

Prenatal Dönemde Beslenme Yetersizliğine Maruz Kalışın, Sonraki Yaşamda Glukoz ve İnsülin Metabolizması Üzerinde Etkileri

The Effects of Prenatal Exposure to Undernutrition on Glucose and Insulin Metabolism in Later Life

Susanne R. de ROOIJ,^a
Rebecca C. PAINTER,^a
Tessa J. ROSEBOOM^a

^aDepartment of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

Yazışma Adresi/Correspondence:
Susanne R. de ROOIJ
Academic Medical Centre,
Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics,
room nr J1B-210-1, Meibergdreef 9,
PO Box 22660, 1100 DD,
Amsterdam, the Netherlands
s.r.derooij@amc.uva.nl

Current Opinion in
Endocrinology & Diabetes 2006, 13:530-535

Kısaltmalar

ACTH kortikotropin
HPA hipotalamik-hipofizer-adrenal
IVGTT intravenöz glukoz tolerans testi
PPAR- γ 2 peroksizom proliferatör aktif reseptör- γ 2

2006 Lippincott Williams & Wilkins 1068-3097

ÖZET Derlemenin amacı: Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalardan sağlanan kanıtlar; embriyolojik dönemdeki beslenmenin tip 2 diyabet patogeneğinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Fetusun, daha sonraki hayatında kronik hastalıklara eğilimine neden olan, uterusdaki elverişsiz çevreye cevap içinde yapısını ve fizyolojisini adapte ettiği varsayılmaktadır. Kıtlığa prenatal maruziyetin, yavrunun sonraki hayatındaki sağlığı üzerine etkilerinin araştırıldığı 'Hollanda kıtlığı doğum kohort çalışması'ndan sonuçlar derledik. Glukoz ve insülin metabolizmasıyla ilgili sonuçlara odaklandık. **Son bulgular:** Gestasyonel dönemde kıtlığa maruz kalan insanlar 50 ila 58 yaşlarında bozulmuş glukoz toleransı gösterdiler. Bu ilişkinin etiyojisi, en azından kısmen, pankreatik beta hücrelerinin programlanması içinde yatıyor gibi görünmektedir; zaten normoglisemik durumda da varolan bozulmuş insülin cevabıyla sonuçlanmaktadır. Prenatal yetersiz beslenme ile glukoz intoleransı arasındaki ilişkide hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın aracı rol oynadığına dair kanıt bulamadık. **Özet:** Kıtlığa intrauterin maruziyet ile glukoz intoleransı arasındaki ilişkinin gerçek patofizyolojisi açık, net olmamasına rağmen, bizim bulgularımız hamilelik sırasında maternal beslenmenin, yavrunun sonraki hayatında glukoz metabolizması için önemli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hollanda kıtlığı, fetal programlama, glukoz/insülin metabolizması, prenatal yetersiz beslenme

ABSTRACT Purpose of review: Evidence from experimental and epidemiologic studies suggests that early nutrition may play an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes. It is hypothesized that the fetus adapts its structure and physiology in response to an adverse environment in utero, which predisposes to chronic disease in later life. We review results from the Dutch famine birth cohort study, in which the effects of prenatal exposure to famine on health in later life are investigated. We focus on the consequences for glucose and insulin metabolism. **Recent findings:** People exposed to famine during gestation show impaired glucose tolerance at ages 50 and 58 years. The aetiology of this association seems to lie, at least partly, in programming of the pancreatic beta cell, resulting in an impaired insulin response that is already present in the normoglycaemic state. We found no evidence indicating that the hypothalamic-pituitary-adrenal axis plays an intermediate role in the association between prenatal undernutrition and glucose intolerance. **Summary:** Although the exact pathophysiology of the association between exposure to famine in utero and glucose intolerance is not clear, our findings stress the importance of maternal nutrition during gestation for the offspring's glucose metabolism in later life.

Key Words: Dutch famine, fetal programming, glucose/insulin metabolism, prenatal undernutrition

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3:101-108

Embriyonal dönemdeki beslenme tip 2 diyabet patogeneğinde önemli bir rol oynayabilir. Öne sürülen aracı yol 'fetal programlama'dır.¹ 1992'de, Hales ve Barker² fetal hayatta ve bebeklik dönemde yeter-

siz beslenmenin, pankreas ve metabolik fonksiyonlarda kalıcı adaptasyonlara yol açtığını ve sonraki hayatlarında tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı eğilimi yaptığını öne sürdü.

Hollanda kıtlık doğum kohortu bize; kıtlığa prenatal maruziyetin, hayatlarının sonraki dönemlerindeki sağlık durumlarına etkilerini çalışmamıza olanak sağladı. Bu yayın, Hollanda kıtlık doğum kohort çalışmasından glukoz ve insülin metabolizması ile ilgili bulguları derlemiştir.

FETAL KAYNAKLAR

Tip 2 diyabetin fetal programlama hipotezi, Hertfordshire, İngiltere’de doğmuş erkekler arasındaki gözlemden çıktı; doğumda küçük yapılı olmak sonraki hayatlarında tip 2 diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı gelişimiyle kuvvetli ilişkiliydi.³ Bu ilişki; İngiltere,⁴ İsveç,⁵ Hindistan⁶ ve ABD^{7,8}’den katılımcıları içeren farklı popülasyonlarda kuruldu. Sistematik bir derlemeye Newsome ve ark.⁹ 48 çalışmayı dahil ettiler, düşük doğum ağırlığı ve sonraki kötü insülin ve glukoz metabolizması arasında birbiriyle uyumlu ilişkiler bildirdiler. Bununla birlikte doğum ağırlığı fetal ortamı özetleyen bir değerlendirmedir. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar;^{10-12,13,14} maternal yetersiz beslenmenin, mutlaka doğum ağırlığını etkilemese bile glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riskini büyük ölçüde artırdığını gösterdiler. İnsanlarda bu hayvan modellerine tek eşdeğer, intrauterin hayatta kıtlığa maruz kalan insanların takip çalışmalarıdır. Prenatal kıtlığın sonraki hayatta glukoz ve insülin metabolizması üzerindeki etkilerini araştırarak, tip 2 diyabet programlamasında erken dönem beslenmenin rolüne bakış açısı kazanabiliriz.

HOLLANDA KITLIĞI

Hollanda kıtlığı 2. Dünya Savaşı’nın sonunda oldu. Hollanda’nın batısındaki kentlerdeki insanlar 5 aylık bir periyot boyunca ciddi bir şekilde yetersiz beslendi. Kıtlık; Alman birliklerinin geçişini önlemek için Hollanda demiryollarına yapılan saldırıya misilleme olarak Alman kontrol kuvvetlerince yiyecek nakline uygulanan ambargonun bir sonucuydu.

Kıtlığın zirvesinde aralık 1944’den Nisan 1945’e kadar, 21 yaş ve üstü popülasyon için resmi günlük rasyon 400 ila 800 kalori arasındaydı. 1 yaşın altındaki çocuklar göreceli olarak korunmuştu, günlük rasyonları 1000 kalori altına hiçbir zaman düşmedi ve spesifik beslenme unsurları Oxford Beslenme Araştırması tarafından kullanılan standartların hep üzerindeydi.¹⁵ Yiyecekler farklı kaynaklardan gelmesine rağmen, kıtlık süresince resmi rasyonların uygun yiyecek çeşitliliğini yeterince yansıttığına inanılıyordu.¹⁶

Zor şartlara rağmen kadınlar gebe kalıp, çocuklarını doğurdular. Kıtlık insani bir felaketti, fakat bizlere maternal malnutrisyonun sonraki hayatta sağlık üzerine etkilerini çalışma fırsatını verdi.

HOLLANDA KITLIĞI DOĞUM KOHORT ÇALIŞMASI

Hollanda kıtlığı doğum kohortu, 1 kasım 1943 ile 28 şubat 1947 arasında Amsterdam’da Wilhelmina Gasthuis’de termde tek olarak doğan 2414 erkek ve kadından oluşmaktadır. Seçim prosedürleri ve sonraki takip kayıtları başka yayınlarda detaylı açıklandı.^{7,18} Anne, hamilelik seyri, doğumdaki bebek büyüklüğü ile ilgili bilgileri temin eden detaylı doğum kayıtları kıtlık boyunca tutuldu.¹⁷

Kıtlık periyodunu, 21 yaşından büyük popülasyon için günlük resmi yiyecek rasyonlarına uygun olarak tanımladık. Ortalama günlük rasyonu, hamileliğin herhangi 13 haftalık döneminde 1000 kaloriden azsa o şahsın kıtlığa prenatal maruziyeti olarak değerlendirildi. 7 Şubat 1945 ile 8 Aralık 1945 arasında doğan insanlar intrauterin maruziyet olarak sınıflandırıldı. Hamileliğin geç döneminde maruziyet (7 Ocak ve 28 Nisan 1945 arasında doğanlar), hamileliğin orta döneminde maruziyet (29 Nisan ve 18 Ağustos 1945 arasında doğanlar), hamileliğin erken döneminde maruziyet (19 Ağustos ile 8 Kasım 1945 arasında doğanlar) şeklinde birbirinden farklı 16 haftalık periyotlar tanımlandı. 7 Ocak 1945’den önce doğanlar ve 8 Aralık 1945’den sonra hamile kalan kohort katılımcılarının kıtlığa intrauterin maruziyeti olmadığı düşünüldü ve bunlar kontrol grubu olarak alındı.

Kıtlığa hamilelik döneminin orta ve geç döneminde maruz kalan anneler, son antenatal vizitte

kıtlığa maruz kalmayan annelere göre daha az kilolu. ¹⁷ Ayrıca geç maruz kalan anneler hamileliğin son 3 ayında neredeyse hiç kilo almadılar. Geç ve orta hamilelik döneminde, kıtlığa maruz kalan bebekler maruz kalmayanlara göre daha zayıf ve daha kısaydı. Yine daha küçük başlı ve daha küçük plasentalıydılar.

50 (48-53 yaş aralığı) ve 58 (56-61 yaş aralığı) yaşında, kohortun tüm uygun üyeleri veri toplama protokolünde yer almaları için davet edildi. 50 yaşında, 741 kohort üyesi kliniğe başvurdu. 58 yaşında 810 kohort üyesi (bunların 538'i aynı zamanda 50 yaş grubuna dahildi) kliniğimizi ziyaret etti ya da biz onları evlerinde ziyaret ettik. Veri toplama protokolünün detaylı açıklaması başka yerde yayınlandı. ^{18,19••}

Gebeliğin orta dönemlerinde kıtlığa prenatal maruziyetin daha büyük obstrüktif havayolu hastalığı prevalansı ²⁰ ve mikroalbuminüri ile ilişkili olduğunu ²¹ ve gebeliğin erken döneminde kıtlığa maruziyetin; dislipidemi, ²² kadınlarda obeziteyi, ²³ fibrinojen konsantrasyonlarını, ²⁴ koroner kalp hastalığını ^{18,25} ve meme kanseri prevalansını, ²⁶ ve negatif şahsi sağlık anlayışını ²⁷ arttırdığını daha önceden gösterdik. Burada ise kıtlığa prenatal maruziyetin glukoz ve insülin metabolizması üzerindeki sonuçlarına odaklandık.

HOLLANDA KİTLİĞİNE PRENATAL MARUZİYET VE GLUKOZ TOLERANSI

Deneysel hayvan çalışmalarından ve doğum büyüklüğü çalışmalarından kanıtlar doğrultusunda Hollanda kıtlık doğum kohort çalışması; ilk kez insanlarda 58 yaşında olduğu gibi 50 yaşında da, hamilelik sürecinde kıtlığa maruziyet sonrası glukoz toleransının bozulduğunu gösterdi. ^{17,19••} İntrauterin hayatta kıtlığa maruz kalan kadın ve erkekler; oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası daha yüksek 2. saat glukoz (0.4 mmol/l [0.1-0.7], 50 ve 58 yaşında) ve 2. saat insülin konsantrasyonlarına (25 pmol/l [2-52] 50 yaşında; 27 pmol/l [0-58] 58 yaşında) sahipti. 50 yaşında, hamileliğin orta ve geç döneminde kıtlığa maruz kalanlarda bozulmuş glukoz toleransı daha belirgindi. Bununla birlikte 58 yaşında, kıtlığa maruziyet zamanı hamileliğin hangi döneminde olursa olsun, tüm maruz kalan grup-

larda glukoz toleransı bozulmuştu. Bu ilişkiler, erişkin vücut kitle indeksinden bağımsızdı ve doğum ağırlığındaki kıtlığa bağımlı değişikliklerle açıklanabilir olmaktan öteydi.

Bizim bulgularımız, Leningrad kuşatması çalışmasıyla uyumlu değildi. ²⁸ Leningrad kuşatmasında (1941-1944) intrauterin malnutrisyona maruz kalan erkek ve kadınlar, kuşatmaya maruz kalmayanlarla kıyaslandıklarında belirgin değişmiş glukoz toleransına sahip değildi. Bununla birlikte Leningrad kuşatması, daha önceden kötü beslenen ve kuşatma sonrası kötü beslenmeye devam eden bir popülasyonda uzun bir zaman diliminde gerçekleşti. Tersine Hollanda kıtlığı göreceli olarak kısa sürdü (5 ay) ve kıtlık öncesi ve sonrasında yeterli beslenen bir popülasyonu etkiledi. Yetersiz beslenme ortamından, yeterli beslenme ortamına geçiş daha sonra bozulmuş glukoz toleransı gelişiminde rol oynamış olabilir. Çalışmalar; ²⁹ prenatal besin kısıtlaması yapılan ve postnatal yeterli beslenen ratların, hem prenatal hem de postnatal yeterli beslenen ratlardan daha kötü glukoz profiline sahip olduğunu gösterdiler.

KİTLİĞE PRENATAL MARUZİYET SONRASI BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSININ MEKANİZMASI

Gestasyonel dönemde kıtlığa maruz kalan yetişkinlerdeki bozulmuş glukoz toleransı patofizyolojisine bakış açısı kazanmak için göreceli olarak katkıda bulunan; artan yaş, insülin eksikliği, insülin rezistansı ve değişmiş hipotalamo-hipofizer-adrenal aks (HPA) fonksiyonlarını araştırdık.

ARTAN YAŞIN ETKİLERİ

Kohortumuzda, 50 ile 58 yaşları arasında glukoz intoleransı ilerleyişini araştırdık, fakat gestasyonel dönemde kıtlığa maruz kalan insanlarda glukoz intoleransının daha hızlı ilerlemediğini bulduk. ^{19••} Prenatal yetersiz beslenen ratlardaki çalışmalar; ^{11,30} normal beslenen ratlardaki glukoz toleransı ile kıyaslandığında, hayatın 3 ve her iki 12 ve 15. aylarında glukoz toleransının daha da azaldığını gösterdi. Çalışmamızda prenatal dönemde kıtlığa maruz kalanlarda glukoz toleransında yaşa bağlı kötüleşme görmediğimiz gerçeği, 50 yaşındaki ka-

tılımcılara kıyasla 58 yaşındaki katılımcıların daha sağlıklı bireylerden seçimine bağlı olabilir. Bununla birlikte kılığa maruz kalan ya da kalmayanlar arasında cevap oranlarındaki farklılığa dair kanıt yoktu. Bu nedenle seçilen katılımcıların sonuçlarına etkisi kısıtlı oldu. Alternatif bir açıklama şu olabilir; prenatal kılık bağımlı bozulmaların farkına varılması için 8 yıllık takip oldukça kısa bir periyotdur.

İNSÜLİN METABOLİZMASI

Kılığa prenatal maruziyet sonrası azalmış glukoz toleransının insülin rezistansı ya da eksikliğine bağlı olup olmadığını değerlendirmek için, Hollanda kılık kohortundan bir normoglisemik altgruba (n= 94) intravenöz glukoz tolerans testi uyguladık (İVGTT). Kılığa orta ve erken gestasyonel dönemde maruz kalan katılımcılar, daha düşük bir duyarlılık indeksiyle belirlenen insülin duyarlılığına göre, nispeten daha az insülin cevabına sahipti.^{31**} Maruz kalmayan katılımcılarla farklılık kıyaslandığında, gestasyonel dönemin ortasında maruz kalan katılımcılar istatistiksel anlama erişti. Kılığa orta ve muhtemelen erken gestasyonel dönemde maruziyet beta hücre disfonksiyonuna yol açabilir. Orta gestasyonel dönem beta hücre gelişiminde kritik dönemdir.³²

Bizim verilerimiz ratlardaki çeşitli deneysel çalışma bulgularıyla aynı doğrultudadır.^{10,33-36} Bu çalışmalar; beta hücrelerinin neogenezini, proliferasyonunu ve apoptozunu etkileyerek prenatal yetersiz beslenmenin pankreas programlanmasını harekete geçirdiğini gösterdi ve azalmış beta hücre kitlesi ve takip eden bozulmuş insülin sekresyonu sonuçlandı.

İnsanlardaki birçok çalışma³⁷⁻⁴⁰ insülin direnci ve insülin eksikliğinin; glukoz intoleransının fetal programlanmasının temelinde yatan mekanizma olduğunu öne sürdü, fakat az miktarda çalışma insülin duyarlılığına oranla insülin cevabını ele aldı. Duyarlılık indeksini kullanan bir insan çalışması,⁴¹ sonuçlarımızı doğrular şekilde doğumda küçük boyutta olmanın daha düşük duyarlılık indeksiyle ilişkili olduğunu buldu. Bu nedenle; biz beta hücre disfonksiyonunun, tip 2 diyabetin fetal programlanmasında, doğum boyutu çalışmalarında öne sü-

rülenden daha büyük rol oynayabileceğini düşünüyoruz.

İnsülin rezistansının; yetersiz maternal beslenme^{14,42-44} ve bozulmuş glukoz toleransı arasında bağlantı olduğunu öne süren kuvvetli delillerin varlığı gerçeğine rağmen,^{37,40} kohortumuzda kılığa prenatal maruziyet ile insülin rezistansı arasında ilişki gösteremedik. OGTT sonrası daha yüksek 2. saat insülin konsantrasyonları çeşitli derecelerde insülin direncini düşündürmekle birlikte, biz bunu bir IVGTT ile gösteremedik. İnsülin duyarlılığı, orta ve erken dönemde kılığa maruz kalanlarda biraz düşüktü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. IVGTT'yi bir normoglisemik katılımcılardan oluşan altgruba uyguladık. Beta hücre disfonksiyonu insülin rezistansına öncülük ediyor olabilir ve artan yaşla, IVGTT uygulanan kılığa maruz kalmış katılımcılarda insülin rezistansı gösterilebilir.

Bizim sonuçlarımız; gestasyonel dönemde %50 besin kısıtlaması yapılan farelerdeki bir çalışmadan elde edilen sonuçlarla desteklendi.^{45**} Bu farelerin yavruları; insülin rezistansını düşündüren artmış tokluk insülin seviyeleriyle kombine bozulmuş glukoz toleransı gösterdi. Fakat ilave testler normal insülin duyarlılığına ve bozulmuş beta hücre fonksiyonuna sahip olduklarını açığa çıkardı. Yazarlar hiperinsülinemiye; hepatik insülin klirensinin düzenleyicisi olan karsinoembriyjenik antijen bağımlı hücre adezyon molekül 1 (CEACAM1)'de azalmaya bağlı bozulmuş insülin klirensinin neden olduğunu öne sürdüler.

HİPOTALAMO-HİPOFİZER-ADRENAL AKS

Prenatal yetersiz beslenme, fetal hayatta hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksının işleyişinde değişikliklere yol açabilir ve bu; stres cevabın anahtar nöroendokrin mediatörlerinin uzun dönemde artmış salınımıyla sonuçlanabilir.⁴⁶ Glukokortikoidlerin artmış konsantrasyonları glukoz intoleransı ve insülin rezistansı ile ilişkilidir.⁴⁷ Bu nedenle, üç adet stres içerikli görev içeren bir fizyolojik stres testi (n= 694) ve ek olarak deksametazon supresyon testi ve kortikotropin (ACTH₁₋₂₄) stimülasyon testi kohortumuzun normoglisemik bir alt grubunda uyguladık (n= 97). Fizyolojik stres protokolü sonra-

sı⁴⁸ tükrük kortizol cevabı; intrauterin kıtlığa maruz kalanlar ya da kalmayanlarda farklı değildi, deksametazon supresyon ve ACTH₁₋₂₄ stimülasyon testleri sonrası plazma kortizol konsantrasyonları farklı değildi.⁴⁹ Kıtlığa erken gestasyonel dönemde maruz kalanlarda fizyolojik stres protokolü cevabında, sistolik kan basıncı terimi içinde artış bulduk.⁵⁰

Kıtlığa prenatal maruziyet ile HPA aks aktivitesi arasında ilişki bulamadığımız gerçeği beklenmiyordu, çünkü hayvan modelleri^{51,52} prenatal yetersiz beslenmeyle HPA aks proramlanmasını gösteren geniş ölçüde kanıtlar sağlıyordu. Koyunlar ve ratlar, geç gestasyonel evrede protein ya da besin kısıtlamasıyla yükselmiş glukokortikoid seviyeleriyle belirlenen artmış HPA aks aktivitesi gösterdiler.

Kıtlığa prenatal maruziyet ile değişmiş HPA aks aktivitesi arasında ilişki olmamasına dair bir açıklama şu olabilir ki; elde ettiğimiz kortizol cevapları, kıtlığa prenatal maruziyetin etkilerini göstermekte yetersizdi. Örneğin fizyolojik stres protokolüne alınan cevaplar, eşdeğer bir protokolden elde edilenlerden oldukça düşüktü.⁵³

Bu nedenle, intrauterin kıtlığa maruz kalanlarda strese cevapta değişmiş HPA aks aktivitesi yokluğunun doğru olabileceğini düşünüyoruz. Doğum boyutu ve HPA aktivitesi arasındaki ilişkiye dair çalışmaların sonuçları çelişkili görünmektedir. Bazı çalışmalarda; düşük doğum ağırlığı ve açlık kortizolü ve deksametazon supresyonu ile ACTH₁₋₂₄ stimülasyonuna cevap arasında bağlantılar bulundu, fakat diğerlerinde benzer ilişkiler bulunamadı.⁵⁴⁻⁵⁸

ALTERNATİF MEKANİZMALAR

Prenatal maruziyet ile azalmış glukoz toleransı arasındaki ilişkinin etiyojisi en azından kısmen pankreatik beta hücre programlamasında yatıyor gibi görünüp, bozulmuş insülin cevabıyla sonuçlanmaktadır. Diğer organ ya da sistemlerin programlanması kıtlığa maruz kalan insanlarda bozulmuş glukoz toleransı gelişimine eklenebilir. Ayrıca beta hücreleri, kas, karaciğer ve adipoz doku ve nöroendokrin aksların fetal programlamadan etkilendiği açıklandı.

Prenatal yetersiz beslenme bu organların morfolojik ya da fizyolojik gelişimini etkileyebilir. Hayvan çalışmaları gestasyonel dönemde yetersiz beslenmenin morfolojik gelişimi etkileyerek iskelet kas kitlesinde azalma,⁵⁹ değişmiş karaciğer yapısı⁴² ve artmış yağ doku kitlesi⁶⁰ yaptığını gösterdi. Fizyolojik olarak prenatal yetersiz beslenme; glukoz ve insülin taşıyıcılarının üretimini ve kas,⁴³ karaciğer⁴² ve yağ dokusundaki¹³ sinyal moleküllerini etkiledi.

Kıtlığa prenatal maruziyet, enerji dengesinde yer alan adiposüliner aks programlamasıyla ilişkili olabilir. Ratlarda prenatal yiyecek kısıtlaması adiposüliner feedback sisteminin sürekli kötü regülasyonuna yol açıp, artmış yağlanma, hiperinsülinemi ve hiperleptinemiye harekete geçirmekte ve tip 2 diyabet gelişimine eğilim yapmaktadır.⁶¹

GEN-ÇEVRE ETKİLEŞİMLERİ

Fetal kaynaklı hipotezler, tip 2 diyabetin kötü intrauterin ortama fetusun cevabındaki uyumlardan kaynaklandığını öne sürmektedir. Bu ortam gen üretimlerini değiştirip hastalıklarla ilgili fizyolojik ve morfolojik farklı fenotiplere yol açmaktadır.⁶² Bu temelde, farklı fetal ortamları olan insanlarda glukoz/insülin metabolizmasıyla ilgili genlerin farklı etkileri olabileceği tahmin edilebilir.

Bu hipotezi test etmek için kıtlığa prenatal maruziyetin; adiposit değişimi, glukoz regülasyonu ve lipit dengesinde gerekli olan PPAR- γ 2 geninin (peroksizom proliferatör aktif reseptör- γ 2) Pro12Ala polimorfizminin tesiriyle etkileşip etkileşmediğini araştırdık.⁶³ Kıtlığa prenatal maruziyetin glukoz ve insülin metabolizması üzerindeki tesirlerinin; Pro12Ala polimorfizminin etkilerinin niteliğini değiştirdiğini gösterdik.⁶⁴ Orta gestasyonel dönemde kıtlığa maruz kalanlardan mutant A1a alelini taşıyanlar daha çok tip 2 diyabet hastası oluyordu. Bu gen ve erken çevresel etkileşimin; Ala alleli taşıyıcılığı ile kıtlığın tetiklediği bozulmuş beta hücresi gelişimi tarafından oluşmuş kombine bir insülin sekresyon bozukluğuna bağlı olduğu hipotezini ileri sürdük. Bizim sonuçlarımız, erken çevrenin gen ekspresyonlarını etkilediği fikrini insanlarda destekleyen ilk direkt kanıt sağlamıştır.

Bununla birlikte; prenatal kılığa maruziyet ile glukokortikoid reseptör polimorfizminin metabolik ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki tesirleri arasındaki etkileşimleri göstermeyi başaramadık (başılmadı).

SONUÇ

İntrauterin dönemde kılığa maruziyet ile glukoz intoleransı arasındaki ilişkilerin kesin patofizyolojisi henüz açık olmamasına rağmen, bizim sonuçlarımız sonraki hayatta yavrunun glukoz metabolizması için maternal beslenmenin önemini ortaya çıkarmıştır.

Bu nedenle kadınlara hamilelik öncesi ve sürecinde yeterli beslenme tavsiyesi, sonraki hayatta tip 2 diyabet gelişimini önlemede umut verici bir strateji gibi görünmektedir. Bununla birlikte; hamilelikteki yeterli beslenmenin kesin kompozisyonu hakkında çok az şey bilinmektedir. İleri çalışmalar, yavrunun sonraki hayatında sağlıklı bir glukoz/insülin metabolizması için temel sağlayacak bir maternal beslenme kompozisyonunu açığa çıkarabilir.

Teşekkür

Katılımcılara istekli işbirliği için teşekkürler.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
- özel ilgi uyandıran
 - ** önemli ve ilgi uyandıran
- şeklinde işaretlenmiştir.
1. Barker DJP. Mothers, Babies and Health in Later Life. 2nd ed Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
 2. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35:595-601.
 3. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303:1019-1022.
 4. Phipps K, Barker DJP, Hales CN, et al. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993; 36:225-228.
 5. McKeigue PM, Lithell HO, Leon DA. Glucose tolerance and resistance to insulin-stimulated glucose uptake in men aged 70 years in relation to size at birth. *Diabetologia* 1998; 41:1133-1138.
 6. Fall CHD, Stein CD, Kumaran K, et al. Size at birth, maternal weight, type 2 diabetes mellitus in South India. *Diabet Med* 1998; 15:220-227.
 7. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus and obesity in US men. *Circulation* 1996; 94:3246-3250.
 8. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birth-weight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999; 130:278-284.
 9. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, et al. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med* 2003; 20:339-348.
 10. Dahri S, Snoeck A, Reusens-Billen B, et al. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes* 1991; 40:115-120.
 11. Hales CN, Desai M, Ozanne SE, Crowther NJ. Fishing in the stream of diabetes: from measuring insulin to the control of fetal organogenesis. *Biochem Soc Trans* 1996; 24:341-350.
 12. Petry CJ, Dorling MW, Pawlak DB, et al. Diabetes in old male offspring of rat dams fed a reduced protein diet. *Int J Exp Diabetes Res* 2001; 2:139-143.
 13. Gardner DS, Tingey K, Van Bon BW, et al. Programming of glucose-insulin metabolism in adult sheep after maternal undernutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289:R947-R954.
 - Bu çalışmada, gebelik sırasında %50 kalori-kısıtlı diyetle beslenen koyunlarda, prenatal yetersiz beslenmenin doğum ağırlığını etkilemesinin glukoz toleransını etkilediği gösterilmiştir. Aynı zamanda gebelik sırasında yetersiz beslenme süresinin etkileri de incelenmiştir.
 14. Kind KL, Clifton PM, Grant PA, et al. Effect of maternal feed restriction during pregnancy on glucose tolerance in the adult guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:R140-R152.
 15. Burger GCE, Sandstead HR, Drummond JC. Malnutrition and starvation in Western Netherlands, September 1944 to July 1945: part I and II. The Hague: General State Printing Office; 1948.
 16. Trienekens G. Tussen ons volk en de honger. 1st ed Utrecht: Matris; 1985.
 17. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Michels RPJ, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351:173-177.
 18. Painter RC, de Rooij SR, Roseboom TJ, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:322-327.
 19. de Rooij SR, Painter RC, Roseboom TJ, et al. Glucose tolerance at age 58 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. *Diabetologia* 2006; 49:637-643.
 - ** Bu çalışma, gebelik sırasında yetersiz beslenmenin, 50-58 yaşlarında glukoz toleransının azalması ile ilgili olduğunu göstermiştir. Bu etki 50 yaş ile kıyaslandığında 58 yaşında daha baskın gibi görünmektedir.
 20. Lophuaa C, Roseboom TJ, Osmond C, et al. Atopy, lung function and obstructive airways disease after pre-natal exposure to famine. *Thorax* 2000; 55:555-561.
 21. Painter RC, Roseboom TJ, vanMontfrans GA, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:189-194.
 22. Roseboom TJ, van der Meulen JHP, Osmond C, et al. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1101-1106.
 23. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Osmond C, et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:811-816.
 24. Roseboom TJ, van der Meulen JHP, Ravelli ACJ, et al. Plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adults after prenatal exposure to famine. *Br J Haematol* 2000; 111:112-117.

25. Roseboom TJ, van der Meulen JHP, Osmond C, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart* 2000; 84:595-598.
26. Painter RC, de Rooij SR, Roseboom TJ, et al. A possible link between prenatal exposure to the Dutch famine and breast cancer: a preliminary study. *Am J Hum Biol* 2006; In press.
27. Roseboom TJ, Van Der Meulen JH, Ravelli AC, et al. Perceived health of adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;417: 391-397.
28. Stanner SA, Bulmer K, Andres C, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad Siege Study, a cross sectional study. *BMJ* 1997; 315:1342-1349.
29. Wilson MR, Hughes SJ. The effect of maternal protein deficiency during pregnancy and lactation on glucose tolerance and pancreatic islet function in adult rat off-spring. *J Endocrinol* 1997; 154:177-185.
30. Garofano A, Czernichow P, Breant B. Effect of ageing on beta-cell mass and function in rats malnourished during the perinatal period. *Diabetologia* 1999;42:711-718.
31. de Rooij SR, Painter RC, Phillips DIW, et al. Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care* 2006; 29:1897-1901.
- ** Bu çalışma, insanlarda prenatal yetersiz beslenme ile bozulmuş glukoz toleransı arasında ilişkiye insülin sekresyon defektinin yol açtığını ilk doğrudan gösteren kanıtı sağlamaktadır.
32. Van Assche FA, Aerts L. The fetal endocrine pancreas. *Contrib Gynecol Obstet* 1979; 5:44-57.
33. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 1990; 57:107-118.
34. Garofano A, Czernichow P, Breant B. In utero undernutrition impairs rat betacell development. *Diabetologia* 1997; 40:1231-1234.
35. Hoet JJ, Hanson MA. Intrauterine nutrition: its importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. *J Physiol* 1999; 514:617-627.
36. Petrik J, Reusens B, Arany E, et al. A low protein diet alters the balance of islet cell replication and apoptosis in the fetal and neonatal rat and is associated with a reduced pancreatic expression of insulin-like growth factor-II. *Endocrinology* 1999; 140:4861-4873.
37. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Pedersen O. Relation between birth weight and the insulin sensitivity index in a population sample of 331 young healthy Caucasians. *Am J Epidemiol* 1997; 146:23-31.
38. Flanagan D, Moore V, Godstrand I, et al. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278:E700-E706.
39. Phillips DIW, Barker DJP, Hales CN, et al. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37:150-154.
40. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, et al. Birthweight and adult health outcomes in a bi-ethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994; 37:624- 631.
41. Jensen CB, Storgaard H, Dela F, et al. Early differential defects of insulin secretion and action in 19-year-old caucasian men who had low birth weight. *Diabetes* 2002;51:1271-1280.
42. Burns SP, Desai M, Cohen RD, et al. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1997; 100:1768-1774.
43. Ozanne SE, Olsen GS, Hansen LL, et al. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle. *J Endocrinol* 2003;177:235-241.
44. Fernandez-Twinn DS, Wayman A, Ekizoglou S, et al. Maternal protein restriction leads to hyperinsulinemia and reduced insulin-signaling protein expression in 21-mo-old female rat offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288:R368-R373.
45. Jimenez-Chillaron JC, Hernandez-Valencia M, Reamer C, et al. Beta-cell secretory dysfunction in the pathogenesis of low birth weight-associated diabetes: a murine model. *Diabetes* 2005; 54:702-711.
- ** Bu çalışmada farelerde düşük doğum ağırlığının %50 kalori kısıtlı diyetle beslenen aneler tarafından emzirilmenin indüklendiği gösterilmiştir. Takiben farelerde insülin rezistansı yokluğunda insülin sekresyonunun bozulduğu anlaşılmış, bu da tip 2 diyabette fetal orijinlerde beta hücre programlanmasının önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır.
46. Welberg LA, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 2001; 13:113-128.
47. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96:513-523.
48. de Rooij SR, Painter RC, Phillips DIW, et al. Cortisol responses to psychological stress in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Psychoneuroendocrinology* 2006; In press.
49. de Rooij SR, Painter RC, Phillips DIW, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adults who were prenatally exposed to the Dutch famine. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 153-160.
- Bu çalışma, bir deksametazon supresyonu ve bir ACTH1-24 stimülasyon testi sonrası, kıtlığa ve plazma kortizol konsantrasyonlarına prenatal maruziyet arasında bir ilişki olmadığını bildirmektedir.
50. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, et al. Blood pressure response to psychological stressors in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Hypertens* 2006; 24:1771-1778.
51. Lesage J, Blondeau B, Grino M, et al. Maternal under-nutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology* 2001; 142:1692-1702.
52. Bloomfield FH, Oliver MH, Giannoulas CD, et al. Brief undernutrition in late gestation sheep programs the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult offspring. *Endocrinology* 2003; 144:2933-2940.
53. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psycho-neuroendocrinology* 2004; 29:83-98.
54. Levitt N, Lambert E, Woods D, et al. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young South African adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4611-4618.
55. Phillips D, Walker B, Reynolds R, et al. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension* 2000; 35:1301-1306.
56. Kajantie E, Eriksson J, Barker DJ, et al. Birth-size, gestational age and adrenal function in adult life: studies of dexamethasone suppression and ACTH1-24 stimulation. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:569-575.
57. Ward AMV, Syddall HE, Wood PJ, et al. Fetal programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: low birth weight and central HPA regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1227-1233.
58. Reynolds R, Walker B, Syddall H, et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:245-250.

59. Desai M, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. Organ-selective growth in offspring of protein-restricted mothers. *Br J Nutr* 1996;76:591-603.
60. Bispham J, Gopalakrishnan GS, Dandrea J, et al. Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development. *Endocrinology* 2003; 144:3575-3585.
61. Vickers MH, Reddy S, Ikenasio BA, Breier BH. Dysregulation of the adipoinular axis: a mechanism for the pathogenesis of hyperleptinemia and adipogenic diabetes induced by fetal programming. *J Endocrinol* 2001; 170:323-332.
62. West-Eberhard MJ. Phenotypic plasticity and the origins of diversity. *Annu Rev Ecol Syst* 1989; 20:249-278.
63. Auwerx J. PPAR gamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999;42:1033-1049.
64. de Rooij SR, Painter RC, Phillips DI, et al. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on glucose/insulin metabolism interact with prenatal exposure to famine. *Diabetes Care* 2006; 29:1052-1057.
- ** Bu çalışma, genetik etkilerinin insan fetusunun in utero beslenme ile modifiye edilebileceğini gösteren ilk kanıtı sunmaktadır.