

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego

Fetal programming as a cause of chronic diseases in adult life

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz, Magdalena Barlik, Krzysztof Drews

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Programowaniem wewnątrzmacicznym lub płodowym nazywamy długoterminowe zmiany adaptacyjne zachodzące w rozwijającym się płodzie. Procesy te są odpowiedzią na niekorzystne warunki środowiska wewnątrzmacicznego działające w określonym czasie (critical window) rozwoju płodu. Zmiany adaptacyjne początkowo korzystne, bo przystosowujące organizm do aktualnych potrzeb, długoterminowo mogą mieć szkodliwy wpływ i skutkować rozwojem chorób w życiu dorosłym. Programowanie płodowe oznacza więc zmiany strukturalne oraz czynnościowe organizmu, metabolizmu i funkcji niektórych komórek, tkanek i układów, które zachodzą przy istniejących ograniczeniach.

Zdarzenia w życiu płodowym wpływają na wyznaczenie pewnego wzorca procesów fizjologicznych (hipoteza Barkera). W procesie programowania wewnątrzmacicznego biorą udział czynniki genetyczne i środowiskowe (niewłaściwa dieta ciężarnej, przewlekłe wewnątrzmaciczne niedotlenienie płodu, działanie ksenobiotyków i leków, a także zaburzenia hormonalne), których działanie składa się na fenotyp dziecka.

Efekty programowania mogą być przekazywane na następne pokolenia poprzez nie do końca jeszcze poznane szlaki, w które prawdopodobnie włączone są mechanizmy epigenetyczne. Znaczna część mechanizmów leżąca u podłoża tego procesu nadal pozostaje niewyjaśniona i wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: **ciąża / programowanie wewnątrzmaciczne / hipoteza Barkera / choroby przewlekłe / wiek dorosły /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33.
tel. 0618419613, fax: 0618474651
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 20.05.2013
Zaakceptowano do druku: 30.09.2013

Seremak-Mrozikiewicz A, et al. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego.

Abstract

Long-term adaptive changes occurring in a developing fetus in response to unstable in utero environmental conditions, which appear at a particular time (critical window), are called intrauterine or fetal programming. These adaptive changes are beneficial during the intrauterine period because they adapt the fetus to current needs, but may turn out to be harmful in the end and lead to development of chronic diseases in adult life. Fetal programming means the structural and functional changing of an organism, metabolism and function of some cells, tissues and systems, that occur even despite intrauterine limitations.

Events of fetal life influence the determination of physiological patterns which may manifest as disease processes in the adulthood (Barker's hypothesis). Genetic and environmental factors (poor diet in pregnancy, chronic intrauterine fetal hypoxia, the effects of xenobiotics and drugs, as well as hormonal disorders) influence the phenotype of a newborn and are involved in the intrauterine programming process.

The effects of fetal programming may be passed along to the next generations via not fully understood pathways, which probably include epigenetic mechanisms. Most of the mechanisms underlying this process remain unclear and need to be elucidated.

Key words: **pregnancy / fetal programming / Barker's hypothesis / chronic diseases / adolescence /**

Programowanie wewnątrzmaciczne

Programowaniem wewnątrzmacicznym lub płodowym nazywamy proces, w którym w odpowiedzi na niekorzystne warunki środowiska wewnątrzmacicznego następują stałe zmiany w funkcji i strukturze tkanek rozwijającego się płodu.

Działanie niekorzystnych czynników najsilniej zaznacza się w niektórych okresach rozwoju zarodka i płodu (tzw. *critical windows*). Zmiany te początkowo korzystne, bo przystosowujące organizm do aktualnych potrzeb, długoterminowo mogą mieć szkodliwy wpływ i powodować rozwój chorób w późniejszym życiu osobniczym. Badania epidemiologiczne u ludzi pokazały, że zaburzenia wzrastania płodowego są związane ze wzrostem incydentów chorób kardiologicznych (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca), metabolicznych (hiperlipidemia, hiperkortyzolemia, otyłość, nietolerancja glukozy, oporność na działanie insuliny, cukrzyca typu 2), jak również choroby obturacyjnej płuc i zaburzeń płodności. Istotne implikacje procesu programowania płodowego dla szeroko pojętego zdrowia publicznego skłoniły naukowców do badań nad związkiem różnych procesów w rozwoju prenatalnym z ryzykiem chorób przewlekłych w życiu dorosłym [1, 2].

Już w latach 30. XX-wieku Edward Mellanby, profesor farmakologii i odkrywca witaminy D, w swojej pracy zwrócił uwagę na niezwykle istotny wpływ na rozwój płodu prawidłowego odżywiania matki już w okresie prekoncepcyjnym oraz w czasie ciąży. Zasugerował ponadto znaczenie odpowiedniego odżywiania w dzieciństwie kobiety, a nawet rolę stosowanej diety u jej matki. Doprowadziło to do wniosku, że dieta stosowana przez kobietę ciężarną ma istotny wpływ na stan zdrowia kilku następnych pokoleń [3, 4]. Te obserwacje pozwoliły stwierdzić, że środowisko w życiu wewnątrzmacicznym wpływa na wyznaczenie pewnego wzorca procesów fizjologicznych w rozwijającym się organizmie płodu, które mogą manifestować się jako procesy chorobowe w życiu późniejszym. Po raz pierwszy założenie takie sformułował David Barker, lekarz i naukowiec z Uniwersytetu w Southampton, Wielka Brytania (hipoteza Barkera). W latach 1986-1989 Barker opisał związek pomiędzy urodzeniową masą

ciała a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w wieku późniejszym. W pracy tej wskazał, że im mniejsza masa urodzeniowa, tym ryzyko wystąpienia tego powikłania jest większe. Hipoteza Barkera zakłada ścisłą korelację pomiędzy masą urodzeniową a późniejszą częstością zachorowań i umieralnością dorosłych w określonym regionie geograficznym. Późniejsze badania doprowadziły do podobnych obserwacji w związku z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, udaru mózgu i cukrzycy typu 2 [5, 6, 7].

W procesie programowania zakłada się obecnie, że warunki wczesnego rozwoju płodu modulują strukturę i funkcję poszczególnych układów i narządów. Oznacza to więc zmiany strukturalne oraz czynnościowe organizmu, zmiany metabolizmu i funkcji komórek, tkanek i układów, jakie zachodzą w kluczowych momentach (tzw. „*critical window*”) rozwoju płodu przy istniejących ograniczeniach np. w zakresie odżywiania [8, 9].

Interesujące są również hipotezy dotyczące pourodzeniowego wyrównania masy ciała u dzieci pochodzących z ciąży z ograniczeniem wewnątrzmacicznego wzrastania (IUGR – *intrauterine growth retardation*). Najbardziej znanym jest zjawisko *catch-up growth* gdzie u hipotroficznych noworodków w pierwszych latach życia obserwuje się przyspieszenie przyrostu i masy ciała, co związane jest ze szkodliwymi długotrwałymi konsekwencjami. W wielu badaniach wskazano, że może to być czynnikiem promującym rozwój otyłości centralnej i obwodowej, oporności na insulinę, cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych [10]. Przyrost masy tkanki tłuszczowej i zmiana wrażliwości na działanie insuliny są wykrywane już w pierwszym roku życia. Zjawisko *catch-up growth* wskazuje na proces adaptacyjny, w którym po rozwoju w niekorzystnych warunkach żywieniowych środowiska wewnątrzmacicznego, następuje predyspozycja do szybkiego postnatalnego wyrównania masy ciała w bardziej korzystnym środowisku postnatalnym. Dokładny mechanizm tego zjawiska u ludzi nie jest poznany, u zwierząt natomiast wykazano ścisłe włączenie układu endokrynnego w metabolizm i odżywianie tkanek, w tym tkanki tłuszczowej. W życiu postnatalnym podczas fazy realimentacji wzrost odżywiania poprzez dostarczenie

Seremak-Mrozikiewicz A, et al. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego.

większej ilości kalorii i białek, przyspiesza podstawowy metabolizm i proliferację tkanek. Wiąże się to ze zwiększeniem masy mięśniowej, a następnie tkanki tłuszczowej. Takie zmiany są jedynie widoczne u noworodków z ograniczeniem wzrastania wewnątrzmacicznego, natomiast nie są obserwowane u dzieci z prawidłową szybkością przyrostu płodowego. Nie wiadomo również czy dzieci, u których obserwuje się pourodzeniowe przyspieszenie wzrastania ostatecznie osiągają wzrost i masę zgodne z ich osobniczymi uwarunkowaniami genetycznymi [11, 12].

W procesie programowania wewnątrzmacicznego biorą udział czynniki genetyczne i paragenetyczne, których działanie składa się na późniejszy fenotyp dziecka. Czynniki paragenetycznymi są czynniki środowiskowe, jak niewłaściwa dieta ciężarnej (niedobory składników odżywczych, witamin, mikroelementów), przewlekłe wewnątrzmaciczne niedotlenienie płodu, działanie ksenobiotyków i leków, a także zaburzenia hormonalne (ekspozycja na podwyższone stężenie kortykosteroidów). Działanie powyższych czynników w określonym czasie (*critical window*) tworzy niekorzystne środowisko wewnątrzmaciczne, a zmiany na poziomie molekularnym prowadzą do większej skłonności do chorób w późniejszym wieku. Efekty programowania mogą być przekazywane na następne pokolenia poprzez nie do końca jeszcze poznane szlaki patofizjologiczne [10, 11].

Programowanie wewnątrzmaciczne – dane epidemiologiczne

Związek pomiędzy małą masą urodzeniową a ryzykiem wystąpienia chorób przewlekłych pierwotnie opisany przez Barkera został zaobserwowany również w badaniach epidemiologicznych w wielu innych populacjach [13, 14, 15, 16, 17]. W badaniu populacji brytyjskiej dzieci z masą urodzeniową poniżej 3000 g znalazły się w grupie 5-krotnie zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [7]. W badaniu przeprowadzonym w latach 1911-1932 w Hertfordshire, Wielka Brytania zaobserwowano znaczącą korelację pomiędzy zmniejszoną masą urodzeniową ciała a występowaniem choroby wieńcowej serca, nadciśnienia tętniczego, zespołu metabolicznego oraz cukrzycy typu 2 [6, 7, 18]. W analizie dużej liczebnie populacji szwedzkiej (915 tys. osób) wykazano podobne rezultaty. U osób z małą masą urodzeniową (roczniki 1915-1929) zaobserwowano zdecydowanie większą częstość choroby niedokrwiennej serca i zgonów z tego powodu [19].

Ciekawe obserwacje pokazano w badaniu populacji holenderskich kobiet ciężarnych, które w czasie wojny (zima 1944-1945, tzw. *Dutch Famine Birth Cohort*), narażone były na niedożywienie lub głód (<1400 kcal/dzień, a następnie w najgorszym okresie <1000 kcal/dzień). W analizie tej wykazano, że efekty niedożywienia w przebiegu ciąży zależą od czasu działania czynnika niekorzystnego u ciężarnych. Ekspozycja na niedożywienie we wczesnym okresie ciąży powodowała podwyższenie ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej serca, aterogenego profilu lipidowego, zaburzeń w układzie krzepnięcia i otyłości. Ekspozycja w połowie ciąży skutkowałą wystąpieniem mikroalbuminurii i chorób obturacyjnych dróg oddechowych. Narażenie na niedobory pokarmowe w przebiegu całego czasu trwania ciąży powodowały natomiast zaburzenia tolerancji glukozy [20]. Inni autorzy wskazali dodatkowo na silny związek wystąpienia w wieku dorosłym schizofrenii oraz chorób afektywnych z niedożywieniem ciężarnych narażonych na głód w czasie ciąży w Holandii w zimie 1944-1945 [21]. (Tabela I).

Programowanie wewnątrzmaciczne – badania na zwierzętach

W poznaniu założeń programowania płodowego wiele informacji wniosły badania na zwierzętach doświadczalnych. Pozwoliły one na pokazanie procesów molekularnych, komórkowych oraz zmian w poszczególnych układach w mechanizmie programowania.

Niedożywienie samic owiec przed ciążą oraz w jej początkowych etapach powoduje wczesną aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co pociąga za sobą z jednej strony wzrost syntezy prostaglandyn i wystąpienie porodu przedwczesnego, ale może być również czynnikiem nieodpowiedniej ekspozycji płodu na działanie glikokortykoidów i rozwoju cukrzycy w późniejszym życiu [22, 23].

W badaniu na płodach owczych opisano także zmiany w układzie sercowo-naczyniowym w wyniku znacznego ograniczenia pożywienia we wczesnej ciąży [24, 25]. Z kolei u szczurów niedożywienie w okresie prekonceptyjnym wiązało się z rozwojem nadciśnienia tętniczego u potomstwa [26]. Kind i wsp. przeprowadzili badanie na ciężarnych świniach, którym zredukowano podaż składników odżywczych na wczesnym etapie ciąży. U potomstwa odnotowano zmniejszoną masę urodzeniową, ponadto obserwowano mniejszą masę wątroby, śledziony, grasicy oraz zredukowaną masę tkanki mięśniowej. Natomiast masa mózgu, płuc oraz warstwa tkanki tłuszczowej pozaotrzewnowej i podskórnej między łopatkami były większe w porównaniu do masy tych samych narządów i tkanek u potomstwa świń prawidłowo odżywianych w czasie ciąży [27].

Celem doświadczenia Khorram i wsp. w badaniu na szczurach była ocena wpływu niedożywienia ciężarnych samic na steroidogenezę w nadnerczach płodów. U dorosłych potomków wykazano zwiększoną ekspresję mRNA enzymu CYP11A1 w nadnerczach (enzym odpowiedzialny za konwersję cholesterolu w pregnenolon, ekspresja regulowana głównie przez angiotensynę II, LH i ACTH). U płodów niedożywionych samic dochodziło do nadmiernej aktywacji układu renina-angiotensyna i zwiększonej ekspresji receptora angiotensyny typu 1b, co sugeruje wzmożoną odpowiedź nadnerczy na angiotensynę II. Zaobserwowano zróżnicowaną w zależności od płci nierównowagę ekspresji receptora glikokortykoidowego, mineralokortykoidowego oraz enzymów steroidogennych u dorosłych potomków niedożywionych samic szczurów. U szczurzych płodów męskich wykazano zwiększoną ekspresję receptora leptyny w nadnerczach, rozwój hiperleptynii i oporności na leptynę na poziomie nadnerczy. Ponadto ekspresja enzymu CYP11B2 odpowiedzialnego za syntezę aldosteronu była zwiększona, co pociągało za sobą rozwój nadciśnienia tętniczego. Odnotowano natomiast względną protekcję płodów szczurzych płci żeńskiej co do rozwoju nadciśnienia w życiu dorosłym [28].

Programowanie wewnątrzmaciczne – badania epigenetyczne

Termin epigenetyka odnosi się do niedziedzicznych modyfikacji materiału genetycznego w komórkach somatycznych, które obejmują metylację DNA, metylację, fosforylację i acetylację histonów oraz inhibicję translacji mikro-RNA. Zmiany te odgrywają istotną rolę w stabilności genomu i są ważnymi elementami różnicowania komórkowego w trakcie embriogenezy i rozwoju płodowego.

Seremak-Mrozikiewicz A, et al. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego.

Tabela I. Programowanie wewnątrzmaciczne – badania epidemiologiczne.

Populacja	n	Lata, w których dokonywano obserwacji	Negatywny czynnik	Skutek w życiu dorosłym	Autor
Wielka Brytania	5654	1911-1930	mała masa urodzeniowa	wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca	Barker et al., 1989 [6]
Wielka Brytania	468	1920-1930	mała masa urodzeniowa	wzrost ryzyka nieprawidłowej tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2	Hales et al., 1991 [18]
Szwecja	15 000	1915-1929	mała masa urodzeniowa	wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca	Leon et al., 1998 [19]
USA	121 701 (kobiety)	1921-1946	mała masa urodzeniowa	wzrost ryzyka cukrzycy typu 2	Rich-Edwards et al., 1999 [16]
Finlandia	7086	1924-1933	mała masa urodzeniowa	wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego	Eriksson et al., 2000 [13]
Szwecja	478	1913	mała masa urodzeniowa	wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, nieprawidłowego profilu lipidowego krwi	Eriksson et al., 2004 [14]
Holandia	2414	1944-1945	niedożywienie w czasie ciąży	ekspozycja na niedożywienie lub głód: wczesny okres ciąży - choroba wieńcowa serca, aterogeny profil lipidowy, zaburzenia w układzie krzepnięcia, otyłość połowa ciąży - mikroalbuminuria, choroby obturacyjne dróg oddechowych w każdym okresie ciąży - zaburzenia tolerancji glukozy	Roseboom et al., 2006 [20]
Holandia		1944-1947	niedożywienie w czasie ciąży	wzrost ryzyka powstawania nałogów wzrost ryzyka schizofrenii i chorób afektywnych	Franzek et al., 2008 [21]
Finlandia	1446	1934-1944	mała masa urodzeniowa	wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego	Barker et al., 2007 [50]
Finlandia	1797	1934-1944	mała masa urodzeniowa	wpływ na nawyki żywieniowe w życiu dorosłym	Perala et al., 2012 [51]
Chiny	1415	1956-1964	niedożywienie w czasie ciąży	wzrost ryzyka nadciśnienia tętniczego (szczególnie u kobiet)	Chen et al., 2013 [52]
Finlandia	13 345	1934-1944	mała masa urodzeniowa	wzrost ryzyka rozwoju astmy	Barker et al., 2013 [53]
Finlandia	876	1934-1944	nadciśnienie w ciąży	wzrost ryzyka zaburzeń poznawczych w wieku dorosłym	Tuovinen et al., 2013 [54]

Stabilna metylacja DNA warunkuje prawidłowy rozwój organizmu, podczas gdy nieprawidłowości w tym zakresie są związane z rozwojem licznych chorób [29]. Wzorce epigenetyczne tworzone w trakcie życia płodowego podlegają wpływom zmieniających się warunków środowiska wewnątrzmacicznego oraz warunków zewnętrznych. Indukowane przez środowisko zmiany epigenetyczne mogą zostać utrwalone w postaci stabilnych wzorców ekspresji genów i różnic fenotypowych pomiędzy poszczególnymi osobnikami. Epigenetyczna modyfikacja ekspresji genów jest prawdopodobnie jednym z mechanizmów programowania wewnątrzmacicznego. Proces ten może długoterminowo wyciszać ekspresję genową. Badania wiążące zmiany epigenetyczne z programowaniem płodowym prowadzone są wielokrotnie [29].

W doświadczalnych modelach zwierzęcych pokazano, że status odżywienia samic może wpływać na wzór metylacji DNA u potomstwa, czego rezultatem są zmiany w fenotypie. Genetycznie identyczne szczury doświadczalne mają inny kolor futra w zależności od diety ich matek stosowanej w czasie ciąży [30].

W badaniach epigenetycznych wskazano zróżnicowaną metylację genu *STOX1* (*storkhead box 1*) kodującego czynnika transkrypcyjnego, którego niewłaściwe wiązanie do DNA koreluje z rozwojem stanu przedrzucawkowego [31]. U szczurów pokazano również korelację pomiędzy wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu a obniżoną metylacją genu białka p53, wysp CpG i zmniejszoną ekspresją DNA-metyltransferazy-1 [32].

Seremak-Mrozikiewicz A, et al. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego.

Bobetsis i wsp. w badaniach na zwierzętach zasugerowali, że gen kodujący insulinopodobny czynnik wzrostu 2 podlega modulacji pod wpływem infekcji *Campylobacter rectus*, dlatego jest prawdopodobne, że wzorzec metylacji jest uzależniony od czynnika infekcyjnego [33]. W badaniach na zwierzętach wykazano ponadto, że dieta ubogobiałkowa odpowiada za hipometylację genów receptorów aktywowanych przez proliferator peroksyosomów (PPAR- α - *peroxisome proliferator-activated receptor*) i genu receptora glikokortykoidowego w wątrobie, zwiększając ich ekspresję i sprzyjając występowaniu hiperглиkemii i cukrzycy typu 2 [34].

Sohi i wsp. w badaniach na szczurach zaobserwowali, że zmiany epigenetyczne leżą u podłoża związku pomiędzy niedożywieniem matki a nieprawidłowym metabolizmem lipidów u dziecka. Hipotrofia spowodowana dietą ubogobiałkową skutkuje zmniejszeniem wskaźnika wątroba/masa ciała płodu, co prowadzi do wzrostu stężenia cholesterolu. Odbywa się to prawdopodobnie poprzez modyfikację histonów w odcinku promotoryjnym genu CYP7A1 i redukcję ekspresji tego genu [35]. Do modyfikacji ekspresji genów dochodzi również pod wpływem bogatotłuszczowej diety matki [36].

Jedna z sugestii, sformułowana przez samego Barkera zakłada, że niedostateczna podaż kalorii w życiu płodowym może skutkować ukierunkowanym podziałem składników pokarmowych pomiędzy poszczególnymi organami. W takim przypadku jako pierwszy odżywiany jest mózg płodu [9]. Rozwój pozostałych narządów, w tym nerek, trzustki, tkanki tłuszczowej pozostaje na dalszej pozycji. Noworodki o małej masie urodzeniowej mają mniejszą liczbę nefronów, adipocytów oraz komórek β w obrębie wysp trzustkowych [37]. Jednak większość negatywnych skutków małej masy urodzeniowej w wieku dorosłym wydaje się być związana z funkcjonowaniem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz wrażliwością komórek na insulinę. Oba te mechanizmy są ściśle skorelowane z przemianami metabolicznymi [38, 39].

Badania genetyczne w tym zakresie dotyczą również polimorfizmów genów związanych z procesami metabolicznymi w organizmie i odnoszą się m.in. do genu receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów. Do rodziny tej należy receptor PPAR- γ . Receptory z tej grupy modulują ekspresję genów zaangażowanych w metabolizm lipidów, białek i węglowodanów, biorą również udział w regulacji proliferacji komórek. Gen receptora PPAR- γ jest prawdopodobnie zaangażowany w regulację funkcji komórek beta wysp trzustkowych oraz w wydzielanie insuliny w odpowiedzi na wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych. Polimorfizm *Pro12Ala* genu receptora PPAR- γ (wariant *Pro12Pro*) jest związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju insulinooporności, podwyższonego stężenia insuliny i cukrzycy typu 2. Efekt ten obserwowany jest tylko u osób z małą masą urodzeniową [13]. W badaniu na szczurach przeprowadzonym przez Lillycrop i wsp. wykazano, że zmiana diety ciężarnej może wpływać na regulację ekspresji genu receptora glikokortykoidowego w wątrobie poprzez oddziaływanie na aktywność DNA-metyltransferazy-1 oraz deacetylazy [40]. Skutkuje to zmianą wrażliwości glukoneogenezy na oddziaływanie kortyzolu. Podobną zmianę ekspresji genu w wątrobie zaobserwowano dla genu PPAR- α , co skutkuje zaburzeniem metabolizmu lipidów [41]. Ponadto ekspresja genu receptora glikokortykoidowego w nerkach oraz genu angiotensyny II podlega

modulacji epigenetycznej na skutek zmian w diecie ciężarnej, co ma wpływ na rozwój nefronów i ciśnienie tętnicze krwi w życiu dorosłym. Modulacja ekspresji receptora glikokortykoidowego w podwzgórze również odbywa się pod wpływem diety ciężarnej i prowadzi do zmian funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz zaburzenia odpowiedzi na stres w życiu pozamacicznym [42, 43]. Badania prowadzone na szczurach wykazały, że podanie leptyny zwierzętom urodzonym przez niedożywioną matkę może odwrócić zmiany w ekspresji genu PPAR- α powstałe *in utero* [44].

Innymi badanymi polimorfizmami są warianty deacetylazy histonów SIRT1 (*sirtuin 1*), która pełni istotną rolę w metabolizmie glukozy i insuliny poprzez regulację ekspresji różnych czynników transkrypcyjnych. Botden i wsp. przeprowadzili analizę korelacji trzech polimorfizmów w obrębie genu SIRT1 (rs7895833, rs1467568, rs497849) oraz niedożywienia w trakcie ciąży z ryzykiem wystąpienia w życiu dorosłym cukrzycy typu 2. Do badania włączono 793 osoby pochodzące z ciąży, podczas których matki były niedożywione (okres wielkiego głodu w Holandii podczas II Wojny Światowej). Wykazano, że dwa spośród trzech badanych polimorfizmów (rs7895833 oraz rs1467568) w korelacji z niedożywieniem w ciąży mają wpływ na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w życiu dorosłym. Nosiciele tych dwóch wariantów genetycznych SIRT1 ekspozycyjni na niedożywienie w życiu płodowym mieli o 50% mniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, ale co zaskakujące, wyższy wskaźnik masy ciała. Stąd gen SIRT1 może być znaczącym czynnikiem genetycznym włączonym w programowanie wewnątrzmaciczne podczas niedożywienia wpływając na ryzyko cukrzycy typu 2 w późniejszym życiu [45].

Podsumowanie

W ostatnich lat jednoznacznie wykazano związek procesów włączonych w programowanie wewnątrzmaciczne z występowaniem chorób przewlekłych w życiu dorosłym. Badania te nabierają szczególnego znaczenia w obliczu danych epidemiologicznych dotyczących wzrostu cukrzycy i innych zaburzeń metabolicznych w niektórych populacjach oraz wskazujących na choroby sercowo-naczyniowe, jako wiodącą przyczynę zgonów na świecie [30]. Nie mniej istotne wydają się również fakty dotyczące niedożywienia i głodu panującego w niektórych regionach świata. Wśród populacji Afryki, obserwuje się większą częstość występowania chorób przewlekłych, co może być wyrazem niedożywienia matek w przebiegu ciąży [20]. Aktualne badania dotyczące grup osób, które wyemigrowały z krajów rozwijających się do krajów wysoko rozwiniętych pokazały, że gwałtowne zmiany w zakresie sposobu odżywiania pomiędzy dzieciństwem a życiem dorosłym w warunkach dobrobytu, jak również prawdopodobne niedożywienie ich matek w przebiegu ciąży, znacznie zwiększają ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy [46, 47, 48, 49].

Znaczna większość mechanizmów leżąca u podłoża programowania wewnątrzmacicznego nadal wymaga wyjaśnienia. Prowadzone badania pozwalają na coraz lepsze zrozumienie podstaw genetyki i metabolizmu płodowego, jak również identyfikację czynników środowiskowych zaburzających prawidłowe wzrastanie płodu. Bardzo istotne są badania epigenetyczne dotyczące procesów wzajemnej regulacji genów i procesów metabolicznych. Interakcja pomiędzy prenatalnymi i postnatalnymi

Seremak-Mrozikiewicz A, et al. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego.

czynnikami ryzyka, gwałtownym tempem zmian środowiska i stylu życia, a w szczególności sposobu odżywiania w odniesieniu do teorii programowania wewnątrzmacicznego i zdrowia publicznego wymaga jednak jeszcze wielu obserwacji.

Oświadczenie autorów

1. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz – autor koncepcji i założeń pracy, korekta i aktualizacja manuskryptu, przygotowanie tekstu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Magdalena Barlik – zebranie literatury, przygotowanie manuskryptu.
3. Krzysztof Drews – autor koncepcji i założeń pracy, współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

References

1. Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu Rev Physiol.* 2012, 74, 107-130.
2. Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J.* 2010, 427, 333-347.
3. Mellanby E. Nutrition and child-bearing. *Lancet.* 1933, 2, 1131-1137.
4. Mussey RD. Nutrition and human reproduction: An historical review. *Am J Obstet Gynecol.* 1949, 57, 1037-1048.
5. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986, 327.1, 1077-1081.
6. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, [et al.]. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet.* 1989, 334, 2, 577-580.
7. Barker DJP. Fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1995, 311, 171-174.
8. Jarosz JJ. Potrzeba działań z zakresu prenatalnego zdrowia publicznego w Polsce. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 854-857.
9. 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.
10. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda).* 2006, 21, 29-37.
11. Finkelstein GP, Lui JC, Baron J. Catch-up growth: cellular and molecular mechanisms. *World Rev Nutr Diet.* 2013, 106, 100-104.
12. Gajjar S, Devlieger R, Van Assche FA. Fetal growth and developmental programming. *J Perinat Med.* 2013, 41, 101-105.
13. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, [et al.]. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension.* 2000, 36, 790-794.
14. Eriksson M, Wallander MA, Krakau, [et al.]. Birth weight and cardiovascular risk factors in a cohort followed until 80 years of age: the study of men born in 1913. *J Intern Med.* 2004, 255, 236-246.
15. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006, 291, 439-440.
16. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, [et al.]. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med.* 1999, 130, 278-284.
17. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, [et al.]. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. *BMJ.* 2005, 330, 1115-1119.
18. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, [et al.]. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991, 303, 1019-1022.
19. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, [et al.]. Reduced fetal growth rate and increases risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15,000 Swedish men and women born 1915-1929. *BMJ.* 1998, 317, 241-245.
20. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006, 82, 485-491.
21. Franzek EJ, Sprangers N, Janssens AC, [et al.]. Prenatal exposure to the 1944-1945 Dutch "hunger winter" and the addiction later in life. *Addiction.* 2008, 103, 433-438.
22. Edwards LJ, McMillen IC. Impact of maternal undernutrition during the periconceptional period, fetal number, and fetal sex on the development of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in sheep during late gestation. *Biol Reprod.* 2002, 66, 1562-1569.
23. Edwards LJ, McMillen IC. Periconceptional nutrition programs development of the cardiovascular system in the fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002, 283, 669-679.
24. Gopalakrishnan GS, Gardner DS, Rhind SM, [et al.]. Programming of adult cardiovascular function after early maternal undernutrition in sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004, 287, 12-20.
25. Greenwood PL, Bell AW. Consequences of intra-uterine growth retardation for postnatal growth, metabolism, and pathophysiology. *Reprod Suppl.* 2003, 61, 195-206.
26. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, [et al.]. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development.* 2000, 127, 4195-4202.
27. Kind KL, Roberts CT, Sohlstrom AI, [et al.]. Chronic maternal feed restriction impairs growth but increases adiposity of the fetal guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005, 288, 119-126.
28. Khorram NM, Magee TR, Wang C, [et al.]. Maternal undernutrition programs offspring adrenal expression of steroidogenic enzymes. *Reprod Sci.* 2011, 18, 931-940.
29. Baek D, Villén J, Shin C, [et al.]. The impact of microRNAs on protein output. *Nature.* 2008, 455, 64-71.
30. Meyer K, Zhang L. Fetal programming of cardiac function and disease. *Reprod Sci.* 2007, 14, 209-216.
31. van Dijk M, Drewlo S, Oudejans CB. Differential methylation of STOX1 in human placenta. *Epigenetics.* 2010, 5, 736-742.
32. Ke X, Lei Q, James SJ, [et al.]. Uteroplacental insufficiency affects epigenetic determinants of chromatin structure in brains of neonatal and juvenile IUGR rats. *Physiol Genomics.* 2006, 25, 16-28.
33. Bobetsis YA, Barros SP, Lin DM, [et al.]. Bacterial infection promotes DNA hypermethylation. *J Dent Res.* 2007, 86, 169-174.
34. Lillycrop KA, Phillips ES, Torrens C, [et al.]. Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR alpha promoter of the offspring. *Br J Nutr.* 2008, 100, 278-282.
35. Sohi G, Marchand K, Revesz A, [et al.]. Maternal protein restriction elevates cholesterol in adult rat offspring due to repressive changes in histone modifications at the cholesterol 7-alpha-hydroxylase promoter. *Mol Endocrinol.* 2011, 25, 785-798.
36. Menon R, Conneely KN, Smith AK. DNA methylation: an epigenetic risk factor in preterm birth. *Reprod Sci.* 2012, 19, 6-13.
37. Breant B, Gesina E, Blondeau B. Nutrition, glucocorticoids and pancreas development. *Horm Res.* 2006, 65, 98-104.
38. Symonds ME, Budge H, Stephenson T, Gardner DS. Experimental evidence for long-term programming effects of early diet. *Adv Exp Med Biol.* 2005, 569, 24-32.
39. Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. *Br Med Bull.* 2001, 60, 123-142.
40. Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, [et al.]. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Br J Nutr.* 2007, 97, 1064-1073.
41. 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, 1382-1386.
42. Sebaai N, Lesage J, Vieau D, [et al.]. Altered control of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in adult male rats exposed perinatally to food deprivation and/or dehydration. *Neuroendocrinology.* 2002, 76, 243-253.
43. Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, [et al.]. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003, 285, 962-970.
44. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, [et al.]. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology.* 2005, 146, 4211-4216.
45. Botden IP, Zillikens MC, de Rooij SR, [et al.]. Variants in the SIRT1 gene may affect diabetes risk in interaction with prenatal exposure to famine. *Diabetes Care.* 2012, 35, 424-426.
46. Barnett AH, Dixon AN, Bellary S, [et al.]. Type 2 diabetes and cardiovascular risk in the UK south Asian community. *Diabetologia.* 2006, 49, 2234-2246.
47. Candib LM. Obesity and diabetes in vulnerable populations: reflection on proximal and distal causes. *Ann Fam Med.* 2007, 5, 547-556.
48. Schwingel A, Nakata Y, Ito LS, [et al.]. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome and its components among native Japanese and Japanese Brazilians residing in Japan and Brazil. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007, 14, 508-514.
49. Daryani A, Berglund L, Andersson A, [et al.]. Risk factors for coronary heart disease among immigrant women from Iran and Turkey, compared to women of Swedish ethnicity. *Ethn Dis.* 2005, 15, 213-220.
50. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, [et al.]. Maternal and social origins of hypertension. *Hypertension.* 2007, 50, 565-571.
51. Perälä MM, Männistö S, Kaartinen NE, [et al.]. Body size at birth is associated with food and nutrient intake in adulthood. *PLoS One.* 2012, 7(9), e46139. doi: 10.1371/journal.pone.0046139. 2012, 7, e46139.
52. Chen H, Nembhard WN, Stockwell HG. Sex-specific effects of fetal exposure to the 1959-1961 Chinese famine on risk of adult hypertension. *Matern Child Health J.* 2013. In press (epub ahead of print).
53. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, [et al.]. Foetal and childhood growth and asthma in adult life. *Acta Paediatr.* 2013, 102, 732-738.
54. Tuovinen S, Eriksson JG, Kajantie E, [et al.]. Maternal hypertensive disorders in pregnancy and self-reported cognitive impairment of the offspring 70 years later: the Helsinki Birth Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013, 208, 200-209.