz yağ dokusu vücutta başlıca yağ depolayan dokudur ve adipokinleri ve sitokinleri salgılayan en büyük endokrin bezdir (35). Adiponektin, insülin direnci ile ters orantılı bir adipokindir. Zayıf kadınlarda gebelik boyunca obez kadınlara göre daha yüksek adiponektin bulunur. Maternal adiponektin seviyeleri fetal büyüme ile ters orantılıdır. Obez annelerde düşük adiponektin seviyesi, insülinin plasental fonksiyon üzerindeki etkisini sınırlandırmayarak plasental besin transferinde artışa neden olur bu da fetal büyümeye yol açar (33, 36).

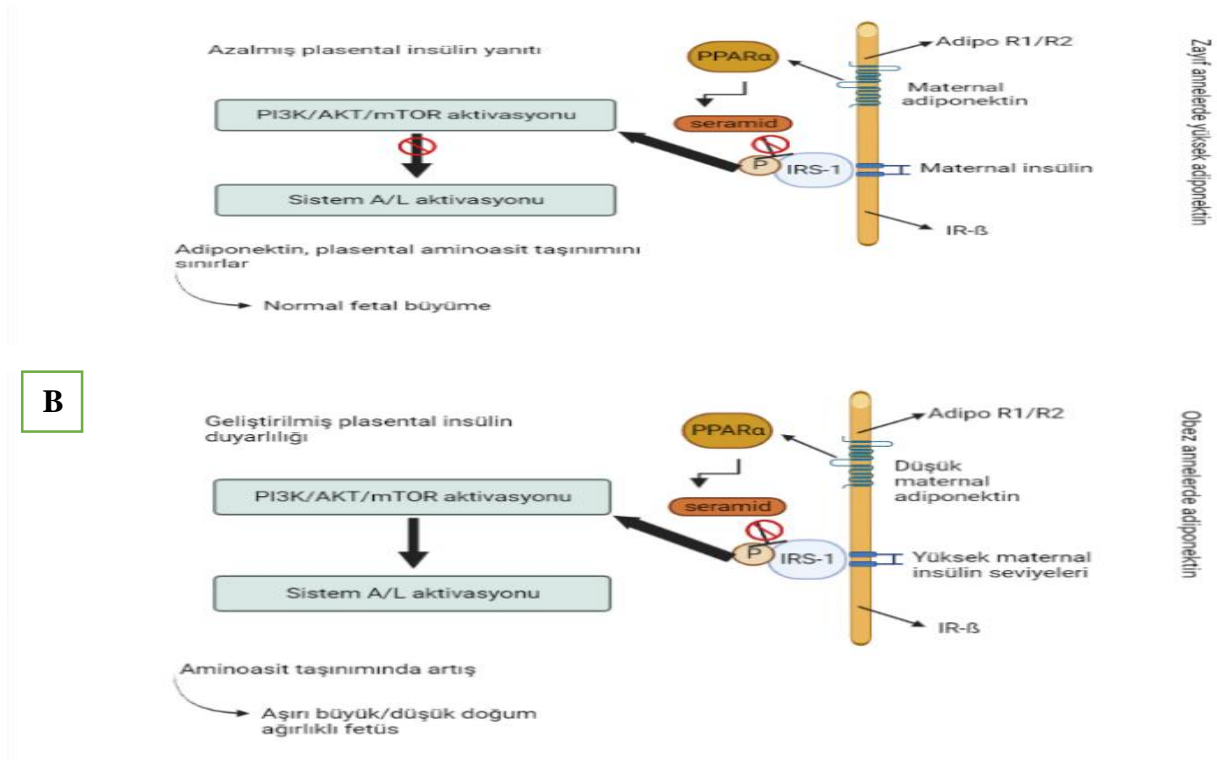
Yüksek adiponektinin PPAR alfa aktivasyonuna yol açtığı zayıf kadınlarda plasental insülin sinyal yolu ve fetal büyümeyi modüle etmek için amino asit taşınmasını sınırlayan insülin reseptör substrat -1 (IRS-1) inhibisyonu yoluyla plasental insülin yanıtını azaltmak için seramid sentezini inhibe eder. Maternal obezitede düşük maternal adiponektin, fetal aşırı büyümeye yol açar. Obez annelerde düşük adiponektin, plasental insülin duyarlılığının artmasına ve plasental amino asit taşınmasının aktivasyonuna izin verir. Bu durum maternal obezite ile ilişkili fetal aşırı büyümeyi destekler (36).



Şekil 1. Leptin ve melanokortin yolunda yer alan genler (32)



Şekil 2. Olumsuz intrauterin koşulların obezite ve metabolik sendroma etkisi (33)



Şekil 3. Zayıf (A) ve obez kadınlarda (B) adiponektin seviyelerinin fetal büyümedeki rolü (36)

Diyabet ve Fetal Programlama

Pankreasın langerhans adacıklarındaki beta (β) hücrelerinden salgılanan insülinin yetersiz olması veya hiç olmaması durumunda kandaki glikozun hücrelere girişi sağlanamaz ve hiperglisemiye neden olur. Hiperglisemi kontrol altına alınmaz ise ilerleyen dönemlerde diyabete yol açar (37).

Rahim içi yetersiz beslenmenin sonucu oluşan düşük doğum ağırlığının fetüsü diyabet için programladığı ve hem düşük hem de yüksek doğum ağırlığının tip 2 diyabet riskini arttırdığı gösterilmiştir (38).

Maternal protein kısıtlaması uygulanan kemirgen modellerinde yavrularda gözlenen pankreas β hücre kütleindeki ve proliferasyon hızındaki azalma ve β hücrelerinin apoptozisinin artması yavruların ilerleyen yaşamında insülin sekresyonlarının azalması ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, maternal protein

kısıtlaması, hepatik trigliseritlerde artış ve lipojenik enzimlerin hepatik ekspresyonu ile yağ sentezini ve aşırı yağ birikimini destekleyen bir yavru ile sonuçlanır ve sonuçta obezite ve insülin direncine yol açar (39).

Maternal gestasyonel diyabet (GDM), fetüse aşırı glikoz, lipid ve amino asit verilmesine neden olur. Bu yakıtlar, büyümeyi teşvik eden insülin ve 'makrozomi' ile sonuçlanan insülin benzeri büyüme (IGF) faktörlerinin salgılanmasını uyarır. Bu da ilerleyen yaşamda obezite ve diyabet gelişimi ile sonuçlanır (40).

Yetişkin IUGR sıçanında gelişen insülin direnci aynı zamanda iskelet kasının glikoz alımındaki bozulma ile de ilişkilidir. Bu nedenle, gelişim sırasındaki beslenme durumu, iskelet kasının glikoza karşı devre dışı bırakılmış bir insülin tepkisini de programlar. Glukoz taşıyıcı tip 4'ün (GLUT4) yapısal ve işlevsel bir bozukluğu

insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur (41).

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Fetal Programlama

Kalbi ve kan damarlarını etkileyen bir hastalık grubu olan kardiyovasküler hastalıklar kalıtsal yatkınlık, yaş, ırk gibi değiştirilemez faktörler dışında sigara kullanımı, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam, hipertansiyon, yüksek kan yağları ve diyabet gibi önlenabilir risk faktörlerinden oluşan bir hastalık grubudur (42).

Plasenta; aktif ve pasif taşıma, endokrin salgılama, immünolojik koruma ve ksenobiyotik detoksifikasyon dahil olmak üzere oldukça çeşitli faaliyetler gerçekleştirir. Çok işlevli olmasının yanı sıra besin yoksunluğu ve ilaçlara, toksinlere veya hipoksiye maruz kalma gibi anneden gelen olumsuz durumları hafifletmeye yardımcı olan önemli yapısal ve işlevsel adaptasyonlara sahip bir organdır (43).

Normal fetal büyümeyi sürdürmek için yeterli oksijen, makro ve mikro besin öğelerinin sağlanması gerekir (5). Plasentaya giden maternal dolaşım, spiral arterlerin yeniden şekillenmesine bağlıdır ve bu da birinci ve ikinci trimesterlerde ekstrasvillöz trofoblast hücreleri tarafından endometriyumun invazyonuna bağlıdır. Yetersiz yeniden şekillenme, plasentanın malperfüzyonuna yol açarak oksidatif ve endoplazmik retikulum stresi yoluyla fonksiyon kaybına, büyümenin azalması ve enfarktüsün artması yoluyla yüzey alanının azalmasına neden olur (44). Büyümesi kısıtlı bir fetüsün koroner arterleri daha küçük ve daha azdır. Buna karşılık daha fazla olgunlaşmamış kardiyomiyositleri vardır, arterleri daha az elastindir ve böbreklerinde daha az nefron

bulunur. Ek olarak pankreas beta hücre sayısı da daha azdır (45).

Plasental prostaglandinler ve oksidatif veya endoplazmik retikulum stresine yanıt olarak tümör nekroz faktör-alfa (TNF- alfa) gibi proinflatuar sitokinlerin salınımı, sırasıyla duktus venozus ve endotelial hücreler üzerindeki etkileri yoluyla fetal kardiyovasküler gelişimi etkileyebilir. Aynı şekilde, IGF gibi plasental hormonlar iştah, endometriyal bezler, pankreatik β hücreleri ve periferik insülin direnci üzerindeki etkileri yoluyla fetal organ büyümesini ve annenin besin kaynağı üzerindeki etkisini uyarırlar (44, 45).

Plasentanın bariyer fonksiyonunun tehlikeye girmesi fetüsü yüksek seviyelerde maternal glukokortikoidlere, ilaçlara, ksenobiyotiklere ve patojenlere maruz kalmasına izin verebilir (45, 46). Bu durum da fetal programlamayı etkiler.

Doğum ağırlığı (düşük veya yüksek olması) ile kronik böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki bulunmaktadır. Annenin vücut kompozisyonu, sigara içmesi, alkol tüketimi veya annenin yaşı ve doğum öncesi bakıma ek olarak hamilelik sırasındaki sağlığı ve beslenmesi gibi çok sayıda anneye ilişkin faktör, fetal büyümeyi ve nihayetinde doğum ağırlığını etkileyebilir. Doğum sonrası erken yaşamda hızlanan vücut ağırlığı artışı, yavaş fetal büyümeyi takiben olumsuz etkiyi artırır ve doğum sonrası erken dönemde hızlanan büyüme, diyastolik kan basıncını ve sistolik kan basıncını etkilemek için yeterlidir (41, 45).

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Fetal Programlama

Böbrek hastalıkları, böbreklerdeki glomerül filtrasyon hızındaki düşüşlerin yanında böbrek fonksiyonlardaki geri dönüşümsüz ve patolojik değişimler olarak tanımlanmaktadır (47). Böbreğin gelişimi, olumsuz bir duruma yanıt olarak rahim içinde programlanabilir. İnsan böbreğinin olgunlaşması doğumdan sonra aylar, hatta yıllar boyunca devam eder. Buna göre, gelişmekte olan böbrek, kalıcı morfolojik değişikliklere ve fonksiyonel adaptasyona, yani böbrek programlamasına neden olarak, olumsuz intrauterin ve neonatal ortamlara karşı özellikle savunmasızdır (48).

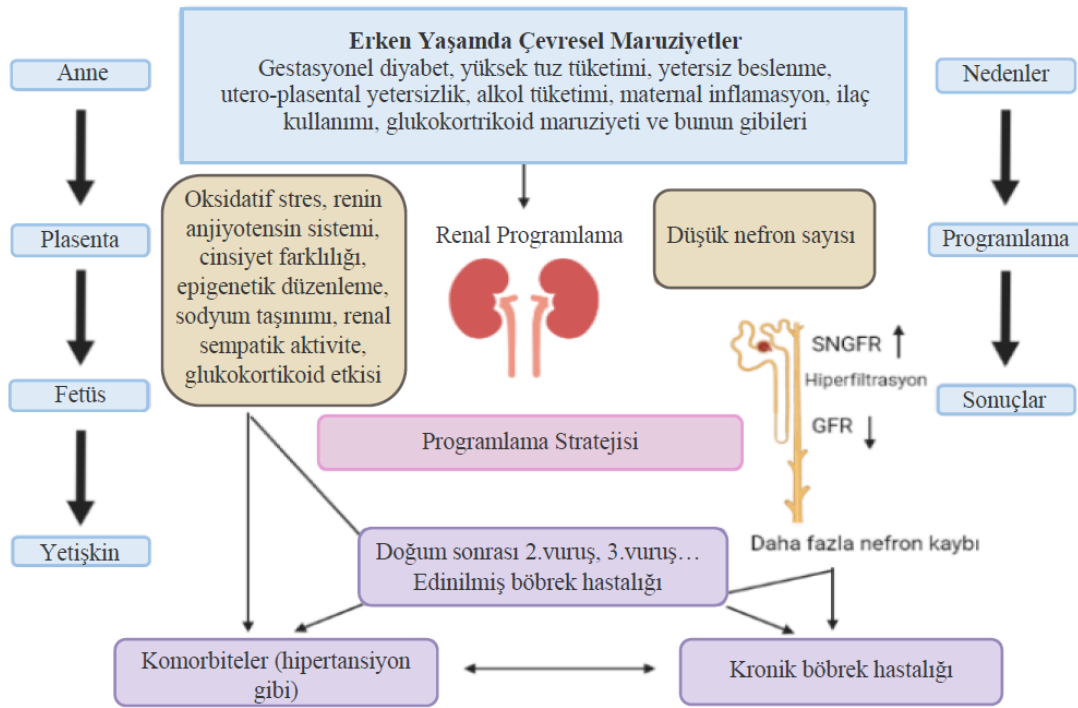
Embriyonik dönemde nefrojenез (pronefron, mezonefron, metanefron oluşumu) ve yeniden modellenme süreci insanlarda gestasyonun 34-36. haftasına kadar sürer ve üçüncü trimesterin sonunda tamamlanır (47). Erken doğmuş bebeklerde, doğumdan sonra IUGR, zayıf gebelik, doğum sonrası beslenmenin yetersizliği ve doğumdan sonra non-steroid anti-inflamatuar ajanlar gibi ilaçlarla tedavi nedeniyle yetersiz düzeyde nefron oluşumu gelişebilir. Yetersiz düzeyde nefron oluşum nedenleri arasında annenin yetersiz beslenmesi, diyetinin az tuzlu veya çok tuzlu olması, annenin alkol kullanımı, glukokortikoid maruziyeti, vitamin/mineral eksikliği, gestasyonel diyabet gibi maternal faktörler de yer alır (48).

Düşük doğum ağırlığı ve prematüre hipertansiyon böbrek hastalıkları için risk faktörleridir ve her ikisi de düşük nefron sayısı ile ilişkilidir. Azalmış nefron sayısı, daha yüksek glomerüler kapiller basınca ve glomerüler hiperfiltrasyona yol açar.

Zamanla bu süreç artan kan basıncı ve daha fazla nefron kaybı kısır döngüsünü başlatır (49).

Birçok mikro besin ögesi, antioksidan enzim sistemlerinde ve antioksidanların yapısında bulunmaktadır. Bu nedenle, yetersiz beslenmeden muzdarip annelerde antioksidan eksikliği oksidatif stres durumu oluşturabilir. 11-beta hidroksteroid dehidrojenaz-2 (11-β-HSD-2), hormonal olarak aktif kortizolün aktif olmayan kortizona dönüşmesini sağlar (50). Bu enzim aynı zamanda plasentada yüksek oranda eksprese edilir ve fetüsü yüksek maternal glikoz seviyelerinden koruduğu düşünülür (51). Yetersiz beslenmenin plaseenta üzerinde etkisi vardır, bu da yetersiz gelişmeye veya 11-β-HSD-2 enzimatik bariyerinin azalmasına yol açarak aşırı kortizolün fetüse ulaşmasına izin verir. Kortizolün katabolik etkileri artan reaktif oksijen türleri ile de ilişkilidir. Bu nedenle çalışmalar 11-β-HSD-2'de ki bozulmayı artmış kardiyovasküler risk, fetal yaşam sırasında büyümenin kısıtlanması, kan basıncının artması, yavrularda bozulmuş vasküler fonksiyon ve nefron sayısında azalma ile ilişkilendirmiştir (41, 52).

Renin anjiyotensin sistemi (RAS), anjiyotensinin hem sistemik hem de intrarenal etkileri yoluyla arteriyel basınç ve vücut sıvı dengesinin önemli bir düzenleyicisidir. Gelişmekte olan böbrekte, RAS'ın bileşenleri yüksek oranda eksprese edilir ve uygun nefrojenезe aracılık etmede kritik bir rol oynar (53). RAS, uygun nefrojenез için önemlidir, fetal yaşam sırasında RAS'ın renal ekspresyonunu azaltan beslenme bozukluklarının böbrek gelişimine katkıda bulunduğunu ve bunun yetişkin yavrularda nefron sayısında



Şekil 4. Kronik Böbrek Hastalıklarının Fetal Programlaması (48)

azalmaya yol açtığını düşündürür (41). Oksidatif strese bağlı böbrek değişikliklerinin bazıları RAS işlev bozukluğu ile bağlantılıdır. Anjiyotensin II'ye (Ang II) yanıt olarak artan renal 8-izoprostan, Ang II AT1/AT2 reseptör alt tiplerinde değişiklikler ve artan reaktif oksijen türleri (ROS) aracılı Ang II tepkileri, fetal stres faktörlerine maruz kalan hayvanlarda hipertansiyon gelişimi ile bağlantılı olarak gözlenir (52). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)–Ang II–anjiyotensin tip 1 reseptör (AT1R) eksenini tanımlanan klasik RAS, sodyum tutulmasını ve kan basıncının yükselmesini destekler. Tersine, ACE2–Ang-(1-7)–Mas reseptör ekseninden oluşan klasik olmayan RAS vazodilatasyona yol açar. Klasik RAS'ın farmakolojik blokajı şu anda hipertansiyon ve böbrek hastalığını tedavi etmek için kullanılmaktadır (48).

Kanser ve Fetal Programlama

Dünya'da ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan kanser, çevresel ve genetik nedenlerden etkilenmektedir. Sigara, yanlış beslenme modelleri, obezite, hormonlar, virüsler, fiziksel ve kimyasal ajanlar kanser gelişimine neden olan risk faktörleri arasındadır (54).

Fetal büyüme hızının azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilen obezite ve tip 2 diyabet, belirli kanser risklerinin artmasıyla ilişkilidir. Ancak bu bağlantıları açıklayan mekanizmalar net değildir (55). Tip 2 diyabetlilerde endometriyal, kolorektal, pankreas ve böbrek kanserlerinin artan insidansı, kronik hiperinsülinemi ile bir ilişki için dolaylı kanıt sağlar. Kronik olarak yükselmiş insülin seviyeleri, ya doğrudan bir büyüme faktörü olarak hareket ederek (yani, insülin reseptörü aracılığıyla) ya da IGF-1 bağlayıcı proteinlerin aşağı regülasyonu yoluyla IGF-1 biyoaktivitesini artırarak tümör gelişimini artırabilir (56).

Annenin yüksek östrojenik ortama maruz kalması ve oestradiol ile sentetik östrojen dietilstilbestrol uygulamaları vücutta yüksek östrojen maruziyetine neden olduğu için; ilerleyen dönemlerde dişi yavrularda meme kanseri riskini arttırabilmektedir (57). Fakat literatürde kanserde fetal programlamaya ilişkin mekanizma odaklı çalışmalar yeterli görünmemektedir ve bu nedenle bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Solunum Yolu Hastalıkları ve Fetal Programlama

Akciğer sağlığı, fetal ve postnatal gelişim sırasında içsel ve dışsal çevresel stres faktörlerinden etkilenir. Bu stres faktörlerinin yaşamın sonraki dönemlerinde gelişebilecek kronik akciğer hastalığı üzerinde önemli etkileri vardır (58). Fetal akciğer gelişimi, gebeliğin 3. trimesterinde embriyonik aşamada özofagustan trakeanın ayrılması ile başlayan ve doğumdan sonra meydana gelen ve erken çocukluk dönemine uzanan alveolarizasyon aşamasında matür alveollerin gelişimi ile biten beş aşamada meydana gelir (59). Anne beslenmesi, sigara içme ve hava kirliliğine maruz kalmanın akciğer gelişimini ve solunum sağlığını nasıl etkilediğini belirlemek için kapsamlı araştırmalar yapılmıştır; bununla birlikte, hamilelikte diyabetin fetal akciğer gelişimini ve sonraki yavrularda solunum sağlığını nasıl etkilediği hakkında çok daha az şey bilinmektedir (58).

Astım, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların %9,3'ünü etkileyen ve yıllık 56 milyar dolardan fazlaya maliyete yol açan çocukluk çağının en yaygın kronik hastalığıdır. Uluslararası raporlar, dünya çapında 6-14 yaşındaki çocuklarda astım prevalansının %14 olduğunu tahmin

etmektedir (58). Davidson ve arkadaşları (2010) astım gelişme riskinin annede astım öyküsü, düşük sosyoekonomik durum, gebelikte sigara kullanımı, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, siyah ırk, forseps veya sezaryen doğum, erkek cinsiyet ve 25 yaşından küçük veya 35 yaşından büyük gebeliklerle pozitif ilişkili bulunduğunu gözlemlemiştir (60). Solunum yolu hastalıkları ve fetal programlama mekanizma çalışmalarının yetersiz olmasından dolayı bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada teknolojinin gelişmesi ile bireylerin fiziksel aktivitesinde ve beslenme alışkanlıklarında bir değişim söz konusu olmuştur. Dünyada kronik hastalıkların prevalansı; fiziksel aktivitedeki azalma, besin sanayiinde enerji yoğunluğu yüksek besinlerin üretimi ve tüketiminin artması, çevre ve genetikten köken alan faktörlerle birlikte giderek artmaktadır. Çevresel ve genetik kökenlerin birleştiği bir nokta olan intrauterin hayatta fetüsün stresörlere maruz kalarak ortama adaptasyon sağlaması, yetişkinlikteki kronik hastalıkların temellerini atar. Özellikle maternal kötü beslenme, intrauterin ortamda stres yaratan en büyük faktörlerden biridir. Makro ve mikro besin öğelerinin yetersiz alımı, fetüsteki epigenetik mekanizmayı değiştirir. Özellikle annenin obezite, GDM veya gebelik öncesi diyabete sahip olması plesentanın hiperglisemiye maruz kalmasına, hipergliseminin de intrauterin büyüme geriliği yaratarak ilerleyen yıllarda obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve böbrek hastalıkları gibi kronik hastalıkların gelişmesine sebebiyet verir.

Dünyadaki hastalık yükünü azaltmak, daha sağlıklı nesiller yetiştirmek adına

ebeveynlerin bilinçli ve bu bilinç paralelinde sağlıklı olması oldukça önemlidir. Bireylerin aile planlaması yapması, uzmanlardan destek alarak ilerlemesi, annenin sigara, alkol veya pasif içicilik durumlarından uzak olması, makro ve mikro besin öğelerini eksiksiz alması kısacası yeterli ve dengeli beslenmesi ve fetüs için rahat bir ortam yaratması intrauterin büyüme geriliğini önleyerek çeşitli genomik mekanizmalarla kronik hastalıklara olan yatkınlığı azaltabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Akpınar NB, Ceran MA. Kronik Hastalıklar Ve Rehabilitasyon Hemşireliği. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2019; 3(2): 140-152.
2. Kumsar AK, Yılmaz FT. Kronik Hastalıklarda Yaşam Kalitesine Genel Bakış. Erü Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2014; 2(2): 62-70.
3. Baysal A. Sağlıklı Beslenme: Uzmanların Önerisi Tüketicinin Algılaması. Beslenme ve Diyet Dergisi. 1998; 27(2): 1-4.
4. Kartal FT, Helvacı G, Ayhan NY. Maternal Beslenme ve İlerleyen Yaşamda Obezite. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020; 9(1):36-43.
5. Arslan S, Yıldırım H. Maternal Beslenmenin Yavrular Üzerine Etkileri: Fetal Programlama ve Epigenetik Mekanizmalar. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2021; 49(1): 67-74.
6. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr. 2000; 71(5):1344S-1352S.
7. Özdemir K, Altınkaynak S, Çınar N. Fetal beslenmenin erişkin sağlığına etkileri. 2015; 24(2), 64-68.
8. Entringer S, de Punder K, Buss C, Wadhwa PD. The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2018; 373(1741): 20170151.
9. Staud F, Karahoda R. Trophoblast: The central unit of fetal growth, protection and

- programming. Int J Biochem Cell Biol. 2018; 105: 35-40.
10. Lindsay KL, Buss C, Wadhwa PD, Entringer S. The interplay between nutrition and stress in pregnancy: implications for fetal programming of brain development. Biol Psychiatry. 2019; 85(2): 135-149.
 11. Mann FD, Cuevas AG, Krueger RF. Cumulative stress: A general “s” factor in the structure of stress. Soc Sci Med. 2021; 289: 114405.
 12. Nederhof E, Schmidt MV. Mismatch or cumulative stress: toward an integrated hypothesis of programming effects. Physiol Behav. 2012; 106(5): 691-700.
 13. van Bodegom M, Homberg JR, Henckens MJ. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. Front Cell Neurosci. 2017; 11:87.
 14. Conradt E, Adkins DE, Crowell SE, Raby KL, Diamond L, Ellis B. Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories. Dev Psychopathol. 2018; 30(3): 807-824.
 15. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Crouse MS, Dahlen CR, Ward AK. Developmental programming of fetal growth and development. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2019; 35(2): 229-247.
 16. Orcan S. Epigenetik ve epigenomik. Hacettepe Üniversitesi. 2006.
 17. Merdol TK. DNA Metilasyonu ve Beslenme. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2018; 46(2): 103-106.
 18. Güler C, Peynircioğlu BB. DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016; (2): 61-68.
 19. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Frias M, Diaz-Castro J. Impact of Early Nutrition, Physical Activity and Sleep on the Fetal Programming of Disease in the Pregnancy: A Narrative Review. Nutrients. 2020; 12(12): 3900.
 20. Özata M, Keservuran G. Metilasyonu Düzelt Sağlığına Kavuş. Editör: Özata M, Keservuran G. 1. baskı, Efe Akademi Yayınları, İstanbul, 2014.
 21. Özer ÖF, Güler EM, Selek Ş, Çoban G, Türk HM, Koçyiğit A. Akciğer, meme ve kolon kanserli hastalarda oksidatif stres parametrelerinin değişimi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019; 16(2): 235-240.
 22. Yiğit A, Güneş F. Epigenetik Ve Tek Karbon Metabolizması: Folat Ve B12

Vitamininin Rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2018; 3(3).

23. Şurgun E. Maternal Beslenmenin Epigenetik Mekanizmalar Üzerinden İnfant Sağlığına Etkileri. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-Büsbid. 2019; 4(1).
24. <http://www.halksagligi.hacettepe.edu.tr/duyurular/halkayonelik/boh2019.pdf> Erişim: 1 Temmuz, 2022
25. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular risk factors and prevention: a perspective from developing countries. *Can J Cardiol.* 2021; 37(5): 733-743.
26. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(5): 351-365.
27. Kiliç F, Gözel N. Obezite Ve Genetik. *Fırat Tıp Dergisi.* 2018; 23:9-13.
28. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res.* 2002; 10(12):97-104.
29. Slawik M, Beuschlein F. Genetics and pathophysiology of obesity. *Internist (Berl).* 2006; 47(2):120-129.
30. Butler MG. Single gene and syndromic causes of obesity: Illustrative examples. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016; 140:1-45.
31. Semerci CN. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2004; 46(4): 353-359.
32. Pigeyre M, Meyre D. Monogenic Obesity in Pediatric Obesity. 2th Edition, Humana Press Cham, 2018; 135-152.
33. Marciniak A, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojnar Z, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(2): 133-138.
34. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Cir Res.* 2021; 128(7): 951-968.
35. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021; 320(3): 375-391.
36. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction.* 2017; 153(3): 97-108.
37. Sapra A, Bhandari P, Wilhite A. Diabetes Mellitus (Nursing). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2021.
38. 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; 308(6934): 942-945.

39. Tomar AS, Priyanka Tallapragada DS, Nongmaithem SS, Shrestha S, Yajnik CS, Chandak GR. Intrauterine programming of diabetes and adiposity. *Curr Obes Rep.* 2015; 4(4): 418-428.
40. Krishnaveni GV, Yajnik C. Developmental origins of diabetes—an Indian perspective. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 71(7): 865-869.
41. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol.* 2015; 5(2): 997.
42. Çimen H, Öztürk YE. Omega-3 Yağ Asitlerinin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi. *Aydın Sağlık Dergisi* 2022; 8(1): 1-16.
43. Rosenfeld CS. The placenta-brain-axis. *J Neurosci Res.* 2021; 99(1): 271-283.
44. Ortega MA, et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease. *Cell.* 2022; 11(3): 568.
45. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 2016; 96(4): 1509-1565.
46. Shook LL, Kislal S, Edlow AG. Fetal brain and placental programming in maternal obesity: A review of human and animal model studies. *Prenatal Diag.* 2020; 40(9): 1126-1137.
47. Yücel ÜÖ ve Mutlu AA. Epigenetik Ve Böbrek Hastalıkları. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020; 3(3): 161-166.
48. Tain Y-L, Hsu C-N. Developmental origins of chronic kidney disease: should we focus on early life? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2):381.
49. Hsu C-N, Tain Y-L. Regulation of Nitric Oxide Production in the Developmental Programming of Hypertension and Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(3): 681.
50. Stewart PM, Krozowski ZS, Gupta A, Milford DV, Howie AJ, Sheppard MC, et al. Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *Lancet.* 1996; 347(8994): 88-91.
51. Li KX, Smith RE, Ferrari P, Funder JW, Krozowski ZS. Rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme is expressed at low levels in the placenta and is modulated by

adrenal steroids in the kidney. *Mol Cell Endocrinol.* 1996; 120(1): 67-75.

52. Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, López de Pablo AL, Carmen González M, Arribas SM. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Front Physiol.* 2018; 9(602): 1-13.

53. Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2006; 290(1): 1-10.

54. Çevik BA, Pirinççi E. Beslenme ve Kanseri. *Firat Tıp Dergisi.* 2017; 22(1): 1-7.

55. Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta.* 2013; 34(10): 841-845.

56. Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol.* 2004; 28(1): 81-87.

57. Kaur P, Shorey LE, Ho E, Dashwood RH, Williams DE. The epigenome as a potential mediator of cancer prevention by dietary phytochemicals: The fetus as a target. *Nutr Rev.* 2013; 71(7): 441-457.

58. Azad MB, Moyce BL, Guillemette L, Pascoe CD, Wicklow B, McGavock JM, et al. Diabetes in pregnancy and lung health in offspring: developmental origins of respiratory disease. *Paediatr Respir Rev.* 2017; 21: 19-26.

59. Shi W, Bellusci S, Warburton D. Lung development and adult lung diseases. *Chest.* 2007; 132(2): 651-656.

60. Davidson R, Roberts SE, Wotton CJ, Goldacre MJ. Influence of maternal and perinatal factors on subsequent hospitalisation for asthma in children: evidence from the Oxford record linkage study. *Bmc Pulm Med.* 2010;10(1):1-8.