Erişkin dönemdeki hastalıkların fetal programlanması: Beslenmenin rolü

Hülya Demir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Doçenti

SUMMARY: Demir H. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Fetal programming of adult diseases: role of nutrition. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 52: 45-50.

Many studies have indicated an inverse relation between birth weight and risk of coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes, and other diseases in adulthood. The "fetal origins" hypothesis proposes that a number of organ structures and functions undergo programming during embryonic and fetal life. Alterations in fetal nutrition and endocrine status result in permanent changes in the structure, physiology and metabolism, thereby predisposing individuals to cardiovascular, metabolic and endocrine diseases in adult life. Other mechanisms by which adult diseases may be programmed include increased glucocorticoid exposure, genetic and epigenetic links, intergenerational effects, and periconceptional events.

Key words: adult diseases, fetal programming, nutrition.

ÖZET: Erişkin dönemde koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi pek çok hastalığın görülme riski ile doğum ağırlığı arasında ters orantılı bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. "Fetal orijinler" hipotezine göre çok sayıda organın yapı ve fonksiyonu embriyonik ve fetal yaşamda programlanmaktadır. Fetal beslenme ve endokrin durum değişiklikleri yapı, fizyoloji ve metabolizmada kalıcı değişikliklere yol açmakta ve kişileri erişkin hayattaki kardiyovasküler, metabolik ve endokrin hastalıklara yatkın hale getirmektedir. Erişkin hastalıkların programlanmasında rol oynayabilen diğer mekanizmalar ise artmış glukokortikoid maruziyeti, genetik ve epigenetik bağlantılar, jenerasyonlar arasındaki etkiler ve perikonsepsiyonel olaylardır.

Anahtar kelimeler: erişkin hastalıklar, fetal programlama, beslenme.

Erişkin dönemde koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi pek çok hastalığın görülme riskinin doğum kilosu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir[1-3]. "Fetal orijinler" hipotezine göre fetal beslenme ve endokrin durum değişiklikleri yapı, fizyoloji ve metabolizmayı kalıcı olarak değiştiren gelişimsel adaptasyonlara neden olmakta ve bu adaptasyonlar kişileri erişkin hayattaki kardiyovasküler, metabolik ve endokrin hastalıklara yatkın hale getirmektedir[4]. "Barker hipotezi" olarak da bilinen bu hipotez esas olarak Barker ve arkadaşlarının gözlemleri sonucunda ortaya çıkmıştır. İngiltere'de XX. yüzyıl başlarında bebek mortalitesinin yüksek olarak saptandığı bir bölgede birkaç on yıl sonra koroner kalp hastalığından ölüm oranında artış olduğu görülmüştür[5]. Geriye dönük olarak incelenen kayıtlarda en sık bebek ölüm nedeninin düşük doğum ağırlığı olduğu saptanınca düşük doğum ağırlığı olup, hayatta kalabilen bebeklerde erişkin dönemde koroner kalp hastalığı riskinin artabileceği hipotezi ileri sürülmüştür.

Fetal hayatta gelişimin duyarlı (kritik) olduğu bir dönemdeki uyarılar kalıcı ve uzun dönem etkilere yol açmakta ve bu durum programlama olarak ifade edilmektedir[1]. Fetal programlamada; fetal beslenme, glukokortikoidler, genetik ve epigenetik bağlantılar, nesiller arasındaki etkiler, perikonsepsiyonel olaylar önemli rol oynamaktadır.

Fetal beslenme

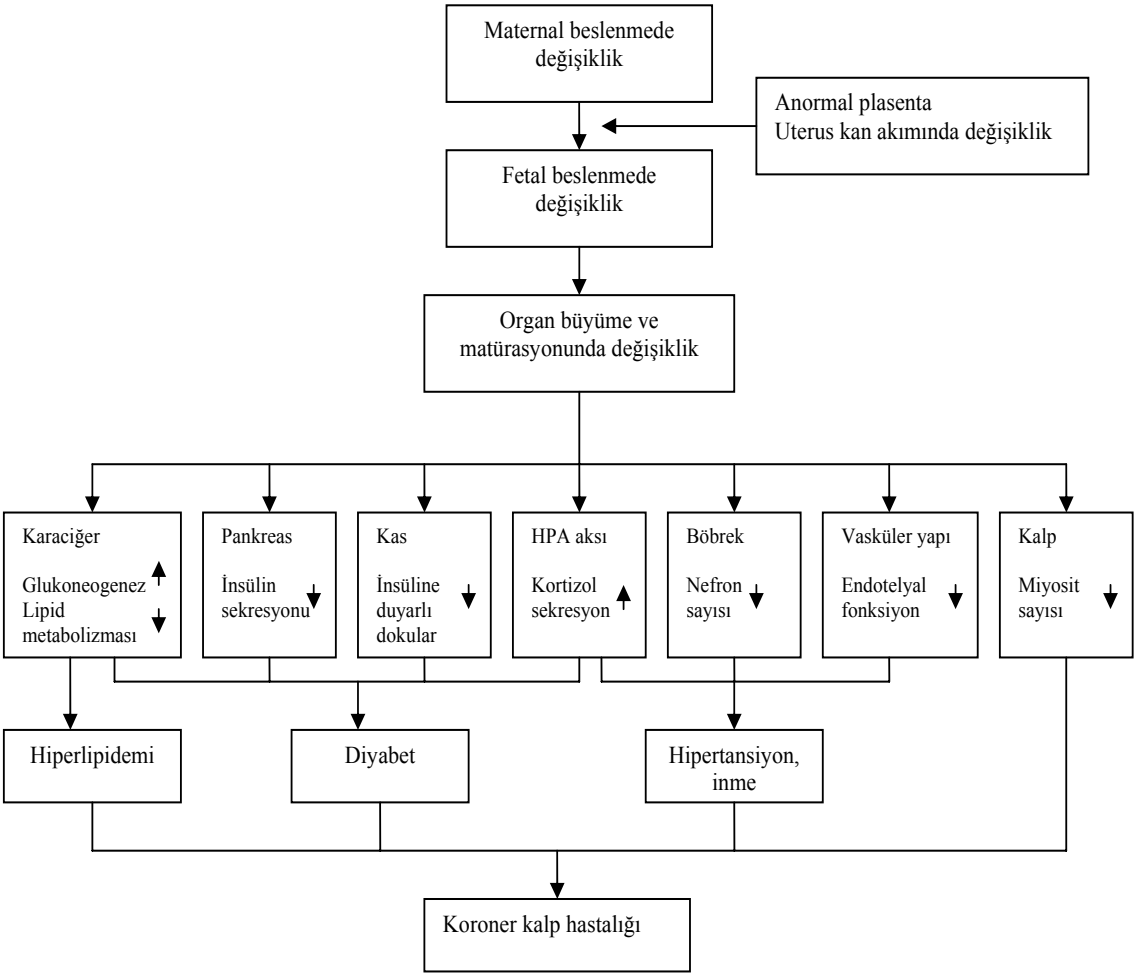
Beslenme fetal büyümenin düzenlenmesinde ve programlamada yer almakta olup, beslenme değişiklikleri çok sayıda organ sisteminin

büyüme ve olgunlaşmasına etki etmektedir. Bu sistemlerin regulasyonundaki kalıcı değişiklikler daha sonraki hastalık riskinde artışa yol açmaktadır[2] (Şekil 1).

Gebenin diyetindeki makronütrientlerin dengesi fetal programlamada önemli rol oynar[1,6]. Protein / karbohidrat oranındaki dengesizlikler fetal ve plasental büyümeyi etkileyerek düşük doğum ağırlığına ve erişkin dönemde kan basıncında artışa neden olmaktadır. Maternal yüksek karbohidrat, düşük protein (<50 gr/gün) veya düşük karbohidrat, yüksek protein (>50 gr/gün) alımı olan kadınların çocuklarında ileri yaşta kan basıncının daha yüksek olduğu bildirilmiştir[7]. Annenin gebelik boyunca kilo alımının az olması kan basıncındaki artışın yanı sıra koroner kalp hastalığı riskini de artırmaktadır[8,9]. Maternal yüksek yağlı diyetle beslenme ve aşırı kilo alımı da erişkinde kardiyovasküler hastalıklar ve glukoz intoleransı gelişiminde etkilidir[6,10].

Maternal mikronütrientlerde programlamada rol oynamaktadır. Gebelik boyunca meyve ve yeşil sebze alımının doğum kilosu ve glukoz toleransı ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir[11]. Ayrıca prenatal mikronütrient (vitamin C, vitamin E, folik asit ve selenyum) desteği intrauterin malnütrisyonun sebep olduğu kardiyovasküler hastalıkları da önleyebilmektedir[12,13]. Antioksidan vitamin ve mineraller endotelyal nitrik oksit sentezinde artış ve vazodilatasyona yol açarak vasküler zedelenmeye karşı koruyucu etki yapmaktadır.

Doğum sonrası pek çok kontrol mekanizmasının maturasyonu devam ettiğinden bu dönemdeki beslenme de metabolik programlamada önemli



Şekil 1. Fetal beslenmedeki değişikliklerin erişkin hastalıklarla olan ilişkisi (Kaynak 2'den uyarlanmıştır).
HPA: Hipotalamo-pituiter-adrenal

rol oynamaktadır. Özellikle düşük doğum ağırlığı olup, doğum sonrası erken dönemde hızlı kilo alanlarda erişkinde obesite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır[14-17]. Erken bebeklik döneminde ağırlık kazanımının nisbeten fazla olması daha sonraki yağ kitlesi ve santral yağ dağılımı ile pozitif ilişkilidir[18]. Büyümenin yakalandığı bu dönemdeki değişiklikler vücut ağırlığı ve kompozisyonunda uzun süreli etkiler yapmaktadır. Gebelik haftasına göre küçük doğup, daha sonra hızlı ağırlık kazanımı, azalmış tokluk hissi ile birliktedir. Yağ dokusu kaynaklı bir hormon olan leptin açlığı azaltıcı, tokluk sağlayıcı bir etkiye sahiptir[19]. Düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda serum leptin düzeyi daha düşük bulunmuştur[20]. İntrauterin beslenme yetersizliği olan sıçanlarda yapılan bir çalışmada yenidoğan döneminde leptin verilmesinin insülin direncini ve obesite fenotipini önlediği gösterilmiştir[21].

Anne sütünde de mamalardan farklı olarak leptin bulunmaktadır[22]. Mama ile beslenenlerde erişkin dönemde obesiteye yatkınlık anne sütü alanlardan daha fazla saptanmıştır[23]. Anne sütündeki leptin tokluk üzerine pozitif etki yaparak enerji dengesinin düzenlenmesini sağlamakta[24,25] ve erişkindeki metabolik sendromla ilişkili hastalıklardan ve obesiteden koruyucu bir etki yapmaktadır[19,26].

Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi erişkin hastalıklarının intrauterin dönemde programlandığını gösteren veriler uzun süreli izlem çalışmalarından elde edilmiştir. İngiltere'de 1911-1930 yılları arasında doğan 15.726 kişide yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı olanlarda erişkin dönemde koroner kalp hastalığından ölüm oranı yüksek bulunmuştur[27]. Barker ve arkadaşlarının[28] yaptığı başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve koroner kalp hastalığı riskinin prematurelerden çok, zamanında ancak büyüme geriliğine bağlı küçük doğanlarda arttığı bildirilmiştir. Yine Hindistan'da 45 yaş üzerinde koroner kalp hastalığı prevalansı doğum ağırlığı 2.5 kg'ın altında olanlarda %15, 3.2 kg'ın üzerinde olanlarda ise %4 olarak saptanmıştır[9].

Son yıllardaki diyet ve yaşam stili değişiklikleri koroner kalp hastalığının artışına katkıda bulunsa da hastalığın kimlerde gelişeceği konusunda belirleyici değildir[2]. İngiltere ve diğer batı ülkelerinde koroner kalp hastalığındaki artış zenginlik ve yaşam şartlarındaki iyileşme ile birlikte görülmesine rağmen yapılan çalışmalarda ülkenin daha fakir bölgelerinde ve düşük gelir gruplarında bu oran iki kat daha fazla bildirilmiştir[1]. Yine Valdez ve arkadaşları[29] iskemik kalp hastalığı prevalansının cinsiyet, sosyoekonomik durum, etnik yapı ve obesiteden bağımsız olarak doğum ağırlığındaki düşme ile birlikte arttığını göstermişlerdir.

Hipertansiyon ve doğum ağırlığı arasında da ters orantılı bir ilişki vardır. Doğum ağırlığındaki her 0.45 kg'lık artışın sistolik kan basıncında 0.43 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 0.21 mmHg'lık düşmeye yol açtığı saptanmıştır[30]. Doğum kilosu ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi inceleyen 80 çalışmanın yer aldığı bir sistematik derlemede doğum kilosundaki artışla birlikte kan basıncındaki düşmenin ortalama 2 mmHg/kg olduğu bildirilmiştir[31].

Düşük doğum ağırlığı erişkinde artmış insülin direnci ve tip 2 diyabet ile de ilişkilidir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı 2.5 kg'ın altında olanlarda glukoz intoleransı oranı %40, 4.3 kg'ın üzerinde doğanlarda ise bu oran %14 olarak bulunmuştur[32]. İntrauterin büyüme geriliği ve tip 2 diyabet birlikteliği "thrifty (verimli) fenotip" hipotezi ile açıklanmaktadır[33]. Beslenme yetersizliği olan fetüs glukoz-insülin metabolizmasında adaptasyon yaparak hayatta kalmaya çalışır. Bu adaptasyonla hipoglisemiden korunmak için insülin sekresyonunda azalma ve periferal insülin direncinde artış olmakta; fetus kendisini uterus dışında besin azlığı olan bir çevrede yaşamaya hazırlamaktadır. Ancak doğumdan sonra besin alımı arttığında bu adaptasyon metabolik uyuşmazlığa yol açar ve fetal glukozu koruma adaptasyonunun devamı erişkinde insülin direnci ve glukoz intoleransı gelişmesine neden olur.

Fetal büyümesi geri olan erişkinlerde serum total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B, fibrinojen ve faktör VII düzeyleri daha yüksek bulunmuştur[34,35]. Özellikle doğumda karın çevresi ölçümleri düşük bulunanlarda erişkinde kolesterol ve fibrinojen düzeylerinde artış saptanmıştır[36,37]. İntrauterin büyüme geriliğinde

kan akımının abdominal organlardan (karaciğer) vital organlara (beyin, kalp) yönlendirilmesinin karaciğer büyümesini bozabileceği ve kolesterol ile koagülasyon faktörlerinin regulasyonundaki kalıcı değişikliklerin buna bağlı gelişebileceği ileri sürülmektedir[1,2].

İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerde glomerül ve nefron sayısında azalma ile birlikte böbrek fonksiyonlarında bozulma da görülebilir[3,38]. Bunun düşük doğum ağırlığı olan çocuklarda hipertansiyon için renal bir risk faktörü olabileceği gibi tesadüfi olarak da saptanabileceği ileri sürülmektedir[39].

Erişkin akciğer fonksiyonları fetal hayatta programlanabilen bir diğer sistemdir. Sigara içimi ve sosyal sınıftan bağımsız olarak doğum ağırlığındaki artışla birlikte zorlu vital kapasite ve zorlu ekspiratuar hacimde artış olduğu bildirilmiştir[40]. Yine gebeliğin erken döneminde ve ortasında kıtlıkla karşılaşanların çocuklarında erişkin dönemde obstrüktif akciğer hastalıklarında artış saptanmıştır[41].

Düşük doğum ağırlığının yanı sıra doğum kilosundaki artış da daha sonraki hastalık riskini artırmaktadır. Doğum kilosu ile erişkin vücut kitle indeksi arasında U şeklinde bir ilişki olup, hem küçük doğanlarda hem de iri doğanlarda erişkin vücut kitle indeksi artmaktadır. Gestasyonel diyabet gibi fetal glukoz seviyesini artıran durumlar doğum kilosunda artışla birlikte daha sonraki obesite ve tip 2 diyabet riskinde artışa neden olmaktadır[42]. Doğum ağırlığı fazla olan bebeklerde kanser insidansında da artma gözlenmiştir. Perinatal, çocukluk ve adölesan dönemleri erişkinde meme kanseri gelişimi açısından önemlidir. Doğum kilosu, doğum boyu ve adölesandaki boy meme kanseri gelişimi ile pozitif orantılı, gebelik yaşı ise ters orantılı bulunmuştur[43].

Glukokortikoidler

Erişkin kardiyovasküler ve metabolik hastalıkları programlayabilen bir diğer mekanizma intrauterin glukokortikoidlerle artmış karşılaşmadır. Bu durum maternal glukokortikoid düzeyinde artma, dışardan sentetik glukokortikoid verilmesi veya plasental engelin bozulması sonucunda gelişebilir. Maternal veya fetal orijinli kortizol artışı doğum ağırlığında azalma, kan basıncında artma ve glukoz intoleransına neden olabilmektedir. İntrauterin glukokortikoid artışına bağlı hipotalamo-pituiter-adrenal aksın düzenlenmesinde meydana gelen kalıcı değişiklikler erişkin hastalıkların gelişmesinde rol oynamaktadır[2].

Genetik ve epigenetik bağlantılar

Fetal büyüme ve daha sonraki hastalıklar arasındaki bağlantı gen ekspresyonu ve epigenetik olayları da kapsar[2]. Erken embriyogenezis sırasında DNA demetilasyon ve remetilasyona uğramakta, bazı genler daha sonraki inaktivasyon için işaretlenmektedir. Bu epigenetik "imprinting" işleminin özellikle fetal ve plasental büyümeyi regüle eden genleri etkilediği düşünülmektedir[44]. Hayvan deneylerinde gebelikteki düşük proteinli diyetin DNA metilasyonuna etki yaptığı gösterilmiştir[45]. İntrauterin çevrede meydana gelen değişiklikler DNA metilasyonu veya diğer epigenetik mekanizmalarla gen ekspresyonunda değişime yol açmakta ve sonuçta erişkinde kronik hastalıklara yatkınlıkta artış olmaktadır[2,46].

Nesiller arasındaki etkiler

Gebelikteki olumsuz olaylar sadece o çocuğu değil, daha sonraki nesilleri de etkilemektedir. Annenin doğum ağırlığı çocuğun doğum ağırlığını belirlemede önemli bir faktördür[47]. Godfrey ve arkadaşları[48] tarafından düşük doğum ağırlığı olan annelerin ponderal indeksi düşük, zayıf bebeklere sahip olduğu, ancak babanın doğum ağırlığı ile ponderal indeks arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Doğum ağırlığına olan bu etkiyi açıklamada çok sayıda mekanizma ileri sürülmüştür. Özellikle beslenmesi yetersiz olan bir annede uterusun hormonal çevresinin fetusun üreme organlarının gelişimi etkilediği düşünülmektedir. Doğduğunda küçük olan annelerin uterus boyutları da küçük olmakta ve uterus büyüklüğü azaldıkça fetusun büyümesini kısıtlayan maternal baskı artmaktadır[2,49].

Perikonsepsiyonel olaylar

Konsepsiyon ve implantasyon zamanındaki maternal beslenme durumu doğum ağırlığında değişiklik yapmadan erişkin hastalık riskinde artışa yol açmaktadır. Hollanda'da 1944-1945 yılları arasındaki kıtlık zamanında doğanlarda yapılan çalışmalar gebeliğin erken döneminde

kıtlıkla karşılaşmanın doğum ağırlığında değişikliğe yol açmadan erişkin dönemde koroner kalp hastalığı ve obesite riskini artırdığını göstermiştir[50,51]. Gebeliğin erken dönemindeki nütrisyonel yokluktan daha sonra nütrisyonel yeterliliğe geçiş metabolik uyuşmazlığa yol açarak daha sonraki hastalık riskini artırmaktadır. Kıtlıkla gebeliğin orta ve geç döneminde karşılaşmak ise doğum ağırlığında düşmeye ve erişkinde glukoz intoleransı riskinde artışa neden olmaktadır[52,53].

Sonuç olarak, çocuğun gelecekteki sağlığını programlamada annenin gebelik öncesi ve gebelikteki diyeti önemli rol oynamaktadır. Erişkin dönemde görülen hastalıkların prevalansını azaltmada fetal gelişimi etkileyen faktörler ve etki mekanizmalarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr 2000; 71 (Suppl): 1344S-1352S.
2. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2006; 46: 4-14.
3. Lau C, Rogers JM. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. Birth Defects Res C Embryo Today 2004; 72: 300-312.
4. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. BMJ 1995; 311: 171-174.
5. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986; 1: 1077-1081.
6. Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metges CC. Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. J Physiol Pharmacol 2009; 60 (Suppl): 17-35.
7. Campbell DM, Hall MH, Barker DJ, Cross J, Shiell AW, Godfrey KM. Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 273-280.
8. Godfrey KM, Forrester T, Barker DJ, et al. Maternal nutritional status in pregnancy and blood pressure in childhood. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 398-403.
9. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. Lancet 1996; 348: 1269-1273.
10. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. BMJ 1997; 315: 837-840.
11. Rao S, Yajnik CS, Kanade A, et al. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. J Nutr 2001; 131: 1217-1224.
12. Torrens C, Brawley L, Anthony FW, et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. Hypertension 2006; 47: 982-987.
13. Franco MC, Ponzio BF, Gomes GN, et al. Micronutrient prenatal supplementation prevents the development of hypertension and vascular endothelial damage induced by intrauterine malnutrition. Life Sci 2009; 85: 327-333.
14. Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22: 155-171.
15. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. BMJ 2000; 320: 967-971.
16. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. Circulation 2005; 111: 1897-1903.
17. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? Circulation 2004; 109: 1108-1113.
18. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Davies PS, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1776-1784.
19. Stocker CJ, Cawthorne MA. The influence of leptin on early life programming of obesity. Trends Biotechnol 2008; 26: 545-551.
20. Jacquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1243-1246.
21. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. Endocrinology 2005; 146: 4211-4216.
22. Savino F, Costamagna M, Prino A, Oggero R, Silvestro L. Leptin levels in breast-fed and formula-fed infants. Acta Paediatr 2002; 91: 897-902.
23. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. Am J Epidemiol 2005; 162: 397-403.
24. Miralles O, Sánchez J, Palou A, Picó C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. Obesity (Silver Spring) 2006; 14: 1371-1377.
25. Srinivasan M, Patel MS. Metabolic programming in the immediate postnatal period. Trends Endocrinol Metab 2008; 19: 146-152.
26. Patel MS, Srinivasan M, Laychock SG. Metabolic programming: role of nutrition in the immediate postnatal life. J Inherit Metab Dis 2009; 32: 218-228.

27. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. BMJ 1993; 307: 1519-1524.

28. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. BMJ 1993; 306: 422-426.

29. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. Diabetologia 1994; 37: 624-631.

30. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. Circulation 1996; 94: 1310-1315.

31. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. J Hypertens 2000; 18: 815-831.

32. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ 1991; 303: 1019-1022.

33. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 1992; 35: 595-601.

34. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. BMJ 1993; 307: 1524-1527.

35. Martyn CN, Meade TW, Stirling Y, Barker DJ. Plasma concentrations of fibrinogen and factor VII in adult life and their relation to intra-uterine growth. Br J Haematol 1995; 89: 142-146.

36. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Wield GA. Abnormal liver growth in utero and death from coronary heart disease. BMJ 1995; 310: 703-704.

37. Barker DJ, Meade TW, Fall CH, et al. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. BMJ 1992; 304: 148-152.

38. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. Kidney Int 2000; 58: 770-773.

39. Marchand MC, Langley-Evans SC. Intrauterine programming of nephron number: the fetal flaw revisited. J Nephrol 2001; 14: 327-331.

40. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. BMJ 1991; 303: 671-675.

41. Lopuhaä CE, Roseboom TJ, Osmond C, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. Thorax 2000; 55: 555-561.

42. Budge H, Gnanalingham MG, Gardner DS, Mostyn A, Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: long-term consequences for later obesity. Birth Defects Res C Embryo Today 2005; 75: 193-199.

43. Ruder EH, Dorgan JF, Kranz S, Kris-Etherton PM, Hartman TJ. Examining breast cancer growth and lifestyle risk factors: early life, childhood, and adolescence. Clin Breast Cancer 2008; 8: 334-342.

44. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. Science 2001; 293: 1089-1093.

45. Rees WD, Hay SM, Brown DS, Antipatis C, Palmer RM. Maternal protein deficiency causes hypermethylation of DNA in the livers of rat fetuses. J Nutr 2000; 130: 1821-1826.

46. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. Nutrition 2004; 20: 63-68.

47. Hyppönen E, Power C, Smith GD. Parental growth at different life stages and offspring birthweight: an intergenerational cohort study. Paediatr Perinat Epidemiol 2004; 18: 168-177.

48. Godfrey KM, Barker DJ, Robinson S, Osmond C. Maternal birthweight and diet in pregnancy in relation to the infant's thinness at birth. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 663-667.

49. Ibáñez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. Pediatr Res 2000; 47: 575-577.

50. Roseboom TJ, Van Der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Perceived health of adults after prenatal exposure to the Dutch famine. Paediatr Perinat Epidemiol 2003; 17: 391-397.

51. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. Am J Clin Nutr 1999; 70: 811-816.

52. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. Reprod Toxicol 2005; 20: 345-352.

53. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet 1998; 351: 173-177.