

Programowanie płodowe

Fetal programming

Żaneta Kimber-Trojnar¹, Aleksandra Marciniak², Jolanta Patro-Małysza¹, Beata Marciniak¹,
 Grażyna Mielnik-Niedzielska², Bożena Leszczyńska-Gorzela¹

¹Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, Foniatrii i Audiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Programowanie wewnątrzmaciczne zachodzi podczas rozwoju zarodkowego i płodowego, które są uznawane za krytyczny okres zarówno w procesie tworzenia tkanek i narządów, jak i w etiologii chorób cywilizacyjnych. Dzieje się tak zwłaszcza wtedy, gdy wpływ niekorzystnego środowiska nakłada się na genetyczną predyspozycję. Koncepcja programowania płodowego zakłada, że zaburzenia metaboliczne i nieprawidłowe odżywianie ciężarnej mogą mieć trwałe i międzypokoleniowe wpływy na zdrowie potomstwa i rozwój chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość, cukrzyca, czy choroby układu sercowo-naczyniowego

Słowa kluczowe: programowanie płodowe, ciąża, rozwój płodu, stan odżywienia, choroby układu sercowo-naczyniowego, zespół metaboliczny

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 2: 58–63

Wstęp

Podczas życia wewnątrzmacicznego płód znajduje się pod wpływem wielu różnych czynników, w większości oddziałujących na nowo powstający organizm przez matkę. Zarówno stan zdrowia ciężarnej, środowisko, w jakim się znajduje, jej stan psychiczny i fizyczny, aktywność fizyczna, jak i sposób odżywiania się mają nieodwracalny wpływ na stan zdrowia oraz uwarunkowania zdrowotne i fizyczne rozwijającego się zarodka/płodu.

W ciągu pierwszych miesięcy ciąży płód przechodzi proces szybkiego różnicowania się. Wielokrotnie podziały komórek, jakie zachodzą w tym okresie życia płodowego (w tzw. krytycznym okresie rozwojowym), są przyczyną szczególnie dużej wrażliwości komórek na wpływ czynników zewnętrznych. Wiele uwarunkowań środowiska, w jakim znajduje się organizm matki, pozostaje poza zasięgiem naszego wpływu, na przykład stan zanieczyszczenia, miejsce zamieszkania czy stan zdrowia. Jednakże część z czynników, które wpływają na rozwój dziecka w okresie życia płodowego, może

podlegać modyfikacji. Największy wpływ można mieć na sposób odżywiania się przyszłej matki.

Przez odpowiednią modyfikację diety kobieta ciężarna wpływa nie tylko na masę urodzeniową, ale także – przez działanie epigenetyczne – generuje skutki długofalowe w postaci prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego i szkieletowego swojego dziecka w przyszłości, zmniejszenie ryzyka chorób układu krążenia, nowotworów, zespołu metabolicznego towarzyszącego otyłości. Badania dowodzą, że podczas życia płodowego czynniki pochodzące spoza organizmu matki oraz czynniki matczyne nakładają się na genetyczne uwarunkowania płodu, wpływając na dojrzewanie jego układu nerwowego oraz na wykształcanie się określonych połączeń nerwowych i neuroendokrynnych [1].

Programowanie płodowe

Termin „programowania płodowego” został wprowadzony przez brytyjskiego epidemiologa Davida Barkera, który badał zależności między niską masą urodzeniową

a zwiększonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca w dorosłym życiu [2]. Programowanie płodowe ma miejsce wtedy, gdy środowisko optymalne dla rozwijającego się płodu zostaje zakłócone przez szkodliwe czynniki, szczególnie w krytycznych okresach rozwoju narządów priorytetowych dla organizmu. Chociaż jego dokładne mechanizmy nie zostały do końca zbadane, szkodliwe działanie stresu wewnątrzmacicznego zostało potwierdzone w etiologii takich chorób u potomstwa, jak: choroby atopowe, choroby układu sercowo-naczyniowego i nowotwory, w tym chłoniaki, nowotwory wątroby i jąder [3, 4].

Do czynników inicjujących programowanie płodowe można zaliczyć: matczyne niezdrowe nawyki, w tym palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, stres psychospołeczny, choroby neurologiczne, depresja, infekcje, zaburzenia endokrynologiczne, cukrzyca, stan przedzrzucawkowy, stres nitrozowy i oksydacyjny [4–7]. Większość wyżej wymienionych stanów determinowana jest nieprawidłową funkcją łożyska, co potwierdza jego istotną rolę w programowaniu wewnątrzmacicznym. Powikłania przebiegu ciąży zmieniają aktywność łożyskowych transporterów i enzymów oraz zakłócają wydzielanie hormonów. Prowadzi to do zmniejszenia ilości substancji dostarczanych do płodu i ostatecznie do zaburzenia jego prawidłowego rozwoju oraz do inicjacji zmian epigenetycznych.

Niekorzystne środowisko wewnątrzmaciczne może prowadzić do trwałego uszkodzenia rozwijającego się płodu przez modyfikowanie fizjologii tkanek, zaburzenie wydzielania hormonów oraz metabolizmu węglowodanów i lipidów. Molekularne mechanizmy odpowiedzialne za ten proces nie są do końca poznane [8, 9].

Wzory epigenetyczne powstające pod wpływem środowiska wewnątrzmacicznego są przekazywane w czasie podziałów komórek rozwijającego się organizmu, przez co utrwalają się i ograniczają możliwości dalszych modyfikacji. Obserwacje oparte na modelach zwierzęcych udowodniły, że potomstwo matek narażonych na dietę wysokotłuszczową w czasie ciąży, pomimo prawidłowego odżywiania po urodzeniu, nadal wykazuje niekorzystny profil metaboliczny [10].

Pomimo różnych mechanizmów, programowanie wewnątrzmaciczne zarówno zachodzące pod wpływem niedożywienia, jak i nadmiernej podaży składników odżywczych do zarodka prowadzi do rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, otyłości i chorób układu krążenia [11, 12].

Epigenetyka

Mechanizmy odpowiedzialne za programowanie płodu nie są do końca poznane. Conrad Hal Waddington, brytyjski biolog, jako pierwszy wprowadził pojęcie „epi-

genetyki”. W 1942 roku użył tego terminu, aby zdefiniować fenotyp jako wynik interakcji między genami a środowiskiem [13]. Termin epigenetyka odnosi się do niedziedzicznych modyfikacji materiału genetycznego w komórkach somatycznych, które obejmują metylację DNA (*deoxyribonucleic acid*), fosforylację, acetylację i metylację histonów oraz inhibicję translacji mikro-RNA (*micro-ribonucleic acid*). Zmiany te odgrywają istotną rolę w stabilności genomu i są ważnymi elementami różnicowania komórkowego w trakcie embriogenezy i rozwoju płodowego [14].

Metylacja DNA jest postreplikacyjną zmianą budowy DNA i jest głównie odpowiedzialna za dezaktywację genów [15]. Wzór metylacji DNA określa się we wczesnych fazach rozwoju embrionalnego i utrzymuje się przez całe życie osobnika za pomocą metylotransferaz DNA. Szczególny wzór metylacji jest specyficzny dla tkanki i dziedziczny.

Hiperglikemia we wczesnych okresach ciąży jest odpowiedzialna za zwiększenie ekspresji transporterów glukozy w łożysku, co powoduje nadmierne wzrastanie płodu, utrzymujące się we wczesnych etapach życia pozamacicznego. Prowadzi ona także do zmiany funkcjonowania komórek łożyska, które wyzwalają reakcję prozapalną, skutkującą zmniejszonym przepływem krwi i zwężeniem naczyń krwionośnych [7]. Podobny efekt można uzyskać dzięki glikokortykosteroidom w odpowiedzi na stres wewnątrzmaciczny. Nadmiar glikokortykosteroidów w krytycznym okresie organogenezy indukuje dysfunkcję naczyń, trwałe zmiany w wydzielaniu hormonów i nieprawidłową odpowiedź na angiotensynę II. Powyższe zmiany są odpowiedzialne za zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego oraz predyspozycję potomstwa zarówno do chorób układu krążenia, jak i hiperglikemii w późniejszym okresie rozwoju [4].

Niedożyczenie

Wpływ niskokalorycznej diety na rozwój płodu po raz pierwszy udowodniono w Holandii w grupie 200 uczestników urodzonych między listopadem 1943 roku a lutym 1947 roku. Okres obserwacji trwał do 1996 roku. Badano dorosłych pacjentów, którzy rodzi się z ciąż rozwijających się podczas głodu – dzienne spożycie kalorii przez ciężarne mieściło się w przedziale 400–700 kcal. U uczestników badania stwierdzono zwiększone ryzyko występowania nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy typu 2, otyłości, niekorzystnego profilu lipidowego, a nawet schizofrenii [16, 17].

Prawdopodobieństwo wystąpienia danej patologii w wieku dorosłym zależy od momentu ciąży, w którym pojawił się szkodliwy czynnik – im wcześniejszy etap ciąży, tym większe ryzyko ciężkich powikłań [18].

Niedobór składników odżywczych podczas ciąży prowadzi do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania

plodu. Niewystarczająca podaż składników niezbędnych do rozwoju może być wynikiem niewydolności łożyska w przebiegu nadciśnienia tętniczego, stanu przedrzucawkowego, czy nieodpowiedniej diety podczas ciąży. Niedożywienie wewnątrzmaciczne aktywuje procesy adaptacyjne, umożliwiające lepsze zarządzanie składnikami odżywczymi z selektywnym wyborem zaopatrywania najistotniejszych dla organizmu narządów, takich jak mózg czy serce. W konsekwencji, te umożliwiające przetrwanie zmiany powodują jednocześnie zahamowanie wzrastania i niekorzystne konsekwencje dla rozwoju i wydajności innych narządów [3]. Hipoteza „oszczędnego fenotypu” (*thrifty phenotype hypothesis*) zakłada hamowanie podziałów komórkowych i zmniejszenie rozmiarów większości komórek. Zmniejszone rozmiary komórek β trzustki, sarkomerów i hepatocytów powodują rozwój insulinooporności i cukrzycy. Ograniczony dostęp do składników odżywczych programuje płód do stałego magazynowania materiałów energetycznych, w tym substancji tłuszczowych. Mechanizmy regulacyjne prowadzące do nieustannego gromadzenia energii, po urodzeniu – pomimo odpowiedniej lub nadmiernej dostępności składników odżywczych – prowadzą do różnych zaburzeń metabolicznych, w tym otyłości i cukrzycy [6].

Ponadto, niedożywienie w czasie ciąży zakłóca wytworzenie tlenu azotu i prowadzi do wykształcenia nieprawidłowej struktury śródbłonna naczyń krwionośnych, co zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia u dziecka [19]. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach udowodniły zwiększoną grubość ściany lewej komory u potomstwa niedożywionych matek w porównaniu z dziećmi matek o optymalnym odżywianiu w ciąży [20].

Dostępność aminokwasów podczas ciąży determinuje wydzielanie insuliny przez płodowe komórki β trzustki. Dieta niskobiałkowa ogranicza podaż składników kluczowych dla prawidłowej proliferacji komórek trzustki, co objawia się zmniejszeniem wielkości komórek, ograniczoną aktywnością enzymatyczną, zaburzoną zdolnością wytwarzania insuliny i niewystarczającym unaczynieniem wysp trzustkowych. Zmiany wywołane programowaniem wewnątrzmacicznym wpływają również na układy receptorowe tkanek zależnych od insuliny, co również prowadzi do insulinooporności [21, 22]. Dieta niskobiałkowa może zakłócać równowagę lipidową i sprzyjać chorobom układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnieniu w dorosłym życiu [23]. Przypuszcza się, że związek ten wynika z epigenetycznych modyfikacji genu angiotensyny II z powodu nieoptymalnego środowiska podczas ciąży [24, 25].

Szczególne uwagę przywiązuje się do tendencji „nadrobienia przyrostu” (tzw. *catch-up growth*), polegającym na dynamicznym wzroście masy ciała niemowląt, których wzrastanie wewnątrzmaciczne było ograniczone [26]. Rozwój tkanki tłuszczowej i insulinooporności

jest najbardziej dynamiczny w pierwszym roku życia pozamacicznego. Ekspozycja płodu na dietę niskobiałkową w czasie ciąży powoduje epigenetyczne zmiany w cząsteczce DNA w obrębie genu leptyny [27], co prowadzi do zwiększonego spożycia pokarmu w przyszłości. Wewnątrzmaciczne niedożywienie zmniejsza stężenie insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). Nagły wzrost insuliny i IGF-1 związany z odpowiednim odżywianiem po urodzeniu skutkuje wzrostem ryzyka zaburzeń węglowodanowych i insulinooporności [28].

Zaburzenia witamin i mikroelementów

Zarówno nadmiar, jak i niedobór witamin, mikro- i makroelementów może wywalać programowanie wewnątrzmaciczne. Niski poziom witaminy B₁₂ i cynku w surowicy krwi ciężarnej sprzyja rozwojowi insulinooporności u potomstwa w wieku dorosłym [29, 30]. Nadmierny poziom kwasu foliowego przyczynia się do kumulacji lipidów i, podobnie jak wyżej wspomniane czynniki, do zmniejszenia wrażliwości tkankowej na insulinę [31], podczas gdy niski poziom żelaza w matczynej surowicy krwi predysponuje potomstwo do niskiej masy urodzeniowej i podwyższonego ciśnienia krwi w późniejszym okresie życia [32].

Otyłość

Nadwaga i otyłość ciężarnej są istotnymi czynnikami biorącymi udział w etiologii chorób przewlekłych u potomstwa. Obecnie istotną kwestią jest dostępność żywności wysoko przetworzonej, zwłaszcza przy zmniejszonej aktywności fizycznej. Prowadzi to do zaburzenia równowagi energetycznej organizmu i przyczynia się do obserwowanej epidemii otyłości. Nadmierna masa ciała podczas ciąży sprzyja powstawaniu makrosomii płodu. Noworodki i niemowlęta matek z nadwagą charakteryzują się zwiększoną zawartością tkanki tłuszczowej. Przez nasiloną adipogenezę podczas rozwoju płodowego są one predysponowane do rozwoju otyłości w dzieciństwie, a także cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w dorosłym życiu [33, 34].

Dostępne wyniki badań wskazują na zmiany w systemie immunologicznym organizmów narażonych na niekorzystne czynniki środowiska wewnątrzmacicznego. Badanie przeprowadzone przez Heerwagen i wsp. wykazało, że nadmiernie rozwinięta tkanka tłuszczowa wytwarza i wydziela ogromne ilości cytokin prozapalnych, które aktywują reakcje immunologiczne prowadzące do rozwoju oporności na insulinę [35, 36].

Badania przeprowadzone przez Guenarda i wsp. sugerują dodatnią korelację między podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), wy-

sokimi poziomami glukozy, cholesterolu całkowitego i lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*) w surowicy matki a występowaniem zespołu kardiometabolicznego u potomstwa [37]. Wysokokaloryczna dieta podczas ciąży, towarzysząc zaburzeniom przemiany materii, powoduje hiperlipidemię, hiperglikemię i hiperinsulinemię, które mają niekorzystny wpływ na rozwój i funkcjonowanie łożyska [33]. W związku z tym zmieniona dostępność składników odżywczych dla płodu nasila tworzenie niekorzystnych wzorów epigenetycznych u potomstwa.

Dzieci matek spożywających dietę wysokotłuszczową w czasie ciąży mają tendencję do osiągania większej masy ciała. Podejrzewa się, że w tym przypadku niedobór adiponektyny, hormonu odpowiedzialnego za wrażliwość na insulinę, jest czynnikiem inicjującym modyfikacje epigenetyczne [38]. Dieta wysokotłuszczowa w czasie ciąży okazuje się czynnikiem, który określa reakcję wazodylatacyjną na acetylocholinę u potomstwa. Prowadzi to do zaburzenia podstawowej funkcji śródbłonna oraz predysponuje do rozwoju nadciśnienia i poważnych chorób sercowo-naczyniowych [39].

Cukrzyca ciążowa

Cukrzyca ciążowa i towarzysząca jej hiperglikemia, nawet bez towarzyszącej otyłości u matki, wydają się istotnymi czynnikami determinującymi programowanie wewnątrzmaciczne. Czynniki transkrypcyjne w komórkach wysp trzustkowych są bardzo wrażliwe na suboptymalne zmiany środowiska wewnątrzmacicznego. Zaobserwowano, że hiperglikemia u ciężarnych jest głównym czynnikiem wywołującym epigenetyczne modyfikacje i zwiększającym ryzyko rozwoju nietolerancji glukozy u potomstwa [11]. Zaburzenia metaboliczne związane z cukrzycą ciążową sprzyjają gromadzeniu aktywnych form tlenu, które powstają z niedoboru przeciwutleniaczy nie tylko w organizmie matczynym, ale także płodowym. Skutkuje to

długofalowym zaburzeniem homeostazy energetycznej, rozwojem otyłości w dzieciństwie oraz wczesnym pojawieniem się cukrzycy typu 2 u potomstwa [40].

Zmienna długość telomerów w rozwijającym się organizmie jest jednym z potwierdzonych mechanizmów programowania wewnątrzmacicznego wywołanych przez cukrzycę ciążową [41]. Zaobserwowano związek między wyżej wymienionymi zmianami i dużą podatnością na choroby układu krążenia w dorosłym życiu [42].

Zapobieganie

Odpowiednia modyfikacja diety ciężarnej wpływa nie tylko na masę ciała dziecka, ale także przez działanie epigenetyczne generuje długoterminowy wpływ na jego zdrowie, w tym prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego i szkieletowego w dalszym życiu, zmniejszając ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i metabolicznych związanych z otyłością [43–45].

Odpowiednie odżywianie ciężarnej może nie tylko poprawić jej stan zdrowia, ale także zmniejszyć ryzyko zachorowania na cukrzycę i zapobiec otyłości u potomstwa [46]. Prawidłowa dieta w czasie ciąży może przyczynić się do stworzenia nowego „zdrowszego” wzoru epigenetycznego i eliminacji niepożądanych modyfikacji [47]. Wykazano, że zrównoważona dieta śródziemnomorska istotnie obniża poziom glukozy, lipidów i lipoprotein w surowicy krwi matczynej i płodowej oraz zmniejsza ryzyko cukrzycy ciążowej i niskiej masy urodzeniowej [48].

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych zakładają możliwość ograniczania mechanizmów epigenetycznych i odwracania niekorzystnych skutków wywołanych programowaniem wewnątrzmacicznym w odpowiedzi na nieoptymalną dostępność składników odżywczych. Zaobserwowano korzystne efekty stosowania kwasu foliowego przy diecie niskobiałkowej w ciąży [49]; podobne wyniki wykazano także w trakcie suplementacji tauryną [50].

Abstract

Intrauterine programming occurs during embryonic and fetal development, a critical period of both in the process of creating tissues and organs as well as in the etiology of civilization diseases. This is particularly so when this unfavorable environment interacts with a genetic predisposition. The fetal programming concept suggests that maternal nutritional imbalance and metabolic disturbances may have a persistent and intergenerational effect on the health of offspring and on the risk of diseases such as obesity, diabetes, and cardiovascular diseases.

Key words: fetal programming, pregnancy, fetal development, nutritional status, cardiovascular diseases, metabolic syndrome

Gin. Perinat. Prakt. 2018; 3, 2: 58–63

Piśmiennictwo

- Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2S): S869–S879, doi: [10.1016/j.ajog.2017.12.012](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.012), indexed in Pubmed: [29422215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422215/).
- Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992. *Int J Epidemiol.* 2013; 42(5): 1215–1222, doi: [10.1093/ije/dyt133](https://doi.org/10.1093/ije/dyt133), indexed in Pubmed: [24159065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24159065/).
- Salam RA, Das JK, Bhutta ZA. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014; 17(3): 249–254, doi: [10.1097/MCO.0000000000000051](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000051), indexed in Pubmed: [24613859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613859/).
- Perrone S, Santacroce A, Picardi A, et al. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr.* 2016; 5(2): 172–181, doi: [10.5409/wjcp.v5.i2.172](https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i2.172), indexed in Pubmed: [27170927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170927/).
- Marciniak A, Patro-Małyszka J, Kimber-Trojanar Ż, et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(2): 133–138, doi: [10.1016/j.tjog.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.01.001), indexed in Pubmed: [28420495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28420495/).
- Hales C, Barker D. The thrifty phenotype hypothesis. *Br. Med. Bull.* 2001; 60(1): 5–20, doi: [10.1093/bmb/60.1.5](https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5).
- Berry DC, Boggess K, Johnson QB. Management of Pregnant Women with Type 2 Diabetes Mellitus and the Consequences of Fetal Programming in Their Offspring. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(5): 36, doi: [10.1007/s11892-016-0733-7](https://doi.org/10.1007/s11892-016-0733-7), indexed in Pubmed: [26983624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983624/).
- Saffery R, Novakovic B. Epigenetics as the mediator of fetal programming of adult onset disease: what is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93(11): 1090–1098, doi: [10.1111/aogs.12431](https://doi.org/10.1111/aogs.12431), indexed in Pubmed: [24835110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24835110/).
- Kwon EJ, Kim Yju. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60(6): 506–519, doi: [10.5468/ogs.2017.60.6.506](https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.506), indexed in Pubmed: [29184858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184858/).
- Marco A, Kisiouk T, Tabachnik T, et al. Overweight and CpG methylation of the Pomc promoter in offspring of high-fat-diet-fed dams are not. *FASEB J.* 2014; 28(9): 4148–4157, doi: [10.1096/fj.14-255620](https://doi.org/10.1096/fj.14-255620), indexed in Pubmed: [24928196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928196/).
- Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol.* 2011; 32(2): 205–212, doi: [10.1016/j.reprotox.2011.05.002](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.05.002), indexed in Pubmed: [21620955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21620955/).
- Edvardsson VO, Steinthorsdottir SD, Eliasdottir SB, et al. Birth weight and childhood blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2012; 14(6): 596–602, doi: [10.1007/s11906-012-0311-6](https://doi.org/10.1007/s11906-012-0311-6), indexed in Pubmed: [23054892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054892/).
- Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol.* 2012; 41(1): 10–13, doi: [10.1093/ije/dyr184](https://doi.org/10.1093/ije/dyr184), indexed in Pubmed: [22186258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186258/).
- Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Drews K. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego. *Ginekol Pol.* 2014; 85: 43–48.
- Lester BM, Marsit CJ. Epigenetic mechanisms in the placenta related to infant neurodevelopment. *Epigenomics.* 2018; 10(3): 321–333, doi: [10.2217/epi-2016-0171](https://doi.org/10.2217/epi-2016-0171), indexed in Pubmed: [29381081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381081/).
- van Abeelen AFM, Elias SG, Bossuyt PMM, et al. Famine exposure in the young and the risk of type 2 diabetes in adulthood. *Diabetes.* 2012; 61(9): 2255–2260, doi: [10.2337/db11-1559](https://doi.org/10.2337/db11-1559), indexed in Pubmed: [22648386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648386/).
- de Rooij SR, Painter RC, Holleman F, et al. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(4): 1219–1224, doi: [10.1093/ajcn/86.4.1219](https://doi.org/10.1093/ajcn/86.4.1219), indexed in Pubmed: [17921405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17921405/).
- Ekamper P, van Poppel F, Stein AD, et al. Independent and additive association of prenatal famine exposure and intermediary life conditions with adult mortality between age 18–63 years. *Soc Sci Med.* 2014; 119: 232–239, doi: [10.1016/j.socscimed.2013.10.027](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.10.027), indexed in Pubmed: [24262812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262812/).
- Ponzo BF, Carvalho MH, Fortes ZB, et al. Implications of maternal nutrient restriction in transgenerational programming of hypertension and endothelial dysfunction across F1-F3 offspring. *Life Sci.* 2012; 90(15–16): 571–577, doi: [10.1016/j.lfs.2012.01.017](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.01.017), indexed in Pubmed: [22365957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22365957/).
- Bertram C, Khan O, Ohri S, et al. Transgenerational effects of prenatal nutrient restriction on cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Physiol.* 2008; 586(8): 2217–2229, doi: [10.1113/jphysiol.2007.147967](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.147967), indexed in Pubmed: [18292131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292131/).
- Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamotharan M, et al. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *J Biol Chem.* 2008; 283(20): 13611–13626, doi: [10.1074/jbc.M800128200](https://doi.org/10.1074/jbc.M800128200), indexed in Pubmed: [18326493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18326493/).
- Snoeck A, Remacle C, Reusens B, et al. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate.* 1990; 57(2): 107–118, doi: [10.1159/000243170](https://doi.org/10.1159/000243170), indexed in Pubmed: [2178691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2178691/).
- Sedaghat K, Zahediasl S, Ghasemi A. Intrauterine programming Iran J Basic Med Sci. 2015; 18: 212–220.
- Sathishkumar K, Balakrishnan M, Chinnathambi V, et al. Temporal alterations in vascular angiotensin receptors and vasomotor responses in offspring of protein-restricted rat dams. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(6): 507.e1–507.10, doi: [10.1016/j.ajog.2012.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.04.010), indexed in Pubmed: [22537420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537420/).
- Tsukuda K, Mogi M, Iwanami J, et al. Influence of angiotensin II type 1 receptor-associated protein on prenatal development and adult hypertension after maternal dietary protein restriction during pregnancy. *J Am Soc Hypertens.* 2012; 6(5): 324–330, doi: [10.1016/j.jash.2012.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jash.2012.07.001), indexed in Pubmed: [22951100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951100/).
- Khandelwal P, Jain V, Gupta AK, et al. Association of early postnatal growth trajectory with body composition in term low birth weight

- infants. *J Dev Orig Health Dis*. 2014; 5(3): 189–196, doi: [10.1017/S2040174414000178](https://doi.org/10.1017/S2040174414000178), indexed in Pubmed: [24901658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901658/).
27. Jousse C, Parry L, Lambert-Langlais S, et al. Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. *FASEB J*. 2011; 25(9): 3271–3278, doi: [10.1096/fj.11-181792](https://doi.org/10.1096/fj.11-181792), indexed in Pubmed: [21670064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21670064/).
 28. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 81(1): F71–F73, indexed in Pubmed: [10375369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10375369/).
 29. Jou MY, Lönnnerdal Bo, Philipps AF. Maternal zinc restriction affects postnatal growth and glucose homeostasis in rat offspring differently depending upon adequacy of their nutrient intake. *Pediatr Res*. 2012; 71(3): 228–234, doi: [10.1038/pr.2011.44](https://doi.org/10.1038/pr.2011.44), indexed in Pubmed: [22278188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278188/).
 30. Muthayya S, Kurpad AV, Duggan CP, et al. Low maternal vitamin B12 status is associated with intrauterine growth retardation in urban South Indians. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60(6): 791–801, doi: [10.1038/sj.ejcn.1602383](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602383), indexed in Pubmed: [16404414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16404414/).
 31. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008; 51(1): 29–38, doi: [10.1007/s00125-007-0793-y](https://doi.org/10.1007/s00125-007-0793-y), indexed in Pubmed: [17851649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851649/).
 32. Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, et al. Effects of maternal iron restriction in the rat on blood pressure, glucose tolerance, and serum lipids in the 3-month-old offspring. *Metabolism*. 2001; 50(5): 562–567, doi: [10.1053/meta.2001.22516](https://doi.org/10.1053/meta.2001.22516), indexed in Pubmed: [11319718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11319718/).
 33. Yan X, Huang Y, Zhao JX, et al. Maternal obesity downregulates microRNA let-7g expression, a possible mechanism for enhanced adipogenesis during ovine fetal skeletal muscle development. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(4): 568–575, doi: [10.1038/ijo.2012.69](https://doi.org/10.1038/ijo.2012.69), indexed in Pubmed: [22614057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614057/).
 34. Frias AE, Grove KL. Obesity: a transgenerational problem linked to nutrition during pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2012; 30(6): 472–478, doi: [10.1055/s-0032-1328875](https://doi.org/10.1055/s-0032-1328875), indexed in Pubmed: [23074005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23074005/).
 35. Heerwagen MJR, Miller MR, Barbour LA, et al. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 299(3): R711–R722, doi: [10.1152/ajpregu.00310.2010](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00310.2010), indexed in Pubmed: [20631295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631295/).
 36. Dabelea D, Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes*. 2011; 60(7): 1849–1855, doi: [10.2337/db11-0400](https://doi.org/10.2337/db11-0400), indexed in Pubmed: [21709280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21709280/).
 37. Guénard F, Deshaies Y, Cianflone K, et al. Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(28): 11439–11444, doi: [10.1073/pnas.1216959110](https://doi.org/10.1073/pnas.1216959110), indexed in Pubmed: [23716672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716672/).
 38. Hou M, Chu Z, Liu T, et al. A high-fat maternal diet decreases adiponectin receptor-1 expression in offspring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(2): 216–221, doi: [10.3109/14767058.2014.914489](https://doi.org/10.3109/14767058.2014.914489), indexed in Pubmed: [24724805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24724805/).
 39. Fan L, Lindsley SR, Comstock SM, et al. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(2): 254–262, doi: [10.1038/ijo.2012.42](https://doi.org/10.1038/ijo.2012.42), indexed in Pubmed: [22450853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22450853/).
 40. Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, et al. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Front Physiol*. 2018; 9: 602, doi: [10.3389/fphys.2018.00602](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00602), indexed in Pubmed: [29875698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29875698/).
 41. Xu J, Ye J, Wu Y, et al. Reduced fetal telomere length in gestational diabetes. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86161, doi: [10.1371/journal.pone.0086161](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086161), indexed in Pubmed: [24465936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24465936/).
 42. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015; 8: 295–302, doi: [10.2147/DMSO.S61296](https://doi.org/10.2147/DMSO.S61296), indexed in Pubmed: [26170704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26170704/).
 43. Drake AJ, Liu L. Intergenerational transmission of programmed effects: public health consequences. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(4): 206–213, doi: [10.1016/j.tem.2009.11.006](https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.11.006), indexed in Pubmed: [20005734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005734/).
 44. Monk M, Boubelik M, Lehnert S. Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extraembryonic and germ cell lineages during mouse embryo development. *Development*. 1987; 99(3): 371–382, indexed in Pubmed: [3653008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3653008/).
 45. Cardozo E, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron JE. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22(3): 103–109, doi: [10.1016/j.tem.2010.12.002](https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.12.002), indexed in Pubmed: [21277789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277789/).
 46. Zambrano E, Martínez-Samayoá PM, Bautista CJ, et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol*. 2005; 566(Pt 1): 225–236, doi: [10.1113/jphysiol.2005.086462](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.086462), indexed in Pubmed: [15860532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860532/).
 47. Dowse GK, Zimmet PZ, Finch CF, et al. Decline in incidence of epidemic glucose intolerance in Nauruans: implications for the. *Am J Epidemiol*. 1991; 133(11): 1093–1104, indexed in Pubmed: [2035513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2035513/).
 48. Timmermans S, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, et al. The Mediterranean diet and fetal size parameters: the Generation R Study. *Br J Nutr*. 2012; 108(8): 1399–1409, doi: [10.1017/S000711451100691X](https://doi.org/10.1017/S000711451100691X), indexed in Pubmed: [22348517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348517/).
 49. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr*. 2005; 135(6): 1382–1386, doi: [10.1093/jn/135.6.1382](https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1382), indexed in Pubmed: [15930441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930441/).
 50. Tang C, Marchand K, Lam L, et al. Maternal taurine supplementation in rats partially prevents the adverse effects of early-life protein deprivation on β -cell function and insulin sensitivity. *Reproduction*. 2013; 145(6): 609–620, doi: [10.1530/REP-12-0388](https://doi.org/10.1530/REP-12-0388), indexed in Pubmed: [23613616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23613616/).