Mestrado Integrado em Medicina

ORIGENS FETAIS DE DOENÇAS DO ADULTO

Revisão etiopatogénica da doença mais investigada: *Diabetes mellitus* tipo 2

Rosa Maria Araújo Martins

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto - Centro Hospitalar do Porto

2009 – 2010

Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

Origens Fetais de Doenças do Adulto

Revisão etiopatogénica da doença mais investigada: *Diabetes mellitus* tipo 2

Autor: Rosa Maria Araújo Martins

Orientador: Prof. Dr. José Manuel Tojal Monteiro

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto - Centro Hospitalar do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

2009 - 2010

RESUMO

Introdução: Estudos epidemiológicos sugerem uma forte associação entre baixo peso ao nascer e desenvolvimento de doenças da idade adulta, da qual surgiu a teoria "Origens Fetais de Doenças do Adulto". A relevância desta temática prende-se com a possibilidade de prevenção primária e secundária das patologias em causa.

Objectivo: Apresentar uma revisão bibliográfica da etiopatogenia da doença escolhida como modelo - *diabetes mellitus* tipo 2. A pesquisa bibliográfica foi realizada através da *Pubmed*, tendo recorrido à *B-on* para aceder aos artigos de interesse.

Desenvolvimento: Os estudos revelam que o fenótipo baixo peso ao nascer, seguido de *catch-up growth* pós-natal, é aquele que está associado ao maior risco de desenvolvimento de doenças metabólicas na idade adulta, nomeadamente *diabetes mellitus* tipo 2. Este fenótipo determina uma maior resistência à insulina e menor capacidade de secreção compensatória pelo pâncreas, conduzindo ao desenvolvimento de diabetes. Muitos têm sido os esforços na tentativa de encontrar os mecanismos etiopatogénicos envolvidos, que possam constituir possíveis alvos de actuação a nível da prevenção primária. Actualmente, a atenção está voltada para os mecanismos celulares (stress oxidativo e disfunção mitocondrial) e moleculares (alterações epigenéticas).

Conclusões: Apesar de ainda não existirem formas concretas de como actuar na prevenção primária, muitas são as pistas lançadas com os avanços no conhecimento verificados nos últimos anos. No entanto, a prevenção das possíveis causas de RCIU é fundamental para evitar o baixo peso ao nascer. Em relação ao padrão de crescimento pós-natal, são necessários mais estudos para concluir sobre a importância de estratégias de intervenção nutricional nos primeiros anos de vida. O baixo peso ao nascer deve ser encarado como um importante factor de risco cardiovascular e cabe ao clínico a responsabilidade de actuar ao nível da prevenção secundária.

PALAVRAS-CHAVE: baixo peso ao nascer, *catch-up growth*, *diabetes mellitus* tipo 2, epigenética, origens fetais de doenças do adulto, resistência à insulina, restrição do crescimento intra-uterino, stress oxidativo.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS: aPKCζ - *atypical protein kinase C ζ*; AVC - acidente vascular cerebral; BPN - baixo peso ao nascer; DCI - doença coronária isquémica; DCV - doença cardiovascular; DMT2 - *diabetes mellitus* tipo 2; DNMT - DNA metiltransferase; EPN - elevado peso ao nascer; HHSR - eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-Renal; HTA - hipertensão arterial; IGF - *insulin-like growth factor*; IRC - insuficiência renal crónica; MAPK - *mitogen-activated protein kinase*; mtDNA - DNA mitocondrial; nDNA - DNA nuclear; OMS - Organização Mundial de Saúde; P13K/Akt - *phosphatidylinositol 3 kinase/ protein kinase B*; PC-1 gene - *human glycoprotein PC-1 gene*; Pdx1 - *pancreatic and duodenal homeobox 1 transcription factor*; PPARy - *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*; RCIU - restrição do crescimento intra-uterino; ROS - *reactive oxygen species*; SNS - sistema nervoso simpático; TCF7L2 - *Transcription Factor7 - like2*; USF-1 - *upstream stimulatory factor*.

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO 1
II - DESENVOLVIMENTO 3
1. Contextualização 3
2. BPN e secreção de insulina 4
3. BPN e resistência à insulina 5
3.1 - Programação do músculo esquelético 6
3.2 - Programação do tecido adiposo 7
3.3 - Programação do eixo HHSR 9
3.4 - Programação da homeostasia da glucose hepática 10
4. Papel do BPN e do *catch-up growth* no desenvolvimento da DMT2 10
4.1 - *Catch-up growth* 10
4.2 - BPN, estatura e níveis de IGF-I 12
4.3 - BPN *versus catch-up growth* 12
5. Peso ao nascer e DMT2: genética *versus* ambiente 13
6. Mecanismos celulares e moleculares 15
6.1 - Mecanismos celulares: programação mitocondrial e hipótese do stress oxidativo 15
6.2 - Mecanismos moleculares: regulação epigenética 17
6.2.1 - Remodelação da cromatina nas células β pancreáticas 19
6.2.2 - Remodelação da cromatina no músculo esquelético 20
III - CONCLUSÃO 22
IV - BIBLIOGRAFIA 24

I – INTRODUÇÃO

Após Barker et al. (1989) terem observado que a HTA e a mortalidade por DCV estavam surpreendentemente relacionadas com o BPN, sugeriram uma origem fetal para doenças que apenas se manifestam na idade adulta. Esta temática foi denominada "Origens Fetais de Doenças do Adulto."

Um estudo demonstrou que os filhos de mulheres expostas ao período de fome da 2ª Guerra Mundial (1944-1945), na primeira metade da gravidez, apresentaram aos 19 anos elevadas taxas de obesidade (Ravelli et al. 1976). Vários estudos subsequentes demonstraram uma associação entre BPN e risco aumentado de desenvolvimento de doenças da idade adulta: aumento da resistência à insulina e DMT2 (Hales et al. 1992; Jaquet et al. 2000; Forsen et al. 2000; Harder et al. 2007), aumento da mortalidade por DCI (Forsen et al. 1997; Eriksson et al. 2001), maior risco de síndrome metabólica (Barker et al. 1993; Jaquet et al. 2005; Ramadhani et al; 2006), DCV e HTA (Eriksson et al. 2000; Huxley et al. 2002; Barker 2004, 2006; Bergvall et al. 2007), dislipidemia (Barker 2003; Kajantie et al. 2008; Nair et al. 2009) e obesidade (Kensara et al. 2005; Rasmussen et al. 2005). Estes dados foram confirmados em diversas populações: EUA (Bhargava et al. 2004), Suécia (Whincup et al. 1997), França (Law et al. 2002), Noruega (Li et al. 2001) e Finlândia (Boney et al. 2005). A associação BPN-DMT2 permanece forte após correcção para factores de risco e é independente do grau de obesidade ou actividade física (Clausen et al. 1997).

A evidência epidemiológica desta relação causal estende-se a várias outras patologias: maior risco de neoplasias (Innes et al. 2000), IRC (Hoy et al. 2005; Bjorn et al. 2008), osteoporose (Antoniades et al. 2003; Dennison et al. 2005), hipotiroidismo auto-imune (Kajantie et al. 2006), asma da idade adulta (Shaheen et al. 1999), hipertrofia cardíaca (Porrello et al. 2008), depressão (Gale & Martyn 2004), tumor do testículo (Main et al. 2006), cirrose hepática (Andersen & Osler 2004), esquizofrenia (Neugebauer 2005), dificuldade auditiva no adulto (Barrenãs et al. 2003), síndrome do ovário poliquístico (Ibáñez et al. 2001), maior dificuldade de aprendizagem e menores capacidades profissionais (Strauss 2000).

O fenótipo associado ao maior risco de doenças do adulto parece ser o BPN seguido de um rápido crescimento pós-natal (Adair & Cole 2002; Barker et al. 2002), designado por *catch-up growth* (Cianfaranri et al. 1999). O padrão de crescimento pós-

natal mostra-se assim relevante e, juntamente com o BPN, está associado ao risco de desenvolver DMT2 na idade adulta (Eriksson et al. 2001, 2006).

A extensa investigação que tem sido desenvolvida pretende encontrar os mecanismos responsáveis pela relação causal evidenciada nos estudos epidemiológicos, pois a grande importância desta temática é a possibilidade de prevenção primária das patologias em causa. A DMT2 foi a patologia escolhida para abordar esta temática, uma vez que os avanços no conhecimento têm-se destacado na etiopatogenia desta doença.

A prevalência de doenças metabólicas, como a DMT2, tem aumentado incrivelmente. A OMS prevê que o número de diabéticos duplicará para 300 milhões em 2025, representando os custos do seu tratamento 10% do orçamento europeu para a saúde (Jones & Ozanne 2007). Assim se compreende que seja de extrema importância conhecer os potenciais factores modificáveis envolvidos na relação BPN-DMT2.

Neste contexto, pretende-se apresentar uma revisão bibliográfica da etiopatogenia da doença escolhida como modelo – DMT2. A pesquisa bibliográfica foi realizada através da *Pubmed*, tendo recorrido à *B-on* para aceder aos artigos de interesse.

Hoje parece evidente que a secreção e a resistência periférica à insulina podem ser programadas *in utero* e no período pós-natal, embora não esteja completamente esclarecida a ordem cronológica dos acontecimentos. O fenótipo BPN, seguido de *catch-up growth*, está associado ao maior risco de desenvolvimento de DMT2 na idade adulta, pois determina uma maior resistência à insulina e menor capacidade de secreção compensatória pelo pâncreas. Actualmente, a atenção está voltada para a disfunção mitocondrial/stress oxidativo e alterações epigenéticas, como potenciais mecanismos envolvidos. Apesar dos esforços desenvolvidos, ainda não foram encontrados alvos concretos de actuação a nível da prevenção primária. No entanto, muitas são as pistas lançadas com os avanços no conhecimento verificados nos últimos anos. O BPN deve ser encarado como um importante factor de risco cardiovascular e cabe ao clínico a responsabilidade de actuar na prevenção secundária.

II - DESENVOLVIMENTO

1. Contextualização

Surgiram duas teorias para explicar a relação causal entre BPN e doenças da idade adulta.

A hipótese proposta por Neel (1962),*"The Thrifty Genotype"*, sugere que foram seleccionados alelos que conferem resistência à insulina e redução do *uptake* de glucose em tempo de fome, o que seria vantajoso em termos de sobrevivência, mas problemático perante abundância nutricional. Esta teoria, aprimorada por Hattersley & Took (1999) e denominada *"Fetal Insulin Hypothesis"*, defende que a disfunção fetal da célula β pancreática e a resistência fetal à insulina, determinadas geneticamente, conduzem a BPN, dado que a insulina desempenha um importante papel no crescimento fetal (Milner & Hill 1984), e consequentemente a DMT2 na idade adulta.

Por outro lado, a hipótese proposta por Hales & Barker (2001), *"Thrifty Phenotype Hypothesis",* defende que a DMT2 resulta de um ambiente intra-uterino desfavorável e que os factores genéticos desempenham muito pouco ou nenhum papel neste processo. Esta hipótese admite que um feto sujeito a malnutrição, para assegurar o correcto desenvolvimento de órgãos vitais como o cérebro, limita o desenvolvimento de tecidos como o músculo, o pâncreas e o rim, adaptando o seu metabolismo. A programação do metabolismo *in utero*, em resposta a condições adversas, foi designada de *programming* (Lucas 2000), conceito expandido na *"Predictive Adaptative Response Hypothesis"* (Gluckman & Hanson 2006). Esta hipótese propôs que o feto interage dinamicamente com o meio, adaptando-se de forma a adquirir vantagem de sobrevivência no futuro, pois parece ter a capacidade de prever o ambiente no qual crescerá, utilizando sinais hormonais maternos. Se a previsão for correcta, as adaptações são apropriadas e vantajosas, caso contrário há um risco aumentado de doença, que se manifestará depois do período reprodutivo. Assim, o risco de doença dependerá do grau de concordância ou contraste (*match vs mismatch*) entre o ambiente previsto pelo feto durante o período de alta plasticidade e o ambiente real no qual crescerá.

Os indivíduos sujeitos a um défice nutricional *in utero* parecem programar o seu metabolismo de forma a resistir a períodos de "fome". Na sociedade ocidental moderna, com o acesso ilimitado a alimentos e diminuição da actividade física, essas adaptações

tornam-se negativas e predispõem à doença, como resultado de uma dificuldade de *coping* com uma abundância nutricional para a qual o indivíduo não estava programado (Beltrand & Lévy-Marchal 2008).

Embora as duas teorias não sejam mutuamente exclusivas, há forte evidência de que a *"Thrifty Phenotype Hypothesis"* seja adequada para explicar esta relação causal, pois os estudos em gémeos monozigóticos demonstraram que a genética, só por si, não é suficiente e que os factores ambientais representam um papel importante (Bo et al. 2000; Poulsen & Vaag 2006). Evidência acrescida é o estudo dos indivíduos expostos *in utero* ao período de fome da 2ª Guerra Mundial, pois apresentaram BPN e tolerância diminuída à glucose aos 50 anos de idade (Ravelli et al. 1998).

A resposta metabólica imediata do feto ao défice de nutrientes e de oxigénio é o catabolismo, pois consome os seus próprios substratos para angariar energia, conduzindo a um incorrecto desenvolvimento. Ocorre uma redistribuição do fluxo sanguíneo, com redução da circulação nos tecidos como o músculo, o pâncreas e o rim, e aumento nos órgãos nobres, como o cérebro e o coração (Baschatt & Harman 2001; Dubiel et al. 2003).

As consequências do BPN são observadas essencialmente nas idades mais avançadas, dado que a vitalidade do organismo está reduzida, não sendo capaz de compensar as alterações. Historicamente, a maioria dos homens não vivia mais do que 50 anos e, por isso, essas patologias não se manifestavam (Hall 2007).

Segundo Barker et al. (2009), os indivíduos com BPN estão mais vulneráveis a doenças tardias, essencialmente através de três processos: maior resistência à insulina; menor capacidade funcional de órgãos chave como o rim e o pâncreas; maior sensibilidade a condições adversas *in útero,* que determinam as respostas a posteriores influências ambientais, como por exemplo, os indivíduos com BPN terão maior risco de intolerância à glucose se não fizerem exercício físico, em comparação com os que nascem com peso adequado (Eriksson et al. 2004).

2. BPN e secreção de insulina

Os vários modelos animais de RCIU demonstram uma associação entre BPN, redução do número de células β pancreáticas e consequente redução na secreção de insulina (Schwitzgebel et al. 2009): restrição proteica na dieta materna resulta em menor proliferação e maior apoptose das células β (Bertin et al. 2002), bem como reduzida

expressão do IGF-I (Kulkarni 2005), que potencia o crescimento, a maturação e a função destas células (Vasavada et al. 2006); exposição excessiva a glucocorticóides *in utero* (de Vries et al. 2007), pois favorecem o desenvolvimento do pâncreas exócrino em detrimento do endócrino (Blondeau et al. 2001); insuficiência placentária devido a taxas reduzidas de proliferação de células β (Limesand et al. 2005).

Os estudos em humanos com BPN não são consensuais (Meas 2010), pois demonstram reduzida população de células β (Van Assche et al. 1977), bem como percentagem normal de área pancreática ocupada por estas células (Beringue et al. 2005). No entanto, estes estudos são observacionais, as análises efectuadas não foram as ideais e a amostra era reduzida.

Mais do que o número de células, uma consideração importante é o impacto que a RCIU pode ter sobre a função da célula β. Neste tópico, os estudos também não são consensuais: células β pancreáticas com função reduzida (Bazaes et al. 2003; Setia et al. 2006) *versus* ausência de qualquer impacto do BPN na secreção de insulina (Bavdekar et al. 1999; Jaquet et al. 2000; Flanagan et al. 2000).

Contudo, nenhum destes estudos foi ajustado para a correspondente sensibilidade à insulina, que tem grande impacto na sua secreção. Por conseguinte, Jensen et al. (2002) verificaram que os indivíduos com BPN, quando controlados para a sensibilidade à insulina, tinham aos 19 anos de idade uma redução de 30% na secreção desta hormona. Dado que a sensibilidade era normal, os investigadores supuseram que os defeitos na secreção podem preceder os defeitos na acção da insulina. Estes resultados foram confirmados por Stefan et al. (2004).

3. BPN e resistência à insulina

Encontrou-se uma associação entre BPN e maior resistência à insulina (Flanagan et al. 2000; Veening et al. 2002; Roseboom et al. 2006). No coorte *Haguenau* (Jaquet et al. 2000, 2005; Levy-Marchal & Czernichow 2006) verificou-se um aumento da razão insulina/glucose e diminuição do índice de sensibilidade à glucose (*Quicki*), nos indivíduos com BPN.

A resistência à insulina parece desenvolver-se em consequência de malnutrição fetal (Armitage et al. 2004; McMillen & Robinson 2005). O período de restrição nutricional que parece estar na origem deste fenótipo é a fase mais avançada da gestação (Derendeliler et al. 2008), pois, provavelmente, o tecido muscular desenvolver-se-á

nesta fase (Gardner et al. 2007). Os fetos expostos ao período de fome da 2ª Guerra Mundial, no último trimestre de gravidez, demonstraram um risco aumentado de resistência à insulina na idade adulta (Ravelli et al. 1998), enquanto a restrição nutricional no primeiro trimestre esteve associada a um risco aumentado de DCI, HTA, dislipidemia e obesidade (Roseboom et al. 2000).

3.1 - Programação do músculo esquelético

O músculo esquelético é o principal tecido responsável pela acção da insulina (Shulman 2000), uma vez que 80% do *uptake* da glucose ocorre neste tecido. A redução deste *uptake* parece ser um defeito inicial da resistência à insulina (Armoni et al. 2005).

Indivíduos com BPN têm reduzida massa muscular (Kensara et al. 2005), o que sugere que o músculo esquelético pode estar envolvido na patogénese da resistência à insulina. Os factores intra-uterinos adversos podem programar a composição de massa magra, independentemente da influência genética (Loss et al. 2001). A redução do *uptake* da glucose no músculo, em condições adversas, pode ser uma resposta fetal para manter os níveis de glucose necessários ao desenvolvimento do cérebro, com consequente redução do desenvolvimento muscular (Phillips 1996). Uma hipoglicemia fetal e uma menor secreção de insulina conduzem a níveis reduzidos de IGF-I que, por sua vez, irão comprometer o desenvolvimento do músculo (Gluckman & Harding 1997). De facto, os indivíduos com BPN têm um défice em massa magra (Kahn et al. 2000; Gale et al. 2001; Singhal et al. 2003). Esta programação pode ter surgido como uma vantagem de sobrevivência (Singhal et al. 2003), dado que, num ambiente de subnutrição, os benefícios a longo prazo da massa magra são superados pelos benefícios imediatos da massa gorda (Kuzawa 1998). Assim, em ambientes como a Índia, a deposição de massa magra está reduzida e a de massa gorda aumentada, consistindo no "*fat-thin phenotype*" típico das crianças com RCIU (Yajnik et al. 2003).

A DMT2 está associada a elevada proporção de fibras musculares tipo II em detrimento das fibras tipo I, sensíveis à insulina (Marin et al. 1994). Os indivíduos com BPN também parecem apresentar alterações na composição das fibras musculares (Jensen et al. 2007). Todas as miofibras são formadas antes do nascimento (Greenwood et al. 2000) e o suporte nutricional materno parece desempenhar um papel importante. O impacto da restrição nutricional na formação das miofibras, numa fase avançada da gestação, pode ser mediado pela redistribuição do *output* cardíaco em detrimento dos tecidos periféricos como o músculo esquelético, em resposta à hipoglicemia. Por outro

lado, a subnutrição materna, numa fase precoce da gestação, está associada a uma redução da vasodilatação das arteríolas, que parece modificar a resposta cardiovascular à restrição nutricional numa fase tardia da gestação (Burrage et al. 2005). Costello et al. (2008) concluíram que a restrição nutricional em qualquer altura da gestação provoca diminuição da densidade de fibras musculares, provavelmente devido a uma redução da densidade capilar, que levará a uma disfunção do músculo esquelético. Contudo, se a restrição nutricional surgir numa fase avançada da gestação ocorrerá essencialmente uma redução das fibras tipo I. Assim, podemos concluir que a composição das fibras musculares pode ser determinada *in utero* e contribuir para a resistência à insulina.

Na DMT2 há uma reduzida expressão do transportador de glucose GLUT4, responsável por aumentar o *uptake* da glucose em resposta à insulina, sendo este um passo limitante no metabolismo da glucose (Karnieli & Armoni 2008). Jovens com BPN têm reduzido *uptake* de glucose no músculo após infusão de insulina local (Hermann et al. 2003). Ozanne et al. (2005, 2006) demonstraram que indivíduos com BPN têm reduzida expressão de GLUT4 e de proteínas de sinalização importantes para a acção da insulina no músculo esquelético, tais como: proteína aPKCζ e subunidades p85α e p110β da via P13K/Akt, responsável pela maioria das acções metabólicas da insulina. Foram encontradas alterações na via mitogénica p38MAPK na DMT2 (Koistinen et al. 2003). Contudo, Jensen et al. (2008) comprovaram que apenas alterações da via P13K/Akt, mas não da via MAPK, precedem a resistência à insulina nos indivíduos com BPN. A redução na expressão destes componentes de sinalização precede o desenvolvimento de resistência à insulina e contribui para este fenótipo, reduzindo o *uptake* de glucose no músculo.

3.2 - Programação do tecido adiposo

O adipócito parece desempenhar um papel importante nas origens fetais da resistência à insulina (Meas 2010).

O *catch-up* pós-natal, típico dos indivíduos com BPN, caracteriza-se por um rápido ganho de peso à custa de massa gorda essencialmente de distribuição central (Rasmussen et al. 2005; De Blasio et al. 2007; Ibáñez et al. 2008), que precede a resistência à insulina (Owens et al. 2007). Este aumento de massa gorda visceral pode resultar da supressão da termogénese programada *in utero*, em resposta à restrição nutricional, e contribui para uma maior resistência à insulina (Crescenzo et al. 2003). Em adultos com BPN, encontraram-se associações positivas entre os níveis de insulina e

a gordura visceral (Tanaka et al. 2005), o que não se verificou com a gordura subcutânea (Huang et al. 2002). A gordura visceral segrega grandes quantidades de ácidos gordos não esterificados, devido a uma reduzida sensibilidade à acção anti-lipolítica da insulina (Ostman et al. 1979). Estes acumulam-se no fígado, no músculo esquelético e no pâncreas, com consequente aumento do *output* de glucose hepática, redução do *uptake* de glucose e disfunção da célula β com diminuição da secreção de insulina, respectivamente, resultando em hiperglicemia plasmática (Smith et al. 2001, Muhlhausler & Smith 2008). Por outro lado, a reduzida massa muscular existente nestes indivíduos determina, só por si, um reduzido *uptake* de glucose no músculo. Parece haver, como compensação, um maior *uptake* da glucose noutros tecidos sensíveis à insulina. Há redistribuição da glucose do músculo para o tecido adiposo, onde ocorre lipogénese *de novo* e maior armazenamento de gordura que, por sua vez, contribui para o aumento da resistência à insulina (Cettour-Rose et al. 2005; Dullo 2006).

Nos indivíduos com BPN, a resistência à insulina pode ser modulada por polimorfismos genéticos encontrados nos adipócitos, tal como o PPARy (Jaquet et al. 2002). A activação deste factor de transcrição aumenta a adiposidade, pois promove a diferenciação de adipócitos imaturos e armazenamento de lípidos nos adipócitos maduros (Medina-Gomez et al. 2007; Walkey & Spiegelman 2008). Os indivíduos com BPN são os que apresentam maior expressão de mRNA PPARy na gordura visceral (Muhlhausler & Smith 2008). Além disso, não está presente um aumento da expressão do PPARy no tecido adiposo subcutâneo, explicando a acumulação desproporcional de tecido adiposo no compartimento visceral (Ibáñez et al. 2006; De Blasio et al. 2007), que contribui substancialmente para a resistência à insulina.

Nestes indivíduos com RCIU e BPN verifica-se também resistência à insulina no próprio tecido adiposo, com consequente redução do *uptake* da glucose e hiperglicemia plasmática (Jaquet et al. 2000).

Nos adultos com BPN, em consequência de subnutrição materna, encontram-se níveis elevados de leptina (Vickers et al. 2000). Variações nos níveis de leptina contribuem para a resistência à insulina (Jaquet et al. 2001), pois estas duas hormonas inter-relacionam-se através de um mecanismo de *feedback* conhecido por eixo adipoinsular (Kieffer & Habener 2000), que liga o hipotálamo, o pâncreas e os tecidos periféricos sensíveis a estas hormonas no controlo do apetite, regulação metabólica e gasto energético. A leptina pode interagir com os receptores da insulina no músculo (Kim et al. 2000), modificando a resposta à insulina. Também pode suprimir a secreção

de insulina através do sistema nervoso autónomo ou directamente nos seus receptores existentes no pâncreas (Kieffer & Habener 2000).

A adiponectina produzida exclusivamente no tecido adiposo, desempenha um papel fundamental na sensibilização à insulina (Fasshauer & Paschker 2003). As concentrações de adiponectina estão reduzidas nos indivíduos com BPN e relacionam-se inversamente com o ganho de peso (Cianfarani et al. 2004; Jacquet et al. 2006).

3.3 - Programação do eixo HHSR

Os estudos revistos por Fowden et al. (2005) sugerem que a programação fetal do eixo HHSR possa contribuir para a resistência à insulina. O eixo HHSR desenvolve-se na fase final da gestação e é capaz de responder a factores externos. Qualquer factor que limite o suprimento de nutrientes e de oxigénio ao feto, determina uma resposta de stress mediada pelo eixo HHSR e SNS (Phillips et al. 2006; Morrison 2008). De facto, os fetos com RCIU apresentam elevados níveis de cortisol (Economides et al. 1991).

A exposição aos glucocorticóides atrasa o desenvolvimento placentário e fetal, resultando em BPN (Hofmann et al. 2001; Fowden et al. 2006). Por outro lado, os adultos com BPN apresentam maior produção de cortisol, em resposta ao stress (Phillips et al. 2000; Reynolds et al. 2001; Jones et al. 2006). Estes efeitos parecem estabelecer uma relação entre BPN, níveis elevados de corticóides e desenvolvimento de DMT2 (Phillips et al. 2000), pois a exposição fetal a glucocorticóides aumenta a actividade do eixo HHSR (Holmes et al. 2003), cuja programação pode conduzir a alterações endócrinas (Matthews 2002).

A enzima 11β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD-2) placentária que catalisa o cortisol numa forma inactiva, protege o feto dos glucocorticóides maternos, mantendo baixos os níveis de corticóides fetais (Seckl & Meaney 2004). Contudo, a restrição nutricional materna pode resultar num aumento dos glucocorticóides maternos (Lesage et al. 2001) e numa redução da 11β-HSD-2 (Langley-Evans et al. 1996). Vários estudos em modelos animais, revistos por Seckl & Holmes (2007), verificaram que reduções nesta enzima conduzem a maior exposição fetal aos glucocorticóides maternos, resultando em RCIU, BPN e hiperglicemia, evidenciando assim o papel do eixo HHSR na contribuição para a resistência à insulina.

Stimson & Walker (2007) demonstraram a importância da produção de cortisol pela enzima 11β-HSD-1 no fígado e no tecido adiposo. Num modelo de restrição nutricional, com BPN, verificou-se um aumento na actividade desta enzima no tecido

adiposo, com consequentes elevados níveis de cortisol (Tomlinson et al. 2004). A expressão desta enzima parece estar associada a acumulação de gordura intra-abdominal e à resistência à insulina (Kannisto et al. 2004).

A exposição aumentada a glucocorticóides *in utero* predispõe a BPN e à resistência à insulina (Dalziel et al. 2005; Roberts & Dalziel 2006) e a programação do eixo IGF também foi proposta como possível mecanismo envolvido (Gatford et al. 2008). Este eixo, além de ser importante para o crescimento e metabolismo antes e depois do nascimento, é também um importante regulador da homeostasia da glucose, pois o IGF-I pode estimular directamente o seu *uptake* periférico. Assim, baixos níveis deste factor predizem uma reduzida tolerância à glucose (Dunger et al. 2004; Yuen & Dunger 2006). Gartford et al. (2008) demonstraram, num modelo animal, que a exposição aumentada a glucocorticóides durante a gestação reduz os níveis de IGF-I fetal, que conduzem a RCIU e consequentes alterações metabólicas negativas, nomeadamente resistência à insulina.

3.4 - Programação da homeostasia da glucose hepática

O BPN parece predispor a uma maior produção de glucose hepática devido a um aumento da gluconeogénese (Peterside et al. 2003). A restrição nutricional proteica materna determina alterações nos níveis de enzimas importantes envolvidas na glicólise e gluconeogénese, favorecendo este último processo (Desai et al. 1997). Estes estudos, em modelos animais, demonstram que o aumento do *output* de glucose hepática parece contribuir para uma maior resistência à insulina, nos indivíduos com BPN (Ozanne 2001).

4. Papel do BPN e do *catch-up growth* no desenvolvimento da DMT2

4.1 - *Catch-up growth*

Os factores exactos que determinam a transição de BPN para *catch-up growth* pós-natal não são conhecidos. O *catch-up growth* poderá estar relacionado com a programação do apetite (Ong et al. 2002), dado que os mecanismos de saciedade estão reduzidos no período pós-natal (Ounsted & Sleigh 1975), e parece poder ser previsto com base nos níveis de leptina (Ong et al. 1999) e grelina (Gohlke et al. 2005) do cordão umbilical, estando associado a um grande *intake* nutricional aos 4 meses de idade (Ong et al. 2006). Singhal et al. (2003) sugeriram que a menor proporção de

massa magra nestes indivíduos poderá predispor a um rápido ganho de massa gorda. Por outro lado, após o nascimento, a sensibilidade à insulina e o seu número de receptores podem estar paradoxalmente aumentados, o que também poderá contribuir para este rápido ganho de peso (Setia et al. 2006).

No coorte *"Dutch famine"*, os indivíduos com BPN que se tornaram adultos obesos tinham os piores resultados de tolerância à glucose, que agravavam com a idade (Ravelli et al. 1999; de Rooij et al. 2006, 2007). Outros estudos demonstraram que os indivíduos com BPN seguido de *catch-up growth* pós-natal eram os mais pesados e mais resistentes à insulina (Yajnik 2000; Soto et al. 2003; Ong et al. 2004; Levitt et al. 2005). Mericq et al. (2005) consideraram o ganho de peso pós-natal o melhor preditor de desenvolvimento de resistência à insulina.

O *catch-up growth* pós-natal origina um aumento da razão massa gorda/massa magra (Yliharsila et al. 2008) e vários estudos demonstraram que se caracteriza por excesso de massa gorda de predomínio central (Ong et al. 2000; Garnett et al. 2001; Meas et al. 2008), à qual se associa maior resistência à insulina (Ibáñez et al. 2006, 2008; Leunissen et al. 2009). De facto, os estudos epidemiológicos dos últimos quinze anos demonstraram que o BPN seguido de *catch-up* pós-natal pode ser a sequência que conduz a maior adiposidade visceral e resistência à insulina (Druet & Ong 2008), pelos motivos apresentados anteriormente.

Embora seja claro que o *catch-up growth*, característico dos indivíduos com BPN, está associado a um risco aumentado de doenças do adulto, ainda não está esclarecido qual é o período de rápido ganho de peso pós-natal mais importante na determinação deste risco. Alguns estudos apontaram os dois primeiros anos de vida (Ong et al. 2002, 2004), ou mesmo as primeiras semanas (Singhal & Lucas 2004; Stettler et al. 2005). Pelo contrário, outros estudos demonstraram que o maior risco, nomeadamente de resistência à insulina, estava associado a crescimento lento durante os dois primeiros anos de vida e a *catch-up rebound* depois dessa idade (Barker et al. 2005; Eriksson et al. 2003, 2006, 2007; Fall et al. 2008).

Levantam-se questões sobre o impacto da alimentação numa fase inicial da vida na futura saúde destas crianças, dado o importante papel do crescimento pós-natal. O leite materno fornece quantidade calórica suficiente para crescer, mas não superior à necessária, permitindo que o ganho de peso ocorra de forma mais lenta (Arenz et al. 2004), ao contrário do que acontece com o leite de fórmula (Kramer et al. 2004).

Contudo, é necessária mais investigação para saber exactamente que estratégias de intervenção nutricional adoptar (Beltrand & Lévy-Marchal 2008).

Este padrão de crescimento adquire particular importância nos países em desenvolvimento, nos quais se verifica actualmente uma transição sócio-económica. Apesar das taxas de BPN serem ainda muito altas, estes bebés são cada vez mais expostos a uma nutrição próxima da ocidental (Dunger et al. 2007; Stettler 2007), favorecendo o *catch-up growth* e o risco metabólico que daí advém.

4.2 - BPN, estatura e níveis de IGF-I

Apesar da DMT2 poder estar associada a BPN e a EPN (Wei et al. 2003), a RCIU parece ser mais importante na determinação desta doença, pois num estudo de Eriksson et al. (2003) 2/3 dos diabéticos tinham BPN. O risco de DMT2 também parece estar associado a baixa estatura (Brown et al. 1991) e a baixos níveis de IGF-I (Sandhu et al. 2002).

Uma redução na secreção de insulina está relacionada com BPN e com reduzidos valores de estatura e de IGF-I, mas não com o *catch-up growth* pós-natal (Ong et al. 2004; Iniguez et al. 2006), indicando que a massa e a função da célula β são programadas *in utero*. A determinação da estatura é regulada, no período pós-natal, pelos níveis de insulina e IGF-I (Low et al. 2001; Ong et al. 2006), sendo por isso preditora da secreção de insulina. Os mecanismos envolvidos na relação entre os níveis de IGF-I e a secreção de insulina não são conhecidos. Ong et al. (2004) propuseram duas possíveis explicações: a RCIU pode determinar redução da função da célula β e da secreção de insulina (Simmons et al. 2001; Jensen et al. 2002) e consequentemente níveis reduzidos de IGF-I e baixa estatura; por outro lado, a menor actividade do IGF-I pode regular directamente a massa de células β, reduzindo-a e assim diminuir a secreção de insulina em resposta à glucose, tal como demonstram os estudos *knock-out* do receptor do IGF-I nas células β (van Haeften & Twickler 2004; Ueki et al. 2006).

4.3 - BPN *versus catch-up growth*

A DMT2 é uma doença multi-orgânica que parece resultar da programação fetal da célula β pancreática, músculo, tecido adiposo, fígado e eixo HHSR (Vaag et al. 2006). Embora a ordem cronológica dos acontecimentos não esteja completamente esclarecida, ao nascimento parece haver uma redução da função das células β (determinada *in utero* pela programação do pâncreas endócrino), acompanhada de uma

sensibilidade normal ou até aumentada à insulina. Na idade adulta, desenvolve-se resistência periférica à insulina, resultante de mecanismos de programação *in utero* e do importante padrão de *catch-up* pós-natal. A DMT2 só se desenvolve quando o pâncreas não produz insulina na quantidade suficiente em resposta à hiperglicemia resultante da resistência periférica à insulina (Kahn 2001; Prenkti & Nolan 2006). Este mecanismo compensatório parece envolver a expansão da massa de células β e aumento da função destas células, contudo a RCIU pode conduzir a um incorrecto desenvolvimento do pâncreas endócrino, resultando numa população de células que não serão capazes de enfrentar as necessidades metabólicas (Remacle et al. 2007). Por outro lado, a hiperglicemia crónica estimula a produção de ROS, que exercem toxicidade sobre as células β (Kaneto et al. 2007; Robertson & Harmon 2007).

O BPN relaciona-se mais com a secreção de insulina do que com a sensibilidade, enquanto o *catch-up growth* pós-natal é essencialmente um factor de risco para a obesidade visceral e desenvolvimento de resistência à insulina (Ong et al. 2004). Dunger et al. (2007) defendem que o BPN, ganho em estatura e níveis de IGF-I são os marcadores mais importantes da massa de células β e, consequentemente, da capacidade de manutenção da secreção de insulina em resposta à maior resistência periférica a esta hormona. Assim, estes são considerados os marcadores mais importantes do risco de diabetes. Encontrar marcadores placentários fiáveis do risco de DMT2 poderá ser útil no futuro, pois permitirá uma actuação preventiva muito precoce (Fernandez-Twin & Ozanne 2006). Por exemplo, baixos níveis do receptor de IGF-I placentário parecem estar associados a RCIU (Laviola et al. 2005).

Recentemente, Wells (2009) reforçou a importância dos conceitos *Metabolic Capacity* e *Metabolic Load*. O BPN determina uma reduzida capacidade metabólica (massa de células β reduzida), enquanto o *catch-up* pós-natal determina um excesso de carga metabólica (resistência à insulina). O autor defende que o risco de doença será tanto maior quanto maior for a disparidade entre os dois e que a saúde do adulto pode ser optimizada, minimizando o desenvolvimento de reduzida capacidade metabólica (BPN) e de excesso de carga metabólica (*catch-up* pós-natal).

5. Peso ao nascer e DMT2: genética *versus* ambiente

A associação entre BPN e risco aumentado de DMT2 poderia teoricamente ser explicada por um reduzido crescimento fetal determinado geneticamente, tal como

defendem Hattersley & Took (1999), na “Fetal Insulin Hypothesis”. Isto é, o genótipo responsável pela DMT2 pode, só por si, determinar RCIU e BPN (Simmons 2009). Por exemplo, mutações no gene da glucocinase, especialmente expressa nas células β pancreáticas, conduzem a reduzida secreção de insulina e a menor desenvolvimento placentário e fetal, resultando em BPN e posterior desenvolvimento de DMT2 (Terauchi et al. 2000; Hattersley et al. 2006; Shields et al. 2008).

O TCF7L2 é o gene mais importante na susceptibilidade à DMT2 (Weedon 2007). É um factor de transcrição que faz parte da via de sinalização WNT (Smith 2007), importante para o correcto desenvolvimento embrionário do pâncreas (Papadopoulou & Edlund 2005). Este genótipo parece reduzir a secreção de insulina e, assim, aumentar o risco de DMT2 (Damcott et al. 2006; Saxena et al. 2006). Tong et al. (2009) demonstraram que quatro polimorfismos do gene TCF7L2 estão associados ao risco de DMT2: rs7903146, rs7901695, rs12255372, rs11196205. Contudo, o polimorfismo rs7903146 parece evidenciar a associação mais forte (Helgason et al. 2007). O TCF7L2 foi o primeiro gene da DMT2 a ser repetidamente associado a alterações do peso ao nascer, pois cada cópia materna do alelo T (rs 7903146) aumenta o peso dos descendentes em 30g. Foi ainda sugerido que o mecanismo mais provável fosse a redução da secreção de insulina materna, resultando em hiperglicemia e aumento do crescimento fetal (Freathy et al. 2007).

Os factores ambientais também parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de BPN e DMT2 na idade adulta, tal como evidenciam os estudos em gémeos monozigóticos (Poulsen & Vaag 2006). Porém, estudos recentes sugerem que a maior susceptibilidade para DMT2 pode resultar de uma interacção entre genótipo e ambiente fetal desfavorável, pois foram identificados genes que aumentam essa susceptibilidade, mas apenas nos indivíduos com BPN.

A susceptibilidade dos indivíduos com BPN para desenvolver resistência à insulina pode ser modulada por polimorfismos do gene PPARy2, envolvido na regulação do metabolismo da glucose e dos lípidos (Debril et al. 2001; Stumvoll & Harind 2002). A variante Pro12Pro está associada a menor sensibilidade à insulina e maior risco de DMT2, em comparação com a variante Pro12Ala, mas apenas nos indivíduos com BPN (Eriksson et al. 2002, 2007). Assim, os efeitos do genótipo PPARy2 na determinação do risco de DMT2 dependem do peso ao nascer.

O gene PC-1, envolvido nas vias de sinalização da insulina, parece elevar o risco de DMT2 (Gu et al. 2000). A variante 121Q tem maior acção inibitória sobre o receptor

da insulina do que a variante 121K, estando associada a maior resistência à insulina, mas apenas na presença de BPN (Kubaszek et al. 2004).

Recentemente foram identificados mais dois alelos (CDKAL1 e HHEX-IDE) que parecem predispor à diabetes reduzindo a secreção de insulina, apenas nos indivíduos com BPN (Freathy et al. 2009).

A interacção entre genótipo e peso ao nascer (determinado pelo ambiente intra-uterino) parece ser importante para o risco futuro de doença. Esta interacção pode ajudar a planear terapêuticas individuais, bem como dieta e actividade física, tendo em conta a variabilidade individual não só no que diz respeito à genética, como também no que se refere ao padrão de crescimento precoce. Esta evidência tem sido atribuída ao fenómeno "plasticidade desenvolvimental", que consiste na possibilidade de um só genótipo originar diferentes fenótipos, dependendo das condições ambientais durante o desenvolvimento (Eriksson et al. 2007).

6. Mecanismos celulares e moleculares

Recentemente surgiram duas potenciais explicações, não mutuamente exclusivas, para os fenótipos observados nos modelos de RCIU: mecanismos celulares e mecanismos moleculares (Jones & Ozanne 2009).

6.1 - Mecanismos celulares: programação mitocondrial e hipótese do stress oxidativo

Um desequilíbrio no estado redox é conhecido por stress oxidativo e tem sido implicado na etiologia da DMT2 (Willcox et al. 2004). O stress oxidativo associado ao crescimento fetal adverso (restrição ou excesso) poderá explicar o elevado risco de desenvolver doenças do adulto (Luo et al. 2006; Davidge et al. 2008), não sendo conhecida evidência epidemiológica contra esta hipótese.

A programação adversa ocorre mais frequentemente nos indivíduos com BPN, pois estão mais associados a agressões oxidativas. Estudos em humanos demonstraram que a RCIU pode conduzir a maior produção de ROS no feto, em consequência de um ambiente intra-uterino adverso (restrição nutricional e baixos níveis de oxigénio) (Bowen et al. 2001; Wang & Walsh 2001; Karowicz-Bilinska et al. 2002; Stoffers et al. 2003).

O stress oxidativo pode actuar directamente através da modulação da expressão genética ou indirectamente através dos efeitos adversos da oxidação das moléculas. A

susceptibilidade dos sistemas biológicos às agressões oxidativas depende do seu estado de maturação na altura da agressão. Os períodos pré-natal e pós-natal correspondem à janela temporal crítica da programação adversa provocada pelo stress oxidativo (Luo et al. 2006).

Uma importante consequência da RCIU é uma alteração no estado redox dos tecidos fetais susceptíveis, conduzindo ao stress oxidativo. Este provoca uma redução da actividade dos complexos da cadeia transportadora de electrões, resultando numa quebra da produção energética mitocondrial (Simmons et al. 2005, 2009). O dano oxidativo causado pelas ROS não está limitado à mitocôndria, pois proteínas, lípidos e ácidos nucleicos da célula também podem ser danificados.

A reprogramação da função mitocondrial talvez seja uma forma de adaptação que permite ao feto sobreviver num ambiente de energia limitada (Selak et al. 2003; Simmons et al. 2005, 2009). Todavia, as alterações na função mitocondrial podem ter efeitos deletérios, especialmente nas células que requerem grande quantidade de energia, tal como as células β (Simmons 2009), pois dependem da normal produção de ATP para a secreção de insulina (Ortsater et al. 2002) e para a sua proliferação (Noda et al. 2002).

A disfunção mitocondrial também pode conduzir a uma maior produção de ROS que, por sua vez, causa stress oxidativo se os mecanismos de defesa da célula estão oprimidos (Simmons 2009). As células β são especialmente vulneráveis às ROS, dado que a expressão de enzimas antioxidantes é muito menor (Tiedge et al. 1997) e as necessidades energéticas são elevadas. Elevados níveis de ROS reduzem a secreção de insulina (Sakai et al. 2003), diminuem a proliferação da célula β (Noda et al. 2002) e a expressão de genes vitais para o seu correcto funcionamento (Kaneto et al. 2002), e induzem a apoptose celular (Donath et al. 1999; Silva et al. 2000). Uma redução na secreção de ATP, por disfunção mitocondrial, também conduz à redução da actividade do GLUT4 (Selak et al. 2003), que contribui para a resistência à insulina, bem como ao aumento da produção hepática de glucose (Vuguin et al. 2004).

As ROS modificam a estrutura e a função das proteínas celulares e regulam a expressão genética (Barford 2004). O mtDNA é mais vulnerável ao dano provocado pelas ROS do que o nDNA, consistindo numa via adicional de programação do risco de DMT2 a acrescentar aos danos subtis que vão ocorrendo com a idade (Luo et al. 2006), pois alterações no mtDNA estão associadas ao desenvolvimento de DMT2 (Lee et al. 2005). De facto, descendentes animais de modelos de restrição proteica, sujeitos a um

maior stress oxidativo, apresentam redução do mtDNA do fígado, pâncreas e músculo devido a uma menor expressão dos genes mitocondriais (Park et al. 2004). As mutações pontuais no mtDNA vão-se acumulando com a idade e estão associadas à redução do conteúdo de mtDNA e à diminuição da expressão dos genes mitocondriais codificados pelo nDNA (*mitochondria-encoded genes*) nas ilhotas resultantes de RCIU (Simmons et al. 2005, 2009), pois são importantes para a replicação do mtDNA (Lee et al. 2005).

Simmons et al. (2005, 2009) concluíram que a produção de ROS e o stress oxidativo aumentam gradualmente na RCIU e conduzem a progressiva disfunção mitocondrial da célula β, com consequente redução na produção de ATP e por conseguinte na secreção de insulina. A disfunção mitocondrial, por sua vez, conduz a maior produção de ROS, que contribui para a disfunção da célula β e danifica o mtDNA. Este ciclo de deterioração progressiva da função mitocondrial conduz ao declínio correspondente da função das células β, que culmina do desenvolvimento de diabetes.

A eficácia da suplementação de antioxidantes durante a gestação para a prevenção de stress oxidativo na pré-eclampsia é alvo de investigação (Raijmakers et al. 2004), sendo necessários estudos futuros de *follow-up* da respectiva descendência para testar a hipótese do stress oxidativo (Fernandez-Twinn et al. 2006; Luo et al. 2006).

6.2 - Mecanismos moleculares: regulação epigenética

A epigenética consiste no estudo das alterações na expressão genética, que não são causadas por modificações na sequência do DNA. Para além de determinar a expressão genética constitutiva, tem o potencial de alterá-la em resposta a estímulos externos. A sua regulação requer mecanismos moleculares que codificam informação para além da sequência de base do DNA e que se podem propagar ao longo da divisão celular. A influência ambiental durante o período de desenvolvimento pode afectar o estabelecimento/maturação dos mecanismos epigenéticos, causando alterações persistentes na expressão genética (Waterland & Michels 2007).

A epigenética tem tido um maior enfoque nas origens fetais de doenças do adulto. Um ambiente intra-uterino adverso tem um impacto importante no desenvolvimento fetal, através da alteração da expressão genética nas células pluripotenciais e nas células bem diferenciadas, tal como as células β. A exposição durante a gestação a certos químicos como o BPA (*bisphenol A*), existente em compostos dentários e embalagens de alimentos, pode provocar alterações epigenéticas,

nomeadamente metilação do DNA (Dolinoy et al. 2007). Aagaard-Tillery et al. (2008) verificaram que uma dieta materna hipercalórica é capaz de provocar alterações epigenéticas na estrutura da cromatina, via modificações na acetilação das histonas H3. Waterland & Michells (2007) demonstraram que uma dieta pobre em grupos metil pode conduzir à perda do *imprinting* do gene IGF-II de origem paterna, que determina o crescimento do embrião (Reik & Walter 2001). Já outros estudos haviam confirmado a relação entre um ambiente intra-uterino adverso e alterações na programação epigenética, que pode contribuir para o desenvolvimento de fenótipos anormais (MacLennan et al. 2004; Fu et al. 2006; Ke et al. 2006; Lyllicrop et al. 2007). Em humanos, estas alterações parecem poder ser transmitidas de geração em geração (McLean et al. 2006; Pembrey et al. 2006). A grande amplitude de efeitos na descendência depende da diferenciação, proliferação e/ou maturidade funcional das células, no momento do distúrbio, como, por exemplo, défice no suprimento alimentar materno (Simmons 2009).

A epigenética envolve três classes de mecanismos moleculares: metilação de DNA, modificações nas histonas e proteínas de ligação ao DNA.

A segunda classe referida envolve alterações na cauda das histonas. As modificações mais comuns são acetilação e metilação dos resíduos de lisina no aminoácido terminal das histonas H3 e H4 (Peterson & Laniel 2004). O aumento da acetilação induz a activação da transcrição, enquanto a diminuição reprime a transcrição. Contudo, a metilação das histonas pode estar associada quer à repressão, quer à activação da transcrição (Bannister & Kousarides 2005; Simmons 2009).

O mecanismo epigenético mais estudado é a metilação do DNA, na qual uma citosina é modificada por uma DNMT na posição C5. Cerca de 70% dos dinucleótidos CpG (citosina-guanina) do DNA humano estão metilados, enquanto a maioria dos não metilados constituem ilhas CpG. Estas ilhas estão localizadas próximas das sequências codificantes, funcionando como promotores (Simmons 2009). A metilação do DNA está geralmente associada ao silenciamento génico e contribui para a inactivação do cromossoma X, *imprinting* genómico e regulação da transcrição de genes específicos de tecidos durante a diferenciação celular (Schubeler et al. 2000).

A metilação de uma ilha CpG no promotor é o mecanismo chave para silenciar a expressão genética. A maioria das ilhas CpG permanece não metilada nas células normais. Contudo, na presença de um aumento do stress oxidativo (Hitchler & Domann 2007; Franco et al. 2008), estas ilhas podem tornar-se metiladas *de novo*. Este processo

é particularmente importante na DMT2, uma vez que o stress oxidativo parece desempenhar um papel importante na deterioração da célula β. Esta metilação aberrante é acompanhada de alterações nas histonas e na estrutura da cromatina, de tal forma que o promotor adquire uma conformação incompatível com a transcrição genética. Não é conhecido o motivo pelo qual estas ilhas são particularmente susceptíveis à metilação aberrante. Feltus et al. (2003) sugeriram a existência de uma *"sequence signature"* associada à metilação aberrante. Estes autores revelaram que o Pdx-1 é um dos 15 genes CpG (de um total de 1749 genes com ilhas CpG estudados) que é susceptível a metilação exagerada, devido a uma grande expressão da DNAMT1.

A hipermetilação de genes específicos também tem sido observada em tecidos de indivíduos idosos (So et al. 2006). Uma vez que a prevalência da DMT2 aumenta com a idade, os erros de metilação do DNA, que também se acumulam com a idade, poderão explicar este fenómeno, provavelmente através da indução de stress oxidativo. As ROS, por sua vez, podem provocar alterações na metilação do DNA, afectando a expressão de múltiplos genes (Cerda & Weitzman 1997). As histonas são também muito susceptíveis ao stress oxidativo, devido à abundância de resíduos de lisina (Drake et al. 2004).

6.2.1 - Remodelação da cromatina nas células β pancreáticas

Estudos realizados em animais com RCIU demonstraram que ocorrem modificações epigenéticas em genes importantes que regulam o desenvolvimento das células β, nomeadamente o Pdx-1 (Park et al. 2008). Este contém um factor de transcrição importante para o desenvolvimento precoce do pâncreas endócrino e exócrino e posterior diferenciação e função da célula β (Kaneto et al. 2008). Nos indivíduos com RCIU verifica-se redução da expressão do Pdx-1, que diminui progressivamente depois do nascimento. Os estudos de Simmons (2009) demonstram que a acetilação das histonas H3 e H4, no promotor proximal do Pdx-1, bem como histonas H3 trimetiladas na lisina 4 (H3K4) são marcas essenciais para a transcrição deste gene, pois permitem manter a cromatina aberta. A perda destas marcas resulta no silenciamento do Pdx-1.

A primeira marca epigenética que é modificada nas células β destes animais com RCIU é a acetilação histónica. Ilhotas pancreáticas isoladas mostram redução significativa na acetilação das histonas H3 e H4 no promotor proximal do Pdx-1, por acção dos co-repressores HDAC1 e mSin3A (Simmons 2009). Estas alterações estão

associadas à perda de ligação do factor USF-1 ao promotor proximal do Pdx-1, que é um activador importante da sua transcrição, estando portanto diminuída (Qian et al. 1999). Após o nascimento, a acetilação das histonas diminui progressivamente, seguida de uma marcada redução da trimetilação H3K4 (facilitada pela ligação das desacetilases HDAC1 e mSin3A) e um significativo aumento da dimetilação H3K9. As modificações nas histonas surgem paralelamente ao aumento da metilação do DNA e progressiva diminuição da expressão do Pdx-1, à medida que a homeostasia da glucose vai detiorando e o stress oxidativo vai aumentando (Simmons 2009).

O mecanismo responsável pela metilação do DNA nas ilhotas pancreáticas parece envolver a metilação H3K9. Foi demonstrado que esta precede a metilação do DNA (Bachman et al. 2003) e foi sugerido que as DNMT´s actuam apenas na cromatina que está metilada na lisina 9 da histona H3 (H3K9) (Kouzarides 2002). As metiltransferases histónicas ligam-se às DNMT3A e DNMT3B, iniciando a metilação do DNA (Bachman et al. 2003).

Na fase neonatal, este processo epigenético é reversível e pode constituir uma importante janela para procedimentos terapêuticos. Contudo, à medida que a dimetilação H3K9 se vai acumulando, a DNMT3 é recrutada para o promotor e inicia metilação do DNA *de novo,* com consequente silenciamento do Pdx-1, que resultará em diabetes (Simmons 2009).

A disrupção do Pdx1 em ratinhos resulta em agenesia pancreática e mutações homozigóticas no Pdx1 humano conduzem a um fenótipo semelhante (Bernardo et al. 2008). Reduções ligeiras nos níveis de proteínas Pdx1 permitem o desenvolvimento da massa normal de células β, mas resultam no comprometimento da secreção de insulina em resposta à glucose (Bernardo et al. 2008). Estes resultados indicam que o Pdx1 desempenha um papel importante na função das células β, distinto do seu papel no desenvolvimento. Esta pode ser a razão pela qual os indivíduos com mutações heterozigóticas no Pdx1 podem exibir formas de DMT2 de início precoce, mas também tardio (Bernardo et al. 2008).

6.2.2 - Remodelação da cromatina no músculo esquelético

A redução no transporte da glucose no músculo esuqelético parece ser fundamental para o desenvolvimento de resistência à insulina, na descendência com RCIU (Ozanne et al. 2005; Thamotharan et al. 2005), sendo o GLUT4 o transportador de glucose que mais resposta dá à insulina (Karnieli & Armoni 2008). Foi recentemente

demonstrado (Raychaudhuri et al. 2008) que a RCIU aumenta a ligação do inibidor *MEF2D* e reduz a ligação do activador *MEF2A* e do co-activador *MYOD* ao promotor do GLUT4, no músculo esquelético. Os autores verificaram que a DNMT1 (na fase pós-natal) e a DNMT3a/b (na idade adulta) são recrutadas para se ligarem ao gene do GLUT4. As modificações observadas nas histonas consistiram em desacetilação da H3K14, mediada pela desacetilase HDAC1 e pela associação de enzimas HDAC4. Segue-se a dimetilação da H3K9, que inactiva parcialmente a transcrição do gene GLUT4 na fase pós-natal e idade adulta destes indivíduos com RCIU. Até à data, não tem sido demonstrado que estas alterações histónicas são directamente responsáveis pela alteração da expressão do GLUT4. Contudo, os estudos mostram que as modificações histónicas podem ser propagadas (Simmons 2009).

III – CONCLUSÃO

Estudos epidemiológicos demonstram uma associação entre BPN e risco aumentado de desenvolver doenças da idade adulta, nomeadamente DMT2. Porém, nem todos os indivíduos com BPN têm o mesmo risco de desenvolver doença. O fenótipo BPN e consequente *catch-up growth* pós-natal parece estar associado ao maior risco de complicações metabólicas a longo prazo.

Embora a ordem cronológica dos acontecimentos não esteja esclarecida, parece claro que o pâncreas endócrino e os tecidos sensíveis à insulina contribuem para a programação fetal da DMT2. Esta desenvolve-se quando o pâncreas (programado *in utero*) não é capaz de produzir insulina compensatória suficiente, em resposta à hiperglicemia resultante da resistência periférica à insulina (programada *in utero* e no *catch-up* pós-natal). BPN, estatura e níveis de IGF-I parecem ser os marcadores mais importantes da capacidade de manutenção da secreção de insulina e, consequentemente, do risco de diabetes. Encontrar marcadores placentários fiáveis do risco de DMT2 poderá ser útil no futuro, pois permitirá uma actuação preventiva muito precoce.

A grande importância desta temática é a oportunidade da prevenção primária da DMT2; para tal é fundamental conhecer os potenciais factores modificáveis, sendo extensa a investigação desenvolvida nesta área. Actualmente a atenção está voltada para a disfunção mitocondrial/stress oxidativo e regulação epigenética como potenciais mecanismos envolvidos, na tentativa de encontrar possíveis alvos de actuação. A eficácia da suplementação de antioxidantes durante a gestação para a prevenção de stress oxidativo é alvo de investigação, sendo necessários estudos futuros de *follow-up* da respectiva descendência para testar esta hipótese. Num futuro próximo, é possível que as modificações epigenéticas possam ser utilizadas como biomarcadores de doença e como alvos terapêuticos.

Apesar de não existirem formas concretas de actuação na prevenção primária, muitas são as pistas lançadas com os avanços no conhecimento verificados nos últimos anos. A prevenção das possíveis causas de RCIU é fundamental para evitar o BPN. Dado o importante papel do *catch-up growth* pós-natal, são necessários mais estudos para concluir sobre a importância de estratégias de intervenção nutricional nos primeiros anos de vida. Um bebé grande não é necessariamente um bebé saudável, pois o excesso nutricional pós-natal, após RCIU, pode tornar-se prejudicial.

A evidência apresentada permite concluir que investir no planeamento familiar e na vigilância da gestação promove não só um bom desenvolvimento fetal e o nascimento de um bebé saudável, como também uma futura vida adulta saudável. Embora, actualmente, pouco possa ser feito na prevenção primária, é fundamental que o BPN seja encarado como um importante factor de risco cardiovascular e cabe ao clínico a responsabilidade de actuar na prevenção secundária, tendo consciência que um adulto aparentemente saudável, com BPN, pode ter um risco aumentado de doença.

IV – BIBLIOGRAFIA

Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, et al. (2008). Developmental origins of disease and determinants of chromatine structure: maternal diet modifies the primate epigenome. J Mol Endocrinol 41:91-102.

Adair LS, Cole TJ (2002). Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. Hypertension 41:451-456.

Andersen AM, Osler M (2004). Birth dimensions, parental mortality, and mortality in early adult age: a cohort study of Danish men born in 1953. Int J Epidemiol 33(1):92-99.

Antoniades L, MacGregor AJ, Andrew T, et al. (2003). Association of birthweight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. Rheumatology 42:791-796.

Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R (2004). Breast-feeding and childhood obesity - a systematic review. Int J Obes Relat Metab Disord 28(10):1247-1256.

Armitage JA, Khran IY, Taylor PD, et al. (2004). Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutricional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? P Physiol 561(Pt2):355-377.

Armoni M, Harel C, Karnieli E (2005). GLUT4 goes abnormal: regulation of the insulin-responsive GLUT4 trasporter in abnormal metabolic states. Curr Med Chem Immunol Endocr Metab Agents 5:207-218.

Bachman KE, Park BH, Rhee I, et al. (2003). Histone modifications and silencing prior to DNA methylation of a tumor suppressor gene. Cancer Cell 3:89-95.

Bannister AJ, Kousarides T (2005). Reversing histone methylation. Nature 436:1103-1106.

Barford D (2004). The role of cystein residues as redox-sensitive regulatory switches. Curr Opin Struct Biol 14:679-686.

Barker DJ (2006). Birth weight and Hypertension. Hypertension 48(3):357-358.

Barker DJ (2003). Developmental origins of raised serum cholesterol. Int J Epidemiol 32(5):876-877.

Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome x): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 36(1):62-67.

Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, et al. (2005). Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. N Eng J Med 353(17):1802-1809.

Barker DJ, Osmond C, Law CM (1989). The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. J Epidemiol Community Health 43(3):237-240.

Barker DJP (2004). The developmental origins of adult disease. J Am Coll Nutr 23:588S-595S.

Barker DJP, Eriksson JG, Forsen TJ, et al. (2002). Fetal origins of adult disease: strenght of effects and biological basis. Int J Epidemiol 31:1235-1239.

Barker DJP, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG (2009). Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. Ann Hum Biol 36(5):445-458.

Barrenãs ML, Bratthall A, Dallgren J, et al. (2003). The thrifty phenotype hypothesis and hearing problems. BMJ 327(7425):1199-1200.

Baschatt AA, Harman CR (2001). The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 18:571-577.

Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, et al. (1999). Insulin resistance syndrome in 8-year.old Indian Children: small at birth, big at 8 years, or both? Diabetes 48(12):2422-2429.

Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E (2003). Glucose and lipid metabolism is small for gestational age infants at 48 hours of age. Pediatrics 111:804-809.

Beltrand J, Lévy-Marchal C (2008). Pathophysiology of insulin resistance in subjects born small for gestational age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 22(3):503-515.

Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, et al. (2007). Genetic and Shared Environmental Factors Do Not Confound the Association Between Birth Weight and Hipertension. Hypertension 115:2931-2938.

Beringue F, Blondeau B, Castellotti MC, et al. (2005). Endocrine pancreas development in growth-retarded fetuses. Diabetes 51:385-391.

Bernardo AS, Hay CW, Docherty K (2008). Pancreatic transcription factors and their role in the birth, life and survival of the pancreatic beta cell. Mol Cell Endocrinol 294:1-9.

Bertin E, Gangnerau MN, Bellon G, et al. (2002). Development of beta-cell mass in fetuses of rats deprived of protein and/or energy in last trimester of pregnancy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 283:R623-630.

Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, et al. (2004). Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. N Engl J Med 350:865-875.

Bjorn EV, Lorentz MI, Torbjorn L, Stein H, Bjarne MI (2008). Low Birth Weight Increases Risk for End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nephrol 19: 151-157.

Blondeau B, Lesage J, Czernichow P, et al. (2001). Glucocorticoids impair fetal beta-cell development in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 281(3):E592-599.

Bo S, Cavallo-Perin P, Scaglione L, Cicconet G, Pagano G (2000). Low birthweight and metabolic abnormalities in twins with increased susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine 17:365-370.

Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics 115:290-296.

Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, et al. (2001). Oxidative stress in pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 80:719-725.

Brown DC, Byrne CD, Clark PM, et al. (1991). Height and glucose tolerance in adults subjects. Diabetologia 35:698-699.

Burrage D, Braddick L, Noakes D, et al. (2005). Fetal cardiovascular responses to acute hypoglycaemia are modified by early gestation nutrient restriction in sheep. J Soc Gynecol Investig 12:113A.

Cerda S, Weitzman SA (1997). Influence of oxygen radical injury on DNA methylation. Mut Res 386:141-152.

Cettour-Rose P, Samec S, Russel AP, et al. (2005). Redistribution of glucose from skeletal muscle to adipose tissue during catch-up fat: a link between catch-up growth and later metabolic syndrome. Diabetes 54:751-756.

Cianfarani S, Germani D, Branca F (1999). Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. Arch Dis Child Fetal Neonatal 81:F71-73.

Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, et al. (2004). Adiponectin levels are reduced in children born small for gestacional age and are inversely related to postnatal catch-up growth. J Clin Endocrinol Metab 89:1346-1351.

Clausen JO, Borch-Jonhsen K, Pederson O (1997). Relation between birth weight and the insulin sensitivity index in population sample of 331 young, healthy Caucasions. Am J Epidemiol 146:23-31.

Costello PM, Rowlerson A, Astaman NA, et al. (2008). Peri-implantation and late gestation maternal undernutrition differentially affect fetal sheep skeletal muscle development. J Physiol 2371-2379.

Crescenzo R, Samec S, Antic V, et al. (2003). A role for supressed thermogenesis favoring catch-up fat in pathophysiology of catch-up growth. Diabetes 52:1090-1097.

Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. (2005). Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 365:1856-1862.

Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, et al. (2006). Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. Diabetes 55:2654-2659.

Darendeliler F, Bas F, Bundak R, et al. (2008). Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages. Clin Endocrinol 68: 773-779.

Davidge ST, Morton JS, Rueda-Clausen CF (2008). Oxygen and Perinatal Origins of Adulthood Diseases - Is Oxidative Stress the Unifying Element? Hypertension 52:808-810.

De Blasio MJ, Gatford KL, Robinson JS, Owens JA (2007). Placental restriction of fetal growth reduces size at birth and alters postnatal growth, feeding activity, and adiposity in the young lamb. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292:R875-R886.

de Rooij SR, Painter RC, Holleman F, et al. (2007). The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. Am J Clin Nutr 86:1219-1224.

de Rooij SR, Painter RC, Roseboom TJ, et al. (2006). Glucose tolerance at age 58 and decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. Diabetologia 49:637-643.

de Vries A, Holmes MC, Heijnis A, et al. (2007). Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. J Clin Invest 117(4):1058-1067.

Debril MB, Renaud JP, Fajas L, et al. (2001). The pleiotropic functions of peroxisome proliferator-activated receptor g. J Mol Med 79:30-47.

Dennison EM, Sydall HE, Sayer AA, et al. (2005). Birth weight and weight at 1 year are independent determinants of bone mass in the seventh decade: the Hertfordshire cohort study. Pediatr Res 75(4):582-586.

Desai M, Byrne CD, Zhang J, et al. (1997). Programming of hepatic insulin-sensitive enzymes in offspring of rat dams fed a protein-restricted diet. Am J Physiol 272:G1083-G1090.

Dolinoy DC, Huang S, Jirtle RL (2007). Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypometilation in early development. PNAS 104(32):13056-13061.

Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, et al. (1999). Hyperglycemia-induced beta-cell apoptosis in pancreatic islets of Psammomys obesus during development of diabetes. Diabetes 48:738-744.

Drake J, Petroze R, Castegna A, et al. (2004). 4-Hydroxynonenal oxidatively modifies histones: implications for Alzheimer´s disease. Neurosci Lett 356:155-158.

Druet C, Ong KK (2008). Early childhood predictors of adult body composition. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 22:489-502.

Dubiel M, Breborowicz GH, Gudmundsson S (2003). Evaluation of fetal redistribution in pregnancies with absent or reversed diastolic flow in the umbilical artery. Early Hum Dev 71(2):149-156.

Dullo AG (2006). Regulation of fat storage via supressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. Horm Res 65(Suppl3):90-97.

Dunger DB, Salgin B, Ong KK (2007). Early nutrition and later health. Early developmental pathways of obesity and diabetes risk. Proc Nutr Soc 66:451-457.

Dunger D, Yuen K, Ong K (2004). Insulin-like growth factor I and impaired glucose tolerance. Horm Res 62(Suppl1):101-107.

Economides DL, Nicolaides KH, Campbell S (1991). Metabolic and Endocrin findings in apropriate and small for gestational age fetuses. J Perinat Med 19:97-105.

Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, et al. (2000). Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. Hypertension 36:790-794.

Eriksson JG (2007). Gene Polymorphisms, Size at Birth, and the Development of Hipertension and Type 2 Diabetes. J Nutr 137: 1063-1065.

Eriksson JG, Forsen T, Kajantie E, et al. (2007). Childhood growth and hypertension in later life. Hypertension 49:1415-1421.

Eriksson JG, Forsen T, Osmond C, et al. (2003). Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. Diabetes Care 26:3006-3010.

Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, et al. (2003). Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. Diabetologia 46:190-194.

Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, et al. (2001). Early growth and coronary disease in later life: longitudinal study. BMJ 322:949-953.

Eriksson JG, Lindi VM, Uusitupa M, et al. (2002). The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. Diabetes 517:2321-2324.

Eriksson JG, Osmond C, Kajantie E, Forsen TJ, Barker DJ (2006). Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. Diabetologia 49:2853-2858.

Eriksson JG, Yliharsila H, Forsen T, et al. (2004). Exercise protects against glucose intolerance in individuals with a small body size at birth. Prev Med 39(1):164-167.

Fall CH, Sachdev HS, Lakshmy R, et al. (2008). Adult metabolic syndrome and impaired glucose tolerance are associated with different patterns of BMI gain during infancy. Diabetes Care 31(12):2349-2356.

Fasshauer M, Paschke R (2003). Regulation of adipocypokines and insulin resistance. Diabetologia 46(12):1594-1603.

Feltus FA, Lee EK, Costello JF, et al. (2003). Predicting aberrant CpG island methylation. Proc Nat Acad Sci USA 100:12253-12258.

Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE (2006). Mechanisms by wich poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and metabolic syndrome. Physiology & Behavior 88:234-243.

Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, et al. (2000). Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. Am J Physiol Endocrinol Metab 278:E700-706.

Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, et al. (1997). Mother´s weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow-up study. BMJ 315(7112):837-840.

Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, et al. (2000). The fetal and chilhood growth of persons who develop type 2 diabetes. Ann Intern Med 133:176-182.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ (2005). Endocrin and metabolic programming during intrauterine development. Early Hum Dev 81:723-734.

Fowden AL, Ward JW, Wooding FP, et al. (2006). Programming placental nutrient transport capacity. J Physiol 572(Pt1):5-15.

Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, et al. (2008). Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. Cancer Lett 266:6-11.

Freathy RM, Bennet AJ, Ring SM, Shields B, et al. (2009). Type 2 diabetes risk alleles are associated with reduced size at birth. Diabetes 58(6):1428-1433.

Freathy RM, Weedon MN, Bennett A, et al. (2007). Type 2 diabetes TCF7L2 risk genotypes alter birth weight: a study of 24053 individuals. Am J Hum Genet 80:1150-1161.

Fu Q, McKnight RA, Yu X, et al. (2006). Growth retardation alters the epigenetic characterístics of hepatic dual specificity phosphatase 5. FASEB J 20:2127-2129.

Gale CR, Martyn CN (2004). Birth weight and later risk of depression in a national birthcohort. Br J Psychiatry 184:28-33.

Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, et al. (2001). Intrauterine programming of adult body composition. J Clin Endocrinol Metab 86:267-272.

Gardner DS, Bell RC, Symonds ME (2007). Fetal Mechanisms That Lead to Later Hypertension. Curr Drug Targets 8:894-905.

Garnett SP, Cowel CT, Baur LA, et al. (2001). Adbominal fat and birth size in healthy prepubertal children. Int J Obes Relat Metab Disord 25:1667-1673.

Gatford KL, Owens JA, Li S, et al. (2008). Repeated betamethasone treatment of pregnant sheep programs persistent reductions in circulating IGF-I and IGF-binding proteins in progeny. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E170-E178.

Gluckman PD, Hanson MA (2006). The consequences of being born small - an adaptative perpective. Horm Res 65 Suppl 3:5-14.

Gluckman PD, Harding EJ (1997). Fetal growth retardation: underlying endocrine mechanisms and postnatal consequences. Acta Paediatr Suppl 422:69-72.

Gohlke BC, Huber A, Hecher K, et al. (2005). Fetal insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and ghrelin in association with birth weight and post-natal growth in monozygotic twins with discordant growth. J Clin Endocrinol Metab 90:2270-2274.

Greenwood PL, Hunt AS, Hermanson JW, et al. (2000). Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep.II.Skeletal muscle growth and development. J Anim Sci 78:50-61.

Gu HF, Almgren P, Lindholm E, Frittita L, et al. (2000). Association between the human glycoprotein PC-1 gene and elevated glucose and insulin levels in a paired-sibling analysis. Diabetes 49:1601-1603.

Hales CN, Barker DJ (2001). The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull 60:5-10.

Hales CN, Barker DJP (1992). Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 35:595-601.

Hall JG (2007). The importance of the fetal origins of adult disease for geneticists. Clin Genet 72(2):67-73.

Harder T, Rodekamp E, Schellong K, et al. (2007). Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. Am J Epidemiol 165(8):849-857.

Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, et al. (2006). Mutations in the glucokinase gene of the fetus result on reduced birth weight. Nat Genet 38:320-323.

Hattersley AT, Took JE (1999). The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. Lancet 353:1789-1792.

Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, et al. (2007). Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. Nat Genet 39:218-225.

Hermann TS, Rask-Madsen C, Ihlemann N, et al. (2003). Normal insulin-stimulated endothelial function and impaired insulin-stimulated muscle glucose uptake in young adults with low-birth-weight. J Clin Endocrinol Metab 88:1252-1257.

Hitchler MJ, Domann FE (2007). An epigenetic perspective on the free radical theory of development. Free Radic Biol Med 43:1023-1036.

Hofmann M, Pollow F, Casper F, et al. (2001). 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11 beta-HSD-II) activity in

human placenta: its relationship to placental weight and birth weight and its possible role in hypertension. J Perinat Med 29:23-30.

Holmes MC, Yau JL, Kotelevtsev Y, et al. (2003). 11 Beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the brain: two enzymes two roles. Ann N Y Acad Sci 1007:357-366.

Hoy WE, Hugson MD, Bertram JF, et al. (2005). Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. J Am Soc Nephrol 16:2557-2564.

Huang TK, Johnson MS, Gower BA, Goran MI (2002). Effect of changes in fat distribution on the rates of change of insulin response in children. Obes Res 10:978-984.

Huxley E, Neil A, Collins R (2002). Unravelling the fetal origins hypothesis: Is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? Lancet 360:659-665.

Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, Zegher F (2006). Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age Children. J Clin Endocrinol Metab 91(6):2153-2158.

Ibáñez L, Suárez L, Lopez-Bermejo A, et al. (2008). Early Development of Visceral Fat Excess after Spontaneous Catch-up Growth in Children with Low Birth Weight. J Clin Endocrinol Metab 93(3):925-928.

Ibáñez L, Valls C, Potau N, et al. (2001). Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the lowbirth weight effect. Clin Endocrinol 55(5):667-672.

Iniguez G, Ong K, Bazaes R, et al. (2006). Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. J Clin Endocrinol Metab 91:4645-4649.

Innes K, Byers T, Schymura M, et al. (2000). Birth characteristics and subsequente risk for breast cancer in very young women. Am J Epidemiol 152(12):11121-11128.

Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, et al. (2005). Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. Diabetologia 48(5):849-855.

Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne S, et al. (2006). Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. Int J Obes (London) 30:83-87.

Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, et al. (2000). Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine retardation. J Clin Endocrinol Metab 85:1041-1046.

Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, et al. (2001). Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. Int J Obes Relat Metab Disord 25:491-495.

Jaquet D, Tregonet DA, Godefroy T, et al. (2002). Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth. Diabetes 51(12):3473-3478.

Jensen CB, Martin-Gronert MS, Storgaard H, et al. (2008). Altered P13-Kinase/Akt Signalling in Skeletal Muscle of Young Men with Low Birth Weight. Plos One 11(3):3738.

Jensen CB, Storgaard H, Dela F, et al. (2002). Early differencial defects of insulin secretion and action in 19-year-old Caucasian men who had low birth weight. Diabetes 51:1271-1280.

Jensen CB, Storgaard H, Madsbad S, et al. (2007). Altered skeletal muscle fiber composition and size precede whole-body insulin resistance in young men with low-birth-weight. J Clin Endocrinol Metab 92:1530-1534.

Jones A, Godfrey KM, Wood P, et al. (2006). Fetal growth and the adrenocortical responses to psychological stress. J Clin Endocrinol Metab 91(5):1868-1871.

Jones RH, Ozanne SE (2009). Fetal programming of glucose-insulin metabolism. Mol and Cell Endocrinol 297:4-9.

Jones RH, Ozanne SE (2007). Intra-uterine origins of type 2 diabetes. Arch Physiol Biochem 113(1):25-29.

Kahn HS, Narayan KMV, Williamson DF, Valdez R (2000). Relation of birth weight to lean and fat thigh tissue in young men. Int J Obes Relat Metab Disord 24:667-672.

Kahn SE (2001). Clinical Review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 86:4047-4058.

Kajantie E, Barker DJ, Osmond C, et al. (2008). Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: the Helsinki Birth Cohort Study. Int J Epidemiol 37(2):280-289.

Kajantie E, Phillips DI, Osmond C, et al. (2006). Spontaneous hypothyroidism in adult women is predicted by small body size at birth and during childhood. J Clin Endocrinol Metab 91(12):4953-4956.

Kaneto H, Katakami N, Kawamari D, et al. (2007). Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes. Antioxid Redox Signal 9(3):355-366.

Kaneto H, Miyatsuka T, Kawamori D, et al. (2008). Pdx-1 and MafA Play a Crucial Role in Pancreatic beta-Cell Differentiation and Maintenance of Mature beta-Cell Function. Endocrine Journal 55:235-252.

Kaneto H, Xu G, Fujii N, et al. (2002). Involvement of c-Jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated supression of insulin gene expression. J Biol Chem 277:30010-30018.

Kannisto K, Pietilainen KH, Ehrenborg E, et al. (2004). Overexpression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 in adipose tissue is associated with acquired obesity and features of insulin resistance: studies in young adult monozygotic twins. J Clin Endocrinol Metab 89:4414-4421.

Karnieli E, Armoni M (2008). Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene: from physiology to pathology. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E38-E45.

Karowics-Biliinska A, Suzin J, Sieroszewski P (2002). Evaluation of oxidative stress indices during treatment in pregnant women with intrauterine growth retardation. Med Sci Monit 8:CR211-216.

Ke X, Lei Q, James SJ, et al. (2006). Uteroplacental insufficiency affects epigenetic determinants of chromatin structure in brains of neonatal and juvenile IUGR rats. Physiol Genomics 25:16-28.

Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, et al. (2005). Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual energy x-ray absortiometry and anthropometric methods in older Englishmen. Am J Clin Nutr 82(5):980-987.

Kieffer TJ, Habener JF (2000). The adipoinsular axis effects of leptin on pancreatic beta-cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 278:E1-E14.

Kim YB, Uotani S, Pierroz DD, et al. (2000). In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin. Endocrinology 141(7):2328-2339.

Koistinen HA, Chibalin AV, Zierath JR (2003). Aberrant p38 mitogen-activated protein kinase signalling in skeletal muscle from Type 2 diabetic patients. Diabetologia 46:1324-1328.

Kousarides T (2002). Histone methylation in transcriptional control. Curr Opin Genet Dev 12:198-209.

Kramer MJ, Guo T, Platt RW, et al. (2004). Feeding effects on growth during infancy. J Pediatr 145(5):600-605.

Kubaszek A, Markkanen A, Eriksson JG, et al. (2004). The association of the K121Q polymorphism of the plasma cell glycoprotein-1 gene with type 2 diabetes and hypertension depends on size at birth. J Clin Endocrinol Metab 89:2044-2047.

Kulkarni RN (2005). New insights into the roles of insulin/IGF-I in the development and maintenance of beta-cell mass. Rev Endocr Metab Disord 6:199-210.

Kuzawa CW (1998). Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perpective. Am J Phys Anthropol 27:177-209.

Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R., et al. (1996). Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. Placenta 17:169-172.

Laviola L, Perrini S, Belsanti G, et al. (2005). Intrauterine growth restriction in humans is associated with abnormalities in placental insulin-like growth factor signaling. Endocrinology 146(3):1498-1505.

Law CM, Schiell AW, Newsome CA, et al. (2002). Fetal, infant, and a childhood growth and adult pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. Circulation 105:1088-1092.

Lee YY, Park KS, Pak YK, Lee HK (2005). The role of mitochondrial DNA in the development of type 2 diabetes caused by fetal malnutrition. J Nutr Biochem 16:195-204.

Lesage L, Blondeau B, Grino M, et al. (2001). Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the newborn rat. Endocrinology 142:1692-1702.

Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, et al. (2009). Timing and temp of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. JAMA 301:2234-2242.

Levitt NS, Lambert EV, Woods S, et al. (2005). Adult BMI and fat distribution but not height amplify the effect of low birthweight on insulin resistance and increased blood pressure in 20-year-old South Africans. Diabetologia 48:1118-1125.

Lévy-Marchal C, Czernichow P (2006). Small for Gestational Age and the Metabolic Syndrome: Which Mechanism Is Suggested by Epidemiological and Clinical Studies? Horm Res 65(suppl3):123-130.

Li C, Jonhnson MS, Goran MI (2001). Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasian and African-American children. Diabetes Care 24:2035-2042.

Lillycrop KA, Slater-Jefferies JC, Hanson MA, et al. (2007). Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. Br J Nutr 1064-1073.

Limesand SW, Jensen J, Hutton JC, et al. (2005). Diminuished beta-cell replication contributes to reduced beta-cell mass in fetal sheep with intrauterine growth restriction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 288:R1297-1305.

Loss RSF, Beunen G, Fagard R, et al. (2001). Birth weight and body composition in young adult men - a prospective twin study. Int J Obes 25:1537-1545.

Low LC, Tam SY, Kwan EY, et al. (2001). Onset of significant GH dependence of serum IGF-I and IGF-binding protein 3 concentrations in early life. Pediatr Res 50:737-742.

Lucas A (2000). Programming not metabolic imprimting. Am J Clin Nutr 71(2):602.

Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Audibert F, Smith GN, et al. (2006). Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: Programming by oxidative stress? Medical Hypotheses 66:38-44.

MacLennan NK, James SJ, Melnik S, et al. (2004). Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats. Physiol Genomics 18:43-50.

Main KM, Jensen RB, Asklund C, et al. (2006). Low birth weight and male reproductive function. Horm Res 65 Suppl 3:116-122.

Marin P, Andersson B, Krotkiewski M, Bjorntorp P (1994). Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM. Diabetes Care 17:382-386.

Matthews SG (2002). Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Trends Endocrinol Metab 13:373-380.

McLean M, Chipps D, Cheung, NW (2006). Mother to child transmission of diabetes mellitus: does gestational diabetes program Type2 diabetes in the next generation? Diabet Med 23(11):1213-1215.

McMillen IC, Robinson JS (2005). Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. Physiol Rev 85:571-633.

Meas T (2010). Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: A key role for adipose tissue? Diabetes Metab 36(1):11-20.

Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, et al. (2008). Consequences of being born small for gestational age on body composition: 8-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 93:3804-3809.

Medina-Gomez G, Gray SL, Yetukuri L, et al. (2007). PPARgamma2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. PLoS Genet 3:e64.

Mericq V, Ong KK, Bazaes R, et al. (2005). Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small and appropriate-for-gestacional-age children. Diabetologia 48(12):2609-2614.

Milner RD, Hill DJ (1984). Fetal growth control: the role of insulin and related peptides. Clin Endocrinol (Oxf) 21(4):415-433.

Morrison JL (2008). Sheep Models of Intrauterine Growth Restriction: Fetal Adaptations and Consequences. Clin Exp Pharmacol Physiol 35:730-743.

Muhlhausler B, Smith S (2008). Early-life origins of metabolic dysfunction: role of the adipocyte. Trens Endocrinol Metab 20(2): 51-57.

Nair MK, Nair L, Chacko DS, et al. (2009). Markers of Fetal Onset Adult Diseases: A Comparasion among Low Birthweight and Normal Birthweight Adolescents. Indian Pediatr 46: S43-S47.

Neel JV (1962). Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype renderes detrimental by "progress"? Am J Hum Genet 14:353-362.

Neugebauer R (2005). Accumulating evidence for prenatal nutricional origins of mental disorders. JAMA 294(5):621-623.

Noda M, Yamashita S, Takahashi N, et al. (2002). Switch to anaerobic glucose metabolism with NADH accumulation in the beta-cell model of mitochondrial diabetes. Characteristics of betaHC9 cells deficient in mitochondrial DNA transcription. J Biol Chem 277(44):41817-41826.

Ong KK, Ahmed ML, Emmet PM, et al. (2000). Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. Br Med J 320:967-971.

Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, et al. (1999). Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Oregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab 84:1142-1148.

Ong KK, Emmett PM, Noble S, et al. (2006). Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. Pediatrics 117:e503-e508.

Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. (2004). Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. Diabetologia 47:1064-1070.

Ong KK, Preece MA, Emmett PM, et al. (2002). Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. Pediatr Res 52: 863-867.

Ortsater H, Liss P, Akerman KE (2002). Contribution of glycolitic and mitochondrial pathways in glucose-induced changes in islet respiration and insulin secretion. Pflugers Arch 444:506-512.

Ounsted M, Sleigh G (1975). The infant´s self-regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. Lancet 1393-1397.

Ostman J, Arner P, Engfeldt P, Kager L (1979). Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. Metabolism 28:1198-1205.

Owens JA, Thavaneswaran P, De Blasio MJ, et al. (2007). Sex-specific effects of placental restriction on components of the metabolic syndrome in young adult sheep. Am J Physiol Endocrinol Metab 292:E1879-1889.

Ozanne S, Jensen CB, Tingey KJ, et al. (2006). Decreased protein levels of key insulin signalling molecules in adipose tissue from young men with a loe birthweight-potencial link to increased risk of diabetes? Diabetologia 49:2993-2999.

Ozanne SE (2001). Metabolic programming in animals: type 2 diabetes. Br Med Bull 60:143-152.

Ozanne SE, Jensen CB, Tingey KJ, et al. (2005). Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin-signalling protein expression. Diabetologia 48:547-552.

Papadopoulou S, Edlund H (2005). Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but nor pancreatic function. Diabetes 54:2844-2851.

Park HK, Jin CJ, Cho YM, et al. (2004). Changes of mitochondrial DNA content in the male offspring of protein-malnourished rats. Ann N Y Acad Sci 1011:205-216.

Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, et al. (2008). Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. J Clin Invest 118:2316-2324.

Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, Edvisson S, Northstone K, et al. (2006). Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. Eur J Huma Genet 14:156-166.

Peterside IE, Selak MA, Simmons RA (2003). Impaired oxidative phosphorylation in hepatic mitochondria of growth retarded rats alters glucose metabolism. Am J Physiol 285:E1258-E1264.

Peterson CL, Laniel MA (2004). Histones and histone modifications. Curr Biol 14:R546-551.

Phillips DI, Warker BR, Reynolds RM, et al. (2000). Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. Hypertension 35:1301-1306.

Phillips DIW (1996). Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. Diabetologia 39:1119-1122.

Phillips DIW, Jones A, Goulden PA (2006). Birth Weight, Stress, and the Metabolic Syndrome in Adult Life. Ann NY Acad Sci 1083:28-36.

Porrello ER, Widdop RE, Delbridge LMD (2008). Early Origins of Cardiac Hypertrophy: Does Cardiomyocyte Attrition Programme for Pathological Catch-up Growth of the Heart? Clin Exp Pharmacol Physiol 35:1358-1364.

Poulsen P, Vaag A (2006). The Intrauterine Environment as Reflected by Birth Size and Twin and Zygosity Status Influences Insulin Action and ntracellular Glucose Metabolism in an Age-or Time-Dependent Manner. Diabetes 55:1819-1825.

Prentki M, Nolan GJ (2006). Islet beta-cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest 116:1802-1812.

Qian J, Kaytor EN, Towel HC, et al. (1999). Upstream stimulatory factor regulates Pdx-1 gene expression in differenciated pancreatic beta-cells. Biochem J 271:2294-2299.

Raijmakers MT, Dechend R, Poston L (2004). Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. Hypertension 44:374-380.

Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML, et al. (2006). Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young

adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) - Study. Atherosclerosis 184(1):21-27.

Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB, et al. (2005). Altered fat tissue distribution in young adult men who had low birth weight. Diabetes Care 28(1):151-153.

Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet 351(9097):173-177.

Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, et al. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. Am J Clin Nutr 70(5):811-816.

Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. N Engl J Med 295:349-353.

Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamotharan M, et al. (2008). Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. J Biol Chem 283:13611-13626.

Reik W, Walter J (2001). Genomic imprinting: parental influence on the genome. Nat Rev Genet 27:255-256.

Remacle C, Dumortier O, Bol V, et al. (2007). Intrauterine programming of the endocrine pancreas. Diabet Obes Metab 9 (suppl2) 196-209.

Reynolds RM, Walker BR, Stdall HE, et al. (2001). Altered control of cortisol secretion in adult men with low birthweight and cardiovascular risk factors. J Clin Endocrinol Metab 86:245-250.

Roberts D, Dalziel S (2006). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochr Database Syst Rev 3:CD004454.

Robertson RP, Harmon JS (2007). Pancreatic islet beta-cell and oxidative stress: the importance of glutatione peroxidase. FEBS Lett 581(19):3743-3748.

Roseboom T, de Rooij S, Painter R (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. Early Hum Dev 82(8):485-491.

Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, et al. (2000). Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. Heart 84(6):595-598.

Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, et al. (2003). Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells. Biochem Biophys Res Commun 300:216-222.

Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, et al. (2002). Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. Lancet 359:1740-1745.

Saxena R, Gianniny L, Burtt NP, et al. (2006). Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insuline response to glucose in nondiabetic individuals. Diabetes 55:2890-2895.

Schubeler D, Lorincz MC, Cimbora DM, et al. (2000). Genomic targeting of methylated DNA: influence of methylation on transcription, replication, chromatin structure and histone acetylation. Mol Cell Biol 20:9103-9112.

Schwitzgebel VM, Somm E, Klee P, et al. (2009). Modeling intrauterine growth retardation in rodents: Impact on pancreas development and glucose homeostasis. Mol Cell Endocrinol 304(1-2):78-83.

Seckl JR, Holmes MC (2007). Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal "programming" of adult pathology. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3(6):479-488.

Seckl JR, Meaney MJ (2004). Glucocorticoid programming. Ann N Y Acad Sci 1032:63-84.

Selak MA, Storey BT, Peterside I, Simmons RA (2003). Impaired oxidative phosphorylation of intrauterine growth-retarded rats. Am J Physiol 285(1):E130-E137.

Setia S, Sridhar TE, Bhat V, et al. (2006). Insulin sensitivity and insulin secretion at birth in intrauterine growth retarded infants. Pathology 38:236-238.

Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, et al. (1999). Birth weight, body mass index and asthma in young adults. Thorax 54(5):396-402.

Shields MB, Spyer G, Slingerland AS, et al. (2008). Mutations in the Glucokinase Gene of the Fetus Result in Reduced Placental Weight. Diabetes Care 31(4):753-757.

Shulman GI (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest 106(2):171-176.

Silva JP, Kohler M, Graff C, et al. (2000). Impaired insulin secretion and beta-cell loss in tissue specific knockout mice with mitochondrial diabetes. Nat Genet 26:336-340.

Simmons RA (2009). Developmental origins of adult disease. Pediatr Clin North Am 56(3):449-466.

Simmons RA, Suponistky-Kroyter I, Selak M (2005). Progressive accumulation of mitochondrial DNA mutations

and decline in mitochondrial function lead to beta-cell failure. J Biol Chem 280:28785-28791.

Simmons RA, Templeton L, Gertz S, et al. (2001). Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. Diabetes 50:2279-2286.

Singhal A, Lucas A (2004). Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? Lancet 363:1642-1645.

Singhal A, Wells J, Cole TJ, et al. (2003). Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 77:726-730.

Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, et al. (2001). Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. Metabolism 50:425-435.

Smith U (2007). TCF7L2 and type 2 diabetes - we WNT to know - commentary. Diabetologia 505-507.

So K, Tamura G, Honda T, et al. (2006). Multiple tumor suppressor genes are increasingly methylated with age in non-neoplastic gastric epithelia. Cancer Sci 97:1155-1158.

Soto N, Bazaes RA, Peña V, et al. (2003). Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age 1 year: results from a prospective cohort. J Clin Endocrinol Metab 88(8):3645-3650.

Stefan N, Weyer C, Levy-Marchal C, et al. (2004). Endogenous glucose production, insulin sensitivity, and insulin secretion in normal glucose-tolerant Pima Indians with low birth weight. Metabolism 53(7):904-911.

Stettler N (2007). Growing up optimally in societies undergoing the nutricional transition, public health and research challenges. Int J Epidemiol 36:558-559.

Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, et al. (2005). Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. Circulation 111:1897-1903.

Stimson RH, Walker BR (2007). Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and metabolic syndrome. Minerva Endocrinol 32:141-159.

Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, Simmons RA (2003). Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. Diabetes 52(3):734-740.

Strauss RS (2000). Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. JAMA 283(5):625-632.

Stumvoll M, Harind H (2002). The peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism. Diabetes 51:2341-2347.

Tanaka Y, Kikuchi T, Nagasaki K, et al. (2005). Lower birth weight and visceral fat accumulation and related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japonese children. Hypertens Res 28(6):529-536.

Terauchi Y, Kubota N, Tamemoto H, et al. (2000). Insulin effect during embryogenesis determines fetal growth: a possible molecular link between birth weight and susceptibility to type 2 diabetes. Diabetes 49: 82-86.

Thamotharan M, Shin BC, Suddirikku DT, et al. (2005). GLUT4 expression and subcellular localization in the intrauterine growth-restricted adult rat female offspring. Am J Physiol 288:E935-947.

Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, et al. (1997). Relashionship between antioxidant enzyme gene expression and antioxidant defense status of insuline-producing cells. Diabetes 46:1733-1742.

Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, et al. (2004). 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. Endocr Rev 25:831-866.

Tong Y, Lin Y, Zhang Y, et al. (2009). Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology review and meta-analysis. BMC Med Genet 10:1-25.

Ueki K, Okada T, Hu J, et al. (2006). Total insulin and IGF-I resistance in pancreatic beta cells causes overt diabetes. Nat Genet 38:583-588.

Vaag A, Jensen B, Poulsen P, et al. (2006). Metabolic Aspects of Insulin Resistance in Individuals Born Small for Gestational Age. Horm Res 65(suppl3): 137-143.

Van Assche FA, De Prins F, Aerts L, et al. (1977). The endocrine pancreas in small-for dates infants. Br J Obstet Gynaecol 84:751-753.

van Haeften TW, Twickler TB (2004). Insulin-like growth factors and pancreas beta cells. Eur J Clin Invest 34:249-255.

Vasavada RC, Gonzalez-Pertusa JA, Fujinaka Y, et al. (2006). Growth factors and beta cell replication. Int J Biochem Cell Biol 38:931-950.

Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA (2002). Glucose tolerance, insulin sensitivity, and

insulin secretion in chindren born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab 87:4657-4661.

Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, et al. (2000). Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. Am J Physiol Endocrinol Metab 279:E83-E87.

Vuguin P, Raab E, Liu B, Barzilai N, Simmons R (2004). Hepatic insulin resistance precedes the development of diabetes in a model of intrauterine growth retardation. Diabetes 53(10):2617-2622.

Walkey CJ, Spiegelman BM (2008). A fuctional PPARy ligand binding domain is not required for adipogenesis. J Biol Chem 283:24290-24294.

Wang Y, Walsh SW (2001). Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia. Placenta 22:206-212.

Waterland RA, Michels KB (2007). Epigenetic Epidemiology of the Developmental Origins Hypothesis. Annu Rev Nutr 27:363-388.

Weedon MN (2007). The importance of TCF7L2. Diabet Med 24: 1062-1066.

Wei JN, Sung FC, Li CY, et al. (2003). Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among school children in Taiwan. Diabetes Care 26:343-348.

Wells JCK (2009). Historical cohort studies and the early origins of disease hypothesis: making sense of the evidence. Proc Nutr Soc 68:179-188.

Whincup PH, Cook DG, Ashead T, et al. (1997). Childhood size is more strongly related than size at birth to glucose and insulin levels in 10-11 years old children. Diabetologia 40:319-326.

Willcox JK, Ash SL, Catignani GL (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. Crit Rev Food Sci Nutr 44(4):275-295.

Yajnik C (2000). Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult onset disease. Proc Nutr Soc 59(2):257-265.

Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, et al. (2003). Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. Int J Obes 27:173-180.

Yliharsila H, Kajantie E, Osmond C, et al. (2008). Bodymass index during childhood and adult body composition in men and women aged 56-70 y. Am J Clin Nutr 87:1769-1775.

Yuen KCJ, Dunger DB (2006). Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-I on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults. Growth Horm 16:55-61.