

# Glukoz İntoleransı ve İnsülin Direncinin Fetal Orijinleri: Maternal Beslenme Durumunun Etkisi

## Glucose Intolerance and Insulin Resistance: Impact of Maternal Nutrition

Aslı Akyol<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Günümüze kadar yapılan epidemiyolojik ve hayvan araştırmaları, optimal olmayan rahim içi çevrenin fetüsün gelişim aşamalarında bir takım değişikliklere neden olarak yaşamın ileriki dönemlerinde obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar'ın gelişim sürecini etkileyebileceğini göstermektedir. Bu hipotez "Yetişkin Sağlığının ve Hastalıklarının Gelişimsel Orijinleri" veya diğer adıyla "Fetal Programlama" olarak bilinmektedir. Gebelik döneminde fetüsün maruz kaldığı rahim içi ortamın annenin fizyolojik, metabolik, psikolojik ve sosyolojik durumundan etkilenebileceği bilinse de, bu etmenlerin fetüsün metabolik gelişimi ve adaptasyon sürecinde nasıl bir etki geliştirdiği ve hangi mekanizmaları geliştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Fetüsün gelişim süreci ve maternal fizyolojik-metabolik parametreler üzerinde direk etkisi olan maternal beslenme ve beslenme durumunun değerlendirilmesi bu açıdan büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda gebelik döneminde gelişen maternal obezite, gestasyonel diyabet ile paralel yetersiz ve dengesiz beslenmenin fetüsün yetişkinlik dönemindeki yaşantısında Tip 2 Diyabet gelişimine katkıda bulunabileceğini gösteren bulgular dikkat çekmektedir. Bu derlemenin amacı glukoz intoleransı ve insülin direncinin maternal beslenme durumu ile olan ilişkisi ve bu ilişkinin potansiyel mekanizmalarını tartışmaktır. Gelecek nesillerin sağlık parametrelerinin korunmasında ve geliştirilmesinde bu mekanizmaların anlaşılması ve negatif etkilerini önleme stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel diyabet, obezite, fetal programlama

### ABSTRACT

A large body of evidence in epidemiological and animal studies have shown the adverse effects of sub-optimal intra-uterine environment on fetal growth and development. These adverse effects may trigger specific alterations during developmental stage of the fetus and may lead to development of Non-Communicable Diseases such as obesity, diabetes, hypertension and dyslipidemia later in life. This hypothesis is called "Developmental Origins of Health and Diseases" also known as "Fetal Programming". Although it has been well-known that the intra uterine environment which fetus is exposed to can be affected by physiological, metabolic, psychological and sociological status of the mother, how these effects influence the metabolic development and adaptation of fetus and through which mechanisms they could be regulated are still not clear. Evaluation of fetal developmental stages and the direct effect of maternal diet and nutritional status on these stages are crucial. In this context many studies have indicated the contribution of maternal obesity, gestational diabetes and sub-optimal diets to the development of Type 2 Diabetes during adult life of fetus. The aim of this review was to examine the relationship between development of glucose intolerance, insulin resistance and maternal nutrition and the potential mechanisms of this relationship. It should be noted that understanding of these mechanisms and preventing negative influences that are related to these mechanisms is important for the protection and improvement of health parameters in next generation.

**Keywords:** Gestational diabetes, obesity, fetal programming

### GİRİŞ

Günümüzde diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, kanser, osteoporoz ve kronik akciğer hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar (BOH) tüm dünyada en önemli mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre gelecek on yıl içerisinde BOH'nın %17 oranında artacağı tahmin edilmektedir (1). Her ne kadar BOH'u önleme

stratejileri gelişmiş ülkeler üzerinde yoğunlaşmış olsa da, bu hastalıkların görülme sıklığı düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yaygındır ve bu ülkelerde etkin önleme stratejileri halen geliştirilememiştir. Toplumların beslenme şeklinin bu hastalıkların gelişimi üzerindeki önemli etkisi düşünüldüğünde, BOH'ı önleme stratejilerinin geliştirilmesi ve beslenme ile ilişkili olan etki mekanizmalarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

#### İletişim/Correspondence:

Araş Gör: Dr. Aslı Akyol

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sıhıncı, Ankara, Türkiye

E-posta: asli.akyol@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/received: 01.10.2012

Kabul tarihi/accepted: 26.11.2012

Uzun yıllar boyunca BOH'ın temel olarak yetişkinlik döneminde ortaya çıktığı ve özellikle bu dönemdeki yaşam tarzı alışkanlıklarından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak son yirmi yılda yapılan bazı çalışmalar, yetişkinlik dönemindeki yaşam tarzı alışkanlıklarının genetik etkilerle beraber bu tür kronik hastalıkların gelişiminde bütün hikayeyi oluşturmadığını göstermektedir. İnsan yaşamının en erken dönemlerinde maruz kalınan çevrenin, yetişkinlik döneminde hastalık gelişiminde etkili olabileceği "Yetişkin Sağlığının ve Hastalıklarının Gelişimsel Orijinleri (Developmental Origins of Health and Disease – DOHaD) Teorisi" kapsamında birçok çalışma ile gösterilmiştir (2-4). "Fetal Programlanma" olarak da bilinen bu hipoteze göre, anne karnında gelişmekte ve büyümekte olan fetüs özellikle gelişiminin kritik noktalarında çevresel uyarılara bağlı olarak bazı fizyolojik ve metabolik yanıtlar geliştirmekte ve bu kalıcı yanıtlar yetişkinlik döneminde hastalık riskini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (5). Bu çevresel uyarılardan stres, enfeksiyon, sigara ve alkol kullanımı gibi etmenlerin yanı sıra, annenin yetersiz ve dengesiz beslenme durumunun veya besin ögesi alımındaki düzensizliklerin fetüsün gelişiminde önemli metabolik dezavantajlara neden olduğu bilinmektedir.

Tıp 2 diyabet (T2DM) prevalansı obezitenin görülme sıklığına paralel olarak dünya çapında hızla artmaktadır (6). 2011 yılında 366 milyon insanın diyabet hastası olduğu tahmin edilirken bu sayının 2030 yılı itibariyle 522 milyona ulaşacağı düşünülmektedir (7). T2DM fazla beslenme, yüksek yağ asidi alımı, oksidatif stres ve hipoksi sonucunda beta hücre işlevinin yeterli düzeyde arttırılamaması ve mevcut olan beta hücre kütlelerinin insulin direncini baskılayamaması sonucunda oluşmaktadır (8). Beta hücreleri yetersizliği ve bozulmuş açlık glukozu, T2DM olan bireylerde sırası ile %50 ve %65 oranlarındadır (9). Buna ek olarak, T2DM'un genetik kökeni ile ilişkili olan genlerin önemli bir bölümünün beta hücreleri salgı işlevi ve bu hücrelerin büyüme ve gelişiminde rol aldığı belirtilmektedir (10). Bu bilgiler ışığında, fetal ve postnatal dönemin erken evrelerinde maruz kalınan ortamının T2DM ve obezite gelişiminde büyük bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bu derleme yazıda glukoz intoleransı ve insulin direncinin rahim içi ortamda

maternal beslenme durumu ile olan ilişkisi ve bu ilişkinin potansiyel mekanizmaları tartışılacaktır.

### **Epidemiyolojik Çalışmalar**

Glukoz fetüsün en temel enerji kaynağı olduğu için gebelik süresince maternal hepatik glukoz üretimi artar. Bu ihtiyacı karşılayabilmek için tokluk döneminde dahi maternal glukoz düzeyi uzun süre yüksek kalır (11). Gebeliğin bu doğal sonuçları maternal obezite veya fazla kiloluluk varlığında gestasyonel diyabet (GDM) ile sonuçlanabilir. Fetüs için gerekli olan glukozu kanda en yüksek düzeyde sağlayabilmek için gelişen insülin direnci, obez annelerde daha yüksek düzeylerde görülmektedir (12). Obezite veya fazla kiloluluğa bağlı olarak gelişen GDM hem anne hem de fetüs sağlığı için ciddi komplikasyonlara yol açmakla beraber, özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar bu tür gebeliklerde fetüsün ileriki yaşamında T2DM ve obezite gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (13). Bush ve arkadaşlarının (14), yapmış olduğu bir çalışmada, 5-10 yaş arasındaki çocukların insulin duyarlılığının ve beta hücreleri işlevinin yağ yüzdesinden bağımsız olarak gebelik dönemindeki maternal glukoz düzeyi ile anlamlı derecede ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Öte yandan prenatal dönemde diyabete maruz kalan her fetüs için benzer ilişkinin gösterilmediği veya zayıf ilişkilerin bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (15,16), ancak bu noktada insülin duyarlılığının belirlenmesinde özellikle beta hücreleri işlevinin ölçülmesi önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmalar GDM'li gebeliklerin büyük oranda makrozomik bebekler ile sonuçlandığını göstermektedir (17,18). GDM'a maruz kalan veya kalmayan 6-11 yaş grubu çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, makrozomik ve diyabetik annelere sahip olan çocukların Metabolik Sendrom (MS) riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (19). Aynı çalışma gebelik döneminde obez olan ancak GDM'u olmayan annelerin çocuklarında da anlamlı bir MS riski göstererek, GDM'u olmayan obez gebelerin çocuklarında da fetal büyümeyi ve postnatal sonuçları etkileyen metabolik etmenlerin etkili olabileceğine dikkat çekilmiştir. Toplam, 14881 adolesan üzerinde yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, yüksek doğum ağırlığı ve GDM'un, adolesan dönemde fazla kiloluluk riski ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir (20). Öte yandan aynı çalışmada GDM'un çocuklarda

gelişen obezite üzerindeki etkisi doğum ağırlığı ile kısmen açıklanabilmiş ve annenin beden kütle indeksinin (BKİ), GDM ve postnatal dönemde gelişen obezite arasındaki ilişkiyi zayıflattığı bildirilmiştir. Bu nedenle GDM'un postnatal dönemde obezite programlanmasında doğrudan bir etki göstermesinden çok, bu durumun obezite gelişiminde düşük bir risk etmeni olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Prenatal dönemde GDM'a, obeziteye veya her ikisine de maruz kalan fetüsün, ergenlik dönemi öncesindeki metabolik sağlığını değerlendiren bir çalışmada GDM'un maternal vücut ağırlığından bağımsız olarak çocuklarda yüksek adipozite, fazla insülin salınımı ve düşük HDL düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bununla birlikte, önceki çalışmalara paralel olarak hem GDM hem de maternal obezite varlığında bu etkilerin çok daha olumsuz bir tabloya dönüşebileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, normal ağırlıkta geçirilen gebeliklerde dahi, fetüsün postnatal dönemdeki sağlığı açısından maternal glukoz kontrolünün önemine dikkat çekmektedir. Hem gözlenen sonuçların etki mekanizmalarının belirlenmesinde hem de insan doğasının karmaşık yapısı nedeniyle bu alanda yapılan epidemiyolojik çalışmalar sınırlı kalmaktadır. T2DM'un postnatal dönemde programlanmasında ve biyolojik mekanizma ile etkilerin belirlenmesinde, hayvan çalışmaları dikkat çekmeye devam etmektedir.

### Hayvan Çalışmaları

"Yetişkin Sağlığının ve Hastalıklarının Gelişimsel Orijinleri" konusunda yapılan çalışmaların birçoğu gebelik döneminde çeşitli diyet değişikliklerine tabi tutulan laboratuvar hayvanlarının yavrularının, metabolik parametreler açısından değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bugüne kadar literatürde kullanılan beslenme protokolleri arasında bir veya birkaç besin ögesinden yetersiz beslenme veya global enerji kısıtlaması gibi özünde malnütrisyon ile ilişkilendirilen yöntemlerin birçoğu yavrularda yüksek kan basıncı (4), bozulmuş glukoz homeostazı (22) ve obeziteye yatkınlık (23) gibi BOH ile sonuçlanmıştır. İlginç olarak, diyet değişikliklerinin zıt yönde kullanıldığı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Modern toplumların güncel beslenme sorunları değerlendirildiğinde maternal obezite ve fazla beslenmenin fetüs sağlığı üzerindeki etkileri önemli bir konu haline gelmiştir. Obezite

ve obeziteye bağlı olarak gelişen GDM, fetüsün maruz kaldığı in utero ortamı değiştirmekle beraber plasenta aracılığıyla fetüse geçen besin öğelerinin ve hormonların kalite ve miktarını da etkilemektedir (24).

Maternal obezite, fazla beslenme ve GDM ile postnatal sağlık durumunun ilişkilendirildiği hayvan çalışmalarında tipik olarak yüksek yağ, şeker ve enerji içeren diyetler, gebelik öncesinde ve/veya sırasında hayvanlara sunularak yavrular üzerindeki metabolik etkileri incelenmiştir. Maternal metabolizmada geliştirilen bu etkilerin sonuçlarına bağlı olarak plasenta aracılığıyla yüksek düzeyde besin ögesinin fetüse geçtiği ve depolandığı bilinmektedir (24). Hayvan modellerinde gözlenen makrozominin temel mekanizmasının bu olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, sadece maternal hipergliseminin etkisine bağlı olarak programlananyavrulardamakrozomiye ek olarak, yetişkinlik döneminde hiperglisemi ve glukoz intoleransı da gözlenmiştir (25). Plasenta aracılığıyla fetüse yüksek düzeylerde besin ögesi geçmesinin yanı sıra, fetüsün embriyonik dönemden itibaren yüksek glukoz düzeyine maruz kalmasının pankreatik hücreleri uyardığı ve bu yolla fetal hiperinsulinemiye neden olduğu düşünülmektedir (26). In utero ortamda gelişen hiperinsulinemi anabolik mekanizmalarla fetüste artan vücut yağı ve ağırlığı ile sonuçlanmaktadır (27). Yapılan çalışmalarda bu özelliklerle doğan yavruların yetişkinlik dönemine geldiğinde kontrol yavrularına kıyasla, yüksek vücut yağı ve ağırlığını korudukları, ayrıca hiperfaji, yüksek yağ-şeker ve enerji içeriği olan besinleri daha çok tercih ettikleri gösterilmiştir (28).

Plasenta aracılığıyla fetüse yüksek düzeylerde besin ögesi geçmesi ve fetal hiperinsülineminin anabolik etkilerinden farklı olarak, glukoz intoleransının annelerin yüksek yağlı diyet tüketmesine bağlı olarak programlandığı yavrularda,  $\beta$  hücreleri defektine bağlı olarak gelişen hiperglukozemi de gözlenmiştir (29). Pankreatik  $\beta$  hücreleri sayısı apoptozis ve replikasyon arasındaki dengeye bağlı olarak regüle edilir (30).  $\beta$  hücreleri oluşum aşamalarında gelişen bir bozulma ve apoptozis oranındaki artış,  $\beta$  hücreleri sayı ve kitlesinde azalmaya neden olarak insülin üretiminde yetersizlik ile sonuçlanır (31). Samuelsson ve arkadaşları (32),

fazla beslenen farelerin yavrularında gözlenen insülin direncinin  $\beta$  hücreleri yetersizliğine bağlı olduğunu bildirmişlerdir, ancak benzer çalışma yöntemi ile yapılan başka bir araştırmada, normal düzeyde pankreatik insülin salınımına rağmen insülin direncinin geliştiği de gösterilmiştir (33). Bu noktada, gen ekspresyonu düzeyinde gelişen insülin sinyal mekanizmalarındaki değişikliklerin fazla veya yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin yavrularında gözlenen insülin direncini açıklayabildiği düşünülmektedir (34). İnsülin sinyal mekanizmalarında oluşan değişikliklerin yavrulardaki vücut yağı veya beslenme alışkanlıklarına bağlı olmadan, sadece maternal beslenmenin etkisi ile gerçekleşebileceği gösterilmiştir (25).

Prenatal dönemde annenin beslenme durumu ile fetüs metabolizmasında meydana gelen bu değişiklikler, fetüsün ileriki yaşantısında T2DM ve glukoz intoleransı oluşumunda önemli etkilere sahip olsa da, hayvan modellerinde bu bozuklukların ortaya çıkmasında postnatal çevrenin de etkili olabileceği gösterilmiştir (25,35). Bu çalışmalarda, maternal obezite veya yüksek yağlı diyet ile beslenen ratların yavruları, postnatal dönemde yine yüksek yağlı diyetle maruz bırakıldığında, postnatal dönemde normal diyet ile beslenen diğer yavrulara kıyasla daha yüksek düzeyde glukoz intoleransı ve hiperinsulinemi geliştirmiştir. Bu sonuçlar, fetal programlamanın etkilerinin postnatal çevre koşullarına bağlı olarak daha olumsuz sonuçlara neden olabileceğini göstermekte, yetişkinlik dönemindeki beslenme alışkanlıklarının ve epigenetik mekanizmalar ile çevresel etmenler arasındaki etkileşimin önemini vurgulamaktadır.

Fetal programlama ve glukoz intoleransı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarının farklılık göstermesinin, çalışmaların yöntemleri ve hayvan modelleri arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle, hayvanların enerji alımının artırıldığı modellerde değişen besin öğeleri bileşimi (karbonhidrat/protein arasındaki değişimler gibi) ve yüksek yağlı diyetlerin kullandığı modellerde değişen yağ asitleri bileşimi (diyetlerin doymuş yağ asitlerinden zenginleştirilmesi amacıyla domuz yağının kullanılması, ancak bu yağın tekli doymamış yağ asitlerinden de zengin olması gibi)

farklı çalışmaların sonuçlarının kıyaslanmasını zorlaştırmaktadır (36). Bu nedenle, bu alanda yapılacak olan çalışmaların mümkün olduğu kadar ortak diyet bileşimi kullanması ve bu bileşimin insan beslenmesindeki doğal çeşitliliği yansıtması gerekmektedir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebelik döneminde yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanamamasına bağlı olarak gelişebilen GDM ve/veya obezite anne sağlığını olumsuz yönde etkilemenin yanı sıra, doğum sonucunu, çocuğun ve sonraki nesillerin gelecek dönemdeki sağlığını da tehdit etmektedir. “Yetişkin Sağlığının ve Hastalıklarının Gelişimsel Orijinleri Teorisi” epidemiyolojik ve hayvan çalışmalarının sonuçları ışığında, toplum sağlığının korunması için önemli ipuçları içermektedir. Günümüzdeki çocukluk çağı obezitesi, doğurganlık çağında olan kadınların obezite ve BOH prevalansları göz önüne alındığında önümüzdeki 50 yıl içerisinde bu sorunların çok daha büyük sağlık sorunlarına neden olabileceği açıkça görülmektedir. Uzun dönemli korunma ve hastalıkların önlenmesine ilişkin stratejiler arasında gebelik dönemi öncesinde, gebelik döneminde ve sonrasında yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanmasının ve vücut ağırlığı denetiminin önemini vurgulamaktadır. Yaşamın bu kritik noktalarında anne adaylarına optimal beslenme ve vücut ağırlığı konusunda eğitim ve rehberler sunulmalı, ulusal ve uluslararası düzeylerde politikalar oluşturulmalıdır. Uygun enerji alımı, egzersiz ve çocuk beslenmesi konularında yeni ve göze çarpan öneriler geliştirilmelidir. Buna ek olarak, gebelik öncesinde, gebelik döneminde ve sonrasında GDM, maternal hiperglisemi ve hiperinsulineminin etkili tedavi ve yönetimine önem verilmelidir. Bu stratejilerin BOH ve yetişkinlik dönemindeki hastalık riskinin önlenmesinde önemli katkılar sağlayacağı açıktır.

*Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

## KAYNAKLAR

1. Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. Am J Clin Nutr 2011;94(6 Suppl):1754S-1758S.

2. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;8489:1077-1081.
3. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res* 2001;4(5):293-298.
4. Langley-Evans SC, Welham SJ, Sherman RC, Jackson AA. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci* 1996;91(5):607-615.
5. Gluckman PD, Hanson MA. Metabolic disease: evolutionary, developmental and transgenerational influences. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2005;55:17-27.
6. Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF diabetes atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:2-3.
7. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:311-321.
8. Tanti JF, Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9(6):753-762.
9. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(1):102-110.
10. Florez JC. Newly identified loci highlight  $\beta$ -cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 2008;51(7):1100-1110.
11. Harding R, Bocking AD. Fetal growth and development. 1st ed. Cambridge University Press, 2001
12. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr* 2006;26:271-291.
13. Chandler-Laney PC, Bush NC, Rouse DJ, Mancuso MS, Gower BA. Maternal glucose concentration during pregnancy predicts fat and lean mass of prepubertal offspring. *Diabetes Care* 2011;34(3):741-745.
14. Bush NC, Chandler-Laney PC, Rouse DJ, Granger WM, Oster RA, Gower BA. Higher maternal gestational glucose concentration is associated with lower offspring insulin sensitivity and altered beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):803-809.
15. Salbe AD, Lindsay RS, Collins CB, Tataranni PA, Krakoff J, Bunt JC. Comparison of plasma insulin levels after a mixed-meal challenge in children with and without intrauterine exposure to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):624-628.
16. Hunter WA, Cundy T, Rabone D, Hofman PL, Harris M, Regan F et al. Insulin sensitivity in the offspring of women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(5):1148-1152.
17. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichomi A, Dramone KL, Mautairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):4137-4143.
18. Grissa O, Ategbo JM, Yessoufou A, Tabka Z, Miled A, Jerbi M et al. Antioxidant status and circulating lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Transl Res* 2007;150(3):164-171.
19. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3):290-296.
20. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*. 2003;111(3):221-226.
21. Chandler-Laney PC, Bush NC, Granger WM, Rouse DJ, Mancuso MS, Gower BA. Overweight status and intrauterine exposure to gestational diabetes are associated with children's metabolic health. *Pediatr Obes* 2012;7(1):44-52.
22. Chamson-Reig A, Thyssen SM, Hill DJ, Arany E. Exposure of the pregnant rat to low protein diet causes impaired glucose homeostasis in the young adult offspring by different mechanisms in males and females. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2009;234(12):1425-1436.
23. Kirk SL, Samuelsson AM, 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):5870.
24. Simmons RA. Developmental origins of diabetes: the role of epigenetic mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(1):13-16.
25. Akyol A, Langley-Evans SC, McMullen S. Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat. *Br J Nutr* 2009;102 (11):1601-1610.
26. Simmons R. Perinatal programming of obesity. *Semin Perinatol* 2008;32(5):371-374.
27. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353(9166):1789-1792.
28. 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(4):843-851.
29. Cerf ME, Williams K, Nkomo XI, Muller CJ, Du Toit DF, Louw J et al. Islet cell response in the neonatal rat after exposure to a high-fat diet during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(5):R1122-1128.
30. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(9):375-378.
31. Leonardi O, Mints G, Hussain MA. Beta-cell apoptosis in the pathogenesis of human type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2003;149(2):99-102.
32. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension* 2008;51 (2):383-392.
33. Nivoit P, Morens C, Van Assche FA, Jansen E, Poston L, Remacle C et al. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia* 2009;52(6):1133-1142.
34. Shankar K, Kang P, Harrell A, Zhong Y, Marecki JC, Ronis MJ et al. Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring. *Endocrinology* 2010;151(6):2577-2589.
35. 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* 2010;586(13):3219-3130.
36. Kennedy AJ, Ellacott KL, King VL, Hasty AH. Mouse models of the metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2010;3:156-166.