태아 프로그래밍과 성인기 질환

김 민 형

단국의대 제일병원 산부인과

Fetal Programming and Adult Disease

Min-Hyoung Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Dankook University School of Medicine, Seoul, Korea

Chronic diseases such as cardiovascular disease, type 2 diabetes, and hypertension are leading causes of death and disability worldwide. Evidence from epidemiological and experimental studies suggests that adverse exposure in uterus, particularly with regard to nutrition, increases the risk of chronic disease in adults. Nutritional programming is the process through which variation in the quality or quantity of nutrients consumed during pregnancy exerts permanent effects upon the developing fetus. Research on programming in relation to disease processes has been facilitated by the development of animal models that utilize restriction or over-feeding. Such studies have introduced the concept of developmental origins of health and disease (DOHaD). The underlying mechanisms of DOHaD remain an area of research interest and intense investigation. Although great strides have been made in identifying the putative concepts and mechanisms relating specific exposure in early life to the risk of developing chronic diseases in adult, many aspects of these associations remain unclear. This paper discusses the potential mechanisms behind the DOHaD as they relate to maternal nutrition and implications for future research and clinical practice.

Key Words: fetal programming, disease, adult

서 론

흔히 성인병으로 알려져 있는 심혈관 질환, 당뇨, 고혈압 및 대사 증후군은 국내는 물론 전세계적으로 유병

율이 증가하고 있고 사망의 주요 원인인 중요한 질환들이다. 통계청 보고에 따르면, 2015년 우리나라 사망원인 중 심혈관 질환은 악성 신생물 다음으로 높으며, 당뇨병으로 인한 사망은 인구 10만명 당 20.7명으로 5위, 고혈압성 질환은 9.9명인 것으로 나타났다. 복부 비만 이면서 고중성지방혈증, 고혈압, 공복혈당장애 중 두 가지 이상의 위험 인자를 가진 경우로 정의되는 대사 증후군은 2010년부터 2012년까지 시행된 제 5기 국민건강영양조사 결과 5명 중 1명이 가지고 있는 것으로 나타났다(Park et al., 2013). 대사증후군은 심장발작이나 뇌졸중의 위험을 높이며 당뇨병과 고혈압으로 인한 사망 위험을 증가시킨다(Zimmet et al., 2005; Gupta

*본 논문에 실린 일부 내용은 2016년 제40회 한국모자보건학회 추계학술대회에서 발표된 것임.

교신저자: 김민형, 서울시 중구 서애로 1길 17

단국의대 제일병원 산부인과

전화번호: 02-2000-4739, 팩스번호: 02-2000-4796

E-mail: obdrmhk@naver.com

접수일자: 2016년 12월 30일, 게재확정일자: 2017년 1월 3일

Copyright © 2017 by The Korean Society of Maternal and Child Health

et al., 2010). 성인기 질환의 발병 원인은 유전적인 소인 외에도 서구화된 식생활, 운동, 알코올, 흡연 등과 같은 여러 가지 환경적 요인들이 복합적으로 관여한다. 반대로 예방이나 치료에 있어서도 약 외에 체중감량, 신체활동 증가, 금연 등의 생활습관의 변화를 병행한 지속적인 관리가 필요하다. 또한 성인기 질환 발병과 관련된 시기 역시 특정 시기 보다는 출생 후 평생에 걸쳐 질환 발생을 촉진시키거나 감소시키는 요인들에 대한 지속적인 노출의 결과로 여겨왔다. 그러나, 최근에는 고혈압, 제 2형 당뇨병, 심혈관 질환과 같은 만성 성인 질환이 출생 후 영아기 또는 보다 이른 시기인 태아기 때 노출된 부적절한 환경에 의해 태아 조직의 발달과 성장이 성인기에 질환이 발생하도록 프로그래밍 되어 나타난 결과라는 이론이 제시되고 있다.

생물에 있어 '프로그래밍(programming)'이란 발달의 중요한 시기에 환경 자극이나 손상에 노출되어 기관의 기능과 대사에 영구적인 변화를 초래하는 과정을 일컫는다. 일례로, 파충류인 악어는 땅 속에 묻힌 알이 부화되는 온도에 따라 성별이 달라진다. 30℃에서 부화한 경우에는 대부분 암컷 악어가 되지만, 34℃에서 부화하면 수컷이 된다. 이 과정은 부화기 때 노출된 온도가 성호르몬을 합성하는 aromatase를 코딩하는 유전자의 발현에 영향을 끼쳐 나타난 결과이다(Milnes et al., 2002). 이 연구에서 알 수 있는 것은 발달의 중요한 시기인 배아기에, 온도라는 자극이 주어져 성별이라는 영구적인 결과가 프로그래밍 되었다는 것이다. 인간을 대상으로 한 연구에서 발달의 특정 시기에 노출된 환경 요인과 영구적 질환발생에 대한 가능성은 1970년대에 Forsdahl이 보고한 연구가 그 효시이다. Forsdahl은 노르웨이에서 1964년부터 67년까지 40~69세에 사망한 성인의 총 사망률, 동맥경화증으로 인한 사망률과 1896년부터 1925년까지의 영아 사망률과의 관계를 후향적으로 분석하였고, 영아 사망률이 높은 지역이 수십 년 뒤 총 사망률 및 동맥경화증으로 인한 사망률도 높아 둘 사이의 상관성을 보고하였다. 당시 생물학적 기전을 밝힐 수는 없었으나, 영아기와 소아기의 부적절한 영양 섭취가 신체에 영구적인 변화를 유발하여 성인기

에 질환이 발생시키는 것이 아닐까 하고 추측하였다(Forsdahl, 1977). 생의 이른 시기의 영양 상태가 성인기 질환의 근원이 된다면 이는 임신 중 모성 건강뿐만 아니라 공중 보건의 측면에서도 중요하다. 이에 본 종설에서는 성인기 질환 발생에 대한 태아 프로그래밍의 역학적, 실험적 증거들을 살펴보고, 이에 관여하는 기전들과 앞으로 나아가야 할 방향에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 성인기 질환 프로그래밍에 대한 역학적 증거들

성인기 질환의 위험도를 결정하는데 있어 태아기 환경의 역할을 지지하는 초창기 증거들은 영국의 Barker 등이 시행한 후향적 코호트 연구들에서 찾아 볼 수 있다. 첫 번째 연구는 영국의 Hertfordshire 지역의 남성을 대상으로 한 연구였다. 1911년부터 1930년까지 출생 당시 체중과 생후 1년째 체중이 기록되어 있었던 5,654명의 남성들 중 수십 년 뒤 관상동맥질환으로 인한 사망률과 출생체중, 영아기 체중 간의 관계를 조사하였다. 그 결과 출생체중이 제일 적은 군과 생후 1년째 체중이 제일 적은 군에서 관상동맥질환으로 인한 사망률이 가장 높았고, 출생체중과 생후 1년째 체중이 증가할수록 관상동맥질환으로 인한 사망률이 감소하였다. 관상동맥질환으로 인한 사망률과 출생체중과의 연관성을 바탕으로 Barker 등은 성인기의 관상동맥질환이 자궁 안의 태아기와 영아기에서 유래한다고 주장하였다(Barker et al., Lancet 1989). 이 후 후속 연구들에서 이들은 자궁 내 성장과 영아기 성장이 심혈관 질환, 인슐린 비의존성 당뇨병과의 연관성도 보고하였는데, 남성과 여성 모두 태아기 성장이 적거나 생후 체중이 적은 경우 고혈압과 인슐린-비의존성 당뇨병이 증가하고, 혈청 콜레스테롤과 혈장 fibrinogen 농도도 상승하고, 복부 지방이 증가하였다(Barker et al., 1993; Osmond et al., 1993). 이 결과들은 심혈관 질환이 자궁 안의 태아기와 영아기의 발달 손상에서 유래한다는 것을 뒷받침한다. 즉, 생물에서 작용하는 프로그래밍 -개체의 발

달에 민감한 생의 이른 시기에 부적절한 영향이 작용하여 신체 조직의 구조와 생리적 기능을 영구적으로 변화시키는— 효과라는 것이다. Barker 등은 일련의 연구결과들을 바탕으로 출생체중은 자궁 내 태아기 동안 부적절한 영양상태로 변화된 신체 구조, 기능, 대사를 대변하는 것이며, 이 경우 태아는 생존을 위해, 체장, 콩팥을 희생시켜 그 구조와 기능을 감소시키고, 뇌와 같은 중요기관을 보호한다는 “절약형 표현형(thrifty phenotype)” 가설을 제안하였다. 이런 적응반응은 태아의 생존 기회는 증가시키지만, 기능이나 조직의 반응성에 영구적인 변화를 가져와 출생 후 또는 성인기에 영양적으로 풍요로워지면 기능이 감소한 체장과 콩팥이 잘 대처하지 못해 질환이 발생하게 된다(Hales & Barker., 1992).

일부에서는 태아기와 영아기에 부적절한 영양으로 저성장을 보인 사람은 소아기와 성인기에도 계속해서 불량한 환경에 노출될 수도 있기 때문에, 성인기 질환 발생이 태아기 프로그래밍 효과가 아니라 출생 후 생애 후반기 환경이 주된 요인일 수 있다고 비판하였다. 그러나 Barker 등은 다음과 같은 다섯 가지 이유를 들어 태아기와 영아기 영양의 프로그래밍 효과를 주장하였다. 첫 째, 출생 시 저체중과 고혈압, 당뇨, 고지혈증과의 연관성은 영국의 다른 지역 뿐만 아니라 다른 국가의 인구 집단에서도 재현된다(McCance et al., 1994; Valdez et al., 1994). 둘 째, 태아기와 영아기의 저체중은 출생 당시와 성인기의 사회적 계층, 흡연, 알코올 섭취량, 비만을 보정했을 때도 여전히 성인기 내당능 장애, 고혈압, 고지혈증의 독립적인 위험인자이다(Barker et al., 1993). 그러나, 성인기 생활습관은 생애 이른 시기의 질병 발생 프로그래밍에 부가적인 영향을 끼칠 수 있다. 예를 들어, 내당능 장애의 빈도는 저체중으로 출생하였으나 성인기 때 비만인 경우 가장 높다(Hales et al., 1991). 셋 째, Hertfordshire 연구에서 출생 체중과 영아기 체중은 성인기 질환으로 인한 사망 당시의 사회계층 간에 차이가 없어서, 성인기 사회계층과 연계되지 않는 독립적인 위험인자이다. 네 째, 태아기와 영아기 체중과 심혈관 질환 사이에는 특이성이 존재한다. 심혈관 질환 외에도 출생체중, 생후 1년 체중과 흡

연의 지표가 되는 폐암으로 인한 사망과의 연관성도 분석하였는데 폐암과는 연관성이 없었고, 심혈관 질환이 아닌 다른 원인으로 인한 질환사망과도 연관성이 없었다(Osmond et al., 1993). 다섯 째, 출생체중과 성인기 질환은 연관성이 강하고 정도에 따른 차이가 있다는 것이다. 즉, 남성에서 심혈관 질환으로 인한 사망률과 출생체중과의 연관성에 있어 출생 체중이 적을수록 사망률은 반비례하여 증가하고, 특히, 대사 증후군의 경우 출생 체중이 4.3 kg 이상인 군에 비해, 2.95 kg 미만인 군이 그 위험도가 10배 증가하였다(Barker et al., 1993).

임신 중 영양과 성인기 질환 발생에 대한 또 다른 중요한 연구는 네덜란드 대기근(Dutch famine)에 대한 연구이다. 2차 세계대전이 끝나갈 무렵인 1944년 11월부터 1945년 5월까지 약 6개월 간 서부 네덜란드로 가는 모든 교역로가 차단되면서, 일일 성인 열량 섭취량의 1/3에 해당하는 500~600 kcal만을 섭취하게 되었다. 이 대기근 시기에 임신 중이었던 임신부에게서 출생한 사람들을 추적하여 대기근 전 1년 이내에 출생하였거나 대기근 종료 이후 임신되어 출생한, 기근에 전혀 노출되지 않았던 사람을 대조군으로 하여 혈당, 콜레스테롤, 관상동맥질환의 빈도를 비교하였다. 주목할 점은 대기근 당시 노출된 임신 시기를 임신 초기, 중기, 후기로 나누어 출생 체중 및 성인기 질병발생과의 연관성을 분석하였다는 점이다. 그 결과, 출생 체중은 임신 후기에 노출되었던 군이 제일 적었고, 임신 초기에 노출된 군은 비노출군에 비해 차이가 없었다. 그러나, 성인기 질환 발생과의 연관성을 보았을 때, 출생체중이 적었던 후기 노출군이 아닌, 초기 노출군이 콜레스테롤, 관상동맥질환, 비만의 빈도가 높았고, 전반적인 건강 지수는 낮은 것으로 나타났다(Table 1). 이 연구 결과는 임신 중 부적절한 영양 섭취는 출생한 태아의 성인기 질환 발생에 대한 프로그래밍 가설을 뒷받침하나, 단순한 출생 체중만으로 임신 중 환경을 평가할 수는 없으며, 임신 초기의 자궁 내 환경이 성인기 질환 발생에 더 연관성이 있다는 것을 시사한다.

Table 1. Adult Characteristics according to Timing of Prenatal Exposure to the Dutch Famine. Adapted from Roseboom et al., 2001

	Exposure to famine in						N
	Born before	Late gestation	Mid gestation	Early gestation	Conceived after	All (S.D.)	
Adult characteristics							
Plasma glucose 120 min* (mmol/L)	5.7	6.3 ^a	6.1	6.1	5.9	6.0 (1.4)	702
Plasma insulin 120 min* (pmol/L)	160	200 ^a	190	207	181	181 (2.4)	694
IGT/NIDDM (WHO criteria)	15%	21%	14%	16%	15%	16%	702
Total cholesterol (mmol/L)	6.06	5.83	5.80	6.13	6.00	5.97 (1.06)	704
HDL cholesterol* (mmol/L)	1.35	1.32	1.37	1.26 ^a	1.32	1.33 (1.33)	704
LDL cholesterol (mmol/L)	4.05	3.87	3.81	4.26	4.02	3.99 (1.01)	704
Triglycerides* (g/L)	1.15	1.08	1.10	1.10	1.16	1.13 (1.71)	704
LDL/HDL cholesterol*	2.91	2.82	2.69	3.26 ^a	2.94	2.90 (1.53)	704
Fibrinogen (g/L)	3.02	3.05	3.05	3.21	3.10	3.07 (0.6)	725
Factor VII* (% of standard)	128	131	133	117 ^a	133	129 (1.4)	725
BMI* (kg/m ²)	26.7	26.7	26.6	28.	27.2	27.0 (1.2)	741
CHD	3.8%	2.5%	0.9%	8.8% ^a	2.6%	3.3%	736
Systolic blood pressure (mmHg)	126.0	127.4	124.8	123.4	125.1	125.5 (15.5)	739
Diastolic blood pressure (mmHg)	86.2	86.4	84.4	84.8	85.2	85.6 (9.9)	739
Obstructive airways disease	15.5%	15.0%	24.8% ^a	23.0%	17.3%	18.1%	733
General health poor	4.5	6.4	3.7	10.3 ^a	5.3	5.5	912

*Geometric mean and S.D.

^ap<0.05 compared with unexposed.

2. 프로그래밍 가설을 입증하는 동물 실험 연구

앞서 기술한 역학적 연구들이 생애 초기의 영양과 성인기 질환과의 연관성을 강하게 시사하기는 하지만 그 인과관계를 입증하는 것은 아니며, 모든 연구들이 후향적 연구이기 때문에 많은 혼란변수들이 관여할 수 있다. 그러나, 전향적 연구를 통해 입증하기까지에는 5~60년의 시간이 필요하며, 영양 섭취에 대한 중재 역시 윤리적인 문제가 있기 때문에, 많은 연구자들이 쥐나 양을 이용한 동물 모델을 이용하여 프로그래밍 가설을 입증하고자 하였다.

동물 실험의 초창기에는 단순한 저체중 모델에 중점을 두었다. 즉, 임신한 쥐에게 정상의 30%에 해당하는 먹이를 주고, 태어난 자손 세대가 7개월이 되었을 때, 혈압이 상승하였고(Woodall et al., 1996). 저체중으로 태어난 자손이 이후 고칼로리, 비만 촉진 식이를 하면 지방축적이 더 많이 되는 것을 관찰하였다(Vickers et al., 2003). 또한 임신한 쥐의 자궁 동맥을 결찰하

면 태아 성장 지연이 유발되고, 태어난 새끼는 성체가 되었을 때 내당능 장애, 콜레스테롤 수치가 정상군보다 높았다(Nüsken et al., 2008). 이 동물 모델들은 Barker 등이 시행한 Hertfordshire 코호트와 유사하게 임신 중 전반적인 영양부족 모델을 구현한 것으로 이 모델을 이용한 동물 실험에서도 성체가 되었을 때 고혈압, 내당능 장애, 인슐린 저항성 증가, 비만이 증가하는 등 종을 넘어서는(cross-species) 동일한 결과를 보였다.

생애 초기 영양의 질환 발생 프로그래밍 입증을 위한 동물 연구에서 주목할 점은 영양과잉 모델의 결과이다. 현대 사회는 영양결핍보다는 영양과잉이 더 중요한 이슈이기 때문에, 영양과잉 동물 모델로 실험을 하였고, 놀랍게도 그 결과는 동일하였다. 즉, 임신 동안 고지방 식이를 준 어미 쥐에서 태어난 쥐가 성체가 되었을 때 혈압이 증가하였고, 혈관 내피세포 기능부전이 증가하였다(Khan et al., 2003; Khan et al., 2005). 또한 고단백 식이 후 태어난 쥐 역시 에너지 소비에 장애를

보이고 비만하였다(Daenzer et al., 2002). 모체의 비만은 현대 사회에서 프로그래밍 효과를 유발하는 더 중요한 요인이다. 비만은 태반을 통과하는 영양소와 호르몬에 질적은 물론 양적으로 영향을 끼쳐 태아 성장 환경을 변화시킨다. 또한 비만한 여성은 임신성 당뇨, 전장간증, 조산과 같은 임신 합병증 역시 증가한다. Samuelsson 등은 짝짓기 수 주 전부터 쥐에게 비만을 유도하여, 비만 상태에서 임신한 쥐의 후손에서 고혈압, 지방조직 증가, 인슐린 저항성 증가를 관찰하였다(Samuelsson et al., 2008).

3. 프로그래밍에 관여하는 기전들

1) 조직 리모델링

정상적인 조직의 발달은 증식(proliferation)과 분화(differentiation)라는 두 과정을 거치게 되는데, 임신 중 영양이 태아 기관의 생리적 기능을 어떻게 프로그래밍 시키는가에 대한 가장 단순한 설명은 영양결핍 또는 영양과잉이 태아의 조직과 기관의 증식이나 분화 과정에 영향을 미친다는 것이다. 증식기에 영향을 미치면 이화된 기관의 크기는 작아지고(세포 수도 적다), 정상적인 세포 유형을 보이는 반면, 분화기에 영향을 미치면 크기는 정상이지만 세포 유형이 달라지거나, 기능 단위가 적어진다.

태아기 때 저단백 식이에 노출된 쥐의 콩팥에 대한 연구가 조직 리모델링의 좋은 예를 보여준다. 저단백 식이에 노출되어 태어난 쥐는 대조군에 비해 콩팥의 크기는 비슷하였으나, nephron의 수가 30~40%로 뚜렷하게 감소하였다(Langley-Evans et al., 1999; Vehaskari et al., 2001). 양을 이용한 영양장애 모델에서 태어난 후손의 콩팥에서도 유사한 결과가 관찰되었다(Gopalakrishnan et al., 2005). 말기신장질환으로 사망한 사람의 부검 결과에서도 nephron 수는 출생 시 체중과 연관이 있는 것으로 나타났다. 그리고, 콩팥의 크기는 비슷하였으나, 그 기능단위인 nephron의 수가 감소하는 것은 임신 중 영양 장애가 분화에 영향을 미치는 것을 의미한다(Hughson et al., 2003).

뇌 역시 모체의 영양상태에 반응하는 리모델링의 주요 대상이다. 임신 중 저단백 식이에 노출되어 태어난 쥐의 뇌는 육안상 변화가 있었다. 식욕조절 중추인 시상하부는 커진 반면, 식욕 조절에 관여하는 neuron은 감소하였다(Plageman et al., 2001). 시상하부는 항상성에 관여하므로, 작은 변화에도 기본적 생리와 대사 기능에 광범위한 파급효과를 가져올 수 있다. 채장 역시 임신 중 저영양 상태에 노출되어 태어난 후손에서 증식과 분화에 장애를 보였는데, 기능 단위인-세포와 랑게르한스섬(islets of Langerhans)의 숫자가 감소하였고, 크기도 작았다(Snoeck et al., 1990). 조직의 리모델링은 영양에 의해 프로그래밍된 질환 발생의 주요 원인이 것은 거의 확실하나, 리모델링 과정에 대해서는 아직도 완전히 해결되지는 않은 상태이다.

2) 태반의 역할

태반은 배아 또는 태아에게 모체의 신호가 전달되기 전에 조절하는 중요 기관이므로 프로그래밍에 주요한 역할을 할 수 있다. Burton 등은 다음과 같은 네 가지 방식으로 태반이 프로그래밍에 영향을 끼칠 수 있다고 하였다(Burton et al., 2016)

첫 째, 정상적인 태아 성장에 필요한 다량영양소(macronutrient)와 미량영양소(micronutrient) 및 충분한 산소를 전달하는 능력의 손상이다. 이는 다양한 원인에 의해 유발될 수 있으나, 적절한 모체 혈류의 태반으로의 유입 여부가 최종적인 공통 경로이다. 태반으로의 모체 순환은 자궁의 나선동맥 리모델링에 의존하며, 이는 임신 제 1기와 제2기 초반부에 걸친 용모바깥 영양막세포(extravillous trophoblast)의 자궁내막 침윤에 의지한다. 나선동맥 리모델링에 결함이 있으면 태반의 관류부전이 오게 되고, 산화 스트레스나 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum, ER)로 인한 기능 손실, 성장 감소, 경색 증가, 영양용모막 손상, 저산소혈증에 의해 표면적이 감소한다. 이로 인한 최종 결과는 모체의 영양부족 시 관찰되는 태아 기관의 발달 장애와 유사한 패턴을 보이게 된다. 둘째, 태반에 주어지는 여러 가지 스트레스들은 태반의 보호장벽 기능을 손상시켜,

배아 또는 태아에게 비정상적으로 높은 모체의 글루코코티코이드, 약물, 병원체에 노출되게 한다(Cottrell et al., 2014). 셋째, 태반은 모체와 태아 순환계에 다양한 물질들을 분비하는데, 모체 대사의 직·간접 영향에 의한 분비기능 장애는 태아의 발달에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 산화 스트레스 또는 소포체 스트레스에 반응하여 분비되는 태반의 프로스타글린딘이나 염증을 유발하는 TNF- α 는 정맥관(ductus venosus)이나 내피세포를 통해 태아의 심혈관 발달에 영향을 미칠 수 있다. 그리고, 인슐린양성장인자(insulin-like growth factor, IGF)와 같은 태반 호르몬들도 태아 기관의 성장을 자극하고, 식욕, 자궁내막 분비샘, 췌장 세포, 말초조직 인슐린 저항성에 작용하여 모체의 영양공급에 영향을 끼친다. 네째, 태반과 난황의 혈관들은 태아의 심혈관계 발달에 혈액학적인 영향을 끼칠 수 있다. 체외 순환에 의해 받게 되는 저항은 태아의 전체 동맥계는 물론 심장에도 영향을 미칠 수 있다(Thornburg & Challis, 2014). 태아의 심장은 특히 초기 배아기와 후기 태아기 때 발달에 취약하기에 난황과 태반 모두 고려해야 한다(Thornburg, 2015).

3) 글루코코티코이드

글루코코티코이드를 포함한 스테로이드 호르몬은 스트레스 반응과 대사 기능에 중요한 중재자이다. 다른 호르몬들처럼 글루코코티코이드 수용체에 결합하여 목표 유전자의 전사를 시작하게 한다. 태반을 사이에 두고 모체와 태아 측의 글루코코티코이드 농도는 약 1,000:1로 그 차이가 매우 크다. 태반은 모체로부터 태아로의 글루코코티코이드 전달을 능동적으로 차단한다. 이 기능은 태반에 존재하는 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β HSD2)에 의해 수행되며, 11 β HSD2는 활성 글루코코티코이드를 코티솔과 같은 비활성 형태로 전환시킨다(Edwards et al., 1996). 이것은 태아의 시상하부-뇌하수체-부신 축이 모체의 영향을 받지 않고 독립적으로 발달하게 하며, 태아의 유전자 발현을 모체 글루코코티코이드 분비에 영향을 끼치는 요인들로부터 보호하는데 그 의미가 있다. 산전에 태아의 폐

성숙을 위해 투여하는 합성 글루코코티코이드 제제는 11 β HSD2의 작용을 덜 받아 태반 장벽을 잘 통과한다. 실제로 임신한 쥐나 양에게 합성 글루코코티코이드 제제를 투여한 후 태어난 자손이 성체가 되었을 때 콩팥 발달이 감소하고 혈압이 상승하였다(Celsi et al., 1998; Dodic et al., 2002). 산전 글루코코티코이드 노출과 영양부족으로 인한 표현형은 매우 유사하여 영양부족은 스트레스 요인처럼 작용하여 모체와 태아 사이 내분비 기능에 교란작용을 하는 것으로 여겨진다. 실제로, 임신한 쥐에게 저단백 식이를 주는 경우 태반의 11 β HSD2 유전자 발현과 활동도가 감소하는 것으로 나타났다(Langley-Evans et al., 1996). 즉, 임신 중 영양부족은 모체에서 유래하는 글루코코티코이드에 대한 태아 노출을 과다하게 하여 조직을 리모델링시키고 프로그램화된 표현형으로 발전시킨다.

스트레스 호르몬인 코티솔은 시상하부의 코티코이드 분비호르몬(corticocoid releasing hormone, CRH) 분비는 억제하지만, 태반에는 positive feedback 작용을 하여 태반의 CRH를 증가시킨다(Cheng et al., 2000). 최근에는 태반의 CRH가 태아 성장과 출생 시 크기를 예측할 수 있고, 임신 중 CRH 농도와 출생 후 3세 때 내장 지방 증가 간에 연관성이 있다는 연구가 보고되었다(Wadhwa et al., 2004; Gillman et al., 2006). CRH와 코티솔은 염증반응을 조절하는 사이토카인들을 분비시킨다. 또한 지방세포에는 CRH 수용체가 존재하여, CRH는 지방세포 분화를 촉진하는 역할을 한다. 염증 유발성 사이토카인들은 비만한 사람에서 높고, 지방세포에서 leptin 분비를 조절하는 것으로 알려져 있다. 출생 전에 영양부족에 노출된 사람은 중요 기관들 형성을 위해 초기에는 지방세포 발달이 적다가, 출생 후 영양섭취 장애가 해결되면, 지방축적의 “따라잡기(catch up)”가 뒤따르고, 주로 내장지방이 축적된다. 이런 사람들은 내장비만의 위험이 증가하고 결국에는 인슐린 저항성과 제 2형 당뇨병이 발생하게 된다. 간과 췌장은 당 대사에 중요한 기관들인데, 간의 글루코스 합성의 주요 효소인 phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)는 글루코코티코이드의 강한 영향을 받

는다. 동물 실험에서 산전 텍사메타손 투여는 자손 세대에서 간의 PEPCK 활동도와 농도를 증가시키는 것은 물론, 간에 있는 클루코코티코이드 수용체 발현을 증가시켜, 나중에 혈당 내당증 장애를 유발한다(Nyirenda et al., 1998). 또한 태아 발달 동안 증가된 클루코코티코이드 노출과 영양부족은 췌장의 베타 세포 양을 줄이고, 인슐린 함량도 줄여 성체의 질환발생이 증가한다(Schwitzgebel et al., 2009). 결론적으로, 임신 중 영양, 염증, 혈관성, 행동 및 사회심리적 요소 등 다양한 원인에 의한 생물학적 스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신의 신경내분비적 스트레스 축의 에너지 균형점을 프로그래밍시켜 자손세대의 비만을 촉진시키고, 증가된 코티솔과 염증성 사이토카인들은 태아의 지방세포, 간, 췌장 등의 발달을 끼쳐 성인기 질환 발생을 프로그래밍시킨다(Fig. 1).

4) 유전자 발현의 후성학적 조절

DNA에 존재하는 유전자는 염기서열의 변이 없이도 유전자의 기능 또는 발현은 DNA 가닥의 전사를 시작하거나 못하게 하는 후성학적(epigenetic) 요인들에 의해 조절된다. 대표적인 후성학적 요인이 DNA 메틸화나 히스톤 아세틸화로서 이 두 요소는 히스톤 단백을 둘러싼 DNA 나선 꼬임의 견고함을 조절한다. 메틸화는 꼬임을 견고하게 하여 유전자 발현을 억제하고, 반대로 아세틸화는 느슨하게 하여 전사를 촉진한다(Bird, 2002). 배아기와 태아기의 영양부족은 비가역적으로 DNA 메틸화를 변화시켜, 단기간의 부적절한 영양섭취로도 유전자 발현에 장애를 가져와 기능과 대사가 장기적으로 감소할 수 있다.

영양의 질환발생 프로그래밍에 DNA 메틸화가 역할을 할 것이라고 생각한 것은 Waterland와 Jirtle이 수

Fig. 1. Intrauterine stress biology and programming of fetal targets of body composition and metabolic function. Adverse circumstances during pregnancy (physiological as well as psychological stressors, summarized here as "placental stress") have the potential to induce changes in maternal-placental-fetal stress biology (e.g., increases in maternal and fetal cortisol, placental corticotrophin-releasing-hormones (CRH), and inflammatory mediators). The subsequent increase in stress hormones and proinflammatory cytokines in the fetal compartment during sensitive or critical developmental windows can impact the structure and function of the brain and peripheral targets (e.g., adipose tissue, pancreas, and liver) that are related to body composition, energy balance homeostasis, and metabolic function. Adapted from Entringer et al., 2012.

행한 Agouti 쥐의 털 색깔에 대한 연구에서 비롯되었다. Agouti 쥐의 노란색 털은 Avy라는 단일 유전자의 과발현에 의한 결과인데, 영양섭취가 이 유전자 발현을 변화시킬 수 있음을 증명하였다. 즉, Avy 유전자의 과발현은 이 유전자의 CpG 서열의 저메틸화 때문이고, 노란색 털을 가진 임신한 쥐에게 엽산, 비타민 B₁₂, choline chloride가 들어있는 먹이를 주어 자손세대 Avy 유전자의 메틸화를 증가시켰고, 그 결과 갈색털을 가진 쥐들이 태어났다(Waterland & Jirtle, 2003). 이 외에도 수정 전·후로 엽산, 비타민 B₁₂, methionine과 같은 메틸제공 인자가 부족한 먹이를 먹은 양에게서 태어난 자손은 후에 인슐린 저항성과 혈압이 증가하였다(Sinclair et al., 2007). 임신 중 저단백 식이를 한 쥐에게서 태어난 자손도 성체가 되었을 때, 지방과 혈당 대사의 항상성에 관여하는 peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α)와 혈압 조절에 중요한 글루코코티코이드 수용체가 과발현되었다. 이 경우 고혈압과 고지혈증이 발생한다. 반대로, 저단백 식이를 더라도 고용량의 엽산을 보충할 시에는 과발현이 예방되고, DNA 메틸화가 정상화되는 것으로 나타났다(Lillycrop et al., 2005). 이 동물 실험들은 임신 중 영양부족은 조직 발달과 대사성 질환에 관여하는 중요 유전자들의 후성학적 조절을 통해 장기적인 발현에 변화를 가져와 성인기 질환을 유발하는 직접적인 원인이 될 수 있음을 시사한다.

5) 산화 스트레스

과도한 반응성 산화물질은 유전자 발현에 영향을 미치고, 세포막에 직접적인 손상을 가해 중요한 태아 발달 시기에 영향을 끼칠 수 있다. 흡연, 고혈압/전자간증, 염증/감염, 비만, 영양부족 등은 조산이나 저체중의 흔한 원인들이며, 잘 알려진 산화 스트레스 유발 원인들이다. 영양부족은 직접적으로 단백질과 미량영양소 결핍을 초래해 산화 스트레스를 촉진할 수 있다. 단백질은 항산화물 합성에 사용되는 글루타치온(glutathione), 알부민과 같은 아미노산을 제공하고, 비타민 A, C, E 등을 포함한 많은 미량영양소들은 그 자체가 항산화 물

질들이다. 췌장의 베타세포는 항산화 방어 효소 기제가 약해 반응성 산화물질에 민감하고, 산화 스트레스는 인슐린 분비를 둔화시킨다(Ceriello & Motz, 2004; Lenzen, 2008). 췌장 베타 세포의 항산화 스트레스에 대한 민감성을 고려했을 때, 생의 이른 시기와 지속적인 산화 스트레스 노출은 대사 증후군을 포함한 관련 질환들을 발현시킬 수 있다.

성인기 질환 발병과 연관된 태아기 위험 요인들 간의 기전을 확인하고자 하는 많은 노력들이 이루어지고 있으나, 아직까지 공통적인 경로는 밝혀지지 않았다. 임신 중 영양부족 또는 영양과잉은 앞서 언급한 여러 기전들과 출생 후 따라잡기 성장 패턴이 복합적으로 작용하여 미래의 건강을 결정하는 것으로 보인다(Fig. 2).

4. 따라잡기 성장(Catch-up growth)

따라잡기 성장은 보상 성장으로도 알려져 있는데, 이는 태아기에 지연되거나 멈췄던 성장이 출생 후 소아기 때 유전적 궤도(trjectory) 안으로 들어오는 것을 말한다. 이는 성장의 어느 단계에서든지 발생할 수 있는데, 첫 2년 동안에 가장 흔히 관찰된다. 태아기 영양부족 시 출생 후 따라잡기 성장에 대한 연구들의 결과는 정상체중을 초과하고, 과도한 지방 축적으로 이어지는 과잉보상을 보여준다. 빠르고 과한 성장은 성인이 되었을 때, 비만, 인슐린 저항성, 대사증후군, 제 2형 당뇨병과 연관된다(Cianfarani et al., 1999; Ong et al., 2000). Cianfarani 등은 잃어버린 성장을 출생 직후 회복하려고 하는 노력은 인슐린과 인슐린유사성장인자가 관련된다고 하였다(Cianfarani et al., 1998). 자궁 내 발육제한으로 태어난 영아들은 출생 당시 인슐린과 인슐린유사성장인자가 낮고 출생 후 정상화된다. 태아기 동안 만성적으로 인슐린과 인슐린유사인자 부족 상태였던 조직이 출생 직후 갑자기 증가한 농도에 노출되면 인슐린 저항성을 유발하여 대응하게 된다. 출생 후 초기에 가속화된 체중 증가는 인슐린 저항성과 제 2형 당뇨병 외에도 고혈압, 관상동맥질환과도 연관이 있다(Barker et al., 2005; Adair et al., 2009). 그러므로,

Fig. 2. Schematic representation of the relationship between nutrient exposures and the concepts and mechanism underlying the developmental origins of health and disease (DOHaD). Adapted from Brenske et al., 2013.

저체중으로 태어난 신생아에게 너무 풍부한 영양섭취는 초기 소아 성장을 빨리 자극하여 장기적으로 위험을 가져올 수 있으므로 꾸준히, 천천히 성장하는 것이 이로운 수 있겠다.

5. 발달 프로그래밍의 나아가야 할 방향

영양 프로그래밍에 대한 동물 모델 결과들은 사람의 임신에서 영양과 관련된 요인들이 성인기 질환에 관계된다는 가설의 타당성을 명확하게 증명하였다. 동물 실험은 접근 방법은 매우 다양하더라도, 임신 동안 단기간의 영양부족 또는 영양과잉으로 인한 자손 세대에서 나타난 표현형의 범주는 좁았다. 즉, 심혈관 질환, 비만, 대사성 질환은 자궁 내 프로그래밍의 영향을 받는다는 것은 확고히 입증되었으므로, 모체의 영양 섭취를 달리하여 그 결과를 보는 관찰 연구는 더 이상 필요하지

않다. 대신 영양적 요인이 질병 발생에 관여하는 기전에 대해 더 관심을 기울여야 하고, 다음과 같은 쟁점들을 고려하여 연구를 진행하여야 한다.

1) 프로그래밍 기전에 대한 체계적이고 편견이 없는 연구

아직까지 프로그래밍을 유발하는 확실한 기전은 밝혀지지 않았다. 글루코코르티코이드와 후성학적 가설은 모체 영양과 관련된 신호 변화에 따른 2차적인 반응이다. 동물 실험들이 프로그래밍의 대사적 결과나 정확한 병리를 유발하는 과정에 초점을 두었지만, 대부분 역시 2차적 현상이고 근본적인 것을 설명하지는 못한다. 발달의 중요한 시기의 소수 “gatekeeper” 유전자 발현과 단백질의 변화는 조직의 세포 종류와 수에 영향을 끼쳐, 항상성에 대한 반응, 유전자 발현, 조직기능에 관여한다. 그러므로 2차적인 반응이 아닌 근본적 원인으로서

“gatekeeper” 유전자들에 대한 체계적이고 편견이 없는 연구가 우선적으로 고려되어야 한다.

2) 인생 전반기에 걸친 모델 연구

대부분의 동물 모델은 출생 후 성인기의 이른 시기에만 프로그래밍 효과를 연구하였다. Erhuma 등은 이른 성인기에는 차이가 없다가 나이가 들면서 프로그래밍화된 표현형이 극적으로 나타나는 것을 보고하였다(Erhuma et al., 2007). 그러므로, 배아기와 태아기 때 발생한 자극과 성인기 질환 발생에 대한 연구는 성인기 뿐만 아니라 노년기까지 포함하여 연구되어야 한다.

3) 유전자와 단백질 변화의 기능을 확인하는 연구

프로그래밍을 매개하는 유전자와 단백질에 대한 연구를 통해 가능성 있는 후보 물질들이 많이 나왔다. 이들 중 적절한 약물학적 작용제와 길항제, transgenic 동물을 이용한 후속 연구로 실제적인 기능을 통해 입증하려는 노력이 필요하다. 유전자 발현에 대한 후성학적 기전은 목표 유전자 촉진자(promotor)의 메틸화나 아세틸화를 통해 실제로 기능적으로 의미가 있는 것이 보고되었다. 예를 들어, 임신 동안 저단백 식이를 섭취한 어미 쥐에게서 태어난 자손의 PPAR α 촉진자의 메틸화는 26% 감소하였다(Lillycrop et al., 2008). 이처럼 가능성 있는 물질이나 기전들이 생체에서도 실제 기능에 변화를 주는지 확인하여야 한다.

4) 통계적으로 효력이 있는 연구

인구집단에 대한 역학 연구와는 반대로, 프로그래밍에 대한 동물 모델은 숫자가 적어 통계적 효력이 낮다는 비판을 받는다. 향후 비슷한 동물 모델의 자료를 통합한 결과를 제시한다면 프로그래밍의 기전을 이해하는데 더 도움이 될 것이다.

5) 프로그래밍에 대한 중재 연구

지금까지 영양 프로그래밍이 질환 발달에 미치는 작용과 기전을 연구하는데 중점을 두었다면 앞으로는 치료적, 예방적 방법에 대한 연구가 최우선으로 고려되어

야 한다. 질환 프로그래밍을 상쇄할 수 있는 중재법으로는 임신부의 식이 섭취의 질을 높이거나, 모체와 출생시 특성을 조사하여 성인기 질환 발생에 대한 고위험군을 선별하여 소아기에 치료적 접근을 하는 방법 등이 있겠다. 동물에서는 이와 유사한 중재연구의 예가 있다. 임신 중 저단백 식이를 주는 쥐에게 엽산을 보충하면 단백질 부족에 의한 자손 세대의 프로그래밍 효과를 상쇄할 수 있다(Torrens et al., 2006). 최근 산전 영양 상담이 조산을 줄이고 균형잡힌 열량과 단백질 섭취가 태아 성장을 향상시키고, 사산과 저체중아 위험을 줄인다는 연구 결과도 보고되었다(Ota et al., 2012).

6) 프로그래밍의 다세대 간 지속에 관한 연구

이 분야에 대한 연구는 프로그래밍 효과를 상쇄하는 중재가 가능한가와 맞물리는 부분이 있다. 동물 실험에서는 임신 중 저단백 식이에 노출 시 모체와 부계 모두를 통해 제 2세대에서도 고혈압이 전달되는 것이 보고되었다(Harrison & Langley-Evans, 2009). 모체의 영양부족이 태아 발달과 질환의 위험율에 주요한 영향을 끼치는 것은, 공중 보건 영역에 있어 매우 중요하다. 만약 프로그래밍 효과가 한 세대에서 다음 세대로까지 전달이 된다면 그 파급효과는 기하급수적으로 늘어날 수 있다.

결 론

고혈압, 당뇨, 대사 증후군과 같은 일부 성인기 질환이 자궁 안에 있던 태아기에서 비롯된다는 프로그래밍 이론이 널리 받아들여지고 있다. 최근에는 아토피와 천식과 같은 알레르기 질환, 노화에 따른 인지기능 장애와 같은 질환들도 발달 프로그래밍 가설을 도입한 연구들이 보고되고 있다. 또한 영양적 요인 외에도 내분비 교란 물질이라 불리는 환경 호르몬과 태아기 프로그래밍과의 연관성에 대한 연구들도 보고되고 있어, 발달 프로그래밍에 관여하는 요인이나 질병의 범위는 점점 확대되고 있다.

그러나 이에 관여하는 공통 기전, 특정 영양소의 생

리적, 병리적 역할을 밝혀내고, 모체의 식습관 중 모성 건강, 태반 기능, 출생 결과, 자손의 생애 건강을 최적화할 수 있는 요소를 찾아야 하는 등 아직도 풀어나가야 할 과제들이 많다. 실제로 임신과 모자보건에 중요한 부분은 위험한 요인을 알고 회피하는 것도 중요하지만, 개선할 수 있는 요인을 찾아 실천하는 것이 더 중요하다. 지금까지 발달 프로그래밍 연구 결과를 토대로 모자보건 향상에 기여할 수 있는 부분은 다음과 같다. 임신 중 발달의 중요한 시기는 임신 초기이므로 발달 프로그래밍 관점에서 태아기 건강을 향상시키기 위해서는 임신 초기 더 나아가서는 가임기부터 모체의 건강관리가 시작되어야 하고, 계획임신이 이루어지는 것이 바람직하다. 모체의 비만은 그 자체가 질환을 프로그래밍 하는 위험요인이므로 가능한 임신 전 적절한 체중을 유지하고, 후성학적 유전자 발현에 관여하는 엽산을 매일, 꾸준히 복용하도록 한다. 그리고 임신 기간 동안 적절한 열량과 균형 잡힌 식사를 섭취하도록 하고, 흡연, 술, 환경 호르몬과 같은 유해물질에 대한 노출은 최대한 줄이도록 한다. 다음 세대의 건강은 현 세대에서 시작한다는 것을 잘 인지하고, 모성 건강 향상에 더욱 관심을 기울여야 한다.

참고문헌

- Adair LS, Martrell R, Stein AD, Hallal PC, Sachdev HS, Prabhakaran D, et al. Size at birth, weight in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle- income-country cohorts: when does weight gain matter? *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1383-92.
- Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
- Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
- Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353(17):1802-9.
- Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Gens Dev* 2002;16:6-21.
- Brennecke NB, Prater MR, Bahamonde J, Gutierrez JC. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J Pregnancy* 2013;2013:368461.
- Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev* 2016;96(4):1059-65.
- Celsi G, Kistner A, Alzman R, Eklöf AC, Ceccatelli S, De Santiago A, et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res* 1998;44(3):317-22.
- Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(5):816-23.
- Cheng YH, Nicholson RC, King B, Chan EC, Fitter JT, Smith R. Corticotropin-releasing hormone gene expression in primary placental cells is modulated by cyclic adenosine 3',5'-monophosphate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1239-44.
- Cianfarani S, Germani D, Rossi P, Rossi L, Germani A, Ossicini C, et al. Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF)-related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res* 1998;44(3):374-80.
- Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(1):F71-3.
- Cottrell EC, Seckl JR, Holmes MC, Wyrwoll CS. Foetal and placental 11 β HSD2: a hub for developmental programming. *Acta Physiol* 2014;210(2):288-95.
- Daenzer M, Ortmann S, Klaus S, Metges CC. Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *J Nut* 2002;132:142-4.
- Dodic M, Abouantoun T, O'Connor A, Wintour EM, Moritz KM. Programming effects of short prenatal exposure to dexamethasone in sheep. *Hyperten*

- sion 2002;40:729–34.
- Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. *Steroids* 1996;61:263–9.
- Entringer S, Buss C, Wanson JM, Cooper DM, Wing DA, Waffarn F, et al. Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: The role of intrauterine stress and stress biology. *J Nutr Metab* 2012;2012:632548.
- Erhuma A, Salter AM, Sculley DV, Langley-Evans SC, Bennett AJ. Prenatal exposure to a low-protein diet programs disordered regulation of lipid metabolism in the aging rat. *Am J Physiol* 2007;292:e1702–14.
- Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *British Journal of Preventive and Social Medicine* 1977;31(2):91–5.
- Gillman MW, Rich-Edwards JW, Huh W, Majzoub JA, Oken E, Traveras EM, et al. Maternal corticotropin-releasing hormone levels during pregnancy and offspring obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(9):1647–53.
- Gopalakrishnan GS, Gardner DS, Dandrea J, Langley-Evans SC, Pearce S, Kurlak LO, et al. Influence of maternal pre-pregnancy body composition and diet during early-mid pregnancy on cardiovascular function and nephron number in juvenile sheep. *Br J Nutr* 2005;94(6):938–47.
- Gupta AK, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Metabolic syndrome, independent of its components, is a risk factor for stroke and death but not for coronary heart disease among hypertensive patients in the ASCOT-BPLA. *Diabetes Care* 2010;33(7):1647–51.
- Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019–22.
- Hales CN, Barker DJO. “Type 2(non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis”. *Diabetologia*. 1992;35:595–601.
- Harrison M, Langley-Evans SC. Intergenerational programming of impaired nephrogenesis and hypertension in rats following maternal protein restriction during pregnancy. *Br J Nutr* 2009;101(7):1020–30.
- Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003;63:2113–22.
- Khan IY, Taylor PD, Dekou V, Seed PT, Lakasing L, Graham D, et al. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension* 2003;41(1):168–75.
- Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson MA, Poston L, et al. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(1):R127–33.
- Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, Gardner DS, Edwards CR, Jackson AA, et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta* 1996;17(2–3):169–72.
- Langley-Evans SC, Gardner DS, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 1999;64:965–74.
- Lenzen S. Oxidative stress: the vulnerable beta-cell. *Biochem Soc Trans* 2008;36(Pt 3):343–7.
- Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005;135:1382–6.
- Lillycrop KA, Phillips ES, Torrens C, Hanson MA, Jackson AA, Burdge GC. Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR alpha promoter of the offspring. *Br J Nutr* 2008;100(2):278–82.
- McCane DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: Thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308:942–5.
- Milnes MR, Roberts RN, Guillet L. Effects of incubation temperature and estrogen exposure on aromatase activity in the brain and gonads of embryonic alligators. *Environ Health Perspect* 2002;110:393–6.
- Nüsken KE, Dötsch J, Rauh M, Rascher W, Schneider H. Uteroplacental insufficiency after bilateral ute-

- rine artery ligation in the rat: impact on postnatal glucose and lipid metabolism and evidence for metabolic programming of the offspring by sham operation. *Endocrinology* 2008;149:1056-63.
- Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 1998;101(10):2741-81.
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320(7240):967-71.
- Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307(6918):1519-24.
- Ota e, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database of Systematic Review*. 2012;9:CD000032.
- Park E, Choi SJ, Lee HY. The prevalence of metabolic syndrome and related risk factors based on the KNHANES V 2010. *J Agric Med Community Health* 2013;38(1):1-13.
- Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rohde W, Dörner G. Hypothalamic nuclei are malformed in weaning off-spring of low protein malnourished rat dams. *J Nutr* 2001;130:2582-9.
- Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:93-8.
- Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension* 2008;51(2):383-92.
- Schwitzgebel VM, Somme E, Klee P. Modeling intrauterine growth retardation in rodents: Impact on pancreas development and glucose homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2009;304(1-2):78-83.
- Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19531-6.
- Snoek A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 1990;57:107-18.
- Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *J Dev Orig Health Dis* 2015;6(5):366-76.
- Thornburg KL, Challis JR. How to build a healthy heart from scratch. *Adv Exp Med Biol* 2014;814:205-16.
- Torrens C, Brawley L, Abthony FW, Dance CS, Dunn R, Jackson AA, et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension* 2006;47(5):982-7.
- Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994;37:624-31.
- Vehaskari VM, Avilles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int* 2001;59:238-45.
- Vickers MH, Breler BH, McCarthy D, Gluckman PD. Sedentary behavior during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition. *Am J Physiol* 2003;285(1):R271-3.
- Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, et al. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1063-9.
- Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003;23:5293-300.
- Woodall SM, Johnston BM, Breier BH, Gluckman PD. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. *Pediatr Res* 1996;40(3):438-43.
- Zimmet P, Alberti G, Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice* 2005;50(3):31-3.