

# Żywienie matki w okresie ciąży a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u potomstwa

DOROTA SZOSTAK-WĘGIEREK,<sup>1</sup> KATARZYNA SZAMOTULSKA<sup>2</sup>

## Wprowadzenie

Sposób żywienia matki podczas ciąży może mieć duży wpływ na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u dziecka. Niezbilansowana dieta programuje podatność na rozwój miażdżycy przez wpływ na masę urodzeniową, powodując niedorozwój wewnątrzmaciczny płodu lub makrosomię. U osób urodzonych z nieprawidłową masą ciała w dorosłym wieku często występują: zaburzenia metabolizmu węglowodanów, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, skłonność do otyłości i miażdżycy. Niniejsza praca, szczegółowo omawiająca tę problematykę, została oparta na ostatnio opublikowanym przez nas opracowaniu zamieszczonym w Medycynie Wieku Rozwojowego.<sup>1</sup>

## Niedorozwój wewnątrzmaciczny (IUGR) a ryzyko sercowo-naczyniowe

Koncepcja związku między zahamowaniem rozwoju wewnątrzmacicznego płodu a zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym w życiu dorosłym została stworzona w późnych latach 80. XX wieku przez Davida J. Barkera. Wykazał on, że obszary Wielkiej Brytanii o wysokim wskaźniku umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych charakteryzowały się kilka dziesięcioleci wcześniej wysokim wskaźnikiem umieralności niemowląt.<sup>2</sup> Po zbadaaniu archiwalnej dokumentacji położniczej okazało się, że osób dorosłych, które urodziły się z małą masą urodzeniową, dotyczy większa umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, a także większe ryzyko nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, dyslipidemii i zespołu metabolicznego niż osób dorosłych urodzonych z prawidłową masą ciała.<sup>3-6</sup> W późniejszych metaanalizach wykazano także, że zwiększenie masy urodzeniowej o 1 kg wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego o około 20%,<sup>7</sup> niższym ciśnieniem

skurczowym o około 2 mm Hg<sup>8</sup> i obniżeniem wskaźników upośledzonego metabolizmu węglowodanów.<sup>9</sup> W świetle najnowszych badań wydaje się także, że progresja miażdżycy w wieku dorosłym postępuje szybciej u osób urodzonych z małą niż z prawidłową masą ciała.<sup>10,11</sup>

Wśród cech, które są zazwyczaj nasilone u osób urodzonych z małą masą urodzeniową i mogą być odpowiedzialne za wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, wymienia się przede wszystkim:

- insulinooporność, zwłaszcza w przypadku nadwagi lub otyłości w życiu dorosłym<sup>12</sup>
- zmniejszenie masy komórek  $\beta$  trzustki i wydzielania insuliny<sup>13,14</sup>
- nadmierną aktywność osi przysadka-podwzgórze-nadnercza<sup>14</sup> i zwiększenie wydzielania kortyzolu<sup>15,16</sup>

Zaburzenia te mogą być związane z ograniczeniem, w okresie życia wewnątrzmacicznego, rozwoju takich organów, jak mięśnie szkieletowe, trzustka i nerki, przy zachowaniu prawidłowego wzrostu narządów kluczowych, takich jak mózg. Spowolnienie rozwoju wymienionych organów jest zazwyczaj spowodowane niedożywieniem płodu, zwłaszcza w warunkach niewystarczającego dostarczania składników odżywczych lub w przypadku niewydolności łożyska.<sup>17</sup> Niedożywienie płodu może wpływać także na funkcjonowanie innych jego narządów i tkanek. W wątrobie może prowadzić do zmniejszenia wychwytu glukozy i nasilić glukoneogenezę. W mięśniach, poza ujemnym wpływem na insulinowrażliwość, może zwiększać oksydację lipidów, natomiast w tkance tłuszczowej upośledzić hamowanie lipolizy przez insulinę. Wszystkie te zaburzenia metaboliczne zwiększają ryzyko cukrzycy typu 2.<sup>14</sup>

Z kolei wśród mechanizmów, które mogą brać udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób urodzonych z IUGR, należy wymienić: odbiegający od normy rozwój naczyń, zwiększenie aktywności współczulnego układu nerwowego i nieprawidłową funkcję śródbłonna. Istnieje też coraz więcej dowodów wskazujących, że w patogenezie nadciśnienia istotną rolę mogą odgrywać mechanizmy nerkowe. Małej masie urodzeniowej zazwyczaj towarzyszy zmniejszona liczba nefronów i zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron.<sup>14,18</sup>

<sup>1</sup>Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny Instytutu Medycyny Społecznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Zakład Epidemiologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

Adres do korespondencji: Dorota Szostak-Węgierek, Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, IMS, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczerki 3, 02-007 Warszawa, tel. +48608675995, faks: +4822 621 52 56, e-mail: dorota.szostak-wegierek@wum.edu.pl

Możliwym wyjaśnieniem wpływu zahamowania wzrastania płodu na ryzyko sercowo-naczyniowe jest również obecność nieklasycznych czynników ryzyka. Martyn i wsp.<sup>10</sup> wykazali u starszych osób silny odwrotny związek między stopniem rozwoju fizycznego płodu i ryzykiem miażdżycy tętnicy szyjnej. Może to wynikać ze zmienionej budowy naczyń, dysfunkcji śródbłonna, zwiększonej intensywności procesów zapalnych i nasilenia stresu oksydacyjnego u osób urodzonych z IUGR.

## Makrosomia a ryzyko sercowo-naczyniowe

Nie tylko u dzieci z małą, ale także z dużą masą urodzeniową występuje zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w dorosłym życiu. Osoby urodzone z makrosomią mają skłonność do nadwagi i otyłości, upośledzonej tolerancji glukozy, insulinooporności i upośledzonego wydzielania insuliny. Wykazano, że makrosomiczne dzieci matek chorych na cukrzycę ciążową cechowały się zwiększoną grubością kompleksu błony środkowej i wewnętrznej (IMT) ściany aorty.<sup>19-21</sup>

W przeciwieństwie do małej masy urodzeniowej makrosomia wydaje się wiązać z nadwagą i otyłością matki i prawdopodobnie także z nadmiernym przyrostem masy ciała w czasie ciąży. Nadmierna masa ciała płodu jest często skutkiem cukrzycy u matki.<sup>19-21</sup> Niektóre matki chore na cukrzycę rodzą dzieci z IUGR. Może to wynikać z insulinooporności, która rozwija się u płodu. To z kolei może zmniejszać troficzne działanie insuliny i prowadzić do upośledzenia wzrastania.<sup>22</sup>

## Międzypokoleniowe przekazywanie ryzyka cukrzycy typu 2

Cukrzyca występująca u matki podczas ciąży zarówno przed- jak i ciążowa, może zapoczątkować proces międzypokoleniowego, niezależnego od dziedziczenia genetycznego, przekazywania ryzyka cukrzycy. Córki matek chorych na cukrzycę, urodzone z mikro- lub makrosomią, wykazują większą podatność na rozwój nadwagi i otyłości, a także cukrzycę, która może pojawić się wtedy, kiedy same będą w ciąży. Ich potomstwo, urodzone również z mikro- lub makrosomią, także może być obciążone większym ryzykiem cukrzycy. W ten sposób podatność na rozwój zaburzeń gospodarki węglowodanowej może być przekazywana z pokolenia na pokolenie. U podłoża tego zjawiska leżą mechanizmy epigenetyczne.<sup>23</sup>

## Niedożywienie matki a ryzyko sercowo-naczyniowe u dziecka

Niedożywienie matki, objawiające się niedowagą przed ciążą (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>) oraz zbyt małym przyrostem masy ciała podczas ciąży, zwiększa ryzyko urodzenia dziecka z IUGR.<sup>24</sup> Pojawia się coraz więcej dowodów,

że niedobory żywieniowe matki podczas ciąży zwiększają u potomstwa podatność na rozwój miażdżycy. Osoby, które w okresie płodowym były niedostatecznie odżywione, w dorosłym życiu wykazują bardziej aterogenny profil lipidowy, częściej występuje u nich nietolerancja glukozy, nadciśnienie tętnicze, otyłość i choroba niedokrwienna serca.<sup>25-27</sup> W badaniu wykonanym u dziewięcioletnich dzieci wykazano, że małe spożycie kalorii przez matkę w czasie ciąży wiąże się u nich z większą grubością IMT w tętnicy szyjnej.<sup>28</sup> Jednym z ważniejszych czynników żywieniowych programujących ryzyko miażdżycy jest niedobór białka w diecie matki. Skutkuje on u dziecka IUGR i późniejszą podatnością na rozwój otyłości i cukrzycy typu 2.<sup>29</sup>

W badaniach na zwierzętach wykazano, że znaczny niedobór kalorii w diecie matki w czasie ciąży wiąże się u potomstwa ze zmniejszoną urodzeniową masą ciała, zwiększonym spożyciem pokarmu we wczesnym okresie życia, a także otyłością i zmniejszoną aktywnością fizyczną w późniejszym okresie życia.<sup>29</sup> Zbyt małe spożycie kalorii lub białka może powodować zmniejszone wydzielanie insuliny, nasiloną insulinooporność, dysfunkcję śródbłonna, nadciśnienie tętnicze oraz zmniejszać liczbę nefronów u potomstwa,<sup>28,30,31</sup> a ponadto powodować hiperleptynemię i nadmierne łaknienie w jego dorosłym życiu.<sup>32</sup> Wykazano także, że niedobór białka w diecie matki może prowadzić u potomstwa do zaburzenia rozwoju trzustki, zmniejszenia masy komórek β, zmniejszenia wydzielania insuliny, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenia aktywności karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK), kluczowego enzymu glukoneogenezy, a także do obniżenia aktywności glukokinazy warunkującej proces glikolizy.<sup>23</sup> Obserwowano także zmniejszenie masy mięśniowej i zmniejszony wychwyt glukozy przez mięśnie w odpowiedzi na insulinę.<sup>23</sup>

Niedostateczne spożycie białka przez matkę w czasie ciąży może też wpływać na metabolizm tkanki tłuszczowej u potomstwa. W modelach zwierzęcych wykazano osłabienie antylipolitycznego działania insuliny w wewnątrzbrzuszej tkance tłuszczowej.<sup>23</sup> Obserwowano także zaburzenia funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza<sup>33</sup> i zaburzony rozwój nerek u płodu.<sup>34</sup> Niedożywienie wewnątrzmaciczne może programować rozwój nadciśnienia tętniczego w różnych mechanizmach. Należą do nich: zwiększone odtuszczenie ciała, nasilenie aktywności układu sympatyczno-adrenergicznego, a także układu renina-angiotensyna-aldosteron<sup>35</sup> oraz zaburzona czynność rozkurczowa naczyń krwionośnych.<sup>36</sup>

Dla prawidłowego rozwoju płodu ważne jest też odpowiednie spożycie przez matkę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Niedobór kwasów n-3 powoduje opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego,<sup>37</sup> prawdopodobnie przez upośledzenie przepływu krwi przez łożysko.<sup>38</sup> Sugeruje się, że odpowiednia podaż długołańcuchowych kwasów n-3 w okresie płodowym może chronić przed insulinoopor-

nością i nadciśnieniem w późniejszym życiu. Wykazano, że niedobór tych kwasów tłuszczowych może być przyczyną zaburzenia funkcji osmoreceptorów wrażliwych na stężenie sodu.<sup>39</sup>

Nadmierne spożycie izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, zaburzających metabolizm kwasów n-3, także może spowodować spowolnienie rozwoju wewnątrzmacicznego.<sup>40,41</sup> W badaniu ultrasonograficznym wykazano, że płody matek, których spożycie izomerów trans było największe, przybywały na wadze mniej niż matek spożywających ich najmniej (Pinto i wsp., informacja własna).

Dla prawidłowego rozwoju płodu ważna jest też odpowiednia podaż mikrośladników. Dotyczy to zwłaszcza folianów, które są konieczne dla prawidłowej syntezy kwasów nukleinowych. Ich niedobór może zaburzyć podziały komórek i przyczynić się do IUGR.<sup>42</sup> Spowolnienie rozwoju płodu może być spowodowane także małym spożyciem witaminy B<sub>12</sub>. W badaniach niemowląt wykazano, że niedobór tej witaminy, przy prawidłowym pokryciu zapotrzebowania na foliany, może doprowadzić do zwiększonego otłuszczenia ciała i insulinooporności.<sup>43</sup>

Wydaje się, że niedostateczne spożycie folianów zwiększa podatność na rozwój nadciśnienia tętniczego przez zmniejszenie syntezy glicyny. Zapotrzebowanie płodu na ten aminokwas pokrywane jest przez transaminację seryny w łożysku. Proces ten warunkowany jest przez foliany. Zmniejszona dostępność tej witaminy i wynikająca z niej zmniejszona synteza glicyny wydaje się wiązać z ryzykiem nadciśnienia u potomstwa.<sup>35</sup>

Wyniki wielu prac sugerują, że dla uniknięcia IUGR ważne jest też pełne pokrycie zapotrzebowania na takie mikrośladniki, jak witamina A, tiamina, żelazo, cynk i magnez.<sup>44,45</sup> Niedobór żelaza może powodować niedokrwistość u matki, a ta z kolei, zwłaszcza jeśli wystąpi w pierwszym trymestrze ciąży, może zwiększać, nawet trzykrotnie, ryzyko małej masy urodzeniowej.<sup>45</sup> W badaniach na zwierzętach wykazano, że niedobór tego pierwiastka w diecie matki może programować ryzyko nadciśnienia u potomstwa.<sup>33</sup> Z kolei cynk, podobnie jak foliany, bierze udział w syntezie kwasów nukleinowych. Należy jednak podkreślić, że rola poszczególnych mikrośladników w płodowym programowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego nie jest dostatecznie zbadana.

### **Nadmierne żywienie matki a ryzyko sercowo-naczyniowe u dziecka**

Nadwaga i otyłość matki przed ciążą (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) i nadmierny przyrost masy ciała podczas ciąży, a także często towarzysząca tym stanom matczyna cukrzyca, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem urodzenia dziecka z makrosomią. Czynnikiem, który odpowiada za te powiązania, wydaje się matczyna hiperglikemia. Pociąga ona za sobą hiperglikemię u płodu, która z kolei stymuluje komórki  $\beta$

trzustki do wytwarzania insuliny. Ponieważ ten hormon stanowi dla płodu czynnik wzrostu, stymuluje on nadmierne jego wzrastanie. Ponadto cukrzyca u matki często towarzyszy zwiększone stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I) w łożysku i u płodu, co także może przyczynić się do makrosomii. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za makrosomię u dziecka matki chorej na cukrzycę może być również nasilony transport aminokwasów przez łożysko, który obserwuje się też w przypadku dobrej metabolicznej kontroli tej choroby.<sup>19-22,46</sup>

Wykazano także, że nasilone ryzyko nadwagi i otyłości u potomstwa matek chorych na cukrzycę może być spowodowane wewnątrzmacicznym programowaniem funkcji neuroendokrynych ośrodków odpowiedzialnych za regulację łaknienia.<sup>46</sup> Prawdopodobnie odbywa się to za pośrednictwem zwiększonego stężenia insuliny w podwzgórz płodu, co zaburza funkcję obecnych tam jąder, a szczególnie jądra brzuszno-przyśrodkowego (VMN), regulującego metabolizm i masę ciała. Staje się ono odporne na obwodowe sygnały insulinowe i leptynowe. Wykazano także zwiększoną aktywność neuronów wydzielających peptydy oreksygenne, takich jak galanina i neuropeptyd Y. Skutkiem tego jest nadmierne łaknienie, otyłość i zaburzenie metabolizmu węglowodanów.<sup>46</sup>

Wydaje się, że za programowanie wewnątrzmaciczne ośrodków nerwowych regulujących spożycie kalorii odpowiedzialna może być także płodowa hiperleptynemii. Nadmiar leptyny może pochodzić z łożyska, które wytwarza duże jej ilości podczas leczenia matki insuliną. Brana jest pod uwagę także możliwość przechodzenia przez łożysko leptyny wytwarzanej przez organizm otyłej matki.<sup>29</sup>

Nadwaga i otyłość u matki może być też powikłana nadciśnieniem i stanem przedzruciawkowym, co z kolei jest częstą przyczyną IUGR. Jak opisano wyżej, zarówno mikro-, jak i makrosomia stanowią czynniki ryzyka zespołu metabolicznego i miażdżycy u potomstwa. Matczyna hipertriglicerydemia, która nasila ryzyko stanu przedzruciawkowego o wczesnym początku, stanowi jedno z powikłań otyłości i może wynikać z nadmiernego spożycia energii oraz cukrów dodanych, takich jak sacharoza i fruktoza.<sup>47</sup>

W programowaniu wewnątrzmacicznym szczególnie istotną rolę wydaje się odgrywać duże spożycie tłuszczu przez matkę. W badaniach na zwierzętach wykazano, że może ono u potomstwa zwiększać ryzyko otyłości, dysfunkcji śródbłonna, nadciśnienia tętniczego, hiperleptynemii, hipertriglicerydemii, upośledzonego wydzielania insuliny, oporności na ten hormon i zespołu metabolicznego.<sup>17,48,49</sup> Wydaje się, że nadmierne spożycie kwasów tłuszczowych n-6 przez matkę sprzyja otyłości, stłuszczeniu wątroby i insulinooporności w wątrobie u jej dziecka.<sup>29</sup> Sugeruje się, że ważna jest odpowiednia proporcja między kwasami n-6 i n-3 w matczynej diecie, tj. między kwasem linolowym (LA) i  $\alpha$ -linolenowym (ALA), będącymi prekursorami kwasów długołańcuchowych. Nadmiar LA powoduje nasiloną syntezę kwasu arachidonowego (AA).

Ponieważ AA jest adypogenny, jego zwiększone stężenia sprzyjają rozwojowi otyłości.<sup>17</sup>

Wykazano, że stosowanie przez matkę w czasie ciąży i laktacji tzw. diety śmieciowej, bogatej w tłuszcz, cukier i sól, sprzyja rozwojowi otyłości, hiperglikemii, hiperinsulinemii, hipertriglicerydemii i hipercholesterolemii u jej potomstwa.<sup>50</sup> Wydaje się, że ekspozycja na tego typu dietę w płodowym okresie życia predysponuje do pojawienia się preferencji spożywania tego typu żywności i otyłości,<sup>52</sup> a także do akumulacji lipidów w mięśniach szkieletowych, co prawdopodobnie stanowi wczesny objaw zaburzeń metabolicznych.<sup>52</sup> W innym badaniu wykazano, że płody matek będących na diecie bogatotłuszczowej charakteryzowały się dużymi stężeniami insuliny w surowicy i nadmiernym wydzielaniem insuliny w odpowiedzi na bodziec. Po urodzeniu potomstwo płci męskiej charakteryzowało się zwiększoną masą ciała, hiperinsulinemią, hiperglikemią i hipertriglicerydemią. Cechy te były szczególnie nasilone w przypadku spożywania pokarmu bogatego w sacharozę.<sup>53</sup>

Dieta bogatotłuszczowa stosowana przez matkę podczas ciąży może też wpływać na programowanie ośrodków odpowiedzialnych za regulację łaknienia. Wykazano, że u potomstwa samic karmionych pokarmem bogatotłuszczowym występowała zwiększona aktywność peptydów oreksygennych, galaniny, enkefaliny i dynorfiny w jądrze przykomorowym, a ponadto oreksyny i hormonu koncentrującego melaninę w części okołosklepieniowej bocznego obszaru podwzgórza.<sup>54</sup>

Zaobserwowano także, że przestrzeganie przez matkę diety bogatobiałkowej i jednocześnie ubogowęglowodanowej może skutkować u potomstwa zmniejszoną masą urodzeniową i zwiększonym ryzykiem nadciśnienia. Wewnątrzmaciczna ekspozycja na tego typu dietę wiązała się ze zwiększonymi stężeniami kortyzolu w surowicy na czczo i nasileniem aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.<sup>55</sup> Należy zwrócić uwagę na to, że diety wysokobiałkowe i jednocześnie ubogowęglowodanowe stały się w ostatnich dekadach bardzo popularne. Stosowanie ich podczas ciąży stanowi potencjalne zagrożenie dla płodu.

Warto zwrócić uwagę na to, że nadmierne żywienie matki, cechujące się przede wszystkim dużym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych, izomerów trans, cholesterolu pokarmowego i jednocześnie zbyt małym nienasyconych kwasów tłuszczowych i błonnika może prowadzić u niej do hipercholesterolemii. Wykazano, że hipercholesterolemia matki może się wiązać z nasilonym ryzykiem miażdżycy u dziecka.<sup>47,56,57</sup> Przypuszcza się, że odpowiedzialny jest za to, towarzyszący zazwyczaj hipercholesterolemii, stres oksydacyjny, który przez mechanizmy epigenetyczne przeprogramowuje aktywność genów śródbłonna tętnic.<sup>58-60</sup>

## Podsumowanie

Dobrze zbilansowana dieta matki przed i w czasie ciąży ma istotne znaczenie w zapobieganiu chorobom metabolicznym.

nym i układu sercowo-naczyniowego u potomstwa. Zarówno niedobory pokarmowe, jak i nadmierne żywienie matki mogą zwiększać u potomstwa ryzyko nietolerancji glukozy, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, nadwagi i otyłości, a co za tym idzie, także przyspieszać rozwój miażdżycy i chorób rozwijających się na jej tle.

## PIŚMIENICTWO

- Szostak-Węgierek D, Szatomulska K. Fetal development and risk of cardiovascular diseases and diabetes type 2 in adult life. *Medycyna Wieku Rozwojowego*. 2011;15:203-215.
- Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;327:1077-1081.
- Fall CHD, Vijayakumar M, Barker DJP, et al. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ*. 1995;310:17-19.
- Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36:62-67.
- Law CM, de Swiet M, Osmond C, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ*. 1993;306:24-27.
- Barker DJP, Bull AR, Osmond C, et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990;301:259-262.
- 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.
- 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.
- Newsome CA, Shiell AW, Fall CHD, et al. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? – a systematic review. *Diabet Med*. 2003;20:339-348.
- Martyn CN, Gale CR, Jespersen S, et al. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet*. 1998;352:173-178.
- Gale CR, Ashurst HE, Hall NF, et al. Size at birth and carotid atherosclerosis in later life. *Atherosclerosis*. 2002;163:141-147.
- Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res*. 2005;64(Suppl. 3): 2-7.
- Chakravarthy MV, Zhu Y, Wice MB, et al. Decreased fetal size is associated with  $\beta$ -cell hyperfunction in early life and failure with age. *Diabetes*. 2008;57: 2698-2707.
- Kanaka-Gantenbein Ch. Fetal origins of adult diabetes. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1205:99-105.
- Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*. 1997;13:795-803.
- Szostak-Węgierek D. Zaburzenia metaboliczne w otyłości androidalnej. *Pol Arch Med Wewn*. 1993;89:137-141.
- Reusens B, Ozanne SE, Remacle C. Fetal determinants of type 2 diabetes. *Current Drug Targets*. 2007;8:935-941.
- Dotsch J. Renal and extrarenal mechanisms of perinatal programming after intrauterine growth restriction. *Hypertens Res*. 2009;32:238-241.
- Bolesta M, Szostak-Węgierek D. Żywienie kobiety podczas ciąży. Część I. Energia i makroskładniki. *Żyw Człow Metab*. 2009;36:648-655.
- Thomas AM. Diabetes and Pregnancy. In: Lammi-Keefe CJ, Couch SC, Philipson EH (ed.). *Handbook of nutrition and pregnancy*. Humana Press, New York 2008:135-154.
- Akcakus M, Koklu E, Baykan A, et al. Macrosomic newborns of diabetic mothers are associated with increased aortic intima-media thickness and lipid concentrations. *Horm Res*. 2007;67:277-283.
- Jansson T, Cetin I, Powell TL, et al. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth - a workshop report. *Placenta*. 2006;20(Suppl A): S109-113.
- Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Experimental IUGR and later diabetes. *J Intern Med*. 2007;261:437-452.
- Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr*. 2003;133:1592S-1596S.
- Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, et al. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1101-1106.
- Kyle UG, Pichard C. The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9:388-394.
- Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, et al. Cohort profile: the Dutch Hunger Winter families study. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1196-1204.
- Gale CR, Jiang B, Robinson SM, et al. Maternal diet during pregnancy and carotid intima-media thickness in children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1877-1882.
- Levin BE. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Phil Trans R Soc B*. 2006;361:1107-1121.
- Szatomulska K, Szostak-Węgierek D. Mała masa urodzeniowa a zespół X w wieku dorosłym („hipoteza Barkera”). *Diabetologia Polska*. 1999;6:56-61.
- McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 2005;85:571-633.
- Vickers MH, Krechowec SO, Breier BH. Is later obesity programmed in utero? *Current Drug Targets*. 2007;8:923-934
- Ingelfinger JR. Pathogenesis of perinatal programming. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:459-464.
- Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behavior Neurosci*. 2009;3:1-9.
- Gardner DS, Bell RC, Symonds ME. Fetal mechanisms that lead to later hypertension. *Current Drug Targets*. 2007;8:894-905.
- Brawley L, Itoh S, Torrens C, et al. Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res*. 2003;54:83-90.
- Oken E, Kleinman KP, Olsen SF, et al. Associations of seafood and elongated n-3 fatty acid intake with fetal growth and length of gestation: results from a US pregnancy cohort. *Am J Epidemiol*. 2004;160:774-783.
- Williamson CS. Nutrition in pregnancy. *British Nutrition Foundation-Nutrition Bulletin*. 2006;3:28-59.
- Das UN. Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevent hypertension in adult life? *Hypertension*. 2001;38:e6-e8.
- Hornstra G, van Eijsden M, Dirix C, et al. Trans fatty acids and birth outcome: some first results of the MEFAB and ABCD cohorts. *Atheroscler*. 2006;7 (Suppl):21-23.
- Innis SM. Trans fatty intakes during pregnancy, infancy and early childhood. *Atheroscler*. 2006;7(Suppl):17-20.
- Bolesta M, Szostak-Węgierek D. Żywienie kobiety podczas ciąży. Część II. Witaminy i składniki mineralne. *Żyw Człow Metab*. 2009;36:656-664.
- Yajnik CS, Deshmukh US. Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9: 203-211.
- Szostak-Węgierek D. Znaczenie prawidłowego żywienia kobiety w czasie ciąży. *Żyw Człow Metab*. 2004;31:160-171.
- Beard J. Iron requirements and adverse outcomes. In: Lammi-Keefe CJ, Couch SC, Philipson EH (ed.). *New York: Handbook of nutrition in pregnancy*. Humana Press, New York 2008:233-244.
- Plagemann A. A matter of insulin: Developmental programming of body weight regulation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:143-148.
- Szostak-Węgierek D. Leczenie hiperlipidemii u kobiet w ciąży. W: Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L (red.). *Zaburzenia lipidowe*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010:159-170.
- Khan IY, Dekou V, Douglas G, et al. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol. Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R127-R133.
- Koukkou E, Ghosh P, Lowy C, et al. Offspring of normal and diabetic rats fed saturated fat in pregnancy demonstrate vascular dysfunction. *Circulation*. 1998;98:2899-2904.
- Bayol SA, Simbi BH, Bertrand JA, et al. Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *J Physiol*. 2008;586:3219-3230.
- Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr*. 2007;98:843-851.
- Bayol SA, Simbi BH, Stickland NC. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*. 2005;567:951-961.
- Srinivasan M, Katewa SD, Palaniyappan A, et al. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:E792-E799.
- Chang GQ, Gaysinskaya V, Karatayev O, et al. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J Neurosci*. 2008; 28:12107-12119.
- Philips DIW. Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med*. 2007; 261:453-460.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 20