

FETAL PROGRAMLANMA

FETAL PROGRAMMING

Dilek DİLLİ, Ş.Suna OĞUZ, Uğur DİLMEN

Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği

ÖZET

Hamilelikte annenin beslenmesi fetal beslenme durumunu da belirler. Fetal beslenme yetersizliği varsa, fetüs yaşama şansını artırabilmek için vasküler, metabolik ve endokrin adaptasyonlar geliştirir. Bu adaptasyonlar erişkin dönemde de vücutta kalıcı yapı ve fonksiyon değişikliklerine yol açmakta, buna eklenen erişkin – yaşam risk faktörleri ile hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite ve hiperkolesterolemi riskini artırmaktadır. “Fetal programlanma” hipotezi hamilelikte ekzojen maternal malnütrisyondan fetüste yaşam boyu devam eden bir adaptasyona (insülin direncine) sebep olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca bazı maternal genlerin, örneğin G protein $\beta 3$ subünitesinin fetal malnütrisyona katkıda bulunabileceği ve bu adaptasyonu indükleyebileceği ileri sürülmüştür.

Bu yazıda fetal programlanma ve bunu değiştirebilecek şartlar ile ilgili güncel bilgiler literatür ışığında derlendi.

Anahtar Sözcükler: İntrauterin büyüme geriliği, fetal programlanma

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Dilek DİLLİ

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Neonatoloji Kliniği ANKARA

e-posta:

edilekdilli2@yahoo.com

ABSTRACT

Maternal nutrition during pregnancy determines fetal nutrition. Impaired fetal nutrition causes an adaptation which improves the chance for survival of the fetus. These adaptations may be vascular, metabolic or endocrine. They permanently change the function and the structure of the body in adult life. In combination with adverse adult-life risk factors, these persisting fetal adaptations causing low-birth-weight increase the risk for adult diseases such as hypertension, insulin, resistance and hypercholesterolemia according to “fetal programming” hypothesis. In addition, beside maternal malnutrition during pregnancy, maternal genes such as G protein β 3 subunit allele may contribute to fetal malnutrition and therefore induce these adaptations of the fetus which causes cardiovascular disease in adult life. This review gives the current knowledge about fetal programming and its manipulation in the highlight of the literature.

Key words: Intrauterine growth retardation, fetal programming

GİRİŞ

İntrauterin büyüme geriliğinin (İUBG) nedeni genellikle kötü maternal beslenme, plasental yetmezlik ve azalmış fetal oksijenasyon veya teratojenlerdir (1). Barker, intrauterin dönemdeki beslenme yetersizliğinin fetüste gelişimsel adaptasyona neden olduğu ve bunun da kalıcı yapısal, fizyolojik, metabolik değişiklikler ile sonuçlanarak erişkin dönemde kardiyovasküler, metabolik ve endokrin hastalıklara yatkınlığa yol açtığını ileri sürmüştür (2). İntrauterin çevrenin fizyoloji ve metabolizmayı değiştirerek yaşam boyu devam eden değişikliklere neden olması “fetal programlanma” olarak adlandırılmaktadır (1). Fetal programlanmanın etkisi olduğu düşünülen başlıca hastalıklar obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, osteoporoz, meme kanseri ve polikistik over sendromudur (Tablo 1) (3).

Tablo 1: Fetal programlanma ile ilişkili hastalıklar

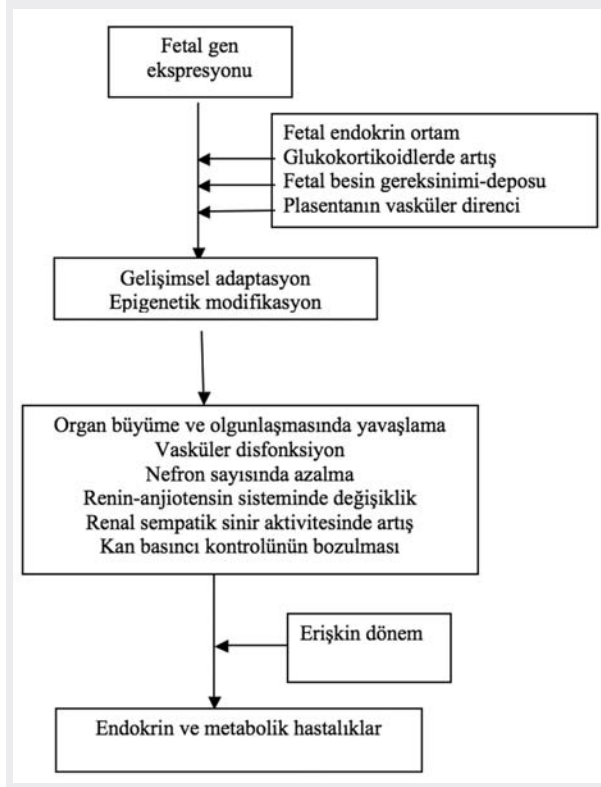
Hedef doku veya organ	Hastalık
Beyin, pankreas, kas, yağ dokusu	Obezite
Pankreas, kas, yağ dokusu	Tip 2 diyabet
Kan damarları, böbrek, sempatik sinir sistemi	Hipertansiyon, ateroskleroz, inme
Kalp, kan damarları	Koroner arter hastalığı
Akciğer	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kemik	Osteoporoz
Over	Polikistik over sendromu
Çeşitli organlar (meme, prostat, kemik vs)	Kanser

Bu yazıda genel olarak fetal programlanma ile obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kanser arasındaki ilişkileri değerlendirilen veriler derlendi.

FETAL PROGRAMLANMA MEKANİZMASI

Intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili metabolik bozuklukların temelinde hormonal değişiklikler vardır (Şekil 1) (1,4,5). İUBG ile doğan çocuk ve erişkinlerde dolaşımda

Şekil 1: Fetal programlanma mekanizması



insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), kortizol ve büyüme hormonu (BH) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. “Tutumlu fenotip” hipotezine göre fetal dönemde büyüme için gereken besin yetersiz olduğunda periferik dokularda glukokortikoid ve insülin gibi metabolik hormonlara duyarlılık değişmekte ve böylece fetüs yakıt tasarrufu yaparak yaşamını devam ettirebilmektedir. Fakat besin postnatal dönemde intrauterin dönemdekinden daha fazla sunulursa büyüme hızlanmakta ve yağ depolanması artmaktadır. Havyan modellerinde in utero malnütrisyunun

ardından hızlı bir yakalama dönemine giren erkek farelerde lipid metabolizmasının bozulduğu ve bunların myokard iskemisi, insülin direnci ve obeziteye eğilimli oldukları gözlenmiştir (5).

MATERNAL BESLENME

Maternal malnütrisyon ve fetal hipoksiye karşı geliştirilen adaptasyon sonucu oksijenden zengin umbilikal venöz kanın beyne gitmesini sağlamak amacıyla duktus venozus şanti atlanır ve hepatic kan akımı azalır. Karaciğer perfüzyonunun azalması fetal hematokrit düzeyinin yüksek olmasına ve koroner kan akımının azalmasına neden olur. Hepatosit fonksiyonundaki değişiklikler ileri dönemde lipid ve pıhtılaşma faktörleri metabolizmasındaki değişikliklerle sonuçlanmaktadır (6).

Maternal besin kısıtlaması yapılan farelerin yavrularında damarlarda hücre dışı matris bileşenlerinde yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiştir (7).

Yetersiz beslenme kadar dengersiz beslenme de doğum ağırlığı ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Gebelikte yüksek proteinli ve yeşil sebzeden fakir diyetle beslenmenin yavrularda insülin eksikliği, glukoz intoleransı ve hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir (1,4,8,9). Uzun dönemdeki bu olumsuz etkilerin, dengersiz bir diyetle fazla miktarda esansiyel aminoasit alınması fakat onları yakmak için gerekli olan eser elementlerin yeterli alınmamasının getirdiği metabolik stresle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Maternal malnütrisyona veya düşük proteinli diyetle bağlı beyin büyümesi ve hücre farklılaşmasının etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır (1,10,11). Gebelik döneminde diyabeti olan veya düşük proteinli diyetle beslenen farelerin yavrularında arkuat nükleusta iştahı kontrol eden peptid düzeylerinde (özellikle nöropeptit Y ve galanin) değişiklik olduğu gözlenmiştir (11). Chang ve ark. da gebelik süresince fazla miktarda yağ alınmasının yavrularda hipotalamusta nöroepitelyal ve nöronal öncü hücrelerin ve iştah artırıcı peptitlerin çoğalmasını artırdığını göstermişlerdir (12).

GLUKOKORTİKÖİDLER

Gebelikteki yetersiz beslenmenin anneye stres içeren bir uyarıcı olduğu, dolaşımdaki glukokortikoid konsantrasyonunda artış ve plasental 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β -HSD2) tip 2 aktivitesinde azalmayla sonuçlandığı ileri

sürülmektedir (13). Glukokortikoid artışı damarsal işlevlerin bozulmasına ve kan basıncı yüksekliğine neden olur. Koyunlarda, fetusteki kortizol yüksekliğinin fetal gelişimi engellediği, kan basıncı ve kalp boyutlarını artırdığı gösterilmiştir (14,15). Antonow-Schlorke ve ark. sentetik steroidde maruz kalan gebe babunların fetüslerinde beyin nöronal sitoskeletal mikrotübül ilişkili proteinler ve presinaptik protein (sinaptofizin) düzeylerinde azalmaya bağlı olarak beyin gelişiminin etkilendiğini göstermişlerdir (16).

ADİPOİTOKİNLER

Leptin

Leptin, hipotalamus, yağ dokusu, karaciğer ve pankreasta özgün santral ve periferik reseptörlere bağlanarak etki eder. Gıda alımı isteğini azaltarak negatif enerji dengesi sağlar. Fetal yağ dokusu önemli bir leptin kaynağıdır. İUBG ile doğan bebeklerde kordon kanı ve plazma leptin düzeylerinin düşük olduğu, bu çocukların doğum sonrasında hızla kilo aldıkları ve erişkin dönemde metabolik sendroma eğilimli oldukları bildirilmiştir (5,17). Çelişkili olarak, obez annelerin bebeklerinin kordon kanı leptin düzeylerinin de yüksek olduğu rapor edilmiştir (18). Buna göre, hem hipo hem hiperleptinemi obezite ile ilişkili görülmektedir.

Adiponektin

Adiponektin, insüline duyarlı dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir peptittir. Tip 2 diyabet gibi insülin direnci gelişen durumlarda dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonu azalır (19). Leptinin aksine adiponektin düzeyi vücut ağırlığı ve yağ doku kitlesi ile ters orantılıdır. İUBG ile doğan ve postnatal dönemde hızlı büyüme gösteren çocuklarda adiponektin düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir. Bu da adiponektin eksikliğinin visseral yağ dokusu artışı ve insülin direnci ile ilişkili olduğunun göstergesi olabilir (20,21).

Ghreltin

Ghreltin, güçlü iştah artırıcı, adipojenik, ve büyüme hormonu salınımını artırıcı etkileri olan bir peptit olup açlıkta artıp beslenme sonrası azalır. İUBG'de fetal ghreltin düzeyinin yüksek olduğu, bunun da postnatal dönemde iştahı artırdığı ve büyüme hormonu düzeyini artırarak büyümeyi hızlandırdığı ileri sürülmektedir (22).

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL6)

Yağ dokusu monosit ve makrofajlarından TNF- α ve IL-6 gibi insülin direncine neden olduğu gösterilen inflamatuvar sitokinler salgılanır. İUBG'de TNF- α ve IL-6 düzeylerinin hem azaldığı hem de arttığı yönünde veriler rapor edilmiştir (23,24). Bu çelişkinin İUBG'nin fetal malformasyonlar, infeksiyonlar veya preeklamsiyeye bağlı plasental yetmezlik gibi heterojen bir durum olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

YENİ ADİPOİTOKİNLER

Rezistin, adipositlerden ve mononükleer hücrelerden salınan ve enerji dengesinde rol oynadığı düşünülen yeni keşfedilmiş bir peptittir. Rezistin glukoz metabolizmasını bozar ve periferik dokularda insülin karşıtı etki gösterir. Kordon kanı örneklerinde yüksek miktarda rezistine rastlanması bu peptitin enerjinin in utero dönemde programlanmasında rol oynadığını düşündürmüştür (25).

Apelin beyin, akciğer, meme dokusu ve gastrointestinal sistemden salınan normal damar gelişimini ve endotel hücre çoğalmasını sağlayan bir anjiogenik faktördür. Apelin düzeyinin obezite ve hiperinsülinemide arttığı gösterilmiştir (26).

Visfatin, vizeral yağ dokudan salınan ve insülin direncine neden olan bir peptittir. İUBG ile doğan bebeklerde visfatin düzeyi yüksekliğinin erişkin dönemdeki metabolik hastalıkların erken göstergesi olabileceği ileri sürülmektedir (27).

Vaspin, obezite ve insülin direncini azaltıcı etkileri olduğu gösterilen yeni tanımlanmış bir peptittir. Diyet aracılı obezite geliştirilen fare modelinde vaspinin glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını artırdığı gözlenmiştir (28). Obez çocuklarda vaspinin düzeyinin yüksek, adiponektin düzeyinin ise düşük olduğu saptanmıştır (29).

Bu verilere göre özellikle düşük leptin, normal veya düşük adiponektin, yüksek ghreltin ve visfatin düzeyleri uzun dönemde obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabilir.

FETAL PROGRAMLANMA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Obezite

Hipotalamus iştahın merkezi kontrolünde rol oynayan önemli bir bölgedir. Hangisinin gebelikteki obezite ve lep-

tin direnci ile ilişkili olduğu bilinmemekle birlikte leptin taşıyan proteinler, hipotalamik leptin reseptörü (ObRb) ve leptin sinyal yollarındaki değişikliklerin hipotalamik leptin direncine neden olduğu kabul edilmektedir (1,4,20,30). Adipojenik transkripsiyon faktörü peroksizom proliferasyonunu aktive eden reseptör- $\alpha 2$ 'nin (PPAR $\alpha 2$) adiposit farklılaşması ve yağ depolanmasını uyardığı gösterilmiştir (31). Buna göre İUBG'de iştahın merkezi kontrolünün yanı sıra yağ dokusu bozukluklarının da obezite gelişmesine katkıda bulunduğu ifade edilebilir.

İnsülin Direnci ve Diyabet

İnsülin direnci metabolik sendromun en önemli nedenlerinden biridir. İUBG ile doğan bireylerde insülin direnci, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riski yüksekliğinin nedeni pankreas β hücrelerinde hipoplazi ve glukoz insülin yanıtının bozulması olabilir (32,33).

Pf β ve ark. yenidoğanlarda insülin direncinin bir göstergesi olarak total glikozile hemoglobin düzeyi ve doğum ağırlığı arasında ters ilişki olduğunu göstermişlerdir (34).

İUBG'deki insülin gereksinimindeki artışın diğer bir nedeni de glukoneogenez artışıdır. İUBG ile doğan farelerin karaciğerinde glukoz 6 fosfataz ve diğer glukoneogenez enzimlerinin mRNA ekspresyonunu düzenleyen PPAR α -koaktivatör-1 ekspresyonunda artış olduğunun gösterilmesi glukoz üretimindeki artışın hücre içi sinyal iletiminde değişikliklerden kaynaklandığını düşündürmüştür (35).

Fetal kas yapısında bol miktarda mezenşimal kök hücre vardır. Bu hücreler myogenezden sorumlu olmakla birlikte adiposit veya fibroblastlara da dönüşebilmektedir. Myogenezin adipogenez veya fibrogenez yönüne kayması kas hücresi yerine yağ hücresi ve fibroz doku gelişimine neden olur. Bu farklılaşma kas gücünde zayıflama, oksidatif kapasitede azalma ve tip 2 diyabet patogenezinde anahtar rol oynayan insülin direncinde artışla sonuçlanır (36,37).

Bu bilgiler prenatal büyüme ve postnatal insülin duyarlılığı arasındaki ilişkide rol oynayan patofizyolojik mekanizmaların doğumdan önce var olduğunu düşündürmektedir.

Kardiyovasküler Hastalıklar Ve Hipertansiyon

Fetal programlanma sonucu gelişen kardiyovasküler hastalıkların en önemli nedeni vasküler disfonksiyondur (38).

Endotelial hücreler vazodilatasyon, vazokonstrüksiyon ve vasküler gelişim işlevlerine sahip vazoaaktif ajanlar üretirler. Kardiyovasküler sistemin gerektiği gibi çalışması bu ajanlar arasındaki hassas dengeye bağlıdır. Bu denge bozulduğunda anjiyogenez aksar, periferik vasküler direnç artar ve kan basıncı yükselir (39,40).

Renin-angiyotensin sistemi (RAS) kardiyovasküler sistem ve kan basıncının düzenlenmesinden sorumlu diğer bir sistemdir. Hipertansiyonun fetal dönemde programlanmasında RAS aracılı değişiklikler önemli rol oynar. Gelişmekte olan böbrekte RAS ekspresyonu oldukça fazla olup nefrojenik süreçte RAS blokajı fetüste nefron sayısının azalmasına ve erişkin dönemde hipertansiyona zemin hazırlamaktadır (41). Fetal programlanma ve oksidatif stres arasındaki bağıntı tam olarak bilinmemekle birlikte bazı çalışmalarda fetüsün hipoksiye maruz kalması durumunda oksidatif stres artışı sonucu nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azaldığı ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu rapor edilmiştir (42).

Erişkin dönemdeki kan basıncı kontrolünde fetal dönemde maruz kalınan cinsiyet steroidlerinin rolü olduğu ileri sürülmüştür. İUBG ile doğan erkek farelerde testosteron hipertansiyona neden olurken, dişi farelerde östradiol kan basıncının normal düzeyde kalmasına katkıda bulunmaktadır (43). Ancak, kan basıncı kontrolünde cinsiyet hormonlarının etkisinin direk olmayıp sodyum-su dengesi ile ilişkili sistemler aracılığı ile olduğu kabul edilmektedir (44).

Nefrogenezin bozulmasında çeşitli hücreler ve moleküller mekanizmalar rol oynamaktadır. Her kromozomun sonunda hücre bölündükçe kısalan kuyruklar vardır. Telomer adı verilen bu kuyruklar binlerce kez tekrarlanan aynı kısa DNA bazlarını içerir (TTAGGG). Normal gelişme sürecinde başlangıçta kromozomlardaki telomer uzunluğu postnatal organ gelişiminin en iyi şekilde olmasını sağlar. Yaşam boyunca organ sistemlerinin çoğunda süregelen bir hücresel döngü vardır ve bu süreç hasara yanıt olarak alevlenir. İUBG ile doğan ancak hızlı "yakalama" yapan farelerde çok fazla hücre bölünmesi olması nedeniyle "yakalama" yapmayanlara göre telomerin daha kısa olduğu gözlenmiştir (45). Bu hipoteze göre postnatal hızlı büyüme döneminde telomer kısalığına bağlı olarak hasar tamir mekanizması yetersiz kalmakta ve böbrek yetmezliği gelişmektedir.

Epigenetik Modifikasyon

Maternal beslenme durumu fetal genom ve gen ekspresyonunu değiştirebilir. İUBG bireylerde hepatik sinyal iletimi ve β hücre gelişimi ile ilgili genlerde epigenetik değişiklikler olduğu saptanmıştır (46).

Epigenetik modifikasyonlar, gen ekspresyonunda oluşan, potansiyel olarak geri dönüşümlü olabilen, primer DNA dizininde bir değişikliğe yol açmayan ancak kalıtılabilen değişimleri kapsar (47). Epigenetik etkileri kontrol eden iki ana mekanizma DNA metilasyonu ve histon modifikasyonudur (asetilasyon, metilasyon).

Kanser, hücre bölünmesi ve apoptozunu kontrol eden hücresel süreçlerin yeniden düzenlenmesinin bir sonucudur. DNA metil transferaz enzim aktivitesindeki değişiklikler sonucu özgün genlerin promotor bölgelerinde oluşan hipometilasyon veya hipermetilasyon kanser riskini artırmaktadır (48). Bu tür epigenetik değişiklikler gen aktivitesinde ve hücresel dengede bozulma için potansiyel oluşturur, fakat bu değişiklikler genin olumsuz çevresel sinyallere maruz kalması durumunda zararlı hale gelmektedir. İntrauterin çevrenin neden olduğu epigenetik değişikliklerin çocuk ve erişkinlerde akciğer, prostat ve meme, kolon ve hemopoetik sistem maliniteleri gibi bazı kanser türlerini tetiklediği gözlenmiştir (49).

FETAL PROGRAMLANMA MANİPÜLE EDİLEBİLİR Mİ?

Programlanmış bir “tutumlu fenotip”e postnatal dönemde aşırı kalori yüklenmesi halinde istenmeyen sonuçların ortaya çıkıyor olması fetal programlanmanın geriye döndürülüp döndürülemeyeceği sorusunu akla getirmiştir. Henüz tam tedavisi bilinmemekle birlikte bu konuda bazı öneriler vardır.

Levin’e göre enerji dengesi ile ilişkili kritik yolların gelişimi doğumdan sonraki dönemde de devam ettiği için, hem doğum öncesi hem de doğum sonrası çevrenin manipülasyonu ile fetal programlanma modifiye edilebilir ve bu şekilde doğum sonrasında obezite durdurulabilir ya da yavaşlatılabilir (50). Alman işgali altındaki Hollanda’da yaşanan kıtlık döneminde doğan fakat postnatal dönemde obezite gelişen bireylerde erişkin dönemde hipertansiyon ve diyabet geliştiği halde yenidoğan döneminde de yeterli beslenmeyen Leningrad kohortlarında bu hastalıkların insidansında artış olmadığı bildirilmiştir (51,52).

Organizmada birçok kritik metabolik yolağın düzgün bir şekilde çalışabilmesi için metil vericilere gereksinim vardır. Farelerde, 5 mg/kg folat ya da %3’lük glisinle birlikte düşük proteinli diyet verilmesinin bozulmuş maternal vasküler reaktiviteyi tersine döndürdüğü ve yavrularda sistolik kan basıncı artışını önlediği gözlenmiştir (53,54). Başka bir çalışmada, farelerde maternal protein kısıtlamasının tek karbon metabolizmasını bozduğu ve bunun neden olduğu hipertansiyonun glisin verilerek düzeltilebildiği gösterilmiştir (55).

Gebe farelere demirden fakir diyet verilmesinin embriyolarda yolk kesesinde gelişme bozukluğu, 10 haftalık dişi ve erkek yavrularda kalp boyutlarında artış ve kan basıncında yükselme ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Demir ilavesi yapılan bir diyetle bu olumsuz etkilerin geriye döndürüldüğü gözlenmiştir (56).

Göreceli bir hipo- ya da hiperleptineminin, fetal programlanmanın altında yatan istenmeyen metabolik sekellere yol açması olasıdır. Gebelik veya laktasyon döneminde leptin verilen farelerde erişkin dönemde obezite ve tip 2 diyabet gelişmediği gösterilmiştir (57). Bununla birlikte insan çalışmalarında aynı sonuca ulaşamamıştır (58).

Fetal programlanma yaşamın erken dönemlerinde başlayan çevresel uyarının özelliğine göre (maternal stres, maternal toksik madde maruziyeti, in utero kötü beslenme, maternal yüksek protein diyeti, plasental fonksiyonları etkileyen genler vb) birçok işlevsel ve yapısal adaptasyonla sonuçlanan karışık bir fizyolojik süreçtir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar fetal programlanmanın geriye döndürülmesinde çok da etkili görünmemektedir.

Fetal programlanmanın etkin yönetiminde gen ekspresyonunun, belki de kromatindeki epigenetik değişikliklerin yeniden programlanmasına yönelik çalışmalar yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1 Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32:213-218.
- 2 Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *Br Med J* 1988;297:134-135.
- 3 Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-1239.
- 4 Bieswal F, Ahn MT, Reusens B, Holvoet P, Raes M, Rees WD, Remacle C. The importance of catch-up growth after early mal-

- nutrition for the programming of obesity in male rat. *Obesity* 2006;14:1330-1343.
- 5 Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:337-347.
 - 6 Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1537-1545.
 - 7 Khorram O, Momeni M, Desai M, Ross MG. Nutrient restriction in utero induces remodeling of the vascular extracellular matrix in rat offspring. *Reprod Sci* 2007;14:73-80.
 - 8 Shiell AW, Campbell DM, Hall MH, Barker DJ. Diet in late pregnancy and glucose-insulin metabolism of the offspring 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:890-895.
 - 9 Shiell AW, Campbell-Brown M, Haselden S, Robinson S, Godfrey KM, Barker DJ. High-meat, low-carbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring. *Hypertension* 2001;38:1282-1288.
 - 10 Gressens P, Muaku SM, Besse L, Nsegebe E, Gallego J, Delpech B, Gaultier C, Evrard P, Ketelslegers JM, Maiter D. Maternal protein restriction early in rat pregnancy alters brain development in the progeny. *Brain Res Dev Brain Res* 1997;103:21-35.
 - 11 Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rohde W, Dörner G. Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *J Nutr* 2000;130:2582-2589.
 - 12 Chang GQ, Gaysinskaya V, Karatayev O, Leibowitz SF. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J Neurosci* 2008;28:12107-12119.
 - 13 Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032:63-84.
 - 14 Jensen EC, Gallaher BW, Breier BH, Harding JE. The effect of a chronic maternal cortisol infusion on the late gestation fetal sheep. *J Endocrinol* 2002; 174:27-36.
 - 15 Giraud GD, Louey S, Jonker S, Schultz J, Thornburg KL. Cortisol stimulates cell cycle activity in the cardiomyocyte of the sheep fetus. *Endocrinology* 2006; 147:3643-3649.
 - 16 Antonow-Schlorke I, Schwab M, Li C, Nathanielsz PW. Glucocorticoid exposure at the dose used clinically alters cytoskeletal proteins and presynaptic terminals in the fetal baboon brain. *Physiol*. 2003;547(Pt 1):117-123.
 - 17 Fonseca VM, Sichiari R, Moreira ME, Moura As. Early postnatal growth in preterm infants and cord blood leptin. *J Perinatol* 2006; 24:751-756.
 - 18 King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:271-291.
 - 19 Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911-919; quiz 920.
 - 20 Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scire G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1346-1351.
 - 21 Sancakli O, Darendeliler F, Bas F, Gokcay G, Disci R, Aki S, Eskiuyurt N. Insulin, adiponectin, IGFBP-1 levels and body composition in small for gestational age born non-obese children during prepubertal age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:88-92.
 - 22 Mendez-Ramirez F, Barbosa-Sabanero G, Romero-Gutierrez G, Malacara JM. Ghrelin in small for gestational age newborn babies: a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70 41-46.
 - 23 Opsjon SL, Austgulen R, Waage A. Interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor at delivery in preeclamptic disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:19-26.
 - 24 Jefferies CA, Hofman PL, Keelan JA, Robinson EM, Cutfield WS. Insulin resistance is not due to persistently elevated serum tumor necrosis-alpha levels in small for gestational age, premature, or twin children. *Pediatr Diabetes* 2004;5: 20-25.
 - 25 Ng PC, Lee CH, Lam CW, Chan IH, Wong E, Fok TF. Resistin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin, and insulin. *Pediatr Res* 2005;58:725-730.
 - 26 Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:544-8.
 - 27 Jaquet D, Vidal H, Hankard R, Czernichow P, Levy-Marchal C. Impaired regulation of glucose transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3266-3271.
 - 28 Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:430-436.
 - 29 Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, Tapan S, Meral C, Abaci A. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:325-328.
 - 30 Desai M, Gayle D, Han G, Ross MG. Programmed hyperphagia due to reduced anorexigenic mechanisms in intrauterine growth-restricted offspring. *Reprod Sci* 2007;14:329-337.
 - 31 Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996;87:377-389.
 - 32 Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001;50:2279-2286.
 - 33 Dallar Y, Dilli D, Bostanci I, Oğuş E, Doğançoç S, Tuğ E. Insulin sensitivity obtained from the oral glucose tolerance test and its relationship with birthweight. *Ann Saudi Med* 2007;27:13-17.
 - 34 Pfaf T, Slowinski T, Godes M, Halle H, Priem F, Hocher B. Low birth weight, a risk factor for cardiovascular diseases in later life, is already associated with elevated fetal glycosylated hemoglobin at birth. *Circulation* 2006;114:1687-1692.
 - 35 Lane RH, MacLennan NK, Hsu JL, Janke SM, Pham TD. Increased hepatic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator-1 gene expression in a rat model of intrauterine growth retardation and subsequent insulin resistance. *Endocrinology* 2002;143:2486-2490.
 - 36 Aguiari P, Leo S, Zavan B, Vindigni V, Rimessi A, Bianchi K, Franzin C, Cortivo R, Rossato M, Vettor R, Abatangelo G, Pozzan T, Pinton P, Rizzuto R. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1226-1231.
 - 37 Du M, Yan X, Tong JF, Zhao J, Zhu MJ. Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biol Reprod* 2010;82:4-12.
 - 38 Goodfellow J, Bellamy MF, Gorman ST, Brownlee M, Ramsey MW, Lewis MJ, Davies DP, Henderson AH. Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. *Cardiovasc Res* 1998;40:600-606.

- 39 Xu Y, Williams SJ, O'Brien D, Davidge ST. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring. *FASEB J* 2006;20:1251-1253.
- 40 Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:97-105.
- 41 Petry CJ, Dorling MW, Wang CL, Pawlak DB, Ozanne SE. Catecholamine levels and receptor expression in low protein rat offspring. *Diabet Med* 2000;17:848-853.
- 42 Franco Mdo C, Dantas AP, Akamine EH, Kawamoto EM, Fortes ZB, Scavone C, Tostes RC, Carvalho MH, Nigro D. Enhanced oxidative stress as a potential mechanism underlying the programming of hypertension in utero. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:501-509.
- 43 Khan OA, Torrens C, Noakes DE, Poston L, Hanson MA, Green LR, Ohri SK. Effects of pre-natal and early post-natal undernutrition on adult internal thoracic artery function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:811-815.
- 44 Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Role of fetal programming in the development of hypertension. *Future Cardiol* 2008;4:163-174.
- 45 Jennings BJ, Ozanne SE, Dorling MW, Hales CN. Early growth determines longevity in male rats and may be related to telomere shortening in the kidney. *FEBS Lett* 1999;448:4-8.
- 46 Thamocharan M, Garg M, Oak S, Rogers LM, Pan G, Sangiorgi F, Lee PW, Devaskar SU. Transgenerational inheritance of the insulin resistant phenotype in embryo-transferred intra-uterine growth restricted adult female rat offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1270-E1279.
- 47 Holness MJ, Sugden MC. Epigenetic regulation of metabolism in children born small for gestational age. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:482-488.
- 48 Burdge GC, Lillycrop KA, Jackson AA. Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale? *Br J Nutr.* 2009;101:619-630.
- 49 Ekblom. The developmental environment and the early origins of cancer. In: Gluckman, PD.; Hanson, MA., editors. *Developmental Origins of Disease*. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, San Paulo: Cambridge University Press; 2006. p. 415-425.
- 50 Levin BE. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361:1107-1121.
- 51 Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:93-98.
- 52 Stanner SA, Bulmer K, Andrès C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, Yudkin JS. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *Br Med J* 1997;315:1342-1348.
- 53 Torrens C, Brawley L, Anthony FW, Dance CS, Dunn R, Jackson AA, Poston L, Hanson MA. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension* 2006;47:982-987.
- 54 Brawley L, Torrens C, Anthony FW, Itoh S, Wheeler T, Jackson AA, Clough GF, Poston L, Hanson MA. Glycine rectifies vascular dysfunction induced by dietary protein imbalance during pregnancy. *J Physiol* 2004; 554:497-504.
- 55 Jackson AA, Dunn RL, Marchand MC, Langley-Evans SC. Increased systolic blood pressure in rats induced by a maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin Sci (London)* 2002;103:633-639.
- 56 Anderson EA and Mark AL. The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 1993;21:136-141.
- 57 Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, Breier BH, Harris M. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005;146:4211-4216.
- 58 Akcurin S, Velipasaoglu S, Akcurin G, Guntekin M. Leptin profile in neonatal gonadotropin surge and relationship between leptin and body mass index in early infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:189-195.