

60. Milli Pediatri Kongresi, 10 Kasım 2016 Antalya

Erken dönem (prenatal ve postnatal) beslenmenin-(koşulların) yaşam-boyu sağlığa etkileri:



Abdullah Bereket

Marmara Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı



Gelişmiş ülkelerdeki en yaygın sağlık sorunları

- Ölümcül üçlü
 - Aterosklerotik kalp hastalığı
 - Tip-2 diyabet
 - Hipertansiyon

Erişkinlerdeki yanlış
beslenmenin sonucu

Erişkin hastalıkların fetal temelleri

- Değişik ülkelerde -pek çok epidemiyolojik çalışma beslenmenin fetal yaşamdan ve erken bebeklikten itibaren erişkin hastalık riski üzerine belirgin etkileri olduğunu göstermiştir:
- Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus,, Kanser ve diğerleri

“fetal origins of adult disease” (FOAD): Barker hipotezi

“developmental plasticity”:

- Bir genotip farklı çevresel uyarıların sonucunda farklı fenotipler üretebilir
- Bunun için organ ve sistemlerin bu değişikliklere hassas olduğu (plastik) kritik periyodlar var
- Intrauterine yaşam- “metabolic programming”:
- Bu dönemdeki uyarılar hayat boyu süren (hatta transgenerational) değişimler oluşturuyor

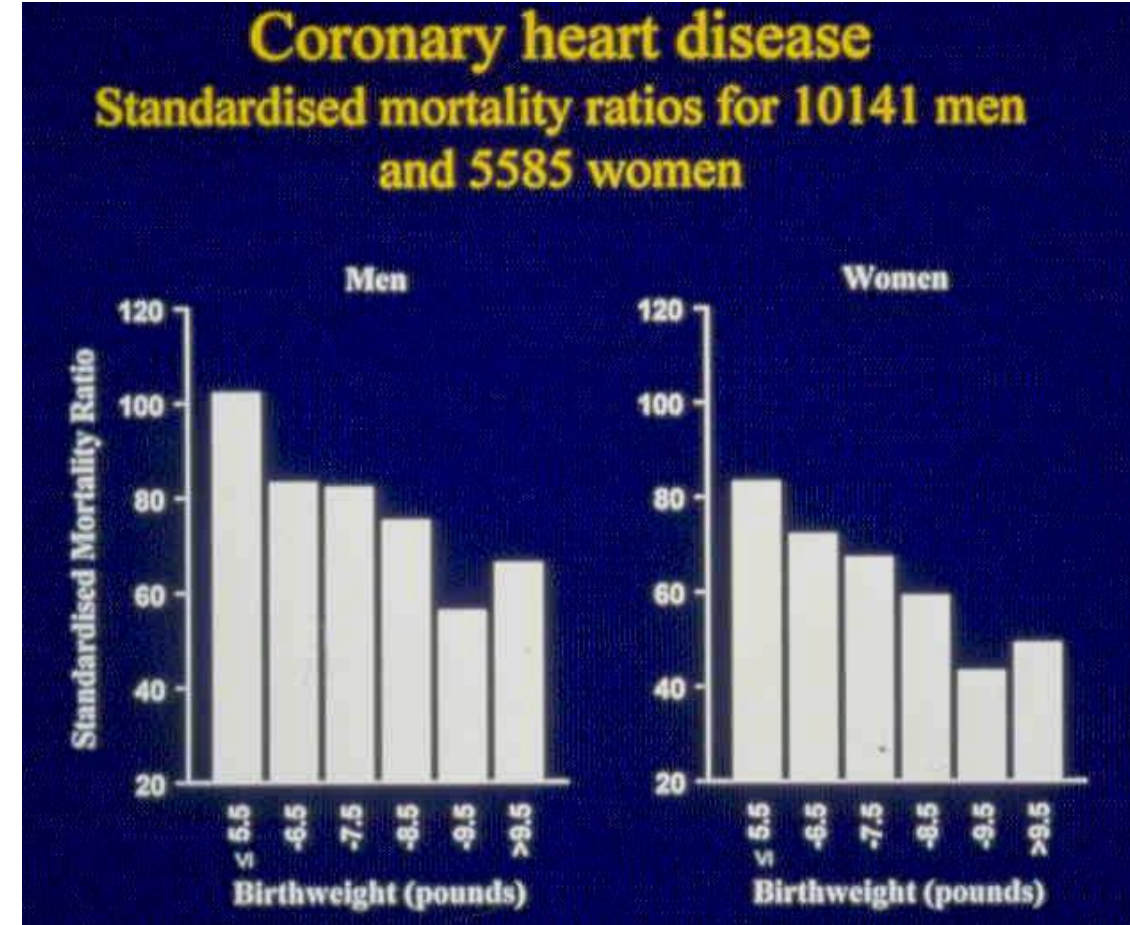


Barker DJP: The origins of the developmental origins theory. J Intern Med 2007, 261:412–417.

Calkins K, Devaskar SU: Fetal origins of adult disease. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2011, 41:158–176.

The “Barker Hypothesis”: “Fetal Programming Hypothesis” “Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD)”,

- 1968-1978 deki iskemik kalp hastalığı ölümleriyle doğum ağırlığı ilişkisi
- Yaşamın erken dönemindeki beslenme şartları fetusun metabolik ayarlarını değiştirir.
- Bu değişiklik erişkin kronik hastalıkları için risk teşkil eder
- Fonksiyonların programlanması



Barker DJ, Osmond C: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986;1:1077–1081.

Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD, Simmonds SJ: Early growth and death from cardiovascular disease in women. BMJ 1993;307:1519-1524.

Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA: The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. BMJ 1993;306:422.

SGA doğum nedenleri

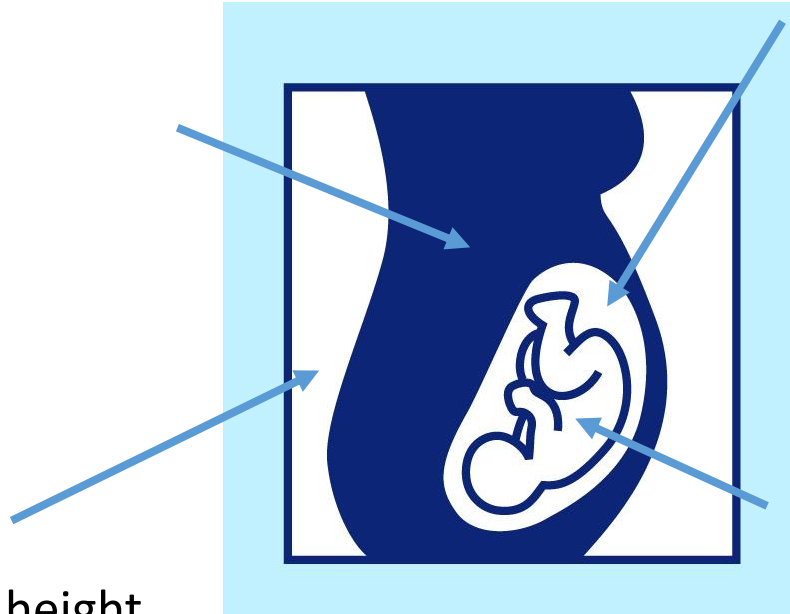
Tüm doğumların % 5 i

Maternal

- Diseases
- Smoking/subst abuse
- Infections
- Malnutrition
- Anemia

Demographic

- Maternal age, height, weight
- Ethnicity
- Multipl pregnancies
- Early/late pregnancies



Plasental

- Plasental deficiency
- Abruption
- Infarct
- Vasküler abnormalities

Fetal

- Genetic diseases
- Chromosomal disorders
- Cong malformations
- Metabolic diseases

İdiyopatik 40%

Heterojen

Fetusun beslenme ortamının yaşamboyu sağlık ile ilişkisi : «kronik hastalıkların gelişimsel kökenleri» kavramı

- Dorner ve ark. seminal çalışmaları (obesite- ateroskleroz ve diyabetle ilişkisi) 1973
- Gennser ve ark LBW –hipertansiyon ilişkisi
- Forsdahl Norveç popülasyonundaki çalışmaları kötü koşullar-kronik hastalık ilişkisi
- Barker 1980 lerde UK de detaylı doğum kayıtlarını inceleyerek LBW ve orta yaşlı erkek ve kadınlarda CVH s, ilişkisini net olarak ortaya koydu.
- Daha sonraki çalışmalar LBW sadece CVH dan ölüm riskini değil ayrıca

Hipertansiyon

İnsulin direnci

Tip-2 diyabet

Dislipidemi

Santral obezite

Metabolik Sendrom



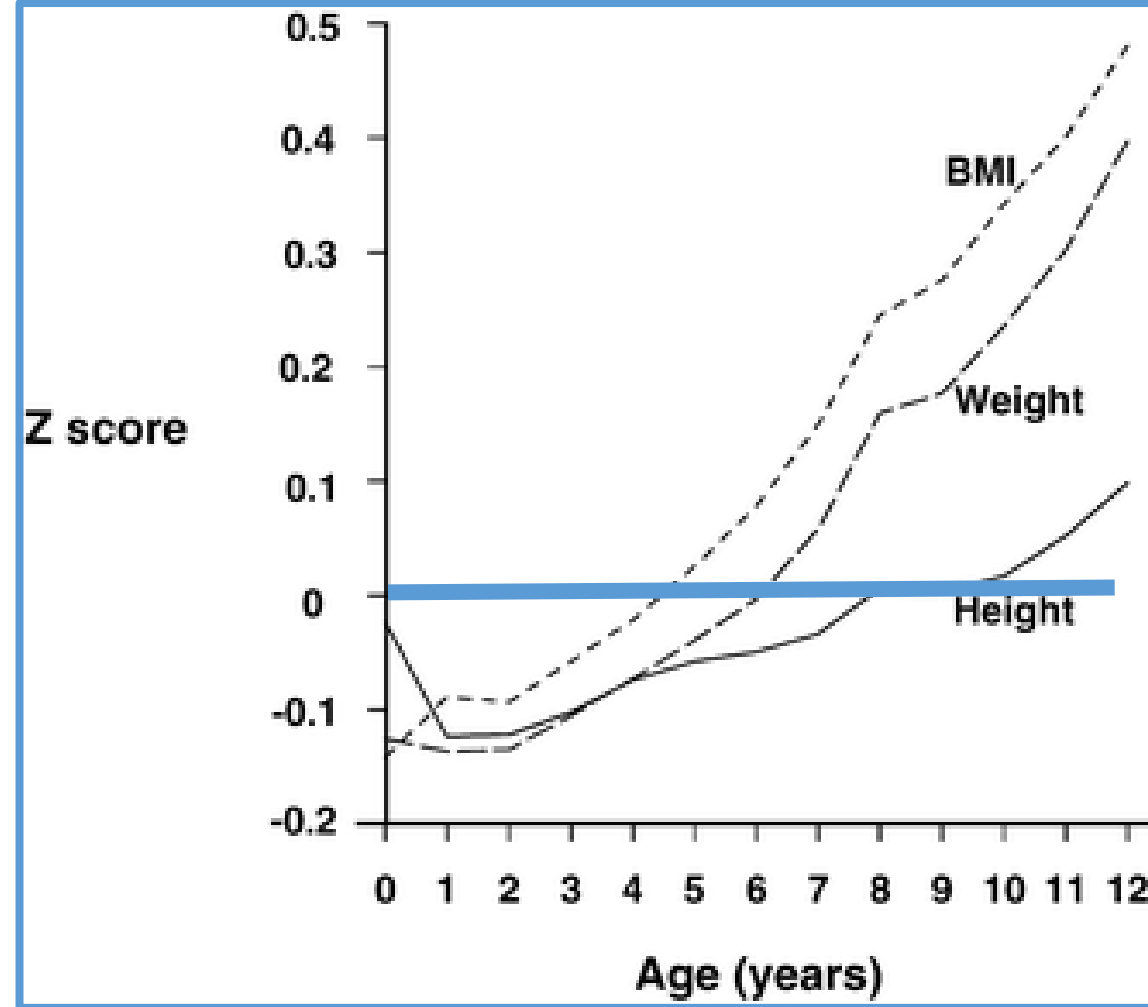
Maternal açlığın etkisi- Dutch Famine Winter Study

- 1944-45 Hollanda açlık kışında doğan bebekler takip edildiklerinde KVH riski atmış bulundu. Açlığa hamileliğin geç döneminde maruz kalanlarda hiperglisemi-diyabet
- Erken dönemde maruz kalanlarda obezite, ateroskleroz, dislipidemi ve KVH daha sık bulundu.
- Bu etkiler doğum kilosundan bağımsız olarak da vardı



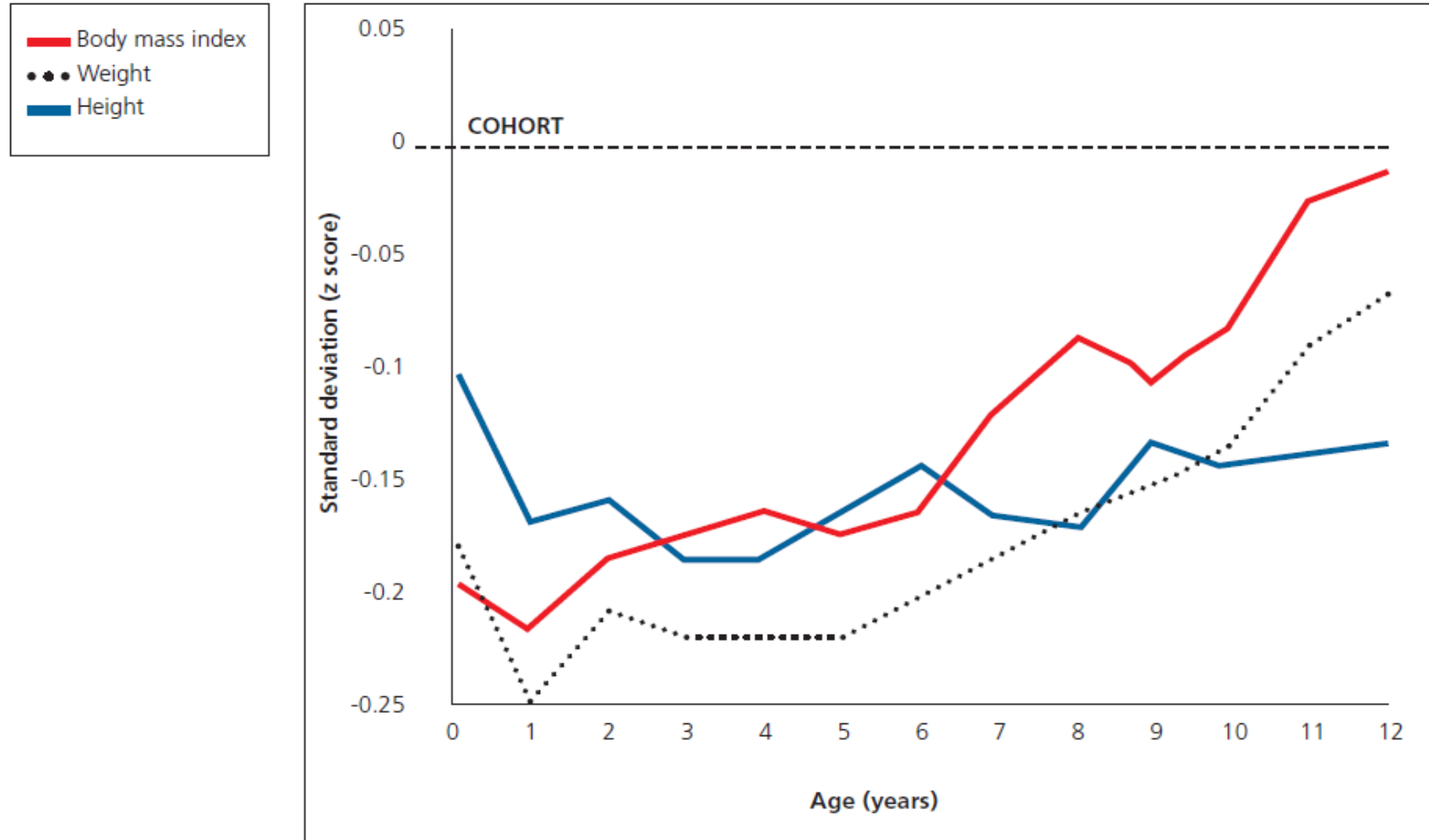
Roseboom TJ, van der Meulen J, Ravelli ACJ et al (2001) Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Molecular and Cellular Endocrinology* **185**: 93-8.

Düşük kilolu doğup sonra hızlı kilo alanlarda Tip-2 DM gelişme riski fazla



8760 kişilik kohortdan Tip-2 DM geliştiren 290 kişinin doğumdan -12 yaşına kadarki BMI ve kilo SDS leri

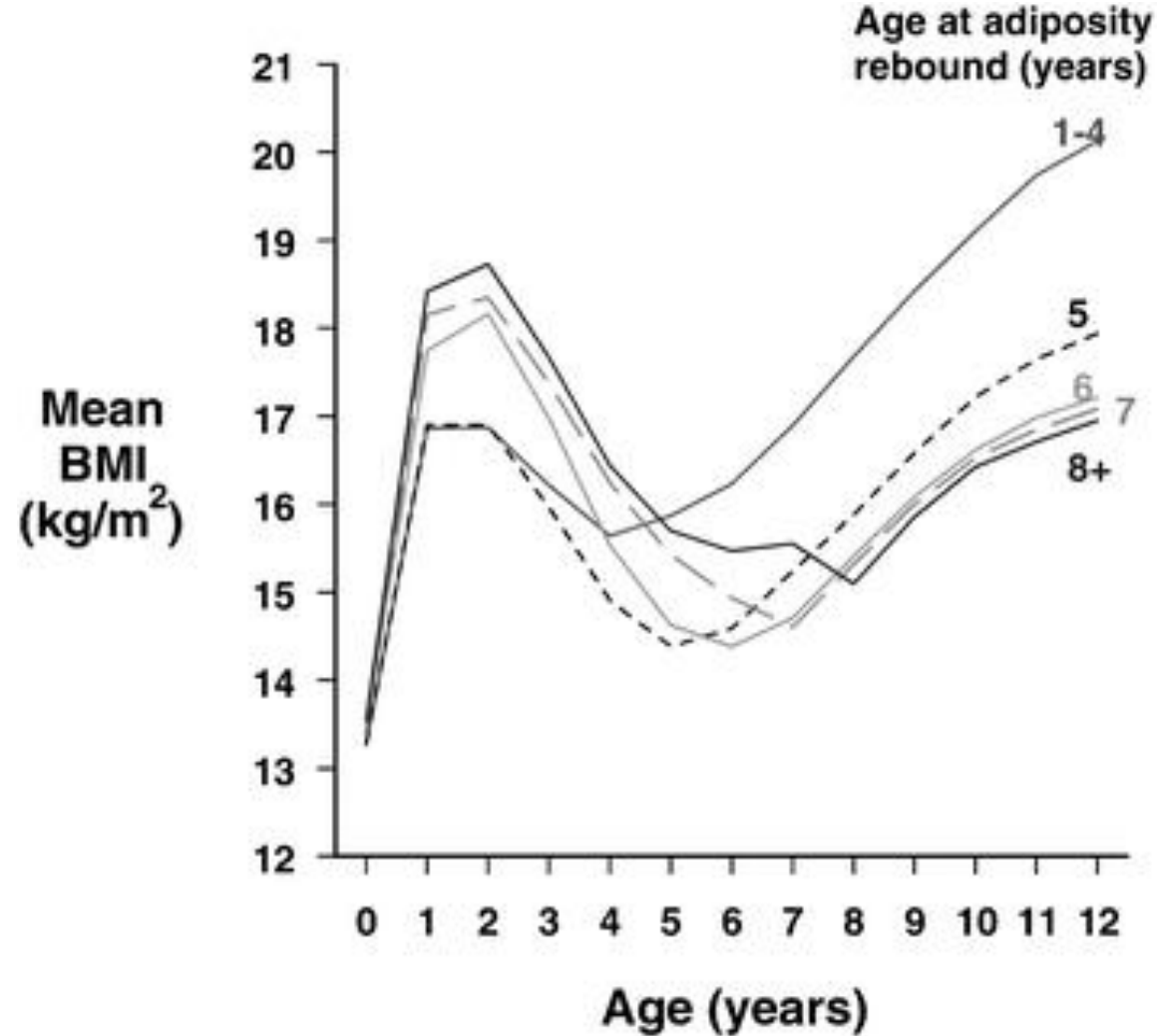
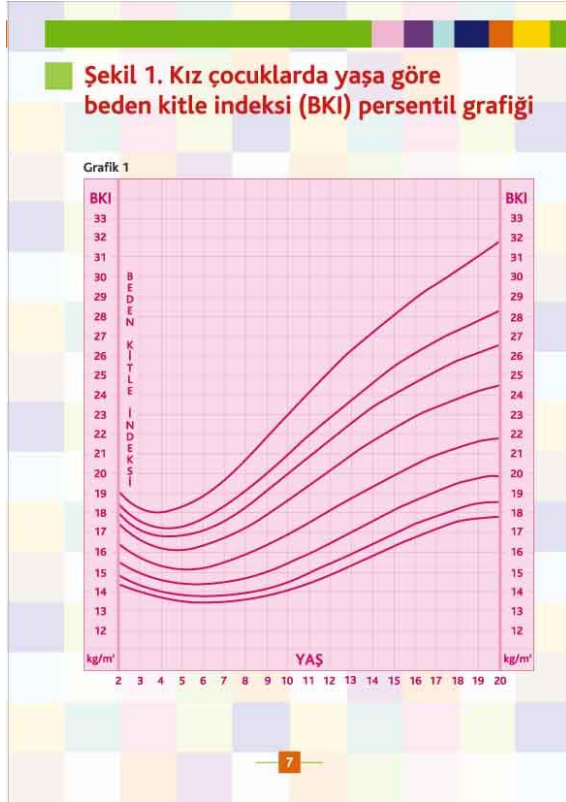
Figure 4: Patterns of infant and childhood growth associated with later heart disease



Growth (shown as Z score, ie shift in standard deviation from the group mean shown as 0) in 357 boys who developed CHD from a cohort of 4,630 born in Helsinki between 1934 and 1944. Their childhood growth pattern is characterised by small size at birth, slow growth in years 0-2, then relatively greater increase in weight and BMI.

Source: Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J et al (2001) Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *British Medical Journal* **322**: 949-53

Erken adipozite «rebaund»u obezite için bir risk faktörüdür



Adipozite rebaundunun başlangıç yaşına göre sonraki BMI indeksleri (n: 6060 çocuk)

Metabolik programlanma: Krizler değişimi tetikler

Büyümenin en hızlı olduğu Fetal ve erken bebeklik teki beslenme yetersizliği, fetüsü yaşamını sürdürebilmesi için metabolik re-organizasyona (adaptasyon)yöneltir



Sonuçta fetüs metabolik olarak tutumlu olmayı ve kısıtlı enerji nin daha çok vital organlara yönelmesini sağlar. (diğer dokuların aleyhine)



Beyin desteklenir, ama gövdesel (kas, iç organlar, kc, pankreas,böbrekler, vasküler) büyüme yetersiz kalır



Sadece yapısal değil, ileride fonksiyonel kapasiteyi sınırlayan kalıcı fizyolojik değişikliklere de yol açar



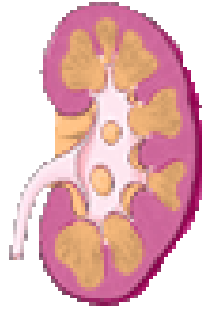
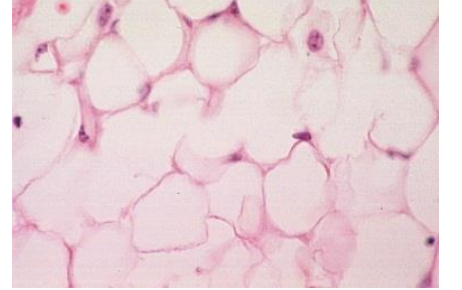
Bu adaptasyon eğer kişi postnatal dönemde de benzer koşullarda ise sorun teşkil etmez



Ancak bu kişi fazla beslenip obezleşirse, zaten fetal yaşamda azalmış olan pankreatik beta hücre kütlesi yetersiz kalır ve bu kişide tip-2 diyabet ve metabolik sendrom gelişir

Doğum ağırlığı-metabolik durum ilişkisi

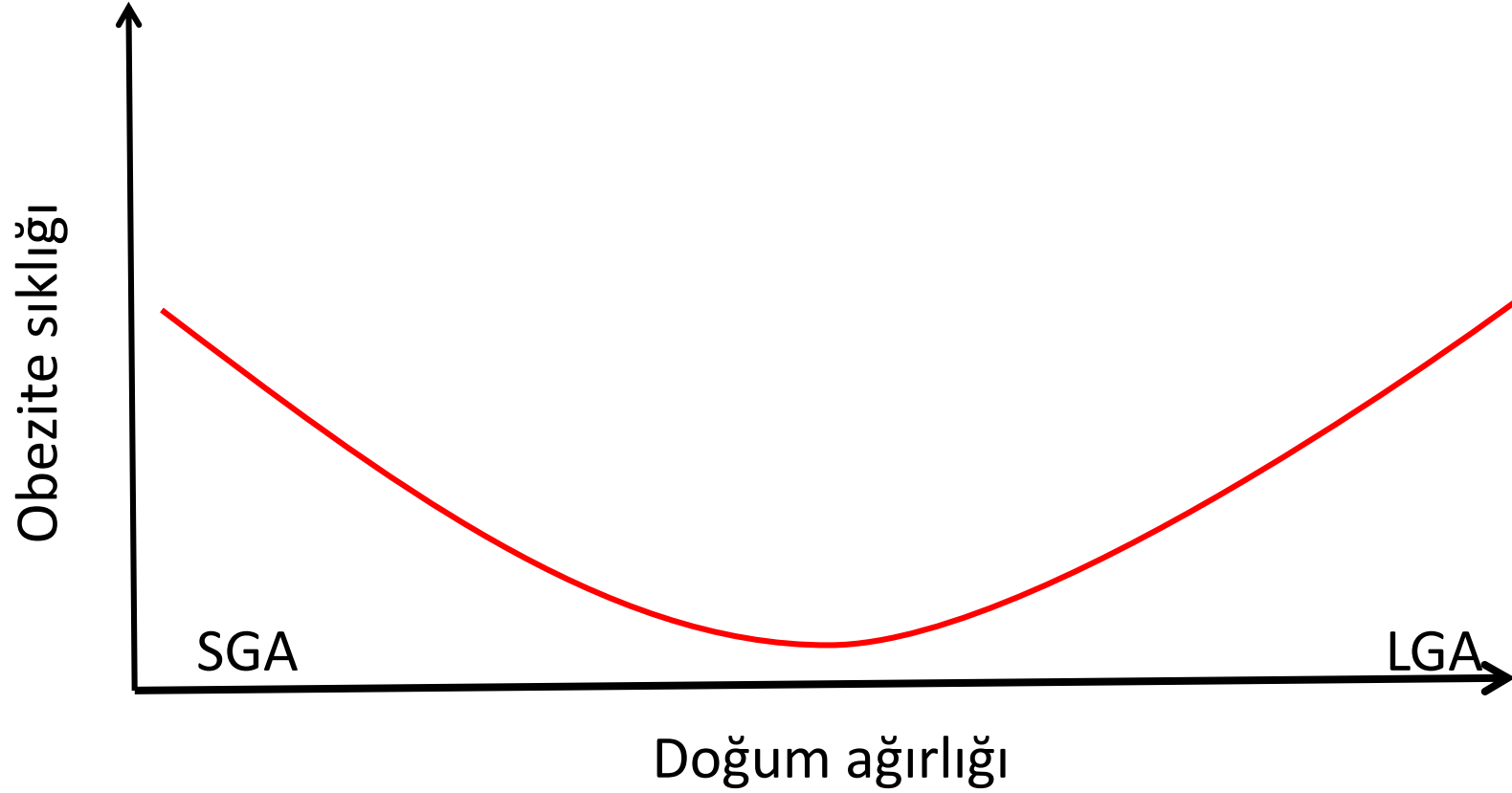
- Fetal dönemde büyümede kısıtlama adipozite dağılımını değiştiriyor
- SGA larda vücut yağ yüzdesi AGA lara göre fazla
- Bu durum erişkin yaşamda da devam ediyor
- Fetal yaşamda yetersiz beslenme birçok organda da hücre sayısında azalmaya yol açıyor
- Glomerul sayısındaki azalma→ birim glomerulden geçen kan akım hızında artma→glomeruloskleroz ve hipertansiyon



Kensara OA, Hertfordshire Study Group: Programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dualenergy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. Am J Clin Nutr 2005, 82:980–987

Brenner BM, Chertow GM: Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? Curr Opin Nephrol Hypertens 1993, 2:691–695.

Doğum ağırlığı Obezite sıklığı ilişkisi



Fetal gelişim sırasında dengeli beslenme ortamı yaşamboyu sağlık için önemli: beslenme yetersizliği kadar aşırılığı da zararlı sonuçlar doğurur

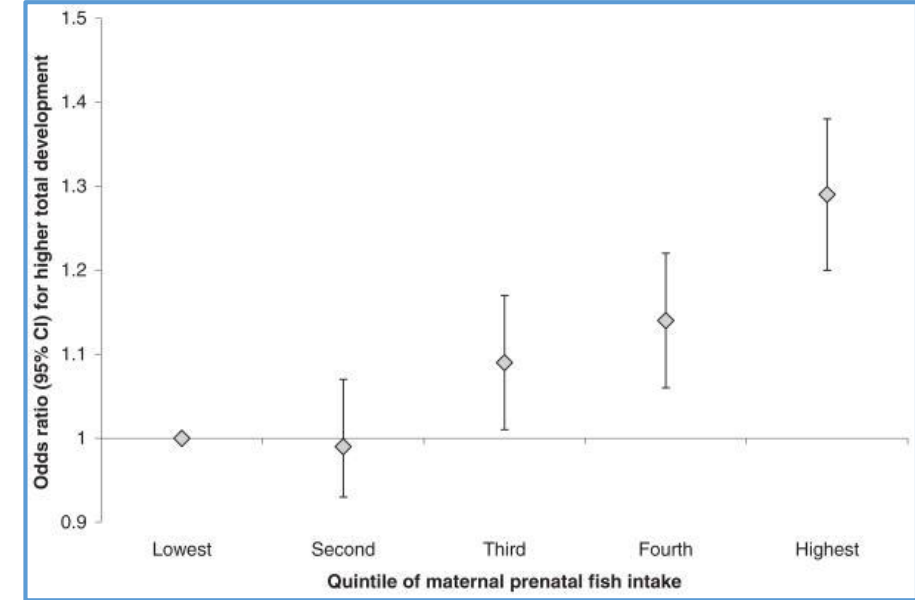
- Maternal obezite- maternal malnutrisyonun diğer şekli
- Fetusda adipoz dokuyu artırır
- Eğer maternal obezite bir de gestasyonel diyabet le komplike olmuşsa fetüs yüksek glukoz yüküne maruz kalır fetal insulin artar-yağ dokusu daha da artar
- Doğum ağırlığından bağımsız olarak daha fazla yağ kitlesine sahip
- Hem maternal obezite hem de maternal gestasyonel DM çocukta erken T2DM ve MeTS için risk
- 45 çalışmanın meta-analizinde obez annelerin çocuklarında obezite riski 3-kat fazla (OR) 3.06, 95% Confidence Interval (CI): 2.68–3.49)
- 9,000 üzerinde kadın OGTT (Normal glukoz toleranslı) izleniyor—takipte anne glukozu arttıkça doğurduğu çocukta obezite oranı artıyor. (çocuğun doğum kilosu normal olsa bile)
- Böylece diyabet nongenetik yolla bir sonraki kuşağa geçiyor



Catalano PM et al (2003) Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Ob Gynaecology* **189**: 1698-704.
Boney CM, et al (2005) Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational DM *Pediatrics* **115**:e290-6.
Hillier TA 2007) Childhood obesity and metabolic imprinting. The ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* **30**: 2287-92.
Williams MA, *Paediatric and Perinatal Epidemiology* **14**: 378-80.

Hamilelikte beslenme-yağ tüketimi ve fetal etkiler

- Yağ asitlerinden DHA'nın retina ve işitme üzerindeki etkileri iyi biliniyor
- Perinatal dönemde DHA eksikliği ileri yaşamda HT ile ilişkili. Perinatal DHA desteği HT önlediğine dair yayın var
- Materno-fetal yağ asidi transferi, doğum ağırlığı, vücut yağ kompozisyonu ve inflamatuvar sitokinlerde artış ile ilişkili
- Kısmi hidrojene bitkisel yağlardan kaynaklanan trans-yağ asitleri oksidatif stress ve inflamasyon ile ilişkili
- Bunlara fetal yaşamda maruziyet ile obezite, IR ve DM'e yatkınlık



maternal prenatal fish intake, in quintiles, with total developmental milestones attained by children at 18 mo of age. $n = 25\,446$ children in the Danish National Birth Cohort.

Hadders-Algra M: Prenatal long-chain polyunsaturated fatty acid status: the importance of a balanced intake of docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Perinat Med* 2008, 36:101–109.

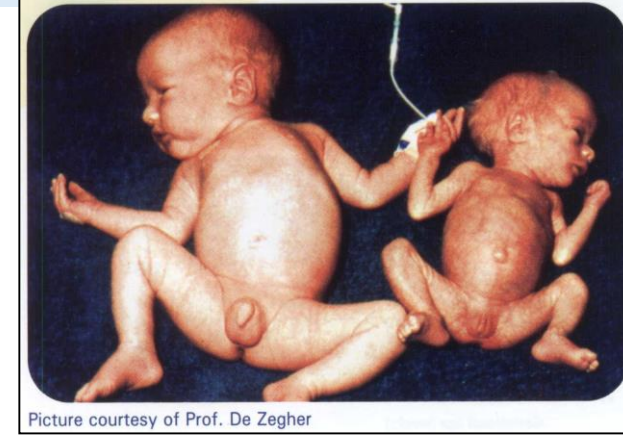
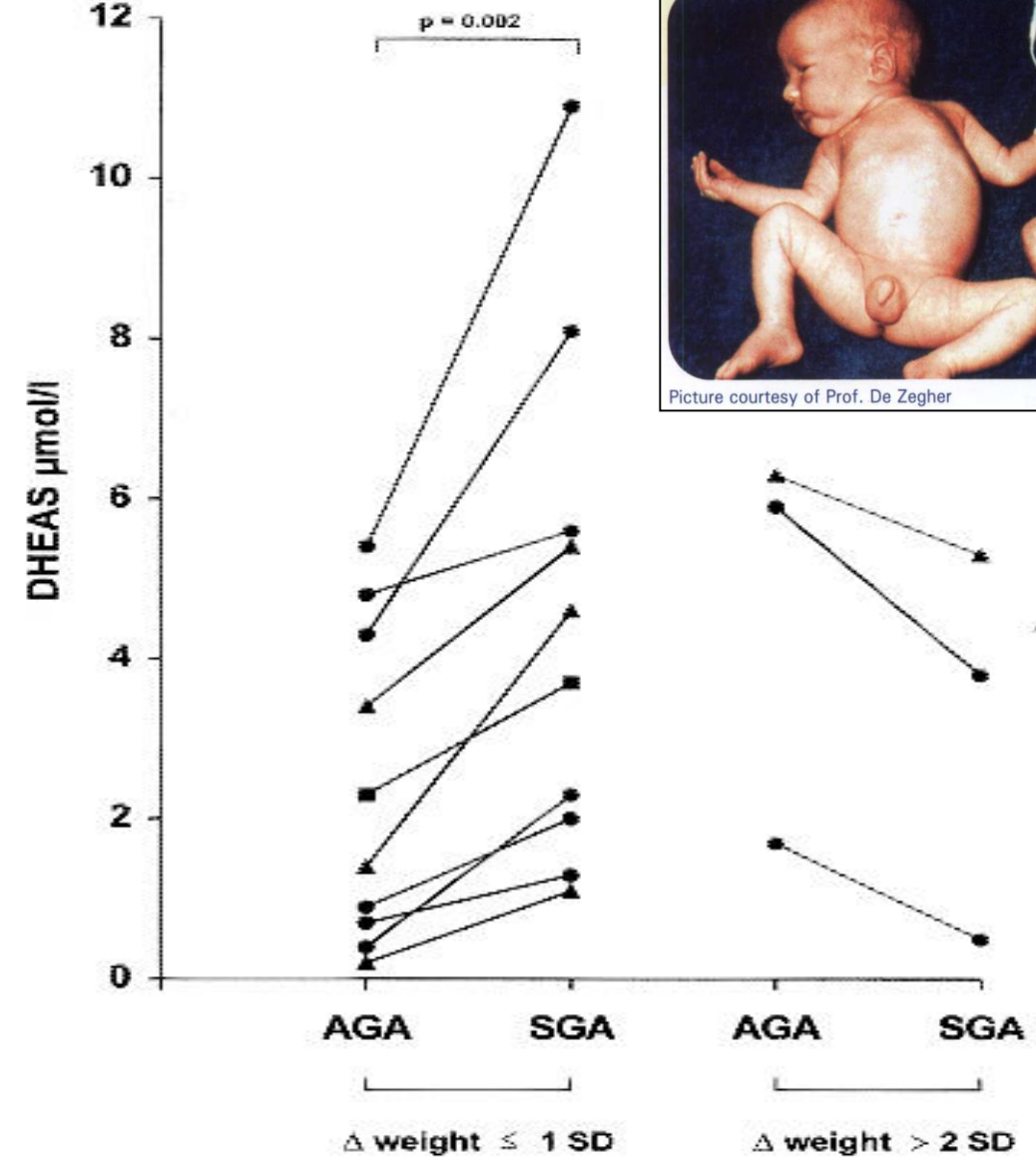
Oken E, et al Associations of maternal fish intake during pregnancy and developmental milestones *Am J Clin Nutr*. 2008 Sep;88(3):789-96.

İntrauterin ortam ve puberte ilişkisi

- ‘The Avon Longitudinal Study of Parents and Children’ (ALSPAC)
- 8 yaşındaki çocuklarda (hem kız hem erkeklerde) adrenal androgen ve DHEAS düzeyleri doğum ağırlığı ile ters orantılı, vücut ağırlığı ile doğru orantılı
- Ayrıca postnatal kilo alımı en fazla olanlar en yüksek androjen düzeyine sahip
- Düşük doğum ağırlığı ve hızlı postnatal kilo alımı (catch-up growth), 5 yaşında artmış total ve abdominal yağlanma ve yüksek IGF-I düzeyleri ve 8 yaşında azalmış insülin duyarlılığı ile birlikte

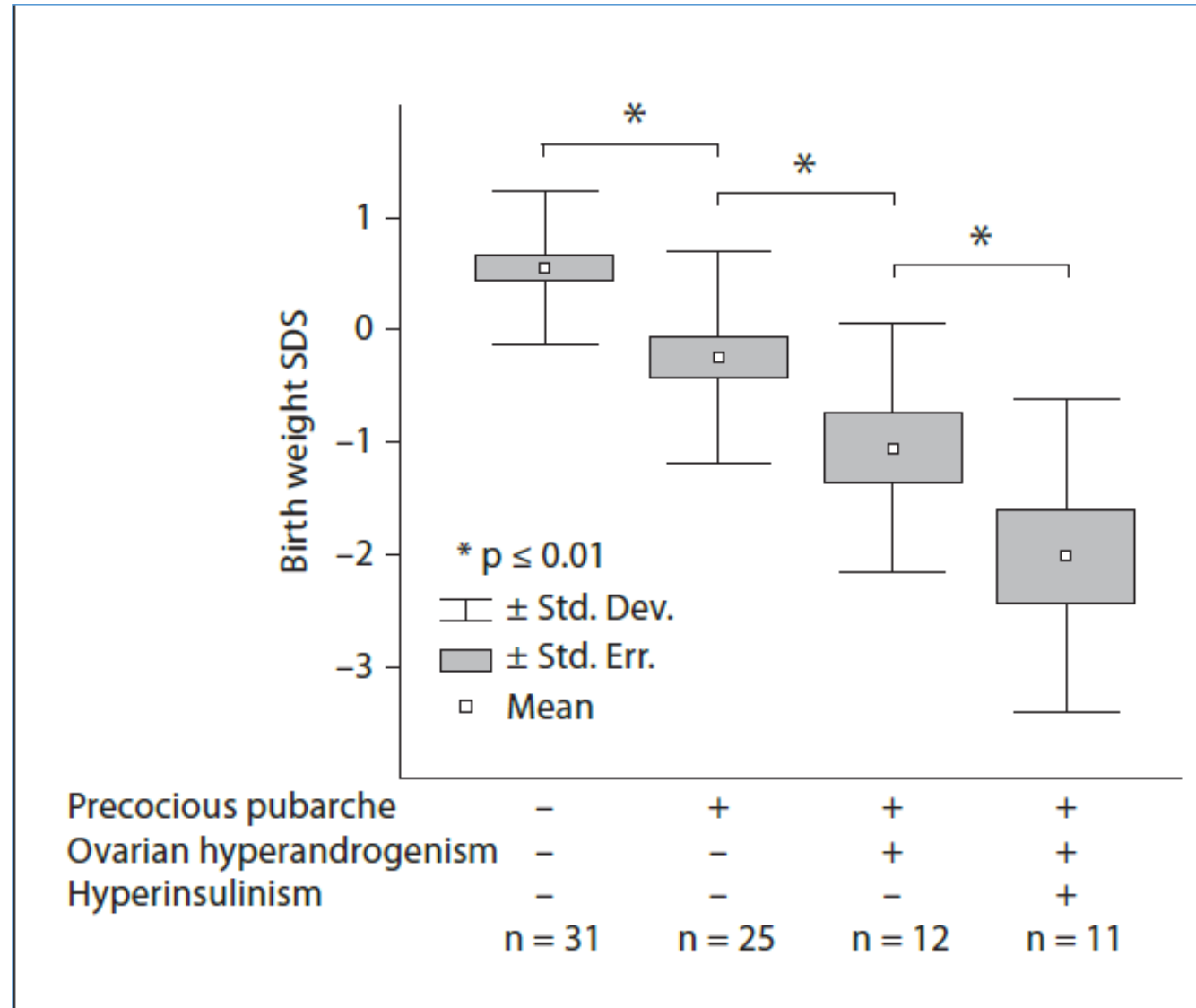
Düşük doğum ağırlığı ile doğan ve kilo alımı hızlı olan bebeklerde adrenal androjenler artıyor

- ✓ 8 yaşında yüksek DHEAS sadece SGA doğup AGA olan ikizini ağırlıkça yakalayan bebeklerde
- ✓ SGA doğan ama 8 yaşında kilosu AGA doğan ikizinden 2 SD aşağıda olanlarda bu durum görülmedi



Francois I, de Zegher F: Adrenarche and fetal growth. Pediatr Res 1997;41:440–442.

Doğum ağırlığı ve Prematur Adrenarş, Polikistik over sendromu ilişkisi



Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F: Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3558–3662

Puberte başlangıç yaşı-doğum ağırlığı ilişkisi

Table 1. The onset of puberty in children born SGA and AGA

		SGA, years	AGA, years	p value
<i>Data from Persson et al. [30]</i>				
Girls	light for GA	<u>10.7±1.0</u>	<u>11.1±1.0</u>	0.02
	short for GA	10.6±1.2		0.06
Boys	light for GA	12.1±1.2	12.1±1.1	0.97
	short for GA	12.4±1.0		0.29
<i>Data from Lazar et al. [31]</i>				
Girls	light for GA	10.4±0.9	11.4±1.3	<0.01
Boys	light for GA	12.0±0.9	13.0±1.1	<0.01

SGA and AGA values are presented as mean ± SD. GA = Gestational age.

Menarş yaşı-doğum ağırlığı ilişkisi

Table 2. Age at menarche in SGA and AGA girls

Study	Reference	SGA		AGA	
		Subjects, n	Age at menarche, years	Subjects, n	Age at menarche, years
French Haguenau cohort	Leger et al. [3]	133	12.6±1.6	152	12.9±1.7
Indian cohort	Chaudhari et al. [32]				
Full-term		15	12.7 (8.8–14.3)	35	12.8 (10.8–14.5)
Preterm		34	12.5 (10.4–13.8)	29	12.5 (10.4–14.0)
Israeli cohort	Lazar et al. [31]	45	12.6±1.6	30	13.0±1.4
Swedish cohort	Persson et al. [30]				
Light for GA		47	12.7±1.1	320	13.1±1.0
Short for GA		23	12.8±1.0		

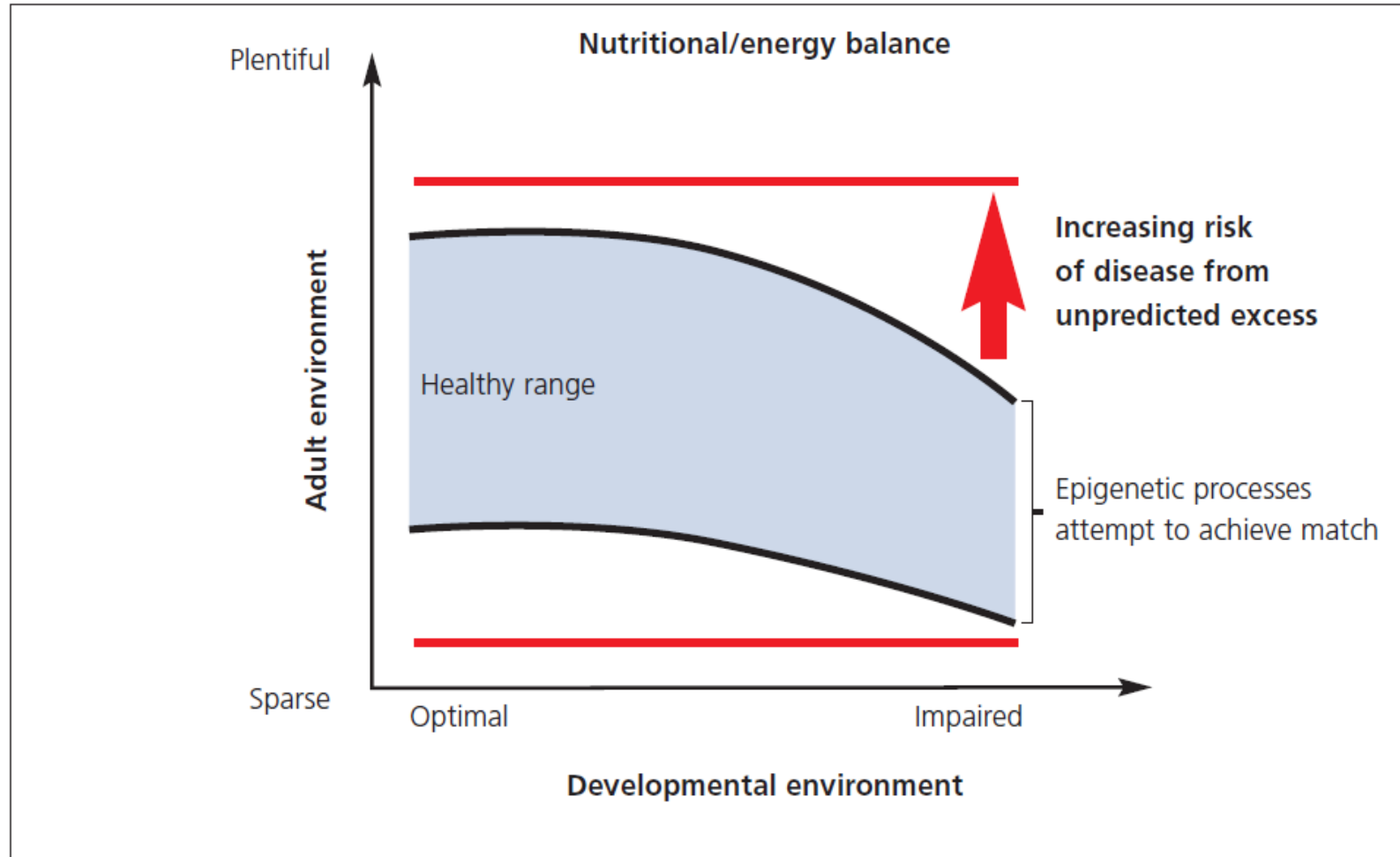
Age at menarche is presented as mean ± SD or mean with range. GA = Gestational age.

Doğum ağırlığı-Puberte özet

- SGA doğan ancak arayı kapatıp hızlı kilo alan bebeklerde
 - ✓ Prematur Adrenarş
 - ✓ Kemik yaşında hızlı ilerleme
 - ✓ Hafifçe öne kaymış gonadarş
 - ✓ Hızlı tempolu (süresi kısalmış) puberte
 - ✓ Kısa erişkin boy
 - ✓ Adrenal ve/veya ovarian hiperandrojenemi: PCOS

Prenatal-postnatal ortam uyumsuzluğu: Kronik hastalık riskini artırıyor

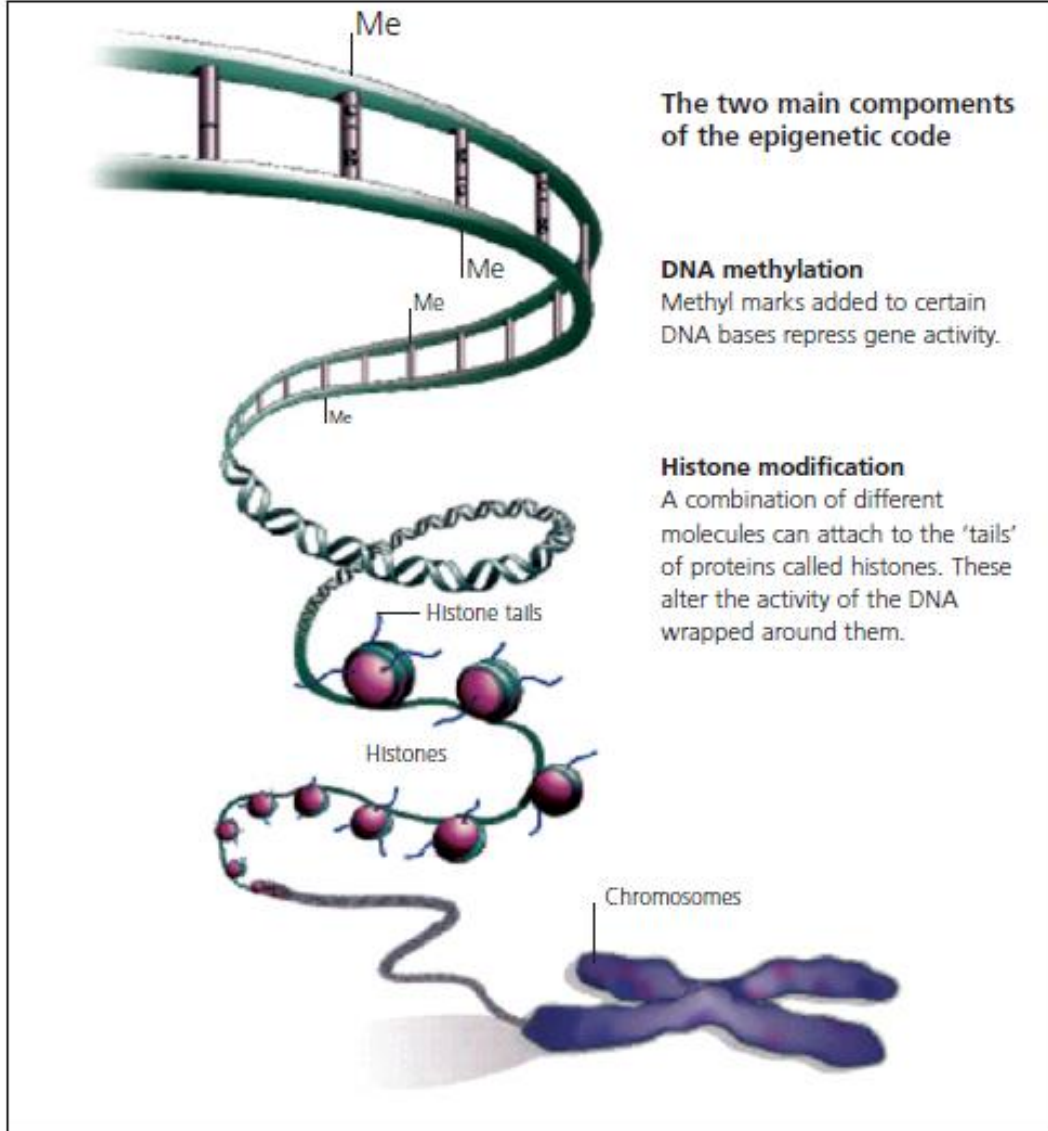
Figure 3: Mismatch model of chronic disease



Source: Gluckman PD & Hanson MA (2004) Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* **305**: 1733-6.

Epigenetik mekanizmaların yaşam boyu sağlığa etkileri

Figure 15: Components of the epigenetic code



- Epigenetik değişimler : DNA dizinini değiştirmeden fonksiyonunu ve transkripsiyonunu etkileyen kalıtılabilir değişimler
 - DNA metilasyonu
 - Histon modifikasyonu (asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubiquinasyon)
 - microRNA (miRNA)
- Epigenetik değişimler erken gelişimsel ortamın yaşamboyu sağlığa olan etkisindeki en önemli mekanizma olarak kabul ediliyor.

Epigenetik değişimler anne beslenmesini çocuktaki yaşam-boyu hastalık riski ile bağlantısını sağlayan muhtemel moleküler mekanizma gibi gözüküyor

- Arkuat nukleusdaki iştah ve enerji harcanmasını kontrol eden hipotalamik nöronal bağlantılar fetal yaşamda ayarlanıyor
- Erken fetal dönemdeki besinsel değişikliklerin bu sistemi bozduğu (epigenetik değişikliklere de yol açarak) birçok hayvan modelinde gösterilmiş
- Annede yüksek yağlı diyetle hipotalamik POMC promoterında hipermetilasyon gelişiyor ve bu yavru farede obeziteye yol açıyor
- Leptin geninin promoter bölgesindeki metilasyon değişimlerinin fetusda preadipositlerin farklılaşmasında rol aldığı gösterildi



Marco, A.;et al. High fat diet induces hypermethylation of the hypoth Pomc prom and obesity in rats. Psychoneuroendocrinology 2013, 38, 2844–2853.
Melzner, I et al . Leptin gene expression in human preadipocytes is switched on by demethylation of distinct CpGs. J. Biol. Chem. 2002, 277, 45420–45427.
Stoger, R. In vivo methylation patterns of the leptin promoter in human and mouse. Epigenetics 2006, 1, 155–162.

Postnatal beslenmenin uzun dönem sağlığa etkileri:

Erken Dönem beslenmesi (0-6 ay)

Tamamlayıcı beslenme (6-24 ay)

İlk yıl bebek gelişimi

- Ağırlık 3 katına çıkar
- Boy % 55 artar
- Baş çevresi % 40 artar
- Beyin ağırlığı iki katına çıkar

Bu dönemde optimal beslenme kritik öneme sahiptir

Erken bebeklik beslenmesi:

Anne sütünün hastalıklardan koruyucu etkisi

- Daha az gastroenterit- (% 17 azalma, GE den hastaneye yatış %70 daha az)
- Daha az ÜSYE ve otitis
- Daha az alerjik atopik hastalıklar (bronşit, astım, ekzema)
- Daha az obezite (13%)
- Daha yüksek IQ (2-4 puan, 1 yıl daha uzun eğitim % 23 daha fazla gelirconfounding faktörler çıktıktan sonra) –DHA ve ARA ya bağlı
- Daha iyi görme fonksiyonu

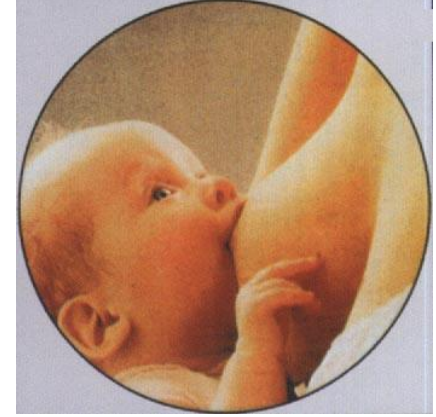
APrell C, Koletzko B: Breastfeeding and complementary feeding—recommendations on infant nutrition. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 435–44.DOI: 10.3238/arztebl.2016.0435

Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT: Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1999; 70: 525–35

Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J: A summary of the agency for healthcare research and quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. Breastfeed Med 2009; (Suppl 1): 17–3.

Erken bebeklik beslenmesi-Anne sütü ve obezite

- 30 Çalışmanın meta-analizi anne sütü alanlarda % 15 daha az obezite görüldüğünü destekliyor (karıştırıcı faktörler?)
 - Randomize alışma yapmak etik değil
 - Gözlemsel alışma yapılabilir
 - Bunlarda da anne sütü veren ile formül ile besleyen anneler arasındaki sosyo-kültürel farklar bias oluşturuyor
- 11,000 bebekte anne sütü almayanlarda okula bāřlarken obezite oranı % 4.5 , alanlarda sreye bağlı olarak obezite oranı azalıyor 12 ay veya daha fazla alanlarda %0.8
- Formül mamalarda Leptin olmaması rol oynuyor olabilir



Armstrong J & Reilly JJ (2002) Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet* **359**: 2003-4
Weng, S.F et al Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch. Dis. Child.* 2012, 97, 1019–1026.

Erken bebeklik beslenmesi- Formül mama ile beslenenler neden daha fazla kilo alıyor

- Bebeğin tükettiği süt hacmi fazla (beslenme başına %20-30)
- Formül sütün kalori içeriği daha yüksek
- Protein içeriği daha yüksek (% 50)
- Bu nedenle formül mama ile beslenme 3-18 ay arası çocuklar 15%–23% daha fazla total kalori
- Anne sütü alanlar ek gıdalara geçtiğinde anne sütü alımını azaltıyorlar (+ kalori içeriği de zamanla azalıyor)
- Formül ile beslenenlerde aynı azalma olmuyor
- Ong ve ark dört aylıkken günde 100 kcal fazla tüketimin 3 yaşında fazla tartılı olma riskini % 46 artırdığını gösterdi
- Bununla birlikte anne sütü yokluğunda ilk tercih formül mama olmalı



Heinig, M.J. Et al The DARLING Study. Am. J. Clin. Nutr. **1993**, 58, 152–161.

Ong, K.K.; Emmett, Pediatrics **2006**, 117, e503–e508. [

Erken bebeklik beslenmesi-Anne sütü ve Diabetes mellitus

- Vaka-kontrol çalışmaları anne-sütü alan bebeklerde Tip-1 diyabet riskinin %30-50 azaldığını gösteriyor
- Yine obeziteyi azaltıcı etkisi nedeniyle Tip-2 DM riskini de azaltıyor
7 çalışmanın meta-analizinde OR 0.61; 95% CI 0.44 to 0.85; p=0.003)
- Bebeklikte düşük insülin düzeyleri → erişkin yaşamda da düşük insülin düzeyleri
- Bu etki anne sütündeki : leptin, adiponectin, resistin and ghrelin le de ilişkili



British Paediatric Association (1994) Is breastfeeding beneficial in the UK? *Archives of Disease in Childhood* **71**: 376-80.

Owen CG, ET AL (2006) Does breastfeeding influence the risk of type 2 diabetes in later life? *Am J Clin Nutrition* **84**: 1043-54.

Savino F, ET AL Breast milk hormones and regulation of glucose homeostasis. *Int J Pediatr* 2011, 803985

Erken bebeklik beslenmesi-Anne sütü: Lipid profili

- **Meta-analiz:** Anne sütü alan bebeklerde serum total ve LDL kolesterol yüksek (anne sütü Kol içeriği nedeniyle), ancak erişkin yaşamda bunlar daha düşük
-
- Anne sütü yüksek kolesterolüne erken dönemde maruziyet “nutritional programming” ile kolesterol metabolizmasını değiştiriyor
- HMG-CoA) reduktaz veya LDL-reseptör aktivitesi üzerinden
- Bu durum KVH riskinde % 10 lık bir azalmaya eşdeğer
- Daha uzun süre anne sütü alanlarda plazma daha düşük plazma fibrinogen, plasminogen activator inhibitor



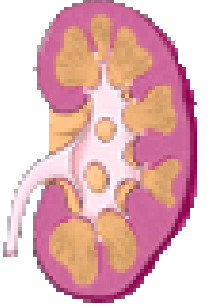
Owen CG et al (2002) Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics* **110**: 597-608.
Rudnicka AR, Owen CG & Strachan DP (2007) The effect of breastfeeding on cardiorespiratory risk factors in adult life. *Pediatrics* **119**: 1107-15.

Erken bebeklik beslenmesi-Anne sütü ve hipertansiyon

- Anne sütü alımı diyastolik KB da küçük 1-2 mmHg lık bir azalma
- Anne sütü alım süresi azaldıkça KB artıyor

Mekanizma:

- Anne sütü düşük Na içeriği?
- Anne sütü yüksek LCPUFA konsantrasyonu -→ vasküler endotelyum hc membranında nitrik oksit artışı
- Doğumdan 6 aylığa kadar LCPUFA desteği alan bebeklerde 6 yaşında ortalama ve diyastolik KB daha düşük bulundu
- Anne sütü protein kons. düşük -→ daha düşük insülin direnci (yüksek insülin sempatik sistem aktivasyonu, düz kas hipertrofisi ve artmış renal Na tutulumu)



Erken bebeklik beslenmesi-Anne sütü ve kanser

- Yüksek doğum ağırlığı ve uzun boy ile bazı kanserlere artmış risk erken dönem beslenmesinin etkisi olduğunu düşündürmekte
- Meta-analiz de genel kanser sıklığı ile annesütüyle beslenme arasında ilişki bulunmamakla birlikte premenopozal meme kanserini azaltıcı etkisi saptandı
- Data çok sınırlı olmakla birlikte bazı çocukluk çağı kanserlerinde de azalma olabilir ALL, Hodgkin ve neuroblastoma

Martin RM, Middleton N & Gunnell D (2005) Breast-feeding and cancer; the Boyd Orr cohort and systematic review with meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* **97**: 1446-57.

Martin RM, Gunnell D, Owen CG et al (2005) Breast-feeding and childhood cancer; a systematic review with meta-analysis. *International Journal of Cancer* **117**: 1020-31.

Tamamlayıcı beslenme dönemi (6-24 ay) ve obezite

- 3 aylıktan önce katı gıda geçilenlerde 7 y obezite oranı daha yüksek
- Huh ve ark formül ile beslenen 847 bebekte 3 yaşındaki obezite oranı katı gıdaya erken geçiş arasında ilişki buldu
- **4 aydan önce katı gıdaya geçenlerde 6 kat daha fazla**
- **Bebeklikte hızlı kilo alımı** ile ileri dönemde obezite arasında ilişki var
- 3 aylıktaki kilo artış hızı ile adolesan dönemde obezite arasında anlamlı ilişki var
(OR her 1 SD lik artış: 1.52 ; 95% CI: 1.04, 2.22 lik artış)
- 14 aylıkta yüksek **çokludoymamış yağ asidi** alımı okul öncesi obezite riskini azaltıyor (Generation R study) (3610 çocuk, prospektif) (OR: 0.77, 95% CI: 0.62, 0.96 per SD)
- **Yüksek protein alımı** obezite riskini artırıyor



Forsyth JS, et al. Relation between early introduction of solid food to infants and their weight and illnesses during the first two years of life. BMJ 1993, 306:1572–1576

Wilson AC, Dundee infant feeding study. BMJ 1998, 316:21–25

Huh, S.Y.; Rifas-Shiman, S.L.; Taveras, E.M.; Oken, E.; Gillman, M.W. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. Pediatrics **2011**, 127, e544–e551.

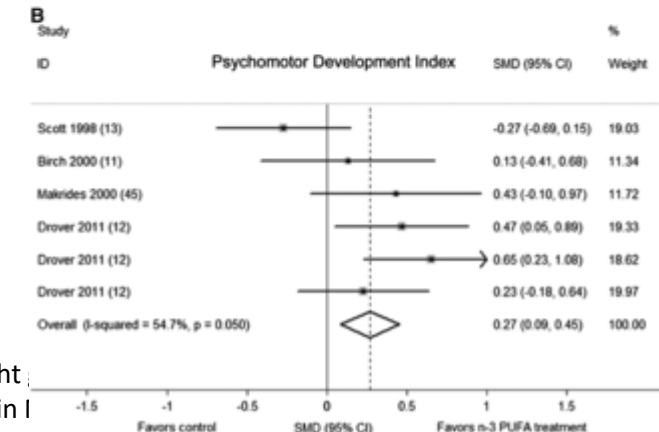
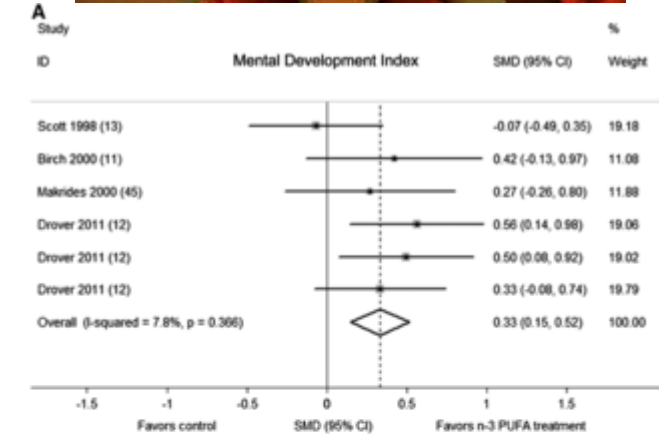
Botton, J.; et al. FLVS Study Group. Postnatal weight between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. Am. J. Clin. Nutr. **2008**, 87, 1760–1768. [

Heppe, D.H.M et al. Parental, fetal, and infant risk factors for preschool overweight: The Generation R Study. Pediatr. Res. **2013**, 73, 120–127.

Scaglioni, S. Et al. Early macronutrient intake and overweight at five years of age. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. **2000**, 24, 777–781.

Tamamlayıcı beslenme: Yağ alımı ve obezite

- Ek besin döneminde yağ alımı ile ilerde obezite arasında tutarlı bir ilişki yok
- Yaşamın ilk iki yılında yağ alımı kısıtlanmamalı
- ESPGHAN önerileri: toplam enerjinin en az % 25 i yağdan gelmeli
 - Toplam yağ: % 30
 - Sature yağ % 7-10
 - Geri kalan yağ MUFA (10%) ve (PUFA) (10%)
 - Kolesterol 200–300 mg/gün
 - Trans yağ asitlerinden kaçınma
 - Protein 15-20%
 - KH 50-55%



Karaolis-Danckert N, Gunther ALB, Kroke A, Hornberg C, Buyken AE: How early dietary factors modify the effect of rapid weight; subsequent body-composition development in term children whose birth weight was appropriate for gestational age. Am J Clin I

Tamamlayıcı beslenme: Yağ alımı ve obezite-Strip study

- Prospective Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP)
- 7 aylık >1.000 bebek randomize edildi
- **I. Grup:** Düşük doymuş yağ, düşük kolesterol (toplam yağ 30-35% , sature yağ/MUFA+PUFA oranı1:2 ve kolesterol < 200 mg/gün)
- **II. Grup:** serbest diyet , Çocuk ve adolesan dönemine kadar izlendiler
- Erkeklerde daha düşük kolesterol (5, 7 ve 14 yaşında daha düşük)
- Daha fazla Large LDL (daha az aterojenik)
- Kızlarda obezite daha az
- KB 15 yaşa kadar daha düşük



Niinikoski H, et al. Circulation 2007, 116:1032–1040.
Kaitosaari T, et al.. Diabetes Care 2006,29:781–785.

Tamamlayıcı beslenme: hipertansiyon

- 0-12 ay tuz kısıtlaması yapılan bebeklerde çocukluk çağındaki KB artışı yapılmayanlardan daha az



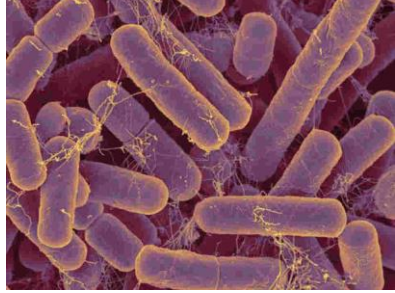
- (LCPUFA) 9-12 ay arası verilen çocuklarda kan basıncı daha düşük

Strazzullo P, Campanozzi A, Avallone S: Does salt intake in the first two years of life affect the development of cardiovascular disorders in adulthood? Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012, in press.

Damsgaard CT, Schack-Nielsen L, Michaelsen KF, Fruekilde MB, Hels O, Lauritzen L: Fish oil affects blood pressure and the plasma lipid profile in healthy Danish infants. J Nutr 2006, 136:94–99

Barsak florası ve obezite-Mikrobiyom

- Beslenmenin niteliği barsak florasını da belirliyor.
- Bakterilerin enerji tüketim hızları polisakkaridleri ve kısa zincirli yağ asitlerini parçalamaları birbirinden farklı olduğu için:



Farklı bakterilerle kolonizasyon:
bazal enerji harcanmasında ve
kalori emiliminde farklılıklara yol açıyor olabilir.

Firmicutes/ Bacteroides oranının obeziteyle ilişkisi gösterildi.

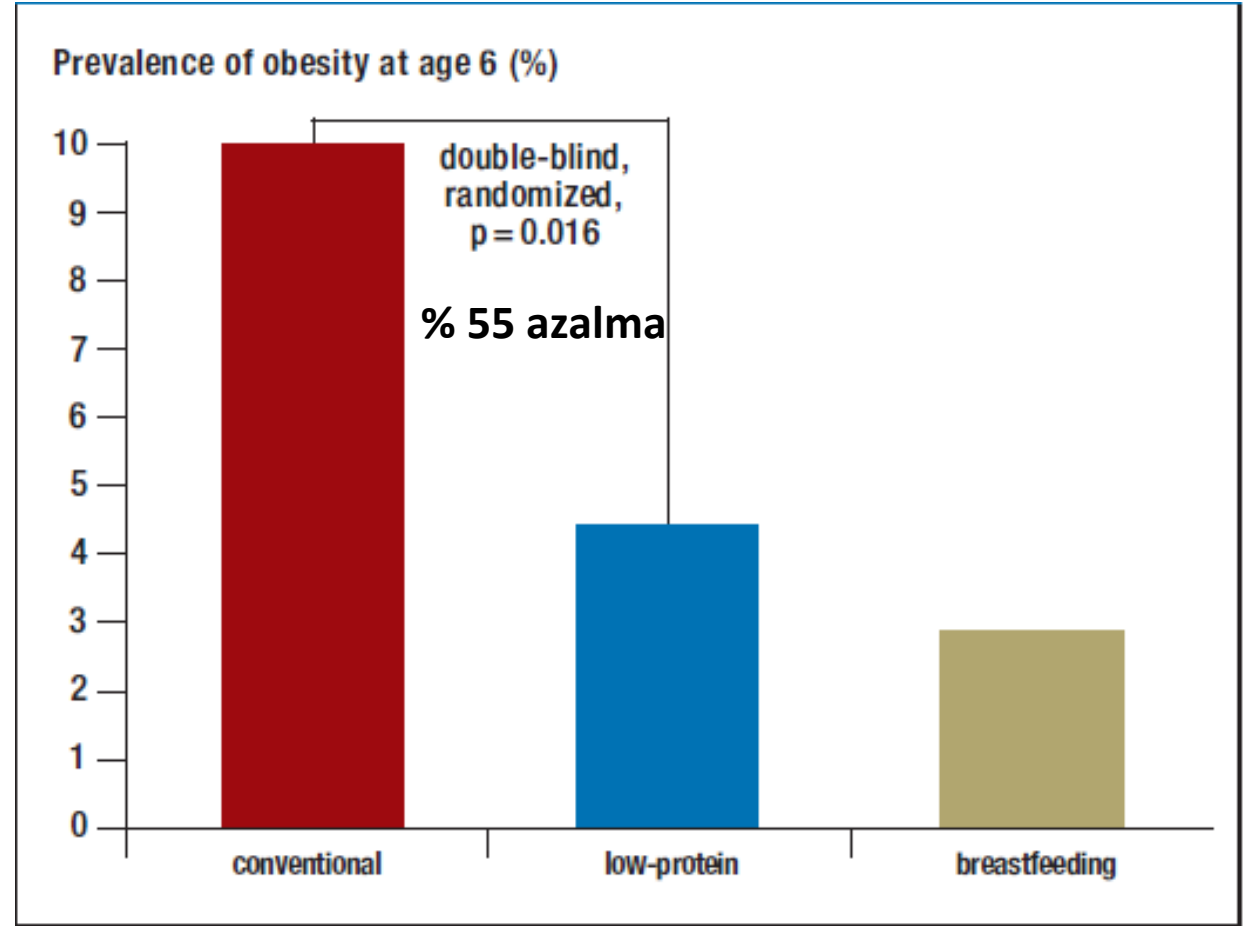
Erken dönem beslenmesinin erişkin hastalıklara etkisi: Girişimsel çalışmalar

DB randomize çalışma:
(Childhood Obesity Project
(CHOP) trial)

6 aydan sonra anne sütüne
devam vs formula

6 yaşında obezite sıklığı

- ✓ formül mamada 10%
- ✓ düşük proteinli formül mamada 4.4%
- ✓ anne sütünde 2.9%



Obezite için risk faktörleri: özet

Dönem	Risk Faktörü
Prenatal (0–280 gün)	Yüksek maternal pre-pregnancy BMI Hamilelikte fazla kilo alımı Maternal Diabetes Mellitus (gestational or Type 1) Genetic predisposition Intrauterin büyüme geriliği
Anne sütü veya formül mama dönemi (ilk 6 ay)	Formula beslenmesi • Hızlı büyüme • Yüksek kalori alımı • Yüksek protein alımı • Düşük konsantrasyonda poliunsature yağ alımı
Tamamlayıcı beslenme dönemi (6-24 ay)	Hızlı kilo alımı Katı gıdalara erken başlanması Yüksek hayvansal protein alımı Mikrobiata

Sonuç

- In utero ortam ve erken postnatal beslenme koşulları ve stress , obezite, Tip-2DM, hipertansiyon, dislipidemi ve KVH riski ni etkiliyor
- Bu değişikliklerin mekanizması tam aydınlanmış olmamakla birlikte epigenetik değişimlerin endokrin sistem, yağ dokusu ve enerji dengesi üzerine olan etkileri ile ilgili
- Anne sütü alımı ve daha yavaş kilo alımının bu risklere karşı koruyucu etkisi olduğu artık biliniyor

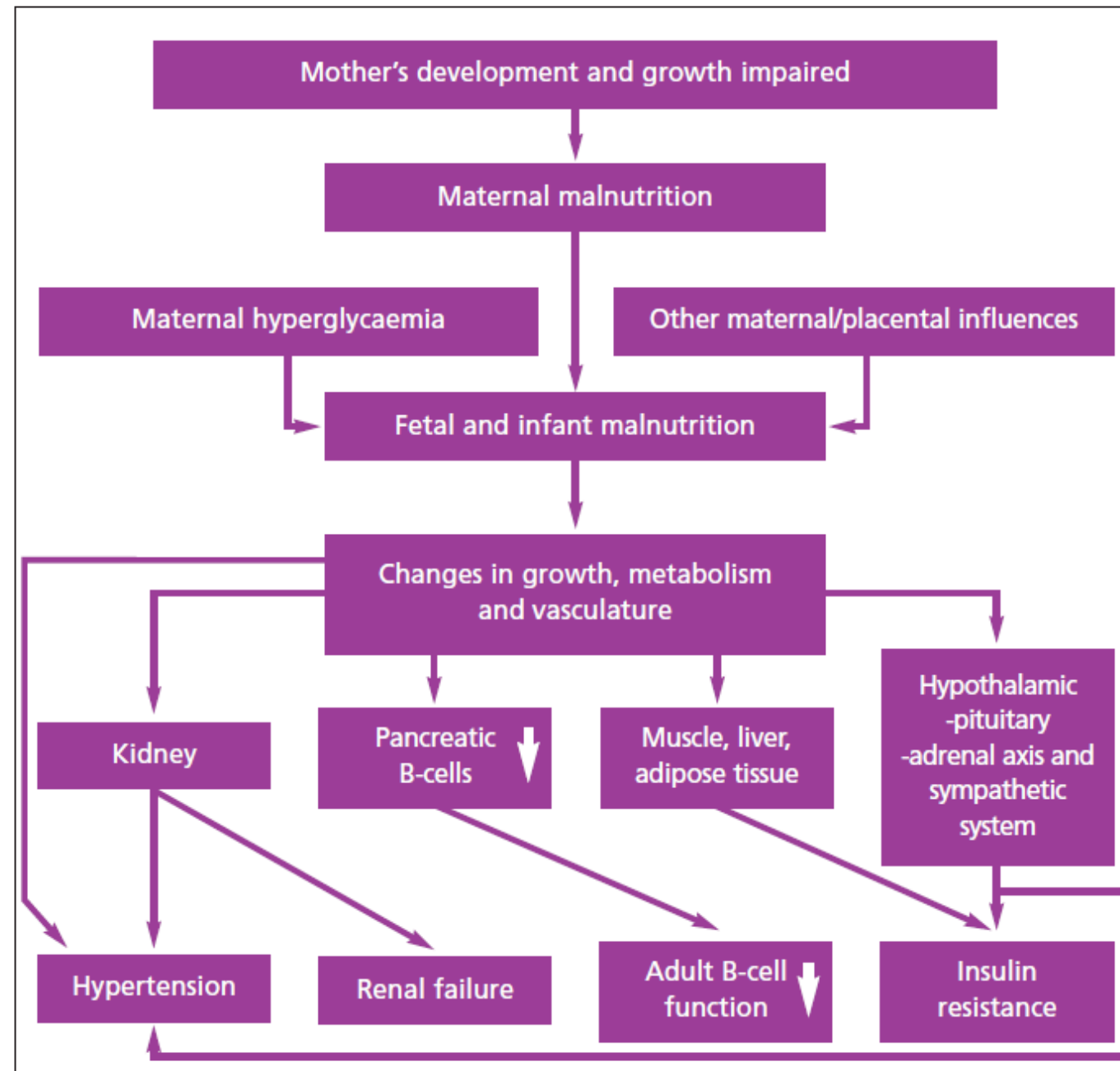
Cevabı olmayan birçok soru var

- Evet normal kilo alımını sağlamalıyız ama hızlı kilo alıyorsa buna müdahale etmeli miyiz?
- Bu tüm bebeklerde mi geçerli (AGA veya SGA larda)
- Sağlıklı bir bebekte bu ne kadar mümkün?

TEŞEKKÜR EDERİM

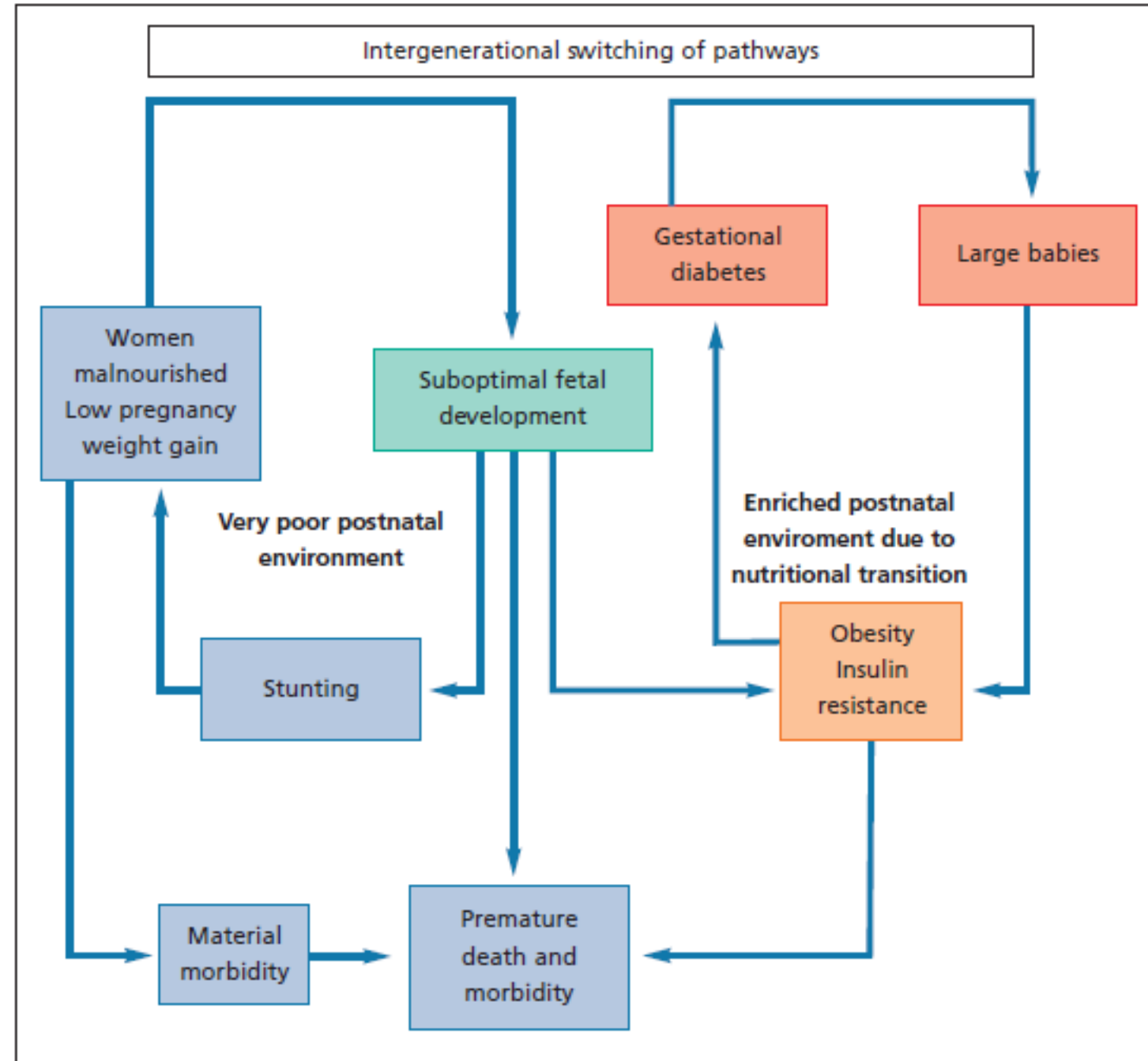


Figure 2: The thrifty phenotype hypothesis



Source: Hales & Barker (2001) The thrifty phenotype hypothesis: type 2 diabetes. *British Medical Bulletin* **60**: 5-20.

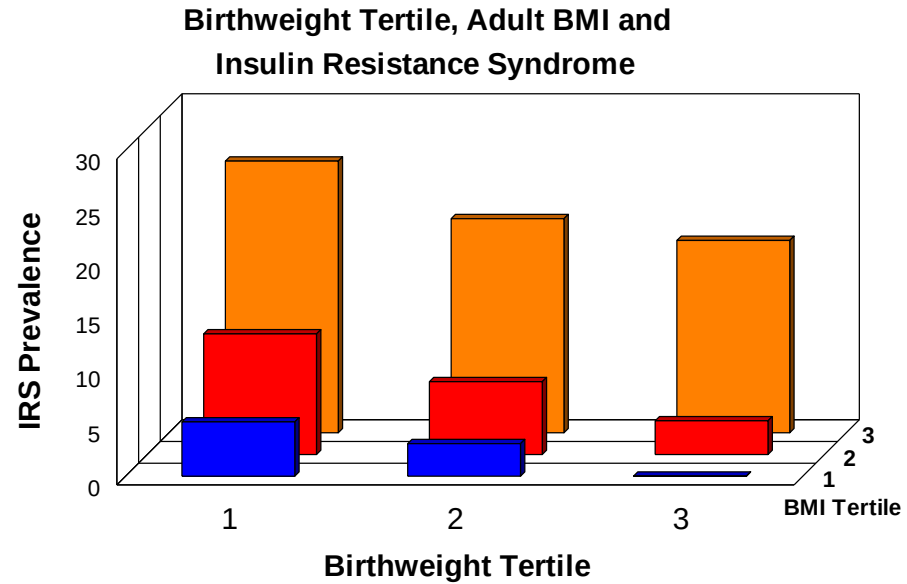
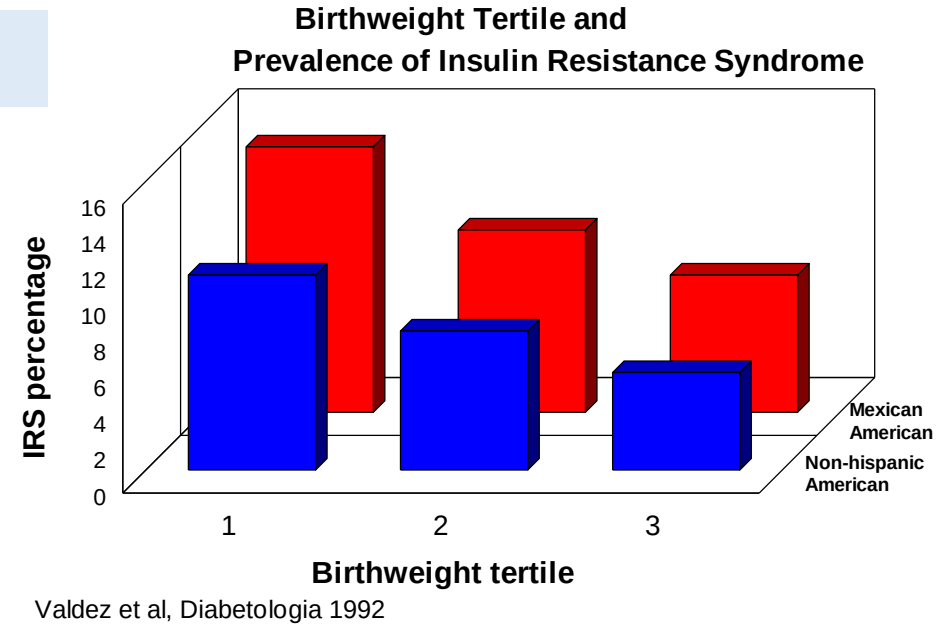
Figure 7: Cycles of disease risk



Cycles of disease risk can involve more than one generation. Women who are malnourished or who have sub-optimal body composition and weight gain in pregnancy are more likely to have offspring with stunting and premature death and morbidity (left part of diagram). This becomes a self-perpetuating cycle. Their offspring are at higher risk of cardiovascular and metabolic disease, especially if socio-economic transition or migration gives access to high fat and glycaemic index food and reduced physical activity. Women of this generation are more likely to develop gestational diabetes and to have offspring which in turn are also at risk of obesity and diabetes. This process, which may involve different mechanisms from the first, nonetheless produces another cycle of disease.

Source: Gluckman PD & Hanson MA (2005) Metabolic disease: evolutionary, developmental and transgenerational influences. In: Hornstra G, Uauy R, Yang X (eds) *The Impact of maternal nutrition on the offspring*. Nestle Nutrition workshop series: Pediatric program. Switzerland: Karger.

Doğum ağırlığı ve İnsulin direnci ilişkisi



Valdez et al, Diabetologia 1994