

## NGUỒN GỐC BÀO THAI BỆNH NGƯỜI LỚN

Nguyễn Công Khanh  
Hội Nhi khoa Việt Nam

### TÓM TẮT

*“Nguồn gốc bào thai bệnh người lớn thường gọi là “Giả thuyết Barker” sau một loạt nghiên cứu của David Barker và cs. Ở Southampton trong hai thập kỷ cuối thế kỷ trước, về những ảnh hưởng bất lợi ở giai đoạn phát triển sớm trong tử cung, dẫn tới hậu quả thay đổi cấu trúc, sinh lý, chuyển hóa lâu dài, gây nguy cơ nhiều bệnh người lớn. Nhiều nghiên cứu tiếp theo cho nhiều bằng chứng về giả thuyết kích thích lúc sinh là nguy cơ liên quan tới sự phát sinh bệnh tật sau này. Đặc biệt là có sự liên quan giữa cân nặng khi sinh thấp với nguy cơ bệnh mạch vành tim, cao huyết áp, đái tháo đường và đột quỵ ở người lớn. Cơ chế được chấp nhận rộng rãi nhất về sự liên quan này là dinh dưỡng thai, liên kết di truyền với ngoại di truyền, lập trình bào thai và phơi nhiễm thai với dư thừa glucocorticoid. Đó là sự đáp ứng thích nghi sinh lý của thai với những thay đổi môi trường để chuẩn bị thích ứng với cuộc sống sau sinh. Giả thuyết về Nguồn gốc bào thai bệnh người lớn rất đáng quan tâm. Có thể dự phòng nhiều bệnh mạn tính phát sinh ở người lớn này bằng cách nâng cao sức khỏe người mẹ và chăm lo phát triển thai.*

**Từ khóa:** Nguồn gốc phát sinh bệnh người lớn, Bệnh mạn tính, Bệnh tim. Cao huyết áp, Đái tháo đường, Lập trình.

### ABSTRACT

#### FETAL ORIGIN OF ADULT DISEASE

“Fetal origins of adult disease”, often called the “Barker hypothesis” after a large proportion data of Barker and colleagues in Southampton over the last decade, that adverse influences early in development, and particularly during intrauterine life, can result in permanent changes in structure, physiology, metabolism, which result in increased disease risk in adulthood. Many further studies have provides evidence for the hypothesis that size at birth is related to the risk of developing disease in later life. In particular, links are well established between reduced birthweight and increased risk of coronary hear disease, diabetes, hypertension and stroke in adulthood. The most widely accepted mechanisms thought to underlie these relationship are those of altered fetal nutrition, genetic - epigenetic links, fetal programming and excess fetal glucocorticoid exposure. It is suggested that the fetus makes physiological adaption in response to changes in its environment to prepare itself for posnatal life. The “Fetal origins of adult disease” hypothesis is attractive. It suggests that number of adult onset chronic diseases could be prevented by improving maternal health and fetal development.

**Key words:** Development origins of adult disease, Chronic diseases, Heart disease, Hypertension, Diabetes, Programming.

-----  
Nhận bài: 25-2-2020; Chấp nhận: 10-4-2020  
Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Công Khanh  
Địa chỉ: Email: [nguyen.congkhanh@yahoo.com.vn](mailto:nguyen.congkhanh@yahoo.com.vn)

## 1. NGUỒN GỐC BÀO THAI BỆNH NGƯỜI LỚN

Giả thuyết “Nguồn gốc bào thai bệnh người lớn” thường được gọi là “Giả thuyết Barker”, từ sau một loạt số liệu nghiên cứu của David Barker (1938-2013) và cộng sự ở Southampton trong thập kỷ cuối thế kỷ trước về những ảnh hưởng bất lợi ở giai đoạn sớm của tăng trưởng và phát triển trong tử cung, có thể dẫn tới những hậu quả thay đổi cấu trúc, sinh lý và chuyển hóa lâu dài ở cơ quan cơ thể, là nguy cơ nhiều bệnh người lớn sau này.

Từ 1986, Barker và cộng sự quan sát ở Anh và xứ Wales đã thấy nơi có tỷ lệ suy dinh dưỡng, tử vong trẻ em cao nhất trong những năm đầu thế kỷ 20 cũng là nơi có tỷ lệ tử vong do bệnh mạch vành tim cao nhất trong những thập kỷ về sau [1]. Hai nghiên cứu lớn ở nam giới tại Shieffield và Hertforshire từ 1989 - 1993 thấy có sự liên quan giữa tử vong do bệnh mạch vành tim với cân nặng, vòng đầu và chỉ số cơ thể; đặc biệt là trẻ chậm phát triển trong tử cung nhiều hơn trẻ sinh non [2][3]. Barker thấy thiếu dinh dưỡng thai kỳ là một nguyên nhân quan trọng của sinh thấp cân, kích thước lúc sinh nhỏ và là nguồn gốc bệnh tim mạch, chuyển hóa sau này ở người lớn [4]. Bào thai phát triển phụ thuộc vào dưỡng chất cung cấp từ mẹ và đáp ứng với sự cung cấp không đầy đủ bằng nhiều cách: ưu tiên phân bố cho sự tăng trưởng não nhiều hơn các mô khác như các tạng ổ bụng; giảm tiết hay giảm tính nhạy cảm với các hormone tăng trưởng thai như insulin, IGF-1; và giảm điều hòa trục hạ khâu não - tuyến yên - thượng thận (HPA). Barker và cs. đã đề xuất giả thuyết về “Kiểu hình tiết kiệm”, khi môi trường bào thai bị thiếu thốn, thai đáp ứng thích nghi bằng cách tăng trưởng tối ưu những bộ phận chủ yếu, hệ quả làm tổn hại bộ phận khác, dẫn tới thay đổi chuyển hóa sau sinh để cơ thể sống dưới điều kiện thiếu thốn như trong tử cung [5]. Bào thai có nhiều cơ chế cân bằng và điều hòa nội môi để sống còn bằng cách thay đổi tưới máu, ảnh hưởng đến thay đổi tăng trưởng và phát triển bộ phận cơ thể khi thiếu cung cấp dưỡng chất hoặc

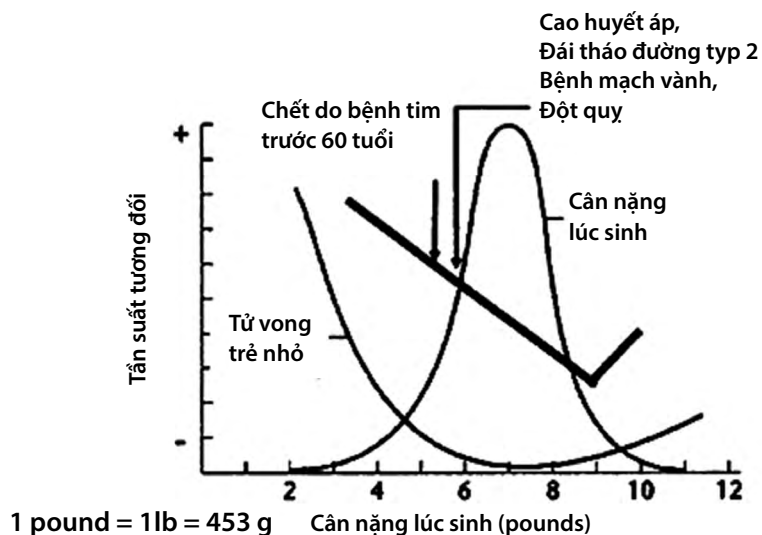
oxy, có thể gây hậu quả sau sinh [6]. Giả thuyết “Nguồn gốc bào thai bệnh người lớn” cho rằng, mặc dù đáp ứng của bào thai đối với tình trạng thiếu dinh dưỡng là đáp ứng tạm thời, song sẽ trở thành lâu dài, vĩnh cửu, hay “được lập trình” vì tác động bất lợi đó xảy ra ở thời kỳ nhạy cảm phát triển sớm của thai nhi [7][8]. Thời kỳ bào thai là thời kỳ sớm của tăng trưởng, biệt hóa và trưởng thành tế bào, ấn định sự thay đổi cấu trúc, chức năng của tế bào, mô và hệ thống cơ quan. Tất cả các hệ thống cơ quan được lập trình phát triển sớm từ bào thai trong tử cung, sẽ ấn định những đáp ứng thích nghi về sinh lý, chuyển hóa ở giai đoạn trưởng thành. Như vậy có thể xác định bào thai là nguồn bệnh người lớn, là nguồn gốc phát triển sức khỏe và bệnh tật [9][10]. Nguồn gốc phát sinh bệnh người lớn là hậu quả sâu xa do có sự “không tương đồng” giữa môi trường phát triển thai trong tử cung với môi trường sống trẻ em và người lớn sau này [11].

Giả thuyết này được chứng minh trên thực nghiệm động vật về những thay đổi cấu trúc, chuyển hoá lâu dài vĩnh viễn các hệ thống cơ quan do hậu quả thiếu dinh dưỡng tạm thời trong tử cung. Chuột mẹ thực nghiệm bị thiếu protein trong thai kỳ, hậu quả làm chuột con lúc trưởng thành bị cao huyết áp, kém dung nạp glucose, kháng insulin, rối loạn cấu trúc và chức năng gan. Thiếu dinh dưỡng thai gây hậu quả bệnh về sau là do giảm nhạy cảm với insulin, giảm khối lượng cơ, giảm tế bào beta tụy, giảm số lượng cầu thận, rối loạn cấu trúc mạch, điều hòa trục HPA và thần kinh thực vật [12][13].

Sau những nghiên cứu đầu tiên của Barker, có nhiều nghiên cứu ở nhiều quốc gia cũng cho thấy cân nặng, chiều dài, kích thước tre lúc sinh, cân nặng rau có liên quan với tần suất nhiều bệnh phát sinh ở người lớn sau này. Nhiều bệnh liên kết chặt chẽ như cao huyết áp, bệnh mạch vành, đái tháo đường typ 2, đột quy, rối loạn lipid máu [14]; còn một số bệnh liên kết ít rõ ràng hơn, như bệnh phổi mạn tính, tâm thần, sinh dục và ung thư [15][16] (Bảng 1, Hình 1).

**Bảng 1. Bệnh liên kết với cân nặng khi sinh**

Bệnh	Tài liệu tham khảo
<i>Liên quan chặt chẽ với kích thước lúc sinh nhỏ</i>	
Cao huyết áp	Huxley RR và cs, 2000
Bệnh mạch vành	Barker DJ và cs, 1989
Đái tháo đường không - phụ thuộc insulin	Newsome CA và cs, 2003
Đột quỵ	Roseboom JJ và cs, 2000
Rối loạn lipid máu	Henry JA và cs, 1997
Tăng yếu tố đông máu	Henry JA và cs, 1997
Chậm phát triển thần kinh	McCartoon CM và cs, 1996
<i>Liên quan ít chặt chẽ với kích thước lúc sinh bé</i>	
Bệnh phổi mạn tính	Lal MK và cs, 2003
Trầm cảm	Gale CR và cs, 2004
Tâm thần phân lập	Kunugi H và cs, 2001
Rối loạn hành vi	Hack M và cs, 2004
Thuận tay trái	James WH, 2001
Giảm kích thước tử cung và buồng trứng	Ibanez L. và cs, 2000
Dậy thì sớm	Ibanez L. và cs, 2000
Ung thư vú	Elias SG. và cs, 2004
Ung thư tinh hoàn	English PB và cs, 2003
<i>Đã thấy có liên kết với kích thước lúc sinh lớn</i>	
Bệnh đa nang buồng trứng	Cresswell JL. và cs, 1997
Ung thư vú	Michels KB. và cs, 1996
Ung thư tuyến tiền liệt	Nilsen TI. và cs, 2005
Ung thư tinh hoàn	Richiardi I. và cs, 2003
Leukemia trẻ em	Hjaldrim LL. và cs, 2004



**Hình 1. Cân nặng lúc sinh với tử vong trẻ nhỏ và bệnh người lớn**

Nhiều nghiên cứu về dinh dưỡng thai thấy có liên quan rõ ràng tới nhiều bệnh người lớn sau này. Các nghiên cứu về nạn đói ở Hà Lan cuối Chiến tranh Thế giới thứ hai, 1944-1945 cho thấy: sau 60 năm nhiều người sinh ra từ người mẹ bị đói ở giai đoạn sớm của bào thai mắc các bệnh béo phì, đái tháo đường typ 2, xơ hóa mạch, bệnh mạch vành tim, ung thư vú, Alzheimer nhiều hơn những người sinh ra từ người mẹ không bị đói trong thai kỳ [17][18][19].

Những tác động bất lợi gây stress cho người mẹ có thai cũng ảnh hưởng tới thể hệ con đời sau. Nghiên cứu thuần tập 88.829 người sinh ra ở Jerusalem từ 1964-1976, Malaspina D (2008) cho biết, người sinh ra từ mẹ có thai 3 tháng trong chiến tranh 1967 bị tâm thần phân lập nhiều hơn, do mẹ bị stress vì mất người thân, đói và tai nạn nặng [20].

## 2. CƠ CHẾ CÓ THỂ

Hiện tượng được chấp nhận rộng rãi về giả thuyết nguồn gốc phát triển là "lập trình". Lập trình là một khái niệm, những tác động hay kích thích ở thời kỳ nhạy cảm hay hiểm nghèo của tăng trưởng và phát triển sẽ làm thay đổi không hồi phục về cấu trúc, sinh lý ở các mô hay cơ quan. Nhiều cơ chế giải thích nguồn gốc bào thai bệnh người lớn, rõ ràng nhất là biến đổi dinh dưỡng thai, liên kết di truyền- ngoại di truyền, lập trình bào thai và phơi nhiễm glucocorticoid.

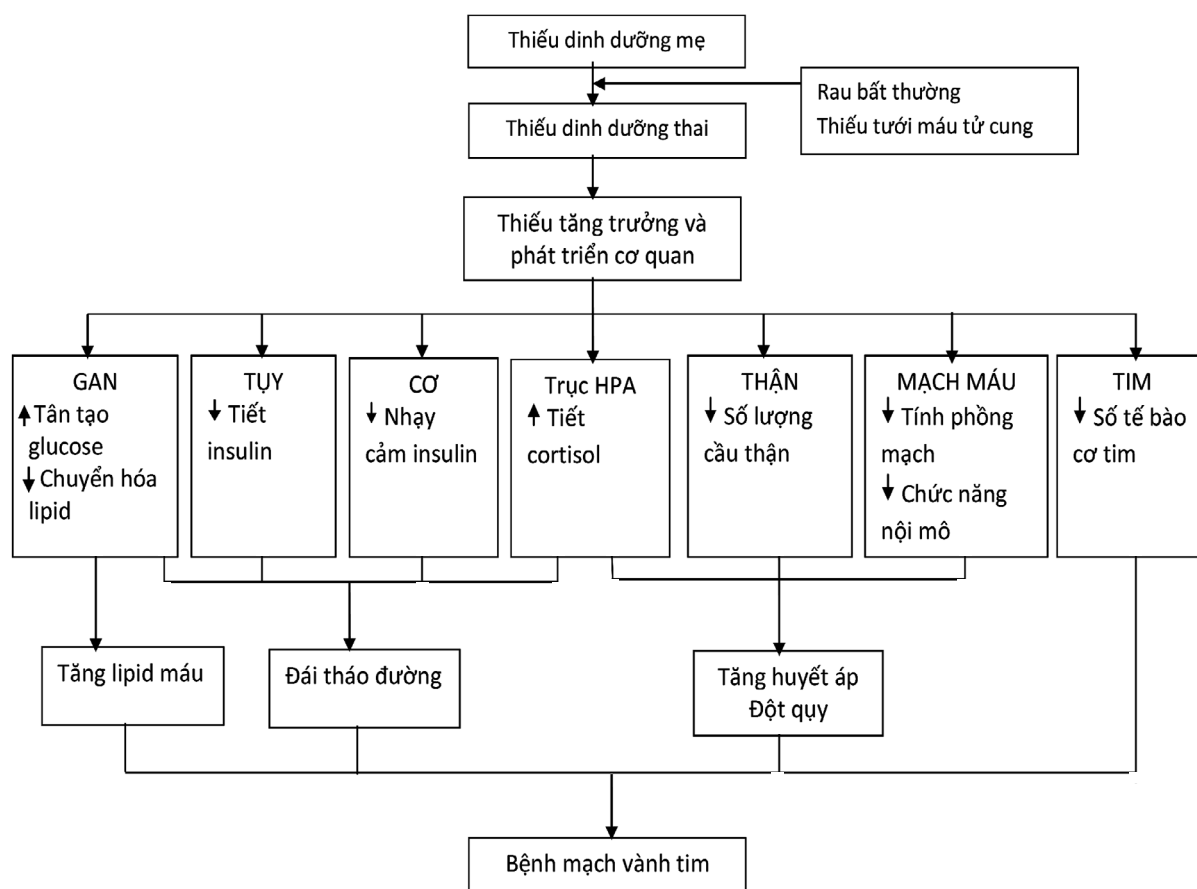
### 2.1. Biến đổi dinh dưỡng thai

Dinh dưỡng thai là chìa khóa điều hòa tăng trưởng thai, do tác động lập trình dinh dưỡng [21]. Thiếu dinh dưỡng thai tác động rõ ràng tới cân nặng lúc sinh và bệnh người lớn về sau. Chuột mẹ thiếu dinh dưỡng, đặc biệt là thiếu protein, cân nặng lúc sinh thấp [22], cao huyết áp [23], rối loạn dung nạp glucose [24] ở chuột con. Kết quả tương tự thấy ở trên lợn [25] và cừu [26].

Thiếu dinh dưỡng ở phụ nữ có thai, cân nặng trẻ mới sinh và cân nặng bánh rau đều thấp [27]. Mất cân bằng protein và carbohydrate thai kỳ liên quan với giảm cân nặng khi sinh và cao huyết áp ở con về sau [28]. Vi chất dinh dưỡng cũng đóng vai trò lập trình bệnh sau sinh. Mẹ có thai Ấn Độ ăn chủ yếu nhiều rau, quả thấy có liên quan với kích thước khi sinh và dung nạp glucose ở con [29]. Chế độ ăn nhiều calci trong thai kỳ thấy có liên quan với huyết áp thấp ở con [30].

Thừa dinh dưỡng cũng có thể lập liên quan tới bệnh sau sinh. Trẻ sinh ra ở người mẹ đái tháo đường do thừa dinh dưỡng khi mang thai, có tăng đường máu trước sinh, tăng nguy cơ bất dung nạp glucose, đái tháo đường về sau [31].

Sơ đồ sau đây cho thấy biến đổi dinh dưỡng thai, trực tiếp hay gián tiếp dẫn đến tổn thương tăng trưởng, chuyển hóa nhiều cơ quan, dẫn đến quá trình bệnh lý về sau.

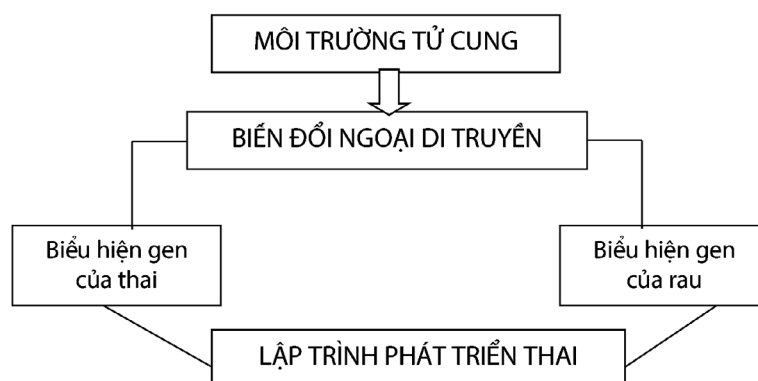


Sơ đồ 1. Thiếu dinh dưỡng thai với bệnh người lớn

**2.2. Liên kết di truyền-ngoại di truyền, lập trình bào thai**

Sự liên quan giữa tăng trưởng thai với bệnh người lớn có thể do biến đổi biểu hiện gen, biến đổi ngoại di truyền. Ở giai đoạn sớm của sinh phôi, DNA có thể bị khử methyl hóa và tái methyl hóa, một số gen có nguồn gốc từ mẹ hay bố bị bất hoạt, tác động đến nhiều gen tăng trưởng thai và rau [33]. Dinh dưỡng thai là một yếu tố môi trường điều hòa DNA quan

trọng, dinh dưỡng là nguồn cho gốc methyl và acetyl, tác động đến methyl hóa và acetyl hóa của cơ chế biến đổi ngoại di truyền, làm thay đổi kiểu hình phát triển thai, gây một số bệnh về sau (Cartin và cs., 2013). Môi trường trong tử cung tác động đến cơ chế ngoại di truyền, thiết lập kiểu gen, lập trình bào thai, lập trình nhiều gen chuyển hóa và sinh lý, tác động đến sức khỏe và là nguy cơ nhiều bệnh mạn tính người lớn sau này [34].



Sơ đồ 2. Tác động của môi trường tử cung và lập trình phát triển thai

### 2.3. Giả thuyết “Kiểu hình tiết kiệm” và đáp ứng thích nghi

Theo giả thuyết “Kiểu hình tiết kiệm” (Thrifty Phenotype) của Barker, tình trạng kháng insulin và đái tháo đường typ 2 là do hệ quả lâu dài của sự đáp ứng thích nghi của thai với giảm đường huyết vì thiếu dinh dưỡng thai trong tử cung [35]. Trong suốt thời kỳ thiếu dinh dưỡng ở mẹ, thai giảm tiết insulin và tăng kháng insulin ngoại biên, giành nhiều glucose cho não, ít hơn cho các mô phụ thuộc insulin như cơ xương [36]. Khi có nhiều dưỡng chất sau sinh, do ít tế bào beta ở tụy, tiết ít insulin và nhiều kháng insulin ngoại biên, gây ra bất dung nạp glucose, đái tháo đường. Điều này còn giải thích tại sao trẻ sinh ra kích thước nhỏ, nhưng khi tuổi trẻ tăng cân nhanh sẽ bị phát sinh đái tháo đường typ 2 về sau [37].

### 2.4. Glucocorticoid

Cơ chế khác về bệnh tim mạch và chuyển hóa ở người lớn có thể do lập trình qua phơi nhiễm với glucocorticoid bào thai. Thai bị phơi nhiễm với glucocorticoid là do nồng độ glucocorticoid ở mẹ cao vì mẹ được sử dụng nhiều glucocorticoid, hay do hàng rào rau bảo vệ thai với glucocorticoid bị rối loạn. Phơi nhiễm glucocorticoid trong tử cung làm giảm thụ thể glucocorticoid ở hạ khâu não, gây rối loạn phản hồi và điều hòa trục hạ khâu não - tuyến yên - thượng thận (HPA) sau

sinh [38], hậu quả làm tăng huyết áp và bất dung nạp glucose về sau ở thế hệ con.

Chuột được tiêm dexamethasone khi có thai, chuột con sinh ra bị giảm cân nặng lúc sinh và tăng huyết áp, bất dung nạp glucose khi lớn [39]. Cơ chế tương tự thấy ở phụ nữ có thai, trẻ sinh ra nhỏ có cortisol huyết tương cao, có hoạt tính 11beta HSD-2 (11 beta hydroxysteroid dehydro-genase-2) thấp ở bánh rau. Sử dụng betamethasone hay dexamethasone nhiều lần trong thai kỳ, trẻ sinh ra có kích thước giảm hơn [40].

### 2.5. Giả thuyết insulin bào thai

Hatterley cho rằng, sự liên quan giữa kích thước nhỏ khi sinh với bất dung nạp glucose ở người lớn có thể giải thích bằng hiện tượng thiếu hụt di truyền về bài tiết insulin hay do tác động của insulin vì insulin là một chất điều hòa tăng trưởng thai [41]. Người suy giảm tiết insulin sẽ suy giảm tăng trưởng trước sinh, cũng sẽ bị suy giảm dung nạp glucose khi lớn [42].

### 2.6. Tác động giữa các thế hệ

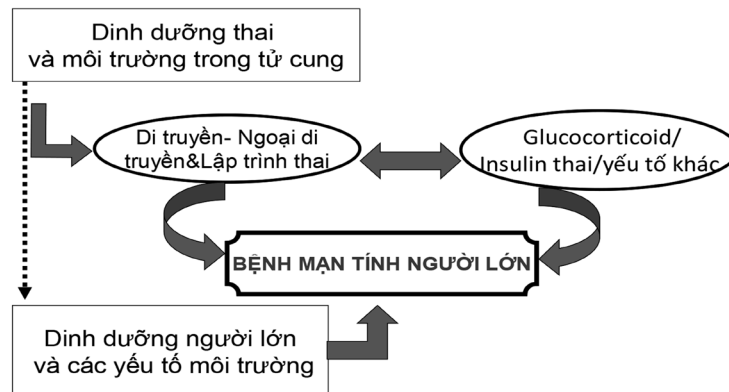
Những tác động bất lợi trong thai kỳ không chỉ ảnh hưởng đến thế hệ con, mà còn đến thế hệ sau nữa. Từ lâu đã nhận thấy cân nặng lúc sinh của mẹ liên quan đến cân nặng lúc sinh ở thế hệ con. Nghiên cứu nạn đói Hà Lan, 1944-1945 còn thấy, phụ nữ bị thiếu dinh dưỡng ở 3 tháng đầu thời kỳ, con sinh ra có cân nặng trung bình bình thường, song khi những người con này là mẹ sinh

con thì con thế hệ sau có kích thước nhỏ hơn [43]. Có thể giải thích ảnh hưởng về cân nặng lúc sinh giữa các thế hệ như sau: (1) Môi trường nội môi tử cung thiếu dinh dưỡng làm giảm kích thước tử cung và buồng trứng, kế tiếp làm giảm phát triển thai thế hệ sau [44]; (2) Biến đổi ngoại di truyền ở

hệ gen có thể truyền sang nhiều thế hệ [45].

### 2.7. Cơ chế lồng ghép

Nhiều cơ chế giải thích nguồn gốc bào thai bệnh người lớn. Các cơ chế có thể lồng ghép ở mỗi cá thể, phát sinh bệnh ở người lớn. Sơ đồ sau đây minh họa cho cơ chế lồng ghép này.



Sơ đồ 3. Cơ chế lồng ghép

### 3. KẾT LUẬN

Giả thuyết “Nguồn gốc bào thai bệnh người lớn” được chấp nhận rộng rãi. Nhiều nghiên cứu cho thấy giảm cân nặng, kích thước nhỏ khi sinh, dinh dưỡng thiếu cũng như những tác động bất lợi ở thời kỳ thai có liên quan với nhiều bệnh mạn tính phát sinh ở người lớn. Nhiều cơ chế giải thích, cơ chế rõ ràng nhất là biến đổi dinh dưỡng thai, liên kết di truyền-ngoại di truyền, lập trình bào thai, phơi nhiễm glucocorticoid. Loại bỏ các nguy cơ sinh thấp cân, chăm sóc người mẹ có thai, nhất là chăm sóc dinh dưỡng có ý nghĩa quyết định dự phòng nhiều bệnh mạn tính phát sinh ở người lớn.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barker DJ, Osmond C (1986). Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1: 1077- 1081.
2. Barker DJ, Winter FD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*; 2: 577-580.

3. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. (1993). The relation of small circumference and thinness at birth to death from cardiovascular diseases in adult life. *Br Med J* ; 306 :422-426.
4. Barker DJ. (1993). Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult, *Lancet*; 341 : 938.
5. Barker DJ and Hales CN. (2001) The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*; 60: 5-20.
6. Gluckman (2004). Environmental Effects via Developmental Plasticity Types of Response to Early Environment; *Science* 305 “ 1733.
7. Barker DJ. (1994). The foetal origins of adult disease. *Fetal and Maternal Medicine Review*: 671 - 680.
8. Shakti Bhan Khamma, Kiranabala, Swasti, Kaushibi Dwivedeo (2007). Fetal Origin of Adult Disease. *Science*; V9, 4 : 206-211.

9. Christopher Lau, John MR, Desai M, Ross MG, (2011). Fetal Programming of Adult Disease - Implications for Prenatal Care. The American College of Obstetricians and Gynecologists, V117; 4 : 978 - 984.
10. Hendrina A, De Boo, Harding JE (2006). The Development Origins of Adult Disease (Barker) Hypothesis. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology; 46: 4 -14.
11. Barker DJ. (2007). The origins of the developmental origin theory. J. Inter Med; 241: 412.
12. Phillips DIW (1996). Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. Diabetologia; 39: 1119-1122.
13. Waterland RA, Garza C (1999). Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. Am J Clin Nutr; 69: 179-197.
14. Dover GJ (2009). Relation of birthweight to infant mortality and Complex Adult - Onset Disease Trans Am Clin Climatol Assoc 120: 199-207.
15. Pei CH (2010). Low birthweight and Lung Function in Adulthood: Retrospective Cohort Study in China 1948 – 1996. Pediatrics; 125: 899-905.
16. Thompson C. (2001). Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. Br J Psychiatry; 179: 450-455.
17. Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. (1999). Obesity at the age 50y in men and women exposed to famine prenatally. Am J Clin Nutr; 70: 811-816.
18. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. (2003). Perceived health of adults after prenatal exposure to the Dutch famine. Pediatr Perinatal Epidemiol; 17: 391-397.
19. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP, (2005). Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in late life : an overview. Reprod Toxicol; 20: 345-352.
20. Malaspina C. (2008), Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. BMJ Psychiatry; 8 : 76.
21. Harding JE. (2001). The nutritional basis of the foetal origins of adult disease. Int J Epidemiol; 30 : 15 - 23.
22. Desai M, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. (1996). Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers. Br J Nutr; 76: 59-603.
23. Woodal SM, Johnston RM, Breier BH, Gluckman PD. (1996). Chronic maternal undernutrition in the rat lead to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring, Pediatr Res; 40: 438-443.
24. Ozanne SE, Hales CN. (1999). The long-term consequences of intrauterine protein-malnutrition for glucose metabolism. Proc Nutr Soc; 58; 615-619.
25. Kind KL, Clifton PM, Grant PA. (2003), Effect of maternal feed restriction during pregnancy on glucose tolerance in the adult guinea pig. Am J Physiol; 284: R140-R152.
26. Gardner DS, Tingey K, Can Bon BW. (2005). Programming of glucose-insulin metabolism in adult sheep after maternal undernutrition. Am J Physiol; 289: R947-R954.
27. Moore VM, Davies MJ, Willson KJ, Worsley A, Robinson JS. (2004). Dietary composition of pregnant women is related to size of the baby at birth. J Nutr; 134: 1820-1826.
28. Shiell AW, Campbell-Brown M, Haselden S, Robinson S, Godfrey KM, Barker DJ. (2001). High-meat, low- carbohydrate diet in pregnancy relation to adult blood pressure in offspring. Hypertension; 38: 1282-1288.
29. Yajnik CS. (2004), Early life - origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries, J Nutr; 134: 205-210.



30. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Rich Edwards JW, Lipshultz SE. (2004) Maternal calcium intake and offspring blood pressure. *Circulation*; 110: 1990-1995.
31. Sofngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F. (2003). Effect of a diabetic environment in utero on predisposition in type 2 diabetes. *Lancet*; 361: 1861-1865.
32. Buckley AT, Jaquiere AJ, Harding JE. (2005). Nutritional programming of adult disease. *Cell Tissue Res*: 73-79.
33. Reik W, Dean W, Walter J. (2001). Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*; 293: 1089-1013.
34. Waterland RA, Jirtle RL. (2004) Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinting genes, and enhanced susceptibility in adult chronic diseases. *Nutrition*; 20: 63-68.
35. Hales CN, Barker DJ. (1992) Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*; 35: 695-901.
36. Phillips DI. (1996): Insulin resistance as a programmed response to foetal undernutrition. *Diabetologia*; 39: 1119-1121.
37. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ (2003) Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia*; 46: 190-194.
38. Seckl JR. (2004), Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol*; 151: U49-U62.
39. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Deskl JR. (1996), Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Euroendocrinology*; 64: 412-418.
40. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. (2002), Does antenatal corticoid therapy affect birth weight and head circumference. *Obst Gynecol*; 99: 102-108.
41. Hatterley AT, Tooke JE. (1999). The foetal insulin hypothesis: an alternative explanation of low birth weight with diabetes and vascular disease, *Lancet*; 353: 1789-1792.
42. Day IN, Chen XH, Gaunt TR. (2004), Late life metabolic syndrome, early growth and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster. *Endocrinol Metab*; 89: 5569-5576.
43. Stein AD, Luney LH (2000), The relationship between maternal and offspring birth weight after maternal prenatal famine exposure the Dutch Famine. *Birth Cohort Study. Hum Biol*; 72: 641-651.
44. Ibamez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. (2000), Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res*; 17: 575-577.
45. Reik W, Santos F, Dean W. (2003), Mammalian epigenomic reprogramming the genomic for development and therapy. *Theriogenology*; 59: 21-32.