

ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 616.379–008.64–036.22:616.39

НЕПОЛНОЦЕННОЕ ПИТАНИЕ В РАННЕЙ ЖИЗНИ И РИСК РАЗВИТИЯ ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА: ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ БАЗИС И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА**О.Г. Забуга, А.М. Вайсерман****ГУ “Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарёва” НАМНУ,
Украина, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, д. 67***e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua*

Получены многочисленные экспериментальные и эпидемиологические доказательства того, что недостаточное питание во время раннего развития может влиять на риск развития метаболических патологий во взрослой жизни, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2Т). Большая часть эпидемиологических доказательств подобной связи получена в квазиэкспериментальных исследованиях (“естественных экспериментах”), реализованных в популяциях разных стран мира. В этих исследованиях показано, что воздействие голода в течение пренатального и/или раннего постнатального развития связано с повышенным риском развития СД2Т во взрослой жизни. В качестве основного механизма, за счёт которого реализуется связь между воздействием голода в ранней жизни и повышенным риском СД2Т у взрослых людей, рассматривается эпигенетическая регуляция активности генов. Предполагается, что пренатальное воздействие голода может вызывать устойчивые эпигенетические изменения, которые имеют адаптивное значение на протяжении раннего постнатального развития, но предрасполагают к метаболическим нарушениям, включая СД2Т, в дальнейшей жизни. В представленном обзоре обобщены и обсуждены данные квазиэкспериментальных исследований, свидетельствующие о возможности раннего программирования риска СД2Т.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, голод, натуральные эксперименты, квазиэкспериментальные исследования, эпигенетика, обзор*

Сахарный диабет 2-го типа (СД2Т) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, представляющих серьёзную социальную и экономическую проблему в большинстве современных стран, независимо от уровня их развития. Как известно, данная патология обусловлена возникновением резистентности тканей к инсулину в результате сниженной физической активности и ожирения, которые свойственны многим людям в старости. СД2Т принято считать “диабетом взрослых”, так как обычно он развивается у людей среднего и старшего возраста. Как правило, данное заболевание возникает после 40 лет, хотя в последние годы его всё чаще диагностируют у более молодых пациентов [1]. Быстрый рост распространенности ожирения, возникающего вследствие высококалорийного питания и малоподвижного образа жизни, является ключевой причиной глобальной пандемии СД2Т в последние десятилетия. В настоящее время 415 миллионов человек (около 9% взрослого населения планеты) страдают от этого заболевания. Ожидается, что в течение следующего десятилетия количество больных СД2Т может возрасти до 642 миллионов человек [2]. Ключевую роль в этиологии данной патологии играет генетическая предрасположенность. Однако резкое увеличение частоты

диагностируемого СД2Т во всём мире невозможно объяснить сугубо генетическими факторами, поскольку генетическая структура популяций не может настолько существенно изменяться на протяжении относительно короткого исторического периода. Очевидно, что эти процессы обусловлены прежде всего изменением условий жизни современных людей [3].

Накапливается всё больше экспериментальных и эпидемиологических подтверждений того, что на риск возникновения СД2Т могут оказывать влияние не только факторы окружающей среды (в первую очередь — образ жизни) во взрослом возрасте, но и условия, в которых проходит раннее развитие человека [3]. Явным доказательством этого может служить, например, исследование, осуществленное на семьях индейцев Пима, в которых дети рождались до и после того, как матерям поставили диагноз СД2Т [4]. Полученные данные свидетельствуют о том, что дети, рожденные после того, как их матерям был поставлен диагноз СД2Т, имели в 3,7 раз более высокий риск развития этой патологии по сравнению с детьми, рожденными до возникновения диабета у их матерей, несмотря на то, что они жили в сходных условиях всю оставшуюся жизнь.

В представленном обзоре приведены результаты квазиэкспериментальных исследований (“натуральных экспериментов”), свидетельствующие о том, что склонность к развитию СД2Т во взрослой жизни может определяться неполноценным питанием в период раннего развития человека.

1. Пищевое программирование СД2Т в раннем онтогенезе: концептуальный базис

Согласно гипотезе “раннего программирования” потенциала здоровья и склонности к патологии во взрослой жизни (“Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis”), которая за последние десятилетия была подтверждена результатами многих исследований, организм в период развития может адаптироваться к неблагоприятным условиям окружающей среды. Результатом этих адаптаций может стать предрасположенность к различным патологическим состояниям во взрослом возрасте [5]. В частности, неполноценное питание в ранней жизни может приводить к морфологическим и функциональным изменениям в ключевых органах, участвующих в регуляции метаболизма, в том числе и в мозге, печени, жировой ткани, мышцах, поджелудочной железе [6]. В настоящее время такие изменения относят к “прогностическим адаптивным откликам” (“predictive adaptive responses”, PARs) [7]. Воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, таких как неполноценное или несбалансированное питание на стадии внутриутробного развития, может в долгосрочной перспективе “программировать” аппетит и пищевое поведение, а также формирование жировой ткани и дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы развивающегося плода [3]. В результате этих процессов развивающийся организм может быть адаптирован к условиям неполноценного питания вследствие снижения продукции инсулина и возникновения инсулинорезистентности.

Согласно гипотезе “экономного фенотипа” (“thrifty phenotype”) [8], такого рода метаболические адаптации после рождения могут обеспечить повышение выживаемости в условиях дефицита пищевых ресурсов вследствие способности генерировать запас жира, который может быть использован во время периодов голодания. Однако подобные метаболические адаптации могут predisполагать к развитию СД2Т в условиях нормального или, тем более, избыточного питания. При ограничении поступления пищевых ресурсов во время беременности, развитие организма в утробе матери замедляется. Этот процесс называют внутриутробной задержкой роста (ВУЗР). В условиях ВУЗР адаптация плода к недостаточному питанию реализуется с помощью различных механизмов, имеющих отношение к энергетическому обмену и метаболизму глюкозы, а именно: повышение чувствительности к инсулину для утилизации глюкозы, увеличение в печени интенсивности глюконеогенеза, сниже-

ние чувствительности к инсулину в мышцах и нарушение развития поджелудочной железы [9]. Все эти механизмы способствуют выживаемости плода в условиях ВУЗР с помощью оптимизации как продуцирования, так и использования энергии, снижения потребности в аминокислотах и анаболических гормонах, а также стимуляции глюконеогенеза для поддержания уровня глюкозы в жизненно важных органах — прежде всего, в сердце и мозге. Такие адаптивные изменения приводят к асимметричному снижению темпов роста отдельных органов плода, что выражается главным образом в ухудшении развития мышечной массы, подкожной клетчатки и костной ткани [9]. Подобные приспособления позволяют эмбриональным тканям плода в условиях ВУЗР поддерживать энергозависимые функции метаболизма за счёт снижения интенсивности роста в условиях пониженного потребления питательных веществ. Если эти адаптивные изменения сохраняются или индуцируются на более поздних этапах жизни, они могут способствовать чрезмерному потреблению энергии и замедлению обмена веществ в условиях, когда количество питательных веществ увеличивается, способствуя тем самым возникновению резистентности к инсулину, ожирению и СД2Т в зрелом возрасте [9–11].

В ранних исследованиях, посвященных изучению долговременных последствий неполноценного питания в ранней жизни для последующего здоровья человека, в качестве основного показателя, свидетельствующего о ВУЗР, использовали вес при рождении. На основании полученных данных был сделан вывод, что, во-первых, сниженная величина этого показателя является фактором риска развития СД2Т, а во-вторых, существует обратная линейная коррелятивная связь между массой тела при рождении и вероятностью возникновения заболевания во взрослом возрасте [12]. Низкий вес при рождении стали использовать в качестве предиктора не только склонности к СД2Т, но и других ассоциированных с СД2Т патологических состояний в последующей жизни, в том числе нарушений распределения жира [13], липидного профиля, артериального давления и резистентности к инсулину [14], регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [15], а также возникновения ишемической болезни сердца [16]. Более поздние исследования, однако, продемонстрировали, что корреляция между массой тела при рождении и риском развития СД2Т не является линейной, а имеет U-образную форму. Увеличенный вес при рождении (>4000 г) оказался связан с повышенным риском развития данной патологии в той же степени, что и сниженный вес (<2500 г) [17].

На сегодняшний день связь между низким весом при рождении и риском СД2Т в более позднем возрасте изучена наиболее полно. Эта ассоциация в значительной степени связана с так называемым “догоняющим” (“catch-up”) ростом младенцев, чье

внутриутробное развитие происходит в условиях ВУЗР. Догоняющий рост приводит к непропорционально высокой скорости увеличения массы жировой ткани по сравнению с другими тканями [18]. Эти процессы реализуются прежде всего за счёт подавления термогенеза и развития “экономного фенотипа”, характеризующегося резистентностью к инсулину и лептину. У детей, рожденных относительно малыми для своего гестационного возраста, выявлены аномалии в оси гормон роста/инсулиноподобный фактор роста-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1), которые, как известно, играют значительную роль в процессах роста и развития человеческого организма [19]. Подобные аномалии IGF-1 у таких детей, характеризующихся “догоняющим ростом”, как полагают, тесно связаны с метаболическими нарушениями, особенно СД2Т, в более поздней жизни.

Молекулярные механизмы, задействованные в процессе онтогенетического пищевого программирования СД2Т, до сих пор полностью не изучены. Во многих недавних исследованиях получены убедительные доказательства того, что наиболее вероятным механизмом связи между неблагоприятными условиями раннего развития и негативными последствиями для здоровья во взрослой жизни, являются изменения в эпигенетической регуляции экспрессии генов (наследственные изменения функции генов без изменения последовательности входящих в их состав нуклеотидов) [20]. Основными эпигенетическими механизмами являются метилирование ДНК и посттрансляционные модификации гистонов, а также регулирование при помощи некодирующих РНК (микроРНК и макроРНК) [21]. Доказательства в пользу ключевой роли метилирования ДНК и других эпигенетических механизмов в этиологии СД2Т и ожирения получены в большом количестве исследований, осуществленных на различных моделях экспериментальных животных [22]. Так, употребление пищи с высоким содержанием жиров приводило к выраженным изменениям ключевых эпигенетических меток в метаболических тканях. У людей, страдающих ожирением и СД2Т, выявлены эпигенетические изменения ассоциированных с этими патологиями генов.

В концепции “онтогенетического программирования” потенциала здоровья и склонности к патологии во взрослой жизни важным моментом является то, что наиболее интенсивные эпигенетические перестройки происходят в период внутриутробного развития. Эти перестройки необходимы для реализации процессов пролиферации и дифференцировки клеток. На протяжении этого периода эпигеном является наиболее восприимчивым к действию факторов окружающей среды [23].

Результаты многочисленных исследований позволяют предположить, что эпигенетические изменения, индуцированные влиянием определенных факторов среды на стадии развития, могут “им-

принтироваться” и воспроизводиться спустя десятилетия, долгосрочно влияя на метаболические процессы [24]. Эти процессы могут иметь важное значение в этиологии СД2Т. Показано, что существенную роль в патогенезе СД2Т играют изменения уровня экспрессии генов, участвующих в различных нарушениях метаболизма глюкозы, таких как дисфункция β -клеток, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность [25]. У пациентов с СД2Т в периферической крови и островках Лангерганса выявлены специфические маркеры метилирования ДНК этих генов [26].

2. Квазиэкспериментальные исследования раннего программирования сахарного диабета 2-го типа

Многочисленные доказательства зависимости состояния здоровья взрослых людей от условий их раннего развития получены в квазиэкспериментальных исследованиях, например, при изучении долговременных последствий голода в ранней жизни [27]. В следующих разделах рассматриваются эмпирические данные, полученные в исследованиях такого типа, осуществленных в разных странах.

2.1. Голод в Голландии 1944–1945 гг.

На сегодняшний день наиболее полно изучены долгосрочные последствия голода в Голландии 1944–1945 гг. (“Dutch Hunger Winter”). Этот голод, вызванный осуществленным нацистами эмбарго на ввоз продовольствия, был распространён на территории западных Нидерландов с ноября 1944 г. по май 1945 г. В то время как нормальный дневной рацион составляет 2000 ккал для женщин и 2500 ккал для мужчин, на территориях, охваченных голодом в Голландии, средние дневные рационы не превышали 700 ккал на человека [28]. Важно отметить, что до и после этого периода голландская популяция питалась полноценно.

Пренатальное воздействие голода в Голландии привело к долговременным выраженным нарушениям метаболизма, таким как увеличение концентрации липидов в плазме крови и индекса массы тела (ИМТ), а также к повышенному риску ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в более позднем возрасте (см. обзоры [28–30]). Показано, что выраженность негативных последствий голода в значительной степени зависела от периода, на протяжении которого люди подвергались его воздействию. Наиболее уязвимыми в этом отношении оказались ранние стадии внутриутробного развития [28–31]. Детство и препубертатный возраст также оказались периодами, характеризующимися повышенной чувствительностью, хотя и в несколько меньшей степени.

Повышенный риск заболевания СД2Т выявлен у людей, подвергшихся воздействию голода в Голландии в возрасте до 21 года [32]. У женщин, сообщивших об умеренном уровне голодания в детстве и молодом возрасте, риск СД2Т оказался на 36%

выше, а у тех, которые подверглись воздействию более сильного голода, на 64% выше, чем у женщин, не подвергшихся голоду. Повышенная вероятность развития СД2Т и заболеваний периферических артерий в возрасте 60–76 лет выявлена также у голландских женщин (но не мужчин), которые голодали в возрасте 11–14 лет [33].

В исследованиях, посвященных изучению долговременных последствий голода в Голландии, получены доказательства того, что изменение параметров здоровья сопровождалось выраженными перестройками на эпигенетическом уровне. Хотя и не было обнаружено связи пренатального воздействия голода с уровнем общего метилирования ДНК в зрелом возрасте [34], метилирование отдельных генов оказалось существенно измененным у людей, подвергшихся влиянию голода во время внутриутробного развития. Хэджманс и др. [31] изучали уровни метилирования импринтированного гена, кодирующего инсулиноподобный фактор роста-2 (Insulin-like growth factor-2, IGF-2), который, как известно, играет важную роль в росте и развитии человека. Этот ген был выбран для анализа, поскольку характеристики его метилирования являются неизменными во взрослом возрасте, в связи с чем *IGF2* является хорошим кандидатом для проведения подобного типа исследования. В данной работе люди, матери которых голодали во время первого триместра беременности, имели значительно более низкие уровни метилирования гена *IGF2* через 60 лет после голода по сравнению с контрольными лицами. В последующем исследовании этих же авторов были изучены характеристики метилирования 15 генов, вовлеченных в развитие метаболических и сердечно-сосудистых нарушений [35]. Уровни метилирования шести из этих генов (*GNASAS*, *IL10*, *LEP*, *ABCA1*, *INSIGF* и *MEG3*) оказались в значительной степени связаны с внутриутробным воздействием голода.

2.2. Периоды голода в Австрии на протяжении 20-го века

Данные исследований, посвящённых отдаленным последствиям голода в Голландии, были позднее подтверждены результатами изучения популяций других стран, в частности, Австрии. Население этой страны в 20-м веке трижды подверглось голоду: первый из этих периодов явился следствием распада в 1918–1919 гг. Австро-Венгерской империи, второй стал результатом экономического кризиса 1938 г., вызванного неурожаем и продовольственным эмбарго, введенным нацистской Германией, а третий произошел в 1946–1947 гг. после окончания Второй мировой войны. При анализе данных о 325 тыс. больных СД2Т Тернер и соавт. [36] обнаружили, что повышенный риск этого заболевания свойственен тем людям, которые родились в Австрии во время или сразу же после какого-либо из этих эпизодов голода. Например, у тех граждан

Австрии, которые родились в 1919–1921 гг., риск заболеть СД2Т оказался на 40% большим, чем у тех, кто родился в 1918 или 1922 гг. При этом риск возникновения данной патологии был практически неизменным у обитателей регионов, которые были незначительно затронуты голодом. Кроме того, показатели распространенности СД2Т в существенной степени коррелировали с уровнем экономического развития различных областей государства. Авторы исследования сделали вывод, что полученные ими данные свидетельствуют о ключевой роли факторов окружающей среды в период от зачатия до раннего детства в этиологии СД2Т. Среди этих средовых триггеров вклад неполноценного питания, без сомнения, является одним из наибольших, хотя не может быть исключена также роль других факторов, таких, как спровоцированный голодом стресс и инфекционные агенты, в том числе и переносимые грызунами вирусные заболевания [37]. Однако, основываясь на полученных в этом исследовании данных, авторы сделали вывод, что “голодовая гипотеза” является наиболее вероятным объяснением наблюдаемых эффектов [36, 38].

2.3. Голод в Украине 1932–1933 гг.

В недавнем исследовании осуществлено изучение ассоциации пренатального воздействия голода с риском СД2Т в большой когорте ($n = 43150$) людей, родившихся в Украине до, во время и после голода 1932–1933 гг. [39]. Как известно, этот голод был результатом коллективизации (принудительного объединения единоличных крестьянских хозяйств в коллективные хозяйства) в начале 1930-х гг., проводимой правительством Советского Союза. Данный процесс привел к гибели нескольких миллионов человек с 10-кратным увеличением уровня смертности в апреле–июле 1933 г. по сравнению с периодами до и после голода.

Риск СД2Т у людей, родившихся в первой половине 1934 г. в регионах, подвергшихся наиболее мощному влиянию голода, оказался на 47% выше, чем у людей, родившихся до и после голода. У тех, кто родился в регионах с умеренно тяжелым уровнем голода, он был на 26% выше, а у тех, кто родился в областях, не затронутых голодом, не был увеличен. Выявленные ассоциации оказались сходными у мужчин и женщин. На основании полученных данных высказано предположение о том, что ранние стадии внутриутробного развития являются критическим периодом, на протяжении которого неполноценное питание приводит к формированию эпигенетических адаптаций, способствующих развитию СД2Т впоследствии.

2.4. Блокада Ленинграда 1941–1944 гг.

Блокада Ленинграда (современный Санкт-Петербург) в 1941–1944 гг. спровоцировала голодную смерть миллионов жителей города. Обусловленное осадой голодание привело к снижению массы тела

людей при рождении до 500–600 г [40]. Однако при изучении показателей здоровья у 549 индивидов, рожденных в Ленинграде до или во время блокады, не было выявлено проявлений дислипидемии, нарушений толерантности к глюкозе, гипертонии и повышенного риска ССЗ во взрослом возрасте [41, 42]. Неблагоприятное влияние неполноценного питания во время раннего развития проявлялось у этих людей только в эндотелиальной дисфункции и более выраженной, чем в норме, связью повышенного ИМТ с кровяным давлением. Такие результаты кажутся противоречащими концепции “экономного фенотипа”, так как внутриутробное недоедание не было связано с нечувствительностью к глюкозе во взрослом возрасте. Эти данные не согласуются и с результатами, полученными при изучении голода в Голландии. Возможное объяснение данного противоречия высказано некоторыми авторами, которые предполагают, что исследование долгосрочных последствий блокады Ленинграда осложняется тем, что питание детей, выживших во время блокады, в отличие от ситуации в Голландии, продолжало оставаться неполноценным и в последующие годы [43]. Таким образом, у этих людей не было несоответствия (“mismatch”) между пренатальными и постнатальными условиями развития, что, согласно гипотезе “экономного фенотипа” [8], является определяющим для возникновения неадекватных приспособительных изменений, влияющих на последующий риск развития хронических заболеваний.

В более поздних исследованиях, однако, связь между голоданием в начале жизни во время блокады Ленинграда и риском развития СД2Т во взрослом возрасте была выявлена. Так, у женщин, родившихся в Ленинграде во время блокады, обнаружены рост заболеваемости и снижение возраста манифестации СД2Т без ожирения [44]. Эта группа характеризовалась более высокой частотой метаболических нарушений и их сердечно-сосудистых последствий, таких как артериальная гипертония и атеросклероз коронарных и сонных артерий, а также артерий головного мозга [45]. Сходные проблемы со здоровьем были также продемонстрированы в когортах людей, подвергшихся воздействию голода во время блокады Ленинграда в детстве и в препубертатном периоде. Так, женщины, пережившие голод в возрасте 6–8 лет, и мужчины, пережившие голод в возрасте 9–15 лет, характеризовались повышением систолического артериального давления во взрослой жизни по сравнению с контрольными (не голодавшими во время блокады) жителями того же региона. Кроме того, женщины и мужчины, пострадавшие от голода в возрасте 6–8 и 9–15 лет соответственно, характеризовались повышенной смертностью от ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний [46].

2.5. Голод в Китае 1959–1961 гг.

Наиболее активно в настоящее время изучаются долгосрочные последствия голода в Китае (“Great Leap Forward Famine”) в 1959–1961 гг. Этот широкомасштабный голод охватил значительную часть территории Китая в конце 1950-х гг. после радикальной реформы сельского хозяйства, обычно именуемой “Большим скачком”. Голод привел к смерти 25–30 миллионов человек и уменьшению рождаемости на 30–35 миллионов [47]. Нужно отметить, что в работах, посвященных изучению долгосрочных последствий “Великого китайского голода” есть методологическое ограничение, связанное с невозможностью определения точного периода воздействия голода. Эта особенность отличает исследования в Китае от аналогичных, проводимых в Голландии и Украине.

Одним из наиболее очевидных результатов при изучении долговременных последствий голода в Китае является выраженное увеличение распространенности СД2Т и связанных с ним нарушений обмена веществ у людей, родившихся в период голода по сравнению с людьми, рожденными после голода [48]. В частности, 3,9-кратное повышение риска гипергликемии выявлено у жителей наиболее пострадавших от голода областей, чьи матери неполноценно питались на протяжении их внутриутробного развития, по сравнению с людьми, не пострадавшими от голода. Подобные различия не были выражены в менее пострадавших регионах. Примечательно, что риск гипергликемии был в 7,6 раз выше у пострадавших от голода жителей Китая, которые перешли в ходе жизни на диету западного типа, и в 6,2 раза выше у тех, которые во взрослом возрасте имели более высокий экономический статус, чем у людей, не подвергшихся воздействию голода [49]. Несколько позднее в исследовании Ванг и соавт. [50] было показано, что воздействие голода как на протяжении пренатального развития, так и в детстве приводит к более высокому риску возникновения СД2Т в зрелом возрасте (в 1,5 и 1,8 раза соответственно), чем у людей из контрольной группы. У подвергшихся голоду лиц, проживающих в регионах Китая с высоким уровнем экономического развития, выявлен на 47% более высокий риск развития СД2Т, чем у жителей экономически менее развитых регионов. Наиболее выраженная связь между голодом во время раннего развития и риском СД2Т у взрослых выявлена при изучении мужчин, пострадавших от неполноценного питания внутриутробно, а также женщин, подвергшихся голоду в детстве. Выраженная зависимость распространенности СД2Т в отдельных регионах Китая от интенсивности голода во время раннего развития выявлена и в последующем исследовании тех же авторов [51]. Лица, подвергшиеся воздействию сильного голода на стадии внутриутробного развития и в детстве, имели значительно более высокие риски СД2Т (1,90 и 1,44 соответ-

ственно), чем те, которые проживали на территории менее пострадавших регионов. В 1,44 раза более высокий риск СД2Т был выявлен у людей, подвергшихся воздействию голода в период среднего детства, а также в 1,5 раза более высокий риск гипергликемии — у тех, которые пострадали от голода как в среднем, так и в позднем детстве [52]. Примечательно, что те лица, которые испытали более сильный голод в детстве, имели на 38% более высокий риск СД2Т, чем те, кто подвергся менее суровому голоду. Интересно, что подобная связь была выявлена только у женщин, но не у мужчин. Подобного рода гендерные различия наблюдались и для риска развития гипергликемии.

В недавнем исследовании получены свидетельства того, что эффекты программирования СД2Т могут не только возникать в результате внутриутробного воздействия голода (то есть в поколении F1), но и передаваться поколению F2 [53]. Так, воздействие голода на развивающийся плод привело к 1,75-кратному повышению риска СД2Т и 1,93-кратному — гипергликемии во взрослом возрасте в поколении F1. При этом потомки поколения F2 имели повышенный в 2,02 раза риск развития гипергликемии во взрослом возрасте по сравнению с потомками не подвергавшимися воздействию голода людей. Эти данные свидетельствуют о том, что эффекты, индуцированные неполноценным питанием во время раннего развития, могут передаваться трансгенерационно (посредством зародышевой линии) в ряду поколений, приводя к повышенной склонности к СД2Т у потомков подвергшихся воздействию голода лиц.

2.6. Голод в Нигерии 1967–1970 гг.

Голод в Нигерии (“Biafran Famine”) явился следствием гражданской войны, охватившей эту страну в 1967–1970 гг. Из 1–3 миллионов жертв войны только около 10% погибли непосредственно от военных действий, а подавляющее большинство умерло от голода [54]. Хульт и др. [55] изучили риски возникновения гипертонии, избыточного веса и нарушения толерантности к глюкозе по истечении сорока лет после пренатального воздействия голода. Изученная когорта ($n = 1339$) состояла из взрослых лиц, родившихся до (1965–1967), во время (1968–1970), или после (1971–1973) периода голода. Воздействие голода на протяжении пренатального и постнатального периодов развития оказалось в значительной степени ассоциировано с выраженным повышением систолического и диастолического артериального давления, уровня глюкозы в крови и с увеличением обхвата талии во взрослом возрасте. Кроме того, людям, подвергнувшимся голоду во время раннего развития, были свойственны существенно повышенный риск систолической гипертонии, нарушенная толерантность к глюкозе и избыточная масса тела по сравнению с лицами, которые родились после голода.

2.7. Холокост 1939–1945 гг.

Как известно, во время Холокоста было уничтожено около шести миллионов евреев. Этот период сопровождался голодом и хроническим стрессом подвергнутого преследованию населения разных стран Европы. В недавнем исследовании при помощи анкет самооценки здоровья осуществлено определение параметров, характеризующих статус здоровья и склонность к хроническим заболеваниям у 70 евреев, родившихся в странах, подконтрольных нацистам в период 1940–1945 гг., а также 230 соответствующих по возрасту и полу лиц, родившихся в Израиле (контрольная группа) [56]. Пострадавшие от голода в период Холокоста лица имели повышенный риск метаболических нарушений, в том числе высокие значения ИМТ, 1,46-кратное увеличение риска гипертонии, 1,58-кратное — дислипидемии, и 1,89-кратное — СД2Т по сравнению с контрольной группой. Выявленные ассоциации были впоследствии подтверждены в исследовании, включавшем большие группы участников (пострадавшие: $n = 653$; не пострадавшие: $n = 433$) [57]. У пострадавших во время Холокоста лиц выявлено существенное повышение риска гипертонии, СД2Т, метаболического синдрома и сосудистых заболеваний.

3. Сезонность рождения

Сезон рождения может быть использован в квазиэкспериментальных исследованиях при изучении связи между воздействиями в ранней жизни (в том числе и пищевыми) и показателями здоровья в более позднем возрасте. В качестве удобного для сопоставления индекса в подобных исследованиях часто используют месяц рождения людей. Оправданность применения подобного подхода связана с тем, что на протяжении первой половины прошлого века, когда родилось большинство людей, включаемых в подобные исследования, существовали выраженные сезонные колебания в доступности основных важных компонентов питания, особенно в развивающихся странах [58]. Сезонные колебания присущи и другим факторам, потенциально вовлеченным в процессы раннего программирования СД2Т. К числу этих факторов относятся температура [59], инфекции [60], длина светового дня и, соответственно, синтез мелатонина и витамина D [61], а также физическая активность матери [62] и употребление ею алкоголя [63]. Продemonстрировано, что связанные с сезоном года условия в значительной степени влияют на некоторые жизненно важные показатели, в том числе вес людей при рождении. В регионах высокой и низкой широты дети, родившиеся зимой, имеют сниженный вес по сравнению с детьми, родившимися летом. В средних широтах, наоборот, дети, родившиеся летом, характеризуются сниженной массой тела [64].

Во многих исследованиях важная роль сезонности рождения выявлена для различных аспектов

метаболического синдрома, включая высокое систолическое артериальное давление [65], ожирение [66, 67], а также дислипидемию, инсулинорезистентность и ССЗ [68]. Роль сезонности рождения неоднократно показана для аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа [69]. Для СД2Т до последнего времени влияние сезонности рождения было отмечено лишь в нескольких исследованиях, осуществлённых на небольших выборках, в том числе в работах, проведенных на 155 афроамериканских подростках в США [70] и на 282 взрослых людях в Нидерландах [71].

Наиболее очевидные доказательства роли сезонных факторов во время раннего развития в этиологии СД2Т получены в недавнем исследовании, реализованном на популяции Украины [72]. В нем было показано, что те лица, которые родились в апреле и мае, имеют повышенный риск развития СД2Т. Большая часть внутриутробного развития этих людей в странах умеренного климата, к которым относится и Украина, проходит в условиях частичного дефицита определенных пищевых компонентов — с поздней осени до ранней весны, а первые месяцы после рождения — в условиях относительно богатого пищевыми ресурсами теплого сезона года. У людей, рожденных в ноябре и декабре, внутриутробное развитие которых приходилось на благополучные в пищевом отношении месяцы года, а младенчество — на период относительного дефицита пищевых компонентов (зима—весна), напротив, наблюдалось снижение риска СД2Т во взрослой жизни. Эти данные хорошо согласуются с гипотезой “экономного фенотипа” [8]. Обнаруженная сезонность рождения оказалась сходной у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, что свидетельствует о возможной роли одних и тех же факторов окружающей среды в этиологии обеих этих патологий [73].

В недавнем исследовании, осуществленном в Дании, доказательств связи сезона рождения с последующим риском развития СД2Т обнаружено не было [74]. Авторы предположили, что разницу в эффектах, выявленных в Дании и Украине, можно объяснить прежде всего различиями в уровне экономического развития этих стран. Действительно, сезонные колебания климатических условий и режима питания на протяжении исследованного периода были намного более выраженными в Украине, чем в более развитой экономически Дании.

Одним из возможных объяснений сезонного программирования заболеваний взрослого возраста является индукция устойчивых эпигенетических изменений, имеющих адаптивное значение во время раннего постнатального развития, но predisполагающих к развитию хронических заболеваний, в том числе и метаболического синдрома, на более поздних этапах жизни. Доказательства индукции таких изменений получены в недавнем широкомасштабном исследовании эпигенома (EWAS), осуществлен-

ном Локетом и соавт. [75]. В этой работе выявлены зависящие от сезона рождения изменения метилирования 92 CpG-динуклеотидов. Большинство этих дифференциально метилированных сайтов были выявлены в генах, имеющих отношение к регуляции клеточного цикла, развития и апоптоза. Примечательно, что ассоциированные с сезоном рождения модели метилирования отсутствовали у новорожденных. Это дает основания предположить, что они возникают на более поздних этапах развития организма. В более позднем исследовании Дугуэ и соавт. [76] не смогли подтвердить эти результаты, хотя авторы также предположили, что изменения в метилировании ДНК могут опосредовать влияние сезона рождения на риск заболеваний в дальнейшей жизни.

4. Выводы и перспективы дальнейших исследований

В последние годы тенденция к резкому повышению заболеваемости СД2Т стала серьёзной проблемой во всем мире. Метаболический синдром и связанные с ним факторы риска, включая дислипидемию, повышенное кровяное давление, нарушения метаболизма глюкозы и СД2Т, относятся к ведущим причинам смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Распространено мнение, что риск данной патологии зависит, в основном, от генетической предрасположенности и образа жизни. Тем не менее, генетические факторы, несомненно, определяющие индивидуальную восприимчивость к развитию ожирения и СД2Т, могут объяснить существующую тенденцию к резкому росту распространенности СД2Т лишь частично [22, 77].

В ряде недавних исследований показано, что неполноценное питание и стрессы в начале жизни являются важными факторами, определяющими риск СД2Т и связанных с ним нарушений во взрослом возрасте. Результаты некоторых работ свидетельствуют о том, что развитие этих патологических состояний в значительной степени зависит от эпигенетической регуляции экспрессии генов. Известно, что индуцированные стрессами на протяжении ранних стадий развития эпигенетические изменения могут сохраняться долгосрочно, оказывая влияние на различные фенотипические характеристики организма. Подобное “эпигенетическое программирование” может долгосрочно влиять на метаболические функции, и, при наличии генетической предрасположенности, приводить к СД2Т на поздних этапах жизни [78].

Особенности питания на протяжении пренатального и постнатального периодов развития являются, безусловно, ключевым фактором, влияющим на риск СД2Т и других проявлений метаболического синдрома у взрослых людей. Доказательства связи между неполноценным питанием в ранней

жизни и метаболическими нарушениями у взрослых людей выявлены во многих исследованиях. Например, показана связь между неполноценным пренатальным питанием во время голода в Голландии и факторами риска СД2Т, такими как нарушенная толерантность к глюкозе, атерогенный липидный профиль и ожирение во взрослом возрасте [28–30]. Кроме того, у потомков, рождённых от матерей, голодавших во время беременности, выявлены изменённые характеристики метилирования генов, включая те, которые связаны с патогенезом СД2Т [31, 35]. Эти данные указывают на важность эпигенетических процессов в качестве посредни-

ков между воздействием голода во время раннего развития и риском метаболической патологии в последующей жизни. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что акцент на очень ранних сроках беременности, возможно, даже на прекоцепционном периоде, может стать важным фактором профилактики СД2Т [79]. Кроме того, поскольку эпигенетические изменения, в отличие от генетических, являются потенциально обратимыми [80], использование препаратов, позволяющих модифицировать эпигеном, может обеспечить новый подход к профилактике и лечению СД2Т и связанных с ним нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wilmot E., Idris I.* Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2014. Vol. 5. N 6. P. 234–244.
2. *Jaacks L.M., Siegel K.R., Gujral U.P., Narayan K.M.* Type 2 diabetes: A 21st century epidemic // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 30. N 3. P. 331–343.
3. *Nielsen J.H., Haase T.N., Jaksch C., et al.* Impact of fetal and neonatal environment on beta cell function and development of diabetes // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014. Vol. 93. N 11. P. 1109–1122.
4. *Dabelea D., Hanson R.L., Lindsay R.S., Pettitt D.J., Imperatore G., Gabir M.M., Roumain J., Bennett P.H., Knowler W.C.* Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. N 12. P. 2208–2211.
5. *Eriksson J.G.* Developmental origins of health and disease – from a small body size at birth to epigenetics // *Ann. Med.* 2016. Vol. 48. N 6. P. 456–467.
6. *Kim J.B.* Dynamic cross talk between metabolic organs in obesity and metabolic diseases // *Exp. Mol. Med.* 2016. Vol. 48. N 3. e214.
7. *Nettle D., Bateson M.* Adaptive developmental plasticity: what is it, how can we recognize it and when can it evolve? // *Proc. Biol. Sci.* 2015. Vol. 282. N 1812. Article ID 20151005.
8. *Hales C.N., Barker D.J.* Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992 // *Int. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 42. N 5. P. 1215–1222.
9. *Thorn S.R., Rozance P.J., Brown L.D., Hay W.W. Jr.* The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes // *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29. N 3. P. 225–236.
10. *Carolan-Olah M., Duarte-Gardea M., Lechuga J.* A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease // *J. Clin. Nurs.* 2015. Vol. 24. N 23–24. P. 3716–3729.
11. *Tarry-Adkins J.L., Ozanne S.E.* Nutrition in early life and age-associated diseases // *Ageing Res. Rev.* 2016. pii: S1568-1637(16)30179-9.
12. *Whincup P.H., Kaye S.J., Owen C.G., et al.* Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review // *J. Am. Med. Assoc.* 2008. Vol. 300. N 24. P. 2886–2897.
13. *Kensara O.A., Wootton S.A., Phillips D.I., Patel M., Jackson A.A., Elia M.* Hertfordshire Study Group. Fetal programming of body composition: Relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 82. N 5. P. 980–987.
14. *Morrison K.M., Ramsingh L., Gunn E., Streiner D., Van Lieshout R., Boyle M., Gerstein H., Schmidt L., Saigal S.* Cardiometabolic health in adults born premature with extremely low birth weight // *Pediatrics.* 2016. Vol. 138. N 4. e20160515.
15. *Stirrat L.I., Reynolds R.M.* The effect of fetal growth and nutrient stresses on steroid pathways // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016. Vol. 160. P. 214–220.
16. *Frankel S., Elwood P., Sweetnam P., Yarnell J., Smith G.D.* Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease // *Lancet.* 1996. Vol. 348. N 9040. P. 1478–1480.
17. *Harder T., Rodekamp E., Schellong K., Dudenhausen J.W., Plagemann A.* Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165. N 8. P. 849–857.
18. *Dulloo A.G.* Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 22. N 1. P. 155–171.
19. *Cho W.K., Suh B.K.* Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age // *Korean J. Pediatr.* 2016. Vol. 59. N 1. P. 1–7.
20. *Ong T.P., Ozanne S.E.* Developmental programming of type 2 diabetes: early nutrition and epigenetic mechanisms // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015. Vol. 18. N 4. P. 354–360.
21. *Paluch B.E., Naqash A.R., Brumberger Z., Nemeth M.J., Griffiths E.A.* Epigenetics: A primer for clinicians // *Blood Rev.* 2016. Vol. 30. N 4. P. 285–295.
22. *van Dijk S.J., Tellam R.L., Morrison J.L., Muhlhausler B.S., Molloy P.L.* Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease // *Clin. Epigenetics.* 2015. Vol. 7. P. 66.
23. *Vaiserman A.* Epidemiologic evidence for association between adverse environmental exposures in early life and epigenetic variation: a potential link to disease susceptibility? // *Clin. Epigenetics.* 2015. Vol. 7. P. 96.
24. *Geraghty A.A., Lindsay K.L., Alberdi G., McAuliffe F.M., Gibney E.R.* Nutrition during pregnancy impacts offspring's epigenetic status – evidence from human and animal studies // *Nutr. Metab. Insights.* 2016. Vol. 8. N 1. P. 41–47.
25. *Alam F., Islam M.A., Gan S.H., Mohamed M., Sasongko T.H.* DNA methylation: an epigenetic insight into

- type 2 diabetes mellitus // *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22. N 28. P. 4398–4419.
26. Kwak S.H., Park K.S. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes // *Exp. Mol. Med.* 2016. Vol. 48. N 3. e220.
 27. Porta M., ed. A dictionary of epidemiology (5th Edition). NY: Oxford Univ. Press, 2008. 320 p.
 28. Heijmans B.T., Tobi E.W., Lumey L.H., Slagboom P.E. The epigenome: archive of the prenatal environment // *Epi-genetics*. 2009. Vol. 4. N 8. P. 526–531.
 29. Lumey L.H., Stein A.D., Susser E. Prenatal famine and adult health // *Annu. Rev. Public Health*. 2011. Vol. 32. P. 237–262.
 30. Roseboom T.J., Painter R.C., van Abeelen A.F., Veenendaal M.V., de Rooij S.R. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine // *Maturitas*. 2011. Vol. 70. N 2. P. 141–145.
 31. Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D., Putter H., Blauw G.J., Susser E.S., Slagboom P.E., Lumey L.H. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A.* 2008. Vol. 105. N 44. P. 17046–17049.
 32. van Abeelen A.F., Elias S.G., Bossuyt P.M., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T., Roseboom T.J., Uiterwaal C.S. Famine exposure in the young and the risk of type 2 diabetes in adulthood // *Diabetes*. 2012. Vol. 61. N 9. P. 2255–2260.
 33. Portrait F., Teeuwiszen E., Deeg D. Early life under-nutrition and chronic diseases at older ages: the effects of the Dutch famine on cardiovascular diseases and diabetes // *Soc. Sci. Med.* 2011. Vol. 73. N 5. P. 711–718.
 34. Lumey L.H., Terry M.B., Delgado-Cruzata L., Liao Y., Wang Q., Susser E., McKeague I., Santella R.M. Adult global DNA methylation in relation to pre-natal nutrition // *Int. J. Epidemiol.* 2012. Vol. 41. N 1. P. 116–123.
 35. Tobi E.W., Lumey L.H., Talens R.P., Kremer D., Putter H., Stein A.D., Slagboom P.E., Heijmans B.T. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific // *Hum. Mol. Genet.* 2009. Vol. 18. N 21. P. 4046–4053.
 36. Thurner S., Klimek P., Szell M., Duftschmid G., Endel G., Kautzky-Willer A., Kasper D.C. Quantification of excess risk for diabetes for those born in times of hunger, in an entire population of a nation, across a century // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. Vol. 110. N 12. P. 4703–4707.
 37. Klitz W., Niklasson B. Viral underpinning to the Austrian record of type 2 diabetes? // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. Vol. 110. N 30. P. E2750–E2750.
 38. Thurner S., Klimek P., Szell M., Duftschmid G., Endel G., Kautzky-Willer A., Kasper D.C. Reply to Klitz and Niklasson: Can viral infections explain the cross-sectional Austrian diabetes data? // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013. Vol. 110. N 30. E2751.
 39. Lumey L.H., Khalangot M.D., Vaiserman A.M. Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932–33: a retrospective cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. N 10. P. 787–794.
 40. Sparén P., Vågerö D., Shestov D.B., Plavinskaja S., Parfenova N., Hoptiar V., Paturot D., Galanti M.R. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study // *Brit. Med. J.* 2004. Vol. 328. N 7430. P. 11.
 41. Stanner S.A., Bulmer K., Andrès C., Lantseva O.E., Borodina V., Poteen V.V., Yudkin J.S. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study // *Brit. Med. J.* 1997. Vol. 315. N 7119. P. 1342–1348.
 42. Stanner S.A., Yudkin J.S. Fetal programming and the Leningrad Siege study // *Twin Res.* 2001. Vol. 4. N 5. P. 287–292.
 43. Bateson P. Fetal experience and good adult design // *Int. J. Epidemiol.* 2001. Vol. 30. N 5. P. 928–934.
 44. Khoroshinina L.P., Zhavoronkova N.V. Starving in childhood and diabetes mellitus in elderly age // *Adv. Gerontol.* 2008. Vol. 21. N 4. P. 684–687.
 45. Khoroshinina L.P. Peculiarities of somatic diseases in people of middle and old age survived Leningrad siege at childhood // *Adv. Gerontol.* 2004. Vol. 14. P. 55–65.
 46. Koupil I., Shestov D.B., Sparén P., Plavinskaja S., Parfenova N., Vågerö D. Blood pressure, hypertension and mortality from circulatory disease in men and women who survived the siege of Leningrad // *Eur. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 22. N 4. P. 223–234.
 47. Jowett A.J. The demographic responses to famine: the case of China 1958–61 // *GeoJournal*. 1991. Vol. 23. N 2. P. 135–146.
 48. Li C., Lumey L.H. Exposure to the Chinese famine of 1959–61 in early life and current health conditions: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2016. Vol. 388. N 1. P. S63.
 49. Li Y., He Y., Qi L., Jaddoe V.W., Feskens E.J., Yang X., Ma G., Hu F.B. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood // *Diabetes*. 2010. Vol. 59. N 10. P. 2400–2406.
 50. Wang N., Wang X., Han B., Li Q., Chen Y., Zhu C., Chen Y., Xia F., Cang Z., Zhu C., et al. Is exposure to famine in childhood and economic development in adulthood associated with diabetes? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. N 12. P. 4514–4523.
 51. Wang N., Cheng J., Han B., Li Q., Chen Y., Xia F., Jiang B., Jensen M.D., Lu Y. Exposure to severe famine in the prenatal or postnatal period and the development of diabetes in adulthood: an observational study // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60. N 2. P. 262–269.
 52. Wang J., Li Y., Han X., et al. Exposure to the Chinese Famine in childhood increases type 2 diabetes risk in adults // *J. Nutr.* 2016. Vol. 146. N 11. P. 2289–2295.
 53. Li J., Liu S., Li S., et al. Prenatal exposure to famine and the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood across consecutive generations: a population-based cohort study of families in Suihua, China // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 105. N 1. P. 221–227.
 54. Miller J.P. Medical relief in the Nigerian civil war // *Lancet*. 1970. Vol. 760. N 1. P. 1330–1334.
 55. Hult M., Tornhammar P., Ueda P., Chima C., Bonamy A.K., Ozumba B., Norman M. Hypertension, diabetes and overweight: looming legacies of the Biafran famine // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. N 10. e13582.
 56. Bercovich E., Keinan-Boker L., Shasha S.M. Long-term health effects in adults born during the Holocaust // *Isr. Med. Assoc. J.* 2014. Vol. 16. N 4. P. 203–207.
 57. Keinan-Boker L., Shasha-Lavsky H., Eilat-Zanani S., Edri-Shur A., Shasha S.M. Chronic health conditions in Jewish Holocaust survivors born during World War II // *Isr. Med. Assoc. J.* 2015. Vol. 17. N 4. P. 206–212.
 58. Watson P.E., McDonald B.W. Seasonal variation of nutrient intake in pregnancy: effects on infant measures and possible influence on diseases related to season of birth // *Eur. J. Clin Nutr.* 2007. Vol. 61. N 11. P. 1271–1280.

59. Flouris A.D., Spiropoulos Y., Sakellariou G.J., Koutedakis Y. Effect of seasonal programming on fetal development and longevity: links with environmental temperature // *Am. J. Hum. Biol.* 2009. Vol. 21. N 2. P. 214–216.
60. Finch C.E., Crimmins E.M. Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans // *Science*. 2004. Vol. 305. N 5691. P. 1736–1739.
61. Lowell W.E., Davis G.E. Jr. The light of life: evidence that the sun modulates human lifespan // *Med. Hypotheses*. 2008. Vol. 70. N 3. P. 501–507.
62. Smith A.D., Crippa A., Woodcoc, J., Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. N 12. P. 2527–2545.
63. Vaiserman A.M. Early-life exposure to substance abuse and risk of type 2 diabetes in adulthood // *Curr. Diab. Rep.* 2015. Vol. 15. N 8. Article 48.
64. Chodick G., Flash S., Deoitch Y., Shalev V. Seasonality in birth weight: review of global patterns and potential causes // *Hum. Biol.* 2009. Vol. 81. N 4. P. 463–477.
65. Banegas J.R., Rodríguez-Artalejo F., de la Cruz J.J., Graciani A., Villar F., del Rey-Calero J. Adult men born in spring have lower blood pressure // *J. Hypertens.* 2000. Vol. 18. N 12. P. 1763–1766.
66. Phillips D.I., Young J.B. Birth weight, climate at birth and the risk of obesity in adult life // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol. 24. N 3. P. 281–287.
67. Wattie N., Ardern C.I., Baker J. Season of birth and prevalence of overweight and obesity in Canada // *Early Hum. Dev.* 2008. Vol. 84. N 8. P. 539–547.
68. Lawlor D.A., Davey-Smith G., Mitchell R., Ebrahim S. Temperature at birth, coronary heart disease, and insulin resistance: cross sectional analyses of the British women's heart and health study // *Heart*. 2004. Vol. 90. N 4. P. 381–388.
69. Laron Z., Lewy H., Wilderman I., Casu A., Willis J., Redondo M.J., Libman I., White N., Craig M. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations // *Isr. Med. Assoc. J.* 2005. Vol. 7. N 6. P. 381–384.
70. Grover V., Lipton R.B., Sclove S.L. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the City of Chicago // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 17. N 3. P. 289–296.
71. Jongbloet P.H., van Soestbergen M., van der Veen E.A. Month-of-birth distribution of diabetics and ovopathy: a new aetiological view // *Diabetes Res.* 1988. Vol. 9. N 2. P. 51–58.
72. Vaiserman A.M., Khalangot M.D., Carstensen B., Tronko M.D., Kravchenko V.I., Voitenko V.P., Mechova L.V., Koshel N.M., Grigoriev P.E. Seasonality of birth in adult type 2 diabetic patients in three Ukrainian regions // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. N 12. P. 2665–2667.
73. Vaiserman A.M., Khalangot M.D. Similar seasonality of birth in type 1 and type 2 diabetes patients: A sign for common etiology? // *Med. Hypotheses*. 2008. Vol. 71. N 4. P. 604–605.
74. Jensen C.B., Zimmermann E., Gamborg M., Heitmann B.L., Baker J.L., Vaag A., Sørensen T.I. No evidence of seasonality of birth in adult type 2 diabetes in Denmark // *Diabetologia*. 2015. Vol. 58. N 9. P. 2045–2050.
75. Lockett G.A., Soto-Ramirez N., Ray M.A., Everson T.M., Xu C.J., Patil V.K., Terry, W., Kaushal A., Rezwan F.I., Ewart S.L., et al. Association of season of birth with DNA methylation and allergic disease // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N 9. P. 1314–1324.
76. Dugué P.A., Geurts Y.M., Milne R.L., Lockett G.A., Zhang H., Karmaus W., Holloway J.W. Is there an association between season of birth and blood DNA methylation in adulthood? // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N 10. P. 1501–1504.
77. Desiderio A., Spinelli R., Ciccarelli M., Nigro C., Miele C., Beguinot F., Raciti G.A. Epigenetics: spotlight on type 2 diabetes and obesity // *J. Endocrinol. Invest.* 2016. Vol. 39. N 10. P. 1095–1103.
78. Sterns J.D., Smith C.B., Steele J.R., Stevenson K.L., Galliciano G.I. Epigenetics and type II diabetes mellitus: underlying mechanisms of prenatal predisposition // *Front. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 2. P. 15.
79. Gillman M.W. Prenatal famine and developmental origins of type 2 diabetes // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 3. N 10. P. 751–752.
80. Vaiserman A.M., Pasyukova E.G. Epigenetic drugs: a novel anti-aging strategy? // *Front. Genet.* 2012. Vol. 3. P. 224.

Поступила в редакцию
15.02.2017
Принята к печати
02.03.2017

GERONTOLOGY

MALNUTRITION IN EARLY LIFE AND RISK OF TYPE 2 DIABETES: THEORETICAL BASIS AND EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE

O.G. Zabuga, A.M. Vaiserman*

D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Vyshgorodskaya ul., 67, Kiev
04114, Ukraine

*e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua

There is both animal and human evidence that inadequate nutrition during early development may affect risk for developing metabolic pathologies in adult life including type 2 diabetes (T2D). In populations of different countries, most findings indicating a causative relationship between undernutrition early in life and subsequent risk for T2D have been obtained from quasi-experimental investigations ("natural experiments"). Exposure to famine throughout prenatal and/or early postnatal development was shown to be associated with higher risk of T2D in many populations around the world. The epigenetic regulation of gene activity has been highlighted as a major mechanism linking early-life famine exposure and adult T2D. Prenatal exposure to the famine can induce persistent epigenetic alterations that have adaptive significance in early post-

natal development but may predispose to metabolic dysfunctions including T2D in later life. In this review, findings from quasi-experimental studies on the developmental programming of T2D are summarized and discussed.

Keywords: *type 2 diabetes, famine, natural experiment, quasi-experimental design, epigenetics, review*

Сведения об авторах

Забуга Оксана Геннадьевна — канд. биол. наук, мл. науч. сотр. лаборатории эпигенетики ГУ “Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины”, Киев. Тел.: + 38 (044) 431-05-58; e-mail: narelem12@gmail.com

Вайсерман Александр Михайлович — докт. мед. наук, зав. лабораторией эпигенетики ГУ “Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины”, Киев. Тел.: + 38 (044) 431-05-58; e-mail: vaiserman@geront.kiev.ua