

Przyczyny i skutki wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu dla dalszego rozwoju organizmu

Robert Kiliańczyk, Karolina Ferenc, Romuald Zabielski

z Katedry Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Pierwsza oficjalna definicja zespołu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (intrauterine growth retardation – IUGR) u ludzi została przedstawiona w raporcie WHO z 1995 r. Głównym parametrem klasyfikacji noworodków z tym zespołem była niska masa ciała w dniu urodzenia. Zgodnie z definicją do noworodków dotkniętych zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu zaliczane są te, które urodziły się w 37 tygodniu ciąży (noworodki z tym zespołem rodzą się o czasie), a ich masa ciała w dniu urodzenia jest poniżej 10% zalecanej specyficznej płciowo masy ciała. Upraszczając tę definicję do celów praktycznych, za osobniki z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu uznaje się noworodki męskie o masie urodzeniowej mniejszej niż 2500 g i żeńskie poniżej 2410 g (1, 2). Do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu dochodzi wskutek niewystarczającego zaopatrzenia płodu przez łożysko w składniki niezbędne do jego rozwoju w drugim, a szczególnie w trzecim trymestrze ciąży. Najintensywniejszy okres rozwoju (200 g/tydzień) przypada w trzecim trymestrze ciąży (26–37 tydzień) i w tym czasie wszelkie zaburzenia zaopatrzenia płodu prowadzą do spowolnienia tempa

rozwoju płodu (nawet poniżej 100 g/tydzień). Fizjologiczne spowolnienie wzrostu do około 70 g/tydzień następuje naturalnie w drugim trymestrze okresu wzrostu (3).

Wyróżnia się dwa typy zespołu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu: symetryczny i niesymetryczny. Typ symetryczny (obserwowany w 25% przypadków) powodowany jest zahamowaniem wzrostu płodu głównie na początku drugiego trymestru ciąży (poniżej 70 g/tydzień). Typ ten charakteryzuje się proporcjonalnym zmniejszeniem głowy i tułowia. Makro- i mikroskopowo obserwuje się niedorozwój wszystkich narządów wewnętrznych. Śmiertelność noworodków z typem symetrycznym jest bardzo wysoka, u ludzi wynosi nawet 80%. Typ asymetryczny (75% noworodków) cechuje spowolnienie rozwoju na dalszych etapach rozwoju, w końcu drugiego i w trzecim trymestrze ciąży. Noworodek z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu typu asymetrycznego charakteryzuje się skróceniem kończyn, wydłużonym tułowiem oraz nieproporcjonalnie dużą głową, znamienne jest zmniejszenie obwodu brzucha (4, 5, 6). Śmiertelność osobników typu asymetrycznego jest stosunkowo niewielka, ale w dalszym rozwoju postnatalnego osobniki

Intrauterine growth retardation syndrome – the causes and consequences for the further development of the organism

Kiliańczyk R., Ferenc K., Zabielski R.,
Department of Physiological Sciences, Faculty of
Veterinary Medicine, Warsaw University of Life
Sciences – SGGW

The aim of this article was to present an important developmental disorder in mammals. Intrauterine growth retardation (IUGR) syndrome can develop spontaneously in humans, piglets and other mammalian species. Factors leading to IUGR are still not well recognized. It seems however, that one of most important is the imbalanced diet. Both high and low protein diets during pregnancy may result in reduced birth weight of the newborns, which is followed by catch-up growth. More recent studies in newborns with IUGR syndrome pointed out a number of developmental disorders of liver, pancreas, kidneys, gastrointestinal tract and nervous system. They all increase the individual predispositions for metabolic syndromes. The IUGR neonate tends to compensate (catch-up) growth but due to an already reprogrammed phenotype it excessively accumulates fat tissue. The question arises therefore, if there is any simple, practical way to turn back metabolism of the IUGR neonate from the fat to muscle protein synthesis. This problem is intensely investigated at present.

Keywords: intrauterine growth retardation, developmental disorders.

te wyróżnia wysoka podatność na choroby zaliczane do zespołu metabolicznego (7).

Zespół wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu występuje nie tylko u ludzi, ale także u innych gatunków ssaków. Najlepiej został dotychczas poznany u gatunków

charakteryzujących się wysoką plennością (gryzoni, królików i świń), u których w niemal każdym miocie obserwuje się spontanicznie występujące osobniki z cechami zespołu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu typu asymetrycznego. Co ciekawe, do niedawna sądzono, że zespół wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu nie występuje u bydła i małych przeżuwaczy, obecnie można już znaleźć pojedyncze prace opisujące ten zespół u jagniąt i cieląt. Badania na myszach i szczurach dostarczyły wielu ważnych poznawczo informacji, ale z uwagi na istnienie różnic w rozwoju w porównaniu do człowieka mają one ograniczoną wartość jako model zwierzęcy tego zespołu. W tym względzie o wiele bliższy człowiekowi jest model świni. Mimo to w bazie danych NIH PubMed, obejmującej indeksowane czasopisma naukowe, widnieje obecnie kilka tysięcy publikacji dotyczących badań prowadzonych na modelu małych zwierząt laboratoryjnych, a na modelu świni mniej niż 200 artykułów. Badania na modelu świni nad rozwojem przewodu pokarmowego u noworodków z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu dostarczyły wielu ważnych dla medycyny informacji w odniesieniu do np. rozwoju funkcji trzustki i jelita oraz niektórych neurohormonalnych mechanizmów regulacji procesów trawiennych i metabolicznych (8).

Świnie dotknięte zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu stanowią także dobry model do badania chorób zespołu metabolicznego, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia, hiperlipidemii czy cukrzycy (9, 10). Wartość badań na świniach podnoszą straty ekonomiczne związane z wysoką śmiertelnością prosiąt z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu. Śmiertelność ta w pierwszych 2–3 dniach życia postnatalnego może sięgać nawet 85%. U prosiąt zespół ten powstaje spontanicznie, podobnie jak u ludzi, u 6–8% noworodków i zwiększa się proporcjonalnie do rosnącej liczby prosiąt w miocie. Tak duża liczba zwierząt rodzących się z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu może mieć już znaczenie dla produkcji zwierzęcej. W jednym z badań w warunkach fermowych zmiana diety loch w drugiej połowie ciąży na dietę o wysokiej (30% CP) lub niskiej (6% CP) zawartości białka spowodowała prawie 3-krotny wzrost liczby prosiąt z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu w miotach (11). Poznanie mechanizmów kształtowania zespołu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu i wypracowanie skutecznych strategii ograniczających intensywność występowania tego zespołu oraz jego skutków pozwoli zatem poprawić opłacalność produkcji trzody chlewnej.

Obecnie podaje się kilka czynników jako przyczyn prowadzących do wystąpienia zespołu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, ale sam proces kształtowania zespołu nie jest jeszcze dostatecznie wyjaśniony. Wśród podstawowych czynników środowiskowych wymieniane są zakażenia wirusowe i bakteryjne, które stanowią przyczynę nawet do 40% przypadków wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu u ludzi i zwierząt oraz zanieczyszczenie środowiska metalami ciężkimi. Do przyczyn zależnych od matki należą: przewlekły stres, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, przyjmowanie narkotyków oraz, co dotyczy zarówno ludzi, jak i zwierząt, źle zbilansowana dieta w kontekście ilości spożywanego białka i/lub energii. Błędy żywieniowe mogą być przyczyną nawet 60% urodzeń noworodków z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu. Ten wpływ w literaturze określany jest jako „piętno żywieniowe” (nutritional imprinting). Przyczyny tego zespołu „z winy płodu” są nieliczne i stanowią je wady rozwojowe płodu, np. aberracje chromosomowe zespołu Turnera. W przypadku zwierząt gospodarskich podstawową przyczyną jego występowania jest błędnie zbilansowana dieta. Co ciekawe, zarówno dieta uboga w białko, jak i zawierająca jego nadmiar jest powodem wystąpienia zespołu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (11).

U szczurów i myszy stosowanie diety wysokobiałkowej w drugiej połowie ciąży prowadzi do znacznego obniżenia masy urodzeniowej noworodków (12, 13). Wyniki te korespondują z obserwowanym u ludzi spowolnieniem wzrostu w ostatnim trymestrze ciąży u kobiet preferujących dietę wysokobiałkową (14). Wśród głównych przyczyn tego zjawiska wymienia się opóźnienie rozwoju blastocysty powodowane zwiększoną ilością toksycznych produktów rozkładu białek krążących w organizmie matki (15). Na diecie wysokobiałkowej występuje ponadto wzrost kosztów energetycznych wytwarzania moczu oraz glukoneogenezy wątrobowej, co skutkuje zmniejszoną podażą składników energetycznych do płodu. W badaniach na ciężarnych samicach gryzoni i owiec wykazano, że wysokie spożycie białka i wzrost stężenia amoniaku (nawet o 300% większe niż w grupie kontrolnej) skutkuje zmniejszeniem liczby rozwijających się blastocyst, zaburza metabolizm zarodków i prowadzi do zaburzeń wzrostu płodu (16, 17).

Na diecie wysokobiałkowej zmiana ulega profil aminokwasowy osocza ciężarnej matki, spada stężenie treoniny, glutaminy, glicyny, alaniny i seryny, co wpływa na spowolnienie wzrostu tkanek płodu (18). U myszy obserwowano wpływ diety wysokobiałkowej na szlak GH/JAK/STAT/IGF, co przekładało się na zmniejszenie

stężenia łożyskowego hormonu wzrostu i w konsekwencji spadek przyrostu masy płodów (19). Wskutek zmian zachodzących w metabolizmie lipidów następuje wzrost poziomu aneksyny IV, białka odpowiedzialnego za różnicowanie adipocytów oraz wzrost tkanki tłuszczowej (20). Przekłada się to na zwiększoną predyspozycję do otyśnięcia osobników dorosłych. Pośrednim skutkiem spożywania nadmiaru białka w okresie ciąży, ale niezwykle istotnym w dorosłym życiu osobników urodzonych z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, są zmiany zachodzące w obrębie układu krążenia, co prowadzi do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u myszy (21) oraz ludzi (22) na dalszych etapach życia postnatalnego. Badania wykazały także wzrost stężenia niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych w osoczu krwi ciężarnych żywionych dietą wysokobiałkową do poziomu notowanego we krwi zwierząt będących 24 h na czczo. Wskazuje to na nasilenie procesów lipolizy i utleniania tłuszczów celem pokrycia deficytu energii u rozwijających się płodów (23).

Zmniejszona zawartość białka w diecie ciężarnej samicy, podobnie jak w przypadku diety wysokobiałkowej, skutkuje spadkiem urodzeniowej masy ciała (24). Skutkiem obniżenia podaży białka w diecie jest zmniejszenie puli aminokwasów w osoczu krwi matki i w konsekwencji w osoczu krwi płodu oraz w płynie omoczniovym. To z kolei przekłada się na zahamowanie rozwoju płodu (25). Badania na świniach pokazały, że zmniejszenie podaży aminokwasów w diecie prowadzi do spadku wydajności systemu białek transportujących aminokwasy w łożysku (26). Mechanizmy transportu aminokwasów w łożysku oparte są głównie na transporcie aktywnym i wymagają dostarczenia energii, aby pokonać gradient stężeń. U ciężarnych szczurek na diecie niskobiałkowej obserwowano zmniejszenie stężeń istotnych regulatorów dla rozwoju płodu w osoczu krwi: insuliny, leptyny, LDL i IGF-2, co obniżało ekspresję białka SNAT 2 biorącego udział w transporcie aminokwasów przez łożysko do płodu (27). Mimo ograniczenia podaży składników odżywczych, obserwowano zwiększoną akumulację tkanki tłuszczowej przez płód, co było spowodowane wzrostem ekspresji aneksyny V, która stymuluje proliferację i różnicowanie adipocytów (28).

Wieloletnie badania nad skutkami niezbilansowania diety matki w okresie ciąży oraz/lub wpływu innych czynników istotnych u ludzi, jak palenie tytoniu, picie alkoholu i przyjmowanie narkotyków, doprowadziły do powstania hipotezy „oszczędny fenotypu” (thrifty phenotype). Charakteryzuje się on nie tylko niską masą urodzeniową, ale także szeregiem zmian w budowie

i funkcji narządów wewnętrznych, które powstały wskutek niedostatecznego zapotrzebowania płodu w glukozę i aminokwasy. Opisano dotychczas zmiany w czynności nerek, wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczej części trzustki, jelit, mięśni szkieletowych, wątroby i układu nerwowego. Część z tych zmian z czasem może ulec wyrównaniu, np. aktywność enzymów rąbka szczoteczkowego w błonie śluzowej jelit, a część nie, jak np. zmiany w morfologii nerki (liczba nefronów) i trzustki (liczba i wielkość wysp trzustki). W dalszym rozwoju i dorosłym życiu pojawiają się kolejne skutki związane z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, takie jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 oraz inne objawy charakterystyczne dla rozwoju zespołu metabolicznego (29). Do innych chorób występujących u dorosłych osobników z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu zalicza się występowanie otyłości trzewnej oraz schorzenia układu sercowo-naczyniowego będące konsekwencją hiperlipidemii i nadciśnienia tętniczego (30).

Większość chorób występujących w dorosłym życiu zwierzęcia dotkniętego zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu związane jest z niedorozwojem lub opóźnieniem rozwoju narządów wewnętrznych. W trzustce zmniejszenie wytwarzania insuliny, w wątrobie, poza spadkiem jej masy, zanotowano zmniejszenie syntezy IGF-1, glukozy oraz obniżenie poziomu ekspresji kinazy białkowej B (AKT-2). Zmiany te prowadzą do zmniejszenia syntezy białek, a w konsekwencji spadku masy mięśniowej (31). U dzieci z niską masą urodzeniową (<2,5 kg) zaobserwowano wyraźne zmniejszenie ilości nefronów w nerce w stosunku do dzieci o prawidłowej masie. Prawdopodobnie jest to skutek zaburzenia mechanizmu regulacji zależnego od reniny i angiotensyny, spadku ekspresji czynnika IGF-1 oraz zwiększenia nasilenia mechanizmów apoptozy. Niewystarczająca liczba nefronów wytworzonych w okresie prenatalnym uniemożliwia wystąpienie kompensacji funkcji nerek w późniejszym dorosłym życiu, a szczególnie u samic w czasie ciąży. Dane te pozwalają lepiej zrozumieć istotę rozwoju nadciśnienia u ludzi i zwierząt z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (32).

U zwierząt z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu dopatrzono się szeregu zaburzeń w rozwoju przewodu pokarmowego, a co za tym idzie problemów trawiennych (33). Jelito cienkie charakteryzuje się niższą masą, posiada cieńszą błonę śluzową, krótsze kosmki jelitowe oraz zmienioną (najczęściej osłabioną) aktywność enzymów rąbka szczoteczkowego (34, 35). Zwierzęta takie wykazują

również słabszą reakcję komórek nabłonka przewodu pokarmowego na stymulację GLP-1, GLP-2 i czynnikami wzrostowymi (np. IGF, EGF) istotnymi dla stymulacji wzrostu i dojrzewania tkanek (36, 37, 38). To powoduje opóźnienie procesu dojrzewania nabłonka jelitowego manifestujące się spowolnieniem wymiany enterocytów i prawdopodobnie przedłużeniem czasu otwarcia bariery jelitowej dla makromolekuł w pierwszych dniach po urodzeniu.

U osobników z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu masa mózgu jest mniejsza w porównaniu do osobników bez tego zaburzenia. Ponadto obserwowano mniejszą grubość kory, głównie istoty szarej, zmniejszenie liczby neuronów w wielu obszarach mózgu oraz opóźnienie mielinizacji włókien nerwowych (39). Zaobserwowano również opóźnienie rozwoju i zmniejszenie liczby neuronów podwzgórze, zwłaszcza w części odpowiedzialnej za wysyłanie informacji o poziomie leptyny. W konsekwencji produkcja neuropeptydu Y nie jest tłumiona i u zwierząt z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu wzrasta uczucie głodu w porównaniu do zwierząt z prawidłową masą urodzeniową (40). U dzieci z tym zespołem obserwowano niższe IQ w testach (41). Nie wiadomo dotąd, czy jest to efektem obniżonej sprawności mózgu, czy osłabieniem możliwości poznawczych związanych z nadwagą i zmniejszoną mobilnością. W warunkach fermowych słaba mobilność takich prosiąt jest przyczyną licznych przygwień przez maciorę i wysokiej śmiertelności w pierwszych 2–3 dobach po urodzeniu.

Osobniki z zespołem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu we wczesnym okresie postnatalnym cechuje występowanie zjawiska kompensacji rozwoju ograniczonego w okresie płodowym (catch-up growth). Jest to proces umożliwiający nadrobienie zaległości w rozwoju osobniczym. U szczerów i prosiąt zjawisko to uwidacznia się już w 2 miesiącu życia, u niemowląt w kilka lub kilkanaście miesięcy po urodzeniu. Dla kompensacji szczególnie istotne są hiperfagia, modyfikacja funkcji przewodu pokarmowego i modyfikacja metabolizmu energetycznego wynikające z przeprogramowania fenotypu na „oszczędny fenotyp” (thrifty fenotype). Jednym z czynników odpowiedzialnych za ten proces jest wzrost stężenia IGF-1 w wątrobie działającego troficznie na wątrobę pobudzającego mechanizm kompensacji wzrostu (42). Istotną jest tu także rola opisanej wcześniej leptyny. U noworodków i niemowląt z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu występuje jej obniżony poziom w pierwszym roku życia, konsekwencją jest wzrost uczucia głodu i osłabienie hamowania łaknienia. Zwiększone przyjmowanie pokarmu przyczynia się do wzmoczonego wzrostu tych

osobników, manifestującego się wzmocnionym odkładaniem tkanki tłuszczowej przy zmniejszonej syntezie białek mięśni szkieletowych (43). W badaniach na szczerach wykazano, że wysokobiałkowa dieta stosowana po urodzeniu sprzyja kompensacji wzrostu poprzez wspieranie rozwoju przewodu pokarmowego oraz jelitowego wchłaniania aminokwasów (44).

Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu stanowi zdefiniowany problem medyczny, a w kontekście intensywnego chowu trzody chlewnej istotny problem ekonomiczny. W przypadku występowania zespołu wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu u ludzi wysokie koszty społeczne związane są głównie z występowaniem chorób wchodzących w skład zespołu metabolicznego u dorosłych. Zagrożeniem w chowie zwierząt jest wysoka śmiertelność noworodków z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu, wysoka podatność na choroby w okresie noworodkowym i po odsadzeniu oraz gorsza jakość mięsa tuczników (obniżona mięsność tusz). Wszystkie te czynniki negatywnie wpływają na wyniki ekonomiczne ferm trzody chlewnej.

Piśmiennictwo

1. WHO. *Expert Committee Report: Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Technical Report Series, 1995, 854.
2. Williams R.L., Creasy R.K., Cunningham G.C., Hawes W.E., Norris F.D., Tashiro M.: Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982, **59**, 624-32.
3. Neumann C.H., Carrol B.A.: Fetal biometry and intrauterine growth retardation. Current concepts. *West J Med.* 1984, **140**, 414-420.
4. WHO, Department of Child and Adolescent Health and Development: *Interventions for physical growth and psychological development*. 1999.
5. WHO, Secretary-General: *We the Children: end-decade review of follow-up to the World Summit for Children*. 2001.
6. ACOG (American College of Obstetricians & Gynecologists): *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: Intrauterine growth restriction*. *Obstet. Gynecol.* 2000, **95**, 1-10.
7. Zabielski R., Mickiewicz M.: Czym skorupka za młodu.... czyli o wewnątrzmacicznym ograniczeniu wzrostu płodu i jego późniejszych konsekwencjach. *Kosmos* 2010, **59**, 327-336.
8. Larsen M.O., Rolin B.: Use of the Göttingen minipig as a model of diabetes, with special focus on type 1 diabetes research. *ILAR J.* 2004, **45**, 303-13.
9. Suziki K., Kondo N., Sato M., Tanaka T., Ando D., Yamagata Z.: Maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectory: A Random effects regression analysis. *J. Epidemiol.* 2012, **22**, 175-178.
10. Zhang L., Long N.M., Hein S.M., Ma Y., Nathanielsz P.W., Ford S.P.: Maternal obesity in the ewe results in reduced fetal pancreatic β -cell number in late gestation, and decreased circulating insulin concentration at term. *Domest Anim Endocrinol.* 2011, **40**, 30-39.
11. Mickiewicz M., Zabielski R., Grenier B., Le Normand L., Savary G., Holst J.J., Oswald I.P., Metges C.C., Guilloateau P.: Structural and functional development of small intestine in intrauterine growth retarded porcine offspring born to gilts fed diets with differing protein ratios throughout pregnancy. *J Physiol Pharmacol.* 2012, **63**, 225-39.
12. Daenzer M., Ortman S., Klaus S., Metges C.C.: Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *J Nutr.* 2002, **132**, 142-144.
13. Kucia M., Langhammer M., Gors S., Albrecht E., Hammon H. M., Nurnberg G., Metges C. C.: High-protein diet during gestation and lactation affects mammary

- glad mRNA abundance, milk composition and pre-weaning litter growth in mice. *Animal* 2011, doi:10.1017/S1751731110001734.
14. Andreasen K., Ponsoy A.L., Dwyer T., Morley R., Riley M., Dear K., Cochran J.: Higher maternal dietary protein intake in late pregnancy is associated with a lower infant ponderal index at birth. *Eur J Clin Nutr.* 2007, **61**, 498-508.
 15. Meza-Herrera C. A., Ross T., Hallford D., Hawkins D., Gonzalez-Bulnes A.: High periconceptional protein intake modifies uterine and embryonic relationships increasing early pregnancy losses and embryo growth retardation in sheep. *Reprod Domest Anim.* 2010, **45**, 723-28.
 16. Lane M., Gardner DK.: Ammonium induces aberrant blastocyst differentiation, metabolism, pH regulation, gene expression and subsequently alters fetal development in the mouse. *Biol Reprod.* 2003, **69**, 1109-1117.
 17. Gardner DK., Stille KS., Lane M.: High protein diet inhibits inner cell mass formation and increases apoptosis in mouse blastocysts developed in vitro by increasing the levels of ammonium in the reproductive tract. *Reprod Fert Dev.* 2004, **16**, 190.
 18. Rehfeldt C., Lang I.S., Görs S., Hennig U., Kalbe C., Stabenow B., Brüssow K.P., Führl R., Bellmann O., Nurnberg G., Otten W., Metges C.C.: Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and compositional traits in gilts and impairs offspring fetal growth. *J Anim Sci.* 2011, **89**, 329-341.
 19. Vanselow J., Kucia M., Langhammer M., Koczan D., Rehfeldt Ch., Metges C.C.: Hepatic expression of the GH/IGF1/STAT/IGF pathway, acute-phase response signaling and complement system are affected in mouse offspring by prenatal and early postnatal exposure to maternal high-protein diet. *Eur J Nutr.* 2011, **50**, 611-623.
 20. Sarr O., Gondret F., Jamin A., Le Huouou-Luron L., Louveau L.: A high-protein neonatal formula induces a temporary reduction of adiposity and changes later adipocyte physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011, **300**, R387-97.
 21. Kawamura M., Itoh H., Yura S., Mogami H., Fujii T., Makino H., Miyamoto Y., Yoshimase Y., Aoe S., Ogawa Y., Sagawa N., Kanayama N., Konishi I.: Iso-caloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring. *Endocrine Journal.* 2009, **56**, 679-689.
 22. Campbell D.M., Hall M.H., Barker D.J., Cross J., Shiell A.W., Godfrey K.M.: Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996, **103**, 273-280.
 23. Metges C.C., Iris. Lang, Ulf Hennig, Klaus-Peter Brüssow, Ellen Kanitz, Margret Tuchscherer, Falk Schneider, Joachim M. Weitzel, Anika Steinhoff-Ooster, Helga Sauerwein, Olaf Bellmann, Gerd Nurnberg, Charlotte Rehfeldt, Winfried Otten.: Intrauterine growth retarded progeny of pregnant sows fed high protein: Low carbohydrate diet is related to metabolic energy deficit. *PLoS One.* 2012, **7**, e31390.
 24. Davis T. A., Fiorotto M. L., Burrin D. G., Pond W. G., Nguyen H. V.: Intrauterine growth restriction does not alter response of protein synthesis to feeding in newborn pigs. *Am J Physiol.* 1997, **272**, E877-E884.
 25. Wu G., Pond W.G., Ott T., Bazer F.W.: Maternal dietary protein deficiency decreases amino acid concentrations in fetal plasma and allantoic fluid of pigs. *J. Nutr.* 1998, **128**, 894-902.
 26. Jansson N., Pettersson J., Haafiz A., Ericsson A., Palmberg I., Tranberg M., Ganapathy V., Powell T.L., Jansson T.: Down-regulation of placental transport of amino acids precedes the development of intrauterine growth restriction in rats fed low protein diet. *J Physiol.* 2006, **576**, 935-946.
 27. Desforges M., Lacey H.A., Glazier J.D., Greenwood S.L., Mynett K.J., Speake P.F., Sibley C.P.: SNAT 4 isoform of system A amino acid transporter is expressed in human placenta. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006, **290**, C305-12.
 28. Sarr O., Louveau I., Kalbe C., Metges C.C., Gondret F.: Prenatal exposure to maternal low or high protein diets induces modest changes in the adipose tissue proteome of newborn piglets. *J Anim Sci.* 2010, **88**, 1626-1641.
 29. Hales C.N., Barker D.J.: The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001, **60**, 5-20.
 30. Barker D.J.P.: Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition.* 1999, **13**, 807-813.
 31. Thorn S.R., Regnault T.R., Brown L.D., Rozance P.J., Keng J., Roper M., Wilkening R.B., Hay W.W.Jr., Friedman J.E.: Intrauterine growth restriction increases fetal hepatic gluconeogenic capacity and reduces messenger ribonucleic acid translation initiation and nutrient sensing in fetal liver and skeletal muscle. *Endocrinology* 2009, **150**, 3021-3030.
 32. Hodgin J.B., Rasoulpour M., Markowitz G.S., D'Agati V.D.: Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009, **4**, 71-76.
 33. Wu G., Bazer F.W., Wallace J.M., Spencer T.E.: Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J Anim Sci.* 2006, **84**, 2316-2337.
 34. Gutiérrez J.M., Alvarez-Ordás I., Fernández S. Marin B., Menendez-Patterson A.: Effects of malnutrition in utero and during lactation on various parameters of the small intestine in rats. *Rev Esp Fisiol.* 1998, **44**, 413-421.
 35. D'Inca R., Gras-Le Guen C., Che L., Sangild P.T., Le Huouou-Luron I.: Intrauterine growth restriction delays feeding-induced gut adaptation in term newborn pigs. *Neonatology.* 2011, **99**, 208-216.
 36. Jeffrey G.P., Basclain K.A., Allen T.L.: Molecular regulation of transferrin receptor and ferritin expression in the rat gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996, **110**, 790-800.
 37. Sangild P.T., Malo C., Schmidt M., Petersen Y.M., Elnif J., Holst J.J., Buddington R.K.: Glucagon-like peptide 2 has limited efficacy to increase nutrient absorption in fetal and preterm pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007, **293**, 2179-2184.
 38. Drozdowski L., Thomson A.B.: Intestinal hormones and growth factors: effects on the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2009, **15**, 385-406.
 39. Chase H.P., Welch N.N., Dabiere C.S., Vasan N.S., Butterfield L.J.: Alterations in human brain biochemistry following intrauterine growth retardation. *Pediatrics* 1972, **50**, 403-41.
 40. Coupe B., Amarger V., Grit I., Benani A., Parnet P.: Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology* 2010, **151**, 702-713.
 41. Lundgren E.M., Cnattingius S., Jonsson B., Tuveuo T.: Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res.* 2001, **50**, 91-96.
 42. Tosh D.N., Fu Q., Callaway C.W., McKnight R.A., McMillen I.C., Ross M.G., Lane R.H., Desai M.: Epigenetics of programmed obesity: alteration in IUGR rat hepatic IGF1 mRNA expression and histone structure in rapid vs. delayed postnatal catch-up-growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010, **299**, G1023-9.
 43. Beltrand J., Nicolescu R., Kaguelidou F., Verkauskienė R., Sibony O., Chevenne D., Claris O., Lévy-Marchal C.: Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *PLoS One.* 2009, **4**, e5343.
 44. Qiu S., Tan S.S., Zhang J.A., Liu A., Yuan J.Y., Rao G.Z., Wang W.Y.: Apoptosis induced by curcumin and its effect on c-myc and caspase-3 expressions in human melanoma A375 cell line. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2005, **25**, 1517-1521.