

Obezitenin Fetal Programlaması

Fetal Programming of Obesity

Gülşah Şahin¹, Nevin Şanlier¹

¹ Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Fetal süreçte ve yaşamın ilk yıllarında maruz kalınan çevresel etmenlerin yaşam boyu sağlığı etkileyebileceği görüşü son yıllarda üzerinde durulan önemli bir konudur. Özellikle obezitenin kökeni yaşamın erken dönemine uzanmakta olup prenatal ve/veya postnatal süreçte yetersiz beslenme ileriki süreçte obeziteye yatkınlığı artırmaktadır. Organ işlevlerinde bozukluk, insülin sekresyonu ve duyarlılığında değişiklik, yağ hücrelerinin sayısı ve/veya büyüklüğünde artış veya adipoz doku işlevlerinde değişiklik ile iştah regülasyonunda değişiklik fetal programlanmanın temel mekanizmaları olarak düşünülmektedir. Maternal obezite ve gestasyonel ağırlık artışına ek olarak annede gestasyonel diyabetin gelişmesi yenidoğanın ileriki yaşlarında obezite gelişim riskini artırmaktadır. Gebelikte vücut ağırlık artışının önerilenden düşük veya yüksek olması obezite için risk etmenidir. Maternal hiperglisemi fetal insülin sentezini artırarak fetal adiposit kütlelerinde artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle gebelik döneminde önerilen düzeyde vücut ağırlık artışının ve gestasyonel diyabette metabolik kontrolün sağlanması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Obezite, fetal programlama

ABSTRACT

In recent years, it has been over emphasized that enviromental factors exposed in fetal period and early years of life can affect lifelong health status. Specially, the origins of obesity date back to early years of life and prenatal/postnatal inadequate nutritional status increases obesity predisposition. Impairment of functions in tissues, alteration in insulin secretion and sensitivity, increase in number and/or size of fat cells or alterations in adipose tissue function and alterations in appetite regulation are thought to be the main mechanisms in fetal programming. In addition to maternal obesity and gestational weight gain, gestational diabetes increases later obesity in newborn. Higher or lower gestational weight gain than the recommended values is a risk factor for obesity. Maternal hyperglycemia can cause an increase in fetal adiposity by inducing fetal insulin synthesis. Thus, appropriate gestational weight gain and metabolic control in gestational diabetes are strongly recommended.

Keywords: Obesity, fetal programming

GİRİŞ

Beslenme, insan gelişiminin erken sürecinde organ işlevlerinde değişikliğe neden olarak yetişkin dönem hastalıklarına yatkınlığı arttırabilmektedir (1). Embriyonik ve fetal büyüme evresi proliferasyon, organizasyon ve farklılaşma ile başlamakta olup büyüme ve farklı fetal organların olgunlaşması ile devam etmektedir. Bu süreç, embriyonun genetik profili, maternal-plasental-fetal ünitenin oluşumu, fetüsün gelişimi için yeterli besin ögesi ve oksijen sağlanması, maternal

sağlık ve hastalık durumu, gebelik başlangıcındaki ağırlık ve gebelik sırasında ağırlık kazanımı ile hormonal, fetal ve maternal çevreye bağlıdır (2).

Fetal süreçte ve yaşamın ilk yıllarında maruz kalınan çevresel etmenlerin yaşam boyu sağlığı etkileyebileceği görüşü son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Obezite prevelansında artış, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbid durumların gelişimi için önemlidir (3).

İletişim/Correspondence:

Araş. Gör: Gülşah Şahin
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Muammer Yaşar Bostancı Cad.
No:16 Beşevler, Ankara, Türkiye

E-posta: gulsah.kahya@gmail.com

Geliş tarihi/received: 30.01.2013

Kabul tarihi/accepted: 27.03.2013

Özellikle obezite bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli bir risk etmeni olup dünya genelinde prevalansı 1980'e göre 2 kat artış göstermiştir. İkibinsekiz yılında 20 yaş ve üzeri 1.4 milyar bireyin hafif şişman ve obez, 2010 yılında ise 5 yaş altı hafif şişman olan çocukların sayısının 40 milyondan fazla olduğu bildirilmiştir. Çocukluk çağında ve yetişkinlik döneminde görülen obezite, erken ölümler ve sakatlıklar ile ilişkilendirilmektedir. Gelecekte oluşabilecek bu risklerin yanı sıra çocukluk döneminde solunum güçlüğü, kemik kırıkları riskinde artış, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların erken göstergeleri ile insülin direnci ve psikolojik etkiler görülebilmektedir (4). Obezitenin sağlık üzerindeki bu etkileri ve artan insidansı obezitenin fizyolojik mekanizmasının araştırılması gereğini doğurmuştur. Prenatal ve/veya postnatal süreçteki yetersiz beslenme ileriki süreçte obeziteye yatkınlığı arttırmaktadır (5).

Fetal Programlama

Doğum ağırlığı ile kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar Thrifty (cimri) Gen Hipotezi'ni esas almaktadır. Bu hipotez yetersiz fetal beslenme durumunda hayatta kalma şansını arttırmak için fetüsün metabolik adaptasyon geliştirdiği görüşünü savunmaktadır (6). Fetal programlama hipotezine göre anne karnında yetersiz beslenme fetal gelişim ve postnatal yaşam için risk oluşturmaktadır. Fetüs hayatta kalabilmek için adaptasyon geliştirerek büyümesini sınırlamakta, elzem dokuların gelişimini ön planda tutmakta ve matürasyonu hızlandırmaktadır. Fetal büyümeyi sağlayan insülin ve insülin benzeri büyüme etmeni sekresyonu ve duyarlılığı azalmaktadır (7). Bu durum doğum sonrası yetersiz beslenme koşulları devam ettiğinde yararlı olabilecek iken tersi durumda metabolik sendrom gelişimi için bir risk oluşturabilmektedir. Ancak günümüzde maternal obezitede artış diğer bir görüş olan Gelişimsel Aşırı Beslenme Hipotezini'ni gündeme getirmektedir (6). Bu hipoteze göre annenin aşırı beslenmesi yenidoğanda adipoz doku artışı ve glukoz intoleransına neden olmaktadır (8).

Obezitenin Oluşumunda Fetal Dönemde Etkili Olan Mekanizmalar

Organ işlevlerinde bozukluklar, insülin sekresyonu ve duyarlılığında değişiklikler, yağ hücrelerinin sayısı ve/veya büyüklüğünde artış veya adipoz doku işlevlerinde değişiklikler, santral sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı iştah regülasyonunda değişiklikler şeklinde açıklanmaktadır (9).

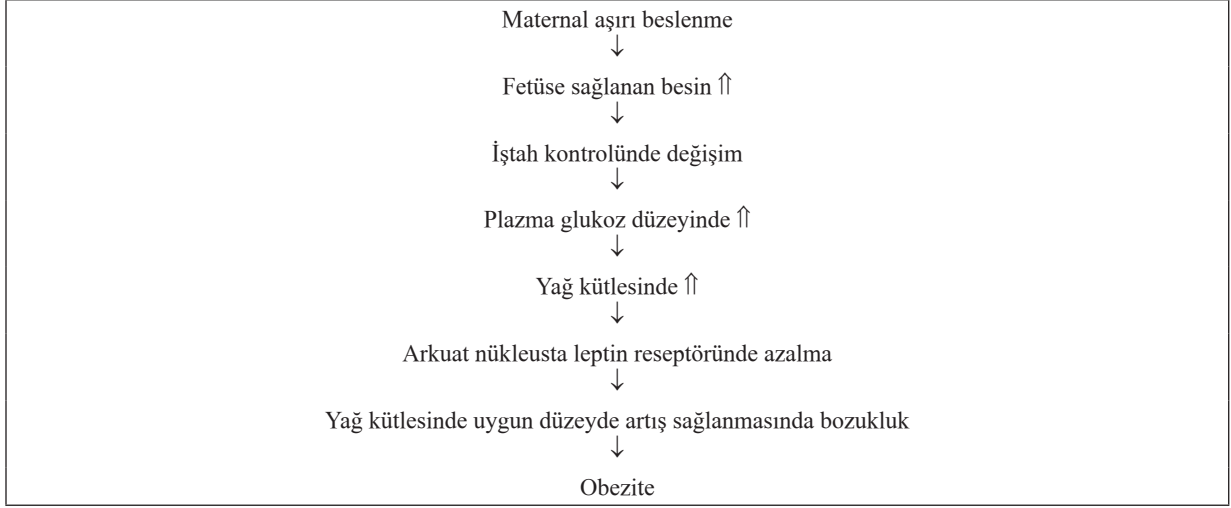
İştah Üzerine Etkisi

Enerji dengesi ve iştah kontrolü hipotalamusun arkuat nükleusundaki hipotalamik nöropeptidler aracılığıyla sağlanmaktadır (5). Fetüs transplasental transfer ile maternal dolaşımdan besin öğelerini aldığı için besin ögesinin düzeyine göre yanıt vermekte sınırlı kapasiteye sahiptir, ancak yenidoğan büyüme ve adipoz doku gelişimi için enerji dengesini sağlayabilmek zorundadır. Önceleri fetüsün uterustaki besin değişimi için pasif bir katılımcı olduğu düşünülürken, son yıllarda iştah regüle edici sinir ağının doğumdan önce geliştiğine ilişkin kanıtlar ortaya çıkmıştır (5).

Leptin

Leptin besin ögesi alımının azalması ve enerji kullanımının artırılması yolu ile enerji dengesini regüle eden bir doyumluk etmenidir (10). Leptin fetüste adipoz doku kaynaklıdır. Plasenta ise leptinin maternal geçişinde görev almaktadır (11). Plasental leptinin %98'i maternal dolaşıma katılırken %2'si fetal dolaşıma girmektedir (12).

Gestasyonun 90. gününde olan fetal koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada leptinin adipoz depoların periferal göstergesi olarak rol oynayabileceği ifade edilmiştir (13). Varvarigou ve arkadaşları (14) gestasyon yaşına göre küçük olan 25 (SGA), gestasyon yaşına göre normal 100 (AGA), gestasyon yaşına göre büyük 45 (LGA) bebekte kordon leptin düzeylerini değerlendirmişlerdir. SGA olan bebeklerde leptin düzeyini (3.70±1.81 mg/L) AGA (5.65±4.98 mg/L) ve LGA (11.99±7.06 mg/L) olan bebeklere göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Doğum ağırlığı ve kordon leptin düzeyi arasındaki bu fark adipozite, plasental ağırlık, maternal serum



Şekil 1. Maternal obezite ve postnatal süreçte obezite oluşumundaki olası mekanizma (5).

leptin düzeyi ve kordon insülin düzeyine göre düzeltildiğinde de bu anlamlılığını korumuştur.

Sağlıklı, zamanında doğan 226 yenidoğanda yapılan diğer bir çalışmada leptin ve insülin düzeylerinin doğum ağırlığı ve deri kıvrım kalınlıklarının toplamı ile pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. LGA olanlarda AGA olanlara göre plazma leptin ve adiponektin düzeyleri anlamlı derecede yüksek olup insülinde anlamlı fark gözlenmemiştir (15).

Gebelikte leptin düzeylerindeki değişikliğin maternal beslenme durumunun beraberinde fetal programlamada etkisi olduğu görüşünden yola çıkılarak farelerde yapılan bir başka çalışmada fareler 3 farklı gruba ayrılmış, birinci grup kontrol grubu olarak seçilmiş ve ad libitum beslenmiştir. İkinci gruba kısıtlı diyet, üçüncü gruba ise kısıtlı diyet ek olarak 1 mg/kg/gün leptin enjekte edilmiştir. Yenidoğan farelere emzirme süreci sonrası 19. haftada %45 yağ içeren diyet verilerek 26. haftaya kadar izlenmiştir. Çalışma sonunda erkek farelerin dişi farelerden daha çok olumsuz etkilendiği, bu nedenle leptinin etkisinin seksüel dimorfizme bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (16). Maternal yüksek yağlı diyet tüketimi yenidoğanda hipotalamik leptin direncinin gelişimine neden olabilmektedir (17).

Luo ve arkadaşları (10), 248 gebe (26 gestasyonel diyabet gelişmiş) üzerinde yaptıkları bir çalışmada fetal insülin duyarlılığının kordon leptin düzeyi ile negatif ilişkili olduğunu, her 1 SD artışın kordon glukoz-insülin oranında 5.4 mg/dL- μ U/mL azalma ve proinsülin düzeyinde 5.6 pmol/L artışa neden olduğunu göstermişlerdir.

Adipoz Doku Üzerine Etkisi

Yenidoğanlarda kahverengi adipoz doku ekstrauterin çevreye adaptasyonda önemli olup, gestasyon sürecindeki gelişimi büyük oranda anneden fetüse geçen glukoz miktarına bağlıdır. Adipoz doku ilk kez gestasyon sürecinin ortalarında oluşurken, son dönemde hızlı artış göstermektedir (18). Maternal hiperglisemi fetal insülin sentezi ve fetal adipoziteyi artırarak fetal adiposit kütlelerinde artışa neden olmaktadır (19).

Annenin metabolizmasındaki baskılanma veya artış yağ dokusunu etkilemektedir. Metabolizmadaki değişikliğin gestasyonun hangi evresinde geliştiği önemlidir. Baskılanmış maternal metabolizma erken dönemde geliştiğinde beyaz yağ dokusunda artışa neden olurken, geç dönemde beyaz dokuda azalma ile sonuçlanmaktadır. Artmış maternal metabolizmadaki artış sağlıklı gebelerde makrozami ve kahverengi yağ dokusunda artış ile ilişkilendirilmektedir. Gestasyonel diyabette

artmış metabolizma nedeniyle makrozami ve beyaz yağ dokusunda artış olmaktadır (18).

Okul öncesi 313 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada gebelikte obez olan annelerin çocuklarının yağ kütlesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (20). Obez annelerin çocuklarının sadece doğum ağırlığı değil aynı zamanda yağ dokularının yüksek, kas lifi gelişimi ise düşük olduğu bildirilmektedir (21-23). Ratlarda yapılan çalışmalarda maternal aşırı beslenmenin adipozit hipertrofisi ile sonuçlandığı görülmektedir (24,25).

Maternal obezitenin yenidoğan adipozitesi üzerine etkisi adipogeneziste yer alan genlerin ekspresyonunda değişiklik ile gerçekleşmektedir. Peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPAR γ) ve AMP-aktive protein kinaz (AMPK) gen ekspresyonlarına ilişkin en sık incelenen moleküllerdir (26). Fetal koyunlarda maternal obezitenin adipoz dokuda lipoprotein lipaz, adiponektin, PPAR γ ekspresyonunda değişikliğe neden olduğu ifade edilmektedir (27). Bu durum obez annelerin çocuklarında artan adipozite ile ilişkilidir.

Maternal yetersiz beslenme obezitenin fetal programlanmasını tetikleyen diğer bir etmendir. Maternal süreçte kısıtlı beslenen fetüste gen ekspresyonunu inceleyen bir çalışmada maternal protein kısıtlı diyet sonrası visceral adipoz dokuda, kontrol grubuna göre 1,5 kattan fazla gen ekspresyonu saptanmıştır. Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında yer alan genlerin yanı sıra adipozit farklılaşması ve anjiyogeneziste yer alan genlerin ekspresyonunda da artış gözlenmiştir. Bu artış adipoz doku tarafından glukoz tutulumunu ve lipogenezisi arttırmaktadır (28). İntrauterin büyüme geriliği olan fetüste açlık ve tokluk durumunda iştah metabolizmasını inceleyen bir çalışmaya göre her iki koşulda da iştah mekanizmasının geliştiği ve hiperfaji ile obeziteye neden olabileceği gösterilmiştir (29).

Fetal glukokortikoidlere maruz kalma özellikle santral adipozite gelişimi için bir risk etmeni olabilmektedir. Bu teoriyi insanlarda incelemek için gebeler (n=199) ile bu gebelerden doğan

çocukların 3. yaşlarında kortikotropin-releasing hormon (CRH) düzeyleri ile çocuklarda triseps (TS) ve supskapular (SS) deri kıvrım kalınlıkları değerlendirilmiş, santral adipozite SS/TS oranı hesaplanmıştır. Log CRH düzeylerindeki her 1 birim artış BKİ z skorunda azalma ve SS: TS oranında artış ile ilişkili bulunmuştur (30).

Enerji Metabolizması Üzerine Etkisi

Hayvanlarda yapılan çalışmalar obez annelerdeki mitokondriyal işlev bozukluğunun obez farelerin yavrularında obezite gelişiminde önemli rol oynayabileceğini göstermiştir. Mitokondri, yağ asitlerinin beta oksidasyonunun gerçekleştiği yer olup hücrelerde enerji üretiminden sorumludur. Hücrelerin yağ asit oksidasyonu kapasitesinin azalması yağ depolarının mobilizasyonunda ve lipidlerin enerji için kullanımında azalmaya neden olarak kas ve adipoz dokuda lipid birikimine neden olmaktadır (25).

Maternal Hiperglisemi ve Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM) spontan abortus, intrauterin ölüm ve konjenital anomaliler ile ilişkilendirilmektedir (2). Bunun yanı sıra diyabetik annelerin çocuklarında komplikasyonlar gelişebilir, diyabetik kontrolün derecesine göre makrozomik, gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığına sahip veya normal vücut ağırlığında doğabilmektedir. GDM, fetüse maternal karbonhidrat geçişinde artışa bağlı olarak fetal hiperinsülinizm ile sonuçlanmaktadır (31). GDM'un yenidoğan üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, yaşları 5-9.5 yıl arası değişen 514 çocuk değerlendirilmiştir. Annesi diyabetik olan kız çocuklarında 9.5 yaşında deri kıvrım kalınlıkları, glukoz ve insülin düzeyleri, HOMA değeri (homeostaz model değerlendirmesi-İnsülin direnci) ve sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (32). İnsüline bağımlı diyabeti (IDM) olan annelerin çocuklarının GDM'lu annelerin çocuklarına kıyasla daha yüksek insülin ve obezite sıklığına sahip olduğu, her iki grupta da ortalama vücut ağırlığının deri kıvrım kalınlığı ve insülin ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (33).

Maternal Obezite ve Vücut Ağırlık Artışı

Çalışmalarda gebelik ve laktasyon döneminde fetüs ve yenidoğanın maternal obezite dışında aşırı beslenmeye maruz kalması obezitenin tek başına etkisinin incelenmesini sınırlamaktadır. Maternal obezite adipositlerde gen ekspresyonunda artış ve insülin direnci yolu ile obezitenin fetal programlanmasını tetiklemektedir (34).

Üç yaşında çocuklar (n=29216) ve ailelerinin gebelik öncesi BKİ'lerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, annenin BKİ'nde her 1 SD artışın çocuğun BKİ'nde 0.15 birim değişime yol açtığı görülmüştür (35). Maternal aşırı beslenme fetal gelişimi özellikle iştah metabolizması aracılığıyla etkileyebilmektedir. Gebelik sürecinde yağ ve şeker içeriği yüksek besinlerle beslenen farelerde bu besinlerin tercihinin arttığı ve kontrol grubuna göre BKİ ve vücut ağırlıklarının yüksek olduğu saptanmıştır (36).

İştahın düzenlenmesinde rol alan hipotalamik sistemin yaşamın erken dönemde kalıcı olarak şekillenebileceği düşünülmektedir. Obez farelere ait fetüste neonatal süreçte uzamış leptin artışının abdominal beyaz yağ dokusunda leptin mRNA ekspresyonunda artışa neden olmaktadır. Doğum sonrası 30. günde serum leptin düzeylerinin normal olmasına karşın leptinin iştah baskılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizmanın leptin direncine neden olarak hiperfaji ve obezitenin programlanmasında rol alabileceği görüşü rapor edilmiştir (37).

Maternal obezitenin fetüs üzerindeki etkilerinden bir diğeri ise insülin duyarlılığındaki azalmadır. Obez annelerin çocukları ile normal ağırlıktaki annelerin çocukları olan yetişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada ise her iki grubun doğum ağırlıkları benzer olup, obez grupta insülin direnci kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla kadınlarda= 398.58 ± 79.32 ve 513.81 ± 70.70 mL/dak/m², erkeklerde= 416.42 ± 76.17 ve 484.242 ± 45.76 mL/dak/ m²) (38).

Maternal obezitenin fetal pankreatik hücreler üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla farelerde yapılan başka bir çalışmada obez farelerin yüksek

yağlı diyetle beslenen dişi yavrularında insülin sekresyonunda belirgin düşüş gözlenmiştir. Pankreas ada protein, DNA ve insülin düzeylerinde yükselme gözlenmiştir (39).

Gebelik sürecindeki ağırlık artışı fetüsün metabolizmasını etkileyen diğer bir etmendir. Gebelik öncesi ağırlık ve gebelikte istenenin üzerinde ağırlık artışının fetüste çeşitli sağlık sorunlarına neden olabileceği ifade edilmektedir (40). İngiltere'de 2145 gebe üzerinde yapılan bir değerlendirmeye göre önerilenin üzerinde (IOM 2009) vücut ağırlık artışı olan gebelerin çocuklarında BKİ, bel çevresi, yağ kütlesi, leptin, sistolik kan basıncı, CRP ve interlökin 6 düzeylerinin daha yüksek ve HDL ve lipoprotein A1 düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Gebelik öncesi fazla ağırlığın 9. yaşta daha yüksek adipozite ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. Gebeliğin 0-14. haftalarındaki ağırlık kazanımı çocuğun adipoz dokusu ile pozitif korelasyon göstermiş ve vücut ağırlık artışının haftada 500 gramdan fazla olması durumunda bu ilişkinin daha güçlü olduğu belirlenmiştir (41). Maternal vücut bileşimi ve gestasyonel ağırlık artışının yenidoğanın yetişkin dönemindeki vücut ağırlığına etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada bireyin vücut yağ yüzdesinin, annesinin BKİ yüksek olan bireylerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yüksek yağ yüzdesinin aynı zamanda gebelik dönemindeki ağırlık artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür (42).

Parker ve arkadaşlarının (43) araştırmasına göre 2. trimesterde tahmin edilen ağırlık ve doğumdaki ağırlığın, çocuğun 3 yaşındaki yüksek BKİ z skorlarının yüksekliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fetal ağırlık artışı hızlı olan ve gebelik ortasından doğuma kadar ağırlığı yüksek seyreden yenidoğanların, küçük olanlara göre 3 yaşta daha yüksek BKİ z skorlarına sahip oldukları saptanmıştır.

Vücut ağırlık artışının ileriki dönemde obezite riskini artırdığı bilinmektedir. Yaşları 9-14 arası değişen 11994 adolesan üzerinde yapılan bir çalışmada gestasyonel vücut ağırlık artışı ile adolesan adipozitesi arasında doğrusal bir ilişki olduğu, 9-10.8 kg vücut ağırlık artışına

göre 4.5 kg'dan az ağırlık artışının çocuk BKİ z skorlarının 0.25 birim az olduğu, 20 kg ve üzeri ağırlık kazananlarda ise 0.18 birim yüksek olduğu saptanmıştır. Institute of Medicine (IOM) 1990 yılı önerilerine göre fazla ağırlık artışı olanların çocuklarında obezite riski yüksek (OR:1.42) bulunmuştur (44).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Fetal dönem yetişkin dönemdeki hastalıklar için belirleyici olabilmektedir. Gebelik öncesi ağırlık ve gebelikteki sağlıklı ağırlık kazanımı doğacak bebeğin daha sonraki yaşamı için önemlidir. Bu dönemde annenin beslenmesi, iştah kontrolü, adipoz doku gelişimi için belirleyici olabilmektedir. İnsülin duyarlılığında değişiklikler bu metabolik süreçleri etkileyen etmenlerden biridir. Obez gebelerden doğan yenidoğanın ileriki dönemlerde obez olma olasılığı yüksektir. Gebelik döneminde önerilenden düşük veya yüksek ağırlık kazanımı çocukta obezite gelişimi için risk oluşturmaktadır. Gestasyonel diyabet fetus için bir stres etmeni olup bu gebelerde metabolik kontrolün sağlanması olası risklerin önlenmesi açısından gereklidir. Tüm bu bilgiler ışığında, planlı gebeliklerin teşvik edilmesi ve gebelikte sağlıklı beslenme konusunda bilgi düzeyinin artırılması önerilebilir. Özellikle bu dönemde fazla ya da yetersiz vücut ağırlığı kazanımı gelecekteki hastalıklar için risk etmeni olabileceğinden gebelerde uygun vücut ağırlığı artışı sağlanmalıdır. Sağlıklı gebelerde gebelik süresince önerilen vücut ağırlığı artışı başlangıçtaki vücut ağırlığına göre değişmekte olup zayıf bireylerde 12.5-18.0 kg, normal bireylerde 11.5-16.0 kg, fazla kilolu bireylerde 7.0-11.5 kg obez bireylerde ise 5.0-9.0 kg'dır (45).

KAYNAKLAR

1. Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr* 2001;131:874-880.
2. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol*, 2011;32:205-212.
3. Greenberg, AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461-465.
4. WHO: Obesity fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accessed January 2, 2013.

5. Mühlhausler BS, Adam CL, McMillen IC. Maternal nutrition and the programming of obesity. *Organogenesis* 2008;4(3):144-152.
6. Rkhzay-Jaf J, O'Dowd JF, Stocker CJ. Maternal obesity and the fetal origins of the metabolic syndrome. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2012;6:487-495.
7. Fall CHD. Fetal Programming and the risk of noncommunicable disease. *Indian J Pediatr* 2012 June 15 [E-pub ahead of print]doi:10.1007/s12098-012-0834-5.
8. Ainge H, Thompson C, Ozanne SE, Rooney KB. A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *Int J Obes* 2010;35:325-335
9. Whitaker RC, Dietz WH. Role of prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-776.
10. Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, Fraser WD, Julien P, Audibert, et al. Maternal and fetal leptin, adiponectin levels and associations with fetal insulin sensitivity. *Obesity* 2012 July 26 [E-pub ahead of print], doi:10.1038/oby.2012.182.
11. Hoggard N, Crabtree J, Allstaff S, Abramovich DR, Haggarty P. Leptin secretion to both the maternal and fetal circulation in the ex vivo perfused human term placenta. *Placenta* 2001;22:347-352.
12. Linnemann K, Malek A, Sager R, Blum WF, Schneider H, Fusch C. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4298-4301.
13. Yuen BSJ, McMillen IC, Symonds ME, Owens PC. Abundance of leptin mRNA in fetal adipose tissue is related to fetal body weight. *J Endocrinol* 1999;163:11-14
14. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol*, 1999;50:177-183.
15. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW et al. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birth weight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol* 2004;61:88-93.
16. Pennington KA, Harper JL, Sigafos AN, Beffa LM, Carleton SM, Phillips CL et al. Effect of food restriction and leptin supplementation on fetal programming in mice. *Endocrinology* 2012;153:4556-4567.
17. Fe'ze'rou-Viala J, Roy AF, Se'rougne C, Gripos D, Parquet M, Bailleux V et al. Long-term consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:1056-1062.
18. Symonds ME, Pope M, Sharkey D, Budge H. Adipose tissue and fetal programming. *Diabetologia* 2012;55:1597-1606.
19. HAPO Study Co-operative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: association with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58:453-459.
20. Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR. Maternal infant feeding style and children's adiposity at 5 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:513-520.
21. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de MS. Fetuses obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care* 2009;32:1076-1080.

22. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:416.
23. Sewel MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1100-1103.
24. Bayol SA, Simbi BH, Bertrand JA, Stickland NC. 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(13):3219-30.
25. Caluwaerts S, Lambin S, van Bree R, Peeters H, Vergote I, Verhaeghe J. Diet-induced obesity in gravid rats engenders early hyperadiposity in the offspring. *Metabolism* 2007;56(10):1431-1438.
26. Sen S, Carpenter AH, Hochstadt J, Huddleston JY, Kustanovich V, Reynolds AA, et al. Nutrition, weight gain and eating behavior in pregnancy: A review of experimental evidence for long-term effects on the risk of obesity in offspring. *Physiol Behav* 2012;107:138-145.
27. Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor- γ , adiponectin and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. *Endocrinology* 2007;148:878-885.
28. Guan H, Arany E, van Beek JP, Chamson-Reig A, Thyssen S, Hill DJ, et al. Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:663-673.
29. Fukami T, Sun X, Li T, Desai M, Ross MG. Mechanism of programmed obesity in intrauterine fetal growth restricted offspring: paradoxically enhanced appetite stimulation in fed and fasting states. *Reprod Sci* 2012;19(4):423-430.
30. Gillman MW, Richedwards JW, Huh S, Majzoub JA, Oken E, Taveras EM, et al. Maternal corticotropin-releasing hormone levels during pregnancy and offspring adiposity. *Obesity* 2006;14:1647-1653.
31. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Pasow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C, et al. Birth weight and parental BMI predicts overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diab Care* 2005;28:1745-1750.
32. Krishnaveni GV, Veena SR, Hill JC, Kehoe S, Karat SC, Fall CHD. Intrauterine exposure to maternal diabetes is associated with higher adiposity and insulin resistance and clustering of cardiovascular risk markers in Indian children. *Diabetes Care* 2010;33:402-404.
33. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, DoÈrner G. Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int of Obes* 1997;21:451-456.
34. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction* 2010;140:387-398.
35. Fleten C, Nystad W, Stigum H, Skjærven R, Lawlor DA, Smith GD, Næss O. Parent-offspring body mass index associations in the Norwegian mother and child cohort study: a family-based approach to studying the role of the intrauterine environment in childhood adiposity. *Am J Epidemiol* 2012;176(2):83-92.
36. 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.
37. Kirk SL, Samuelsson A-M, Argenton M, Dhonye H, Kalamatianos T, Poston L, et al. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS ONE* 2009;4(6):587.
38. Mingrone G, Manco M, Mora MEV, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diab Care* 2008;31:1872-187.
39. Han J, Xu J, Epstein PN, Liu YQ. Long-term effect of maternal obesity on pancreatic beta cells of offspring: reduced beta cell adaptation to high glucose and high-fat diet challenges in adult female mouse offspring. *Diabetologia* 2005;48:1810-1818.
40. Viswanthan M, Siega-Riz AM, Moos M-K, Deierlein A, Mumford S, Knaack, J et al. Outcomes of Maternal Weight Gain, Evidence Report/Technology Assessment No. 168. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008. AHRQ publication 08-E009.
41. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion MJ, Benfield L, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation* 2010;121:2557-2564.
42. Reynolds RM, Osmond C, Phillips DIW, Godfrey KM. Maternal BMI, parity, and pregnancy weight gain: influences on offspring adiposity in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5365-5369.
43. Parker M, Rifas-Shiman SL, Oken E, Belfort MB, Jaddoe VWV, Gillman MW. Second trimester estimated fetal weight and fetal weight gain predict childhood obesity. *J Pediatr* 2012, [E-pub ahead of print], doi:10.1016/j.jpeds.2012.04.065
44. Oken E, Rifas-Shiman SL, Field AE, Frazier LA, Gillman MW. Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol* 2008;112:999-1006.
45. Institute of Medicine: Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC, National Academies Press, 2009