



## PRACA POGLĄDOWA / REVIEW PAPER

Joanna Szydełko<sup>1 (ABFG)</sup>, Magdalena Szydełko<sup>1 (ABFG)</sup>, Daniel Piątek<sup>1 (BFG)</sup>, Kamila Tuzim<sup>1 (BFG)</sup>,  
Anna Boguszewska-Czubarą<sup>1 (BFG)</sup>

### Wpływ chronicznego stresu u kobiet w ciąży na kształtowanie się zachowań żywieniowych u ich potomstwa w życiu postnatalnym

### Influence of chronic stress in pregnant women on development of eating habits in their offspring in postnatal life

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

#### STRESZCZENIE

Współcześnie stres stał się integralną częścią życia ludzkiego i towarzyszy mu od momentu poczęcia aż do chwili śmierci. Efekty jego działania na organizm ludzki w bardzo dużym stopniu zależą od zaprogramowanych już w okresie prenatalnym wzorców reakcji. Negatywne bodźce prowadzą do aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, a także znacznego pobudzenia autonomicznego układu nerwowego. Przewlekłe napięcie skutkuje istotnym podwyższeniem poziomu hormonów „stresu”, które przełamując naturalną, enzymatyczną barierę płodowo-łożyskową wnikają do krwioobiegu płodu, przyczyniając się do powstania istotnych zaburzeń w kształtowaniu zachowań żywieniowych. Konsekwencją tego stanu jest znaczne ryzyko rozwoju nadwagi oraz otyłości w życiu postnatalnym u dzieci matek, które poddawane były chronicznemu stresowi w okresie ciąży. Ekspozycja ciężarnej kobiety na bodźce stresowe wywiera także istotne implikacje na kształtujący się ośrodkowy układ ner-

#### ABSTRACT

Nowadays, stress became an integral part of human life and accompanies it from conception to death. Effects of its influence on human organism are mainly dependent on patterns of reaction programmed already in prenatal period. Negative stimuli lead to activation of hypothalamic–pituitary–adrenal axis and autonomic nervous system. Chronic tension results in significant increase in the level of stress hormones which break natural and enzymatic placental barrier and permeate to fetus' bloodstream thus contributing to significant disorders in development of eating habits. A consequence of this situation is considerable risk of overweight in postnatal life of children of those mothers who were subjected to chronic stress during pregnancy. Exposition of pregnant woman to stress stimuli also has significant implications on developing central nervous system. Disorders in brain transmission pathways, especially of hypothalamus as an organ which has a major role in central

**Adres do korespondencji / Mailing address:** Joanna Szydełko, Katedra i Zakład Chemii Medycznej Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin, tel. 697 754 775, [jszydelko@interia.pl](mailto:jszydelko@interia.pl)

Udział współautorów / Participation of co-authors: A – przygotowanie projektu badawczego/ preparation of a research project; B – zbieranie danych / collection of data; C – analiza statystyczna / statistical analysis; D – interpretacja danych / interpretation of data; E – przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; F – opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; G – pozyskanie funduszy / obtaining funds

Artykuł otrzymano / received: 2.11.2015 | Zaakceptowano do publikacji / accepted: 14.03.2016

Szydełko J, Szydełko M, Piątek D, Tuzim K, Boguszewska-Czubarą A. *Wpływ chronicznego stresu u kobiet w ciąży na kształtowanie się zachowań żywieniowych u ich potomstwa w życiu postnatalnym*. *Medical Review* 2016; 14 (1): 83–92. doi: 10.15584/medrev.2016.1.7

wowy. Zaburzenia w rozwoju szlaków przekazywania w obrębie mózgu, a zwłaszcza podwzgórza jako narządu sprawującego wiodącą rolę w centralnej regulacji przyjmowania pokarmu, mogą w istotny sposób wpływać na ilość oraz kaloryczność wybieranych produktów żywnościowych. Podjęcie próby wyjaśnienia złożonych mechanizmów między chronicznym stresem w życiu prenatalnym oraz nadwagą i otyłością w okresie postnatalnym stanowi nadrzędną kwestię z uwagi na narastający w zatrważającym tempie odsetek osób z tymi schorzeniami, głównie wśród dzieci i młodzieży, a także mnogość powikłań obejmujących niemal wszystkie układy organizmu ludzkiego.

**Słowa kluczowe:** stres prenatalny, matczyny kortyzol, otyłość

## Wstęp

Stres i otyłość to dwa istotne problemy, z którymi zmagają się współczesna medycyna. Z uwagi na ogromną liczbę czynników, które oddziałują na nasz organizm każdego dnia, z pełnym przekonaniem można powiedzieć, że większa część społeczeństwa krajów rozwijających się znajduje się pod wpływem chronicznego stresu od momentu poczęcia aż do ostatnich chwil życia.

Szczególnym okresem w życiu każdej kobiety jest okres ciąży [1]. Skala Ponownego Przystosowania Społecznego (*ang. Social Readjustment Rating Scale – SRRS*), która została stworzona w celu standaryzacji wpływu stresorów na stan zdrowia psychofizycznego ludzi, zamieszcza ciążę na 12 miejscu spośród wszystkich 43 zdarzeń, które wywoływały największą traumę wśród uczestników badania [2]. Ten szczególny czas w życiu kobiety wiąże się z ogromnym napięciem biologicznym w związku z tym, iż organizm musi przystosować się do zwiększonego tempa metabolizmu, zwłaszcza w drugim i trzecim trymestrze. Dodatkowym czynnikiem obciążającym staje się obawa o stan zdrowia dziecka, byt materialny, narastającą liczbę obowiązków, a także trwałą zmianę wyglądu [3]. Sytuacje te sprawiają, że ciąża może stać się okresem, podczas którego kobieta będzie narażona na wpływ zbyt dużej ilości niekorzystnych bodźców.

Badania naukowe donoszą, że zarówno stan fizyczny jak i psychiczny ciężarnej kobiety wywiera istotny wpływ na dziecko. Okazuje się, że mechanizmy reakcji uruchamiane w sytuacji stresowej u matki wywierają wielokierunkowe działanie na płód głównie z uwagi na fakt, iż hormony, takie jak adrenalina czy kortyzol, wydzielane w dużej ilości do krwiobiegu matki mogą przenikać przez łożysko i wywoływać podobne odczucia u dziecka [4]. Coraz więcej uwagi przywiązuje się do istoty wczesnych skutków stresu, jakiemu poddane jest dziecko w okresie prenatalnym takim jak poronienie, przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa, nieprawidłowy rozwój dziecka, zaburzenia kardiologiczne czy oddechowe [5]. Jednak świadomość oraz stan wiedzy na temat odległych implikacji są wciąż zbyt niskie. Do tej pory dogłębnie zbadano korelację między wpływem stresu prenatalnego a ryzy-

regulation of food intake, may significantly influence amount and calorific value of chosen foods. Attempt to explain complex mechanisms between chronic stress in prenatal period and excessive weight in postnatal period is paramount because of rapidly increasing percentage of people with such affliction, mainly among children and teenagers, and multitude of complications involving all systems of human organism.

**Key words:** prenatal stress, maternal cortisol, obesity

## Introduction

Stress and obesity are two important issues of contemporary medicine. Regarding high number of factors which influence our organism every day, it can surely be said that majority of society in developing countries is subjected to chronic stress from conception to death.

Pregnancy is a special period in life of every woman [1]. On Social Readjustment Rating Scale (SRRS), which was created in order to standardize influence of stressors on psychophysical condition of people, pregnancy is placed on 12<sup>th</sup> position among all 43 events which provoked the heaviest trauma among participants of the research [2]. The special time in woman's life is connected with a huge biological tension because the organism has to prepare for increased pace of metabolism, especially in the second and the third trimester. Additional burdening factor is a fear about child's health, material being, increasing number of duties and permanent change of look [3]. These situations may make pregnancy a time when woman is exposed to influence of too many negative stimuli.

Scientific research report that both, physical and psychical condition of a pregnant woman has a significant influence on a child. It turns out that mechanisms of reaction, which are activated during stressful situation in mother, have multidirectional influence on fetus. It is mainly because hormones such as adrenaline or cortisol, secreted in high amounts to mother's bloodstream, may transfer through placenta and cause similar feelings in a child [4]. More and more attention is paid to early effects of stress which the child is subjected to in prenatal period such as miscarriage, premature delivery, low birth weight, improper development of a child, cardiologic or breathing disorders [5]. However, awareness and knowledge about far reaching implications are still narrow. Until now, correlation between influence of prenatal stress and the risk of depression in postnatal life has been exhaustively studied [6–8]. Regarding fearsome statistical data, influence of chronic stress in pregnant women on development of eating habits in their offspring's postnatal life seems to be especially important [9]. The latest statistical

kiem depresji w życiu postnatalnym [6–8]. Jednak z uwagi na przerażające dane statystyczne, szczególnie istotną kwestią wydaje się wpływ chronicznego stresu u kobiet w ciąży na kształtowanie się zachowań żywieniowych u ich potomstwa w życiu postnatalnym [9]. Najnowsze dane statystyczne Światowej Organizacji Zdrowia (*ang. World Health Organisation – WHO*) donoszą, że liczba dzieci poniżej 5 roku życia, u których zdiagnozowano nadwagę lub otyłość wyniosła w 2013 roku około 42 miliony. Uważa się, że około 80% otyłych dzieci zachowa tę cechę lub będzie obciążona dużym ryzykiem nawrotu w późniejszych etapach życia [10]. To, w jaki sposób stres w okresie prenatalnym wpływa na występowanie otyłości czy nadwagi u dzieci jest w dużej mierze związane z procesem kształtowania osi HPA (*ang. hypothalamus – pituitary – adrenal axis*) oraz wzorców żywieniowych.

Z uwagi na narastającą falę otyłości u dzieci oraz złożoność poważnych schorzeń, które może ona powodować, dokładne poznanie mechanizmów, które prowadzą do jej rozwoju u potomstwa matek będących pod wpływem przewlekłego stresu w okresie ciąży, wydaje się być niezwykle istotne.

### Między „soma” i „psyche”

Przez wiele lat otyłość była traktowana jako zaburzenie związane wyłącznie ze sferą ludzkiej fizyczności, a jej przyczyn upatrywano się w zbyt niskiej aktywności fizycznej, nieprawidłowych nawykach żywieniowych czy predyspozycjach genetycznych [11, 12]. Badania naukowców jednoznacznie dowodzą, że stan psychiczny naszego organizmu, mechanizmy uruchamiane w momencie przeżywania emocji, zwłaszcza tych negatywnych, w istotny sposób wpływają na fizjologię procesów toczących się w organizmie już w życiu płodowym. Pierwsze doniesienia na temat korelacji pomiędzy niekorzystnymi warunkami środowiska wewnątrzmacicznego oddziałującymi na płód a ryzykiem rozwoju chorób metabolicznych u dziecka w późniejszym wieku zostały ukazane w „hipotezie Barkera” [13, 14]. Obserwacje ostatnich lat rozszerzają zakres oryginalnej koncepcji na inne czynniki, takie jak stres, zakażenia u matki mające wpływ na programowanie wzorców reakcji żywieniowych u płodów [15, 16]. Obecnie coraz częściej podkreśla się znaczenie przewlekłego narażenia na negatywne bodźce w okresie ciąży oraz „gry hormonów stresu i ucieczki” w patogenezie otyłości u potomstwa [17, 18]. Aby lepiej zrozumieć tę zależność, należy w szczególności spojrzeć na reakcjom towarzyszącą sytuacji stresowej.

### Neurobiologia stresu – oś podwzgórze – przysadka – nadnercza (HPA)

W efekcie zachwiania równowagi psychicznej i fizycznej, dochodzi do uruchomienia skomplikowanego mechanizmu obejmującego komponentę centralną – układ podwzgórzowo-przysadkowy, jak i obwodową – układ współ-

data of World Health Organization report, that the number of children under 5 who were diagnosed with overweight or obesity was about 42 millions in 2013. It is said that about 80% of obese children will have this feature or will be burdened with high risk of recurrence in later stages of life [10]. The very influence of stress in prenatal period on obesity or overweight incidence in children is largely connected with development process of not only hypothalamus – pituitary – adrenal axis (HPA), but also eating habits.

Regarding increasing wave of obesity among children and complexity of serious afflictions which may be caused by it, exact examination of mechanisms which lead to its development in offspring of mothers under chronic stress in pregnancy seems to be very significant.

### Between ‘soma’ and ‘psyche’

For many years obesity was treated as disorder connected only with human physicality and its causes were seen in too low physical activity, improper eating habits or genetic predispositions [11, 12]. Scientists’ research unambiguously say that mental condition of human organism and mechanisms activated during experiencing emotions, especially negative ones, significantly influence physiology of processes in organism already in prenatal life. First reports on correlation between unfavorable conditions of intrauterine environment influencing the fetus and the risk of development of metabolic diseases in child in later stages of life were showed in “Barker hypothesis” [13, 14]. Observations from recent years broaden the scope of original idea to other factors such as stress and infections in mother. They have an influence on programming of eating reaction patterns in fetuses [15, 16]. Currently, significance of chronic exposition to negative stimuli during pregnancy and ‘play of stress and escape hormones’ in pathogenesis of obesity is more and more emphasized [17, 18]. Detailed observation of reactions to stressful situation is needed in order to better understand this dependence.

### Neurobiology of stress – hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPA)

Activation of complex mechanism is an effect of physical and mental imbalance. The mechanism involves central component, namely hypothalamic–pituitary–adrenal axis, and also peripheral one, which is sympathetic and parasympathetic nervous system. Glucocorticosteroids and corticotropin-releasing hormone have a key role in fetal programming of future eating habits pattern [19,20]. Stressful situation causes activation of HPA axis. Release of corticotropin – releasing hormone (CRH) by neurons of parvocellular part of paraventricular nucleus in hypothalamus causes chain reaction. In consequence, it leads to secretion of adrenal steroids. CRH gets to front lobe of pituitary gland through capillaries and portal

czulny oraz przywspółczulny. Kluczową rolę w płodowym programowaniu wzorca przyszłych zachowań żywieniowych odgrywają glikokortykosteroidy oraz hormon uwalniający kortykotropinę [19, 20]. Sytuacja stresowa powoduje uaktywnienie osi HPA. Uwolnienie kortykoliberyny (*ang. corticotropin – releasing hormone, CRH*) przez neurony części drobnokomórkowej jądra przykomorowego w obrębie podwzgórza powoduje uruchomienie reakcji łańcuchowej prowadzącej w konsekwencji do wydzielania steroidów nadnerczowych. Poprzez układ naczyń włosowatych i żył wrotnych, CRH dostaje się do przedniego płata przysadki mózgowej stymulując uwalnianie przez nią hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Wzrost stężenia ACTH we krwi obwodowej stanowi sygnał dla warstwy pasmowatej kory nadnerczy do produkcji i sekrecji glikokortykosteroidów (GKS), a zwłaszcza kortyzolu – określanego mianem hormonu stresu [21].

Procesy uruchamiane w odpowiedzi na bodźce stresowe, na jakie narażona jest matka, wywierają także poważny wpływ na płód z uwagi na fakt, iż kortyzol przenika przez barierę łożyskową [22]. Zależności te potwierdzają badania na zwierzęcym modelu doświadczalnym, jak również długofalowe obserwacje ciężarnych kobiet i ich potomstwa. Jak wykazują wyniki badań istnieje pozytywna korelacja pomiędzy stężeniem kortyzolu w próbkach śliny, które zostały pobrane od ciężarnych kobiet w okresie II i III trymestru ciąży, a wartością BMI ich potomstwa w życiu postnatalnym. Dzieci matek narażonych na przewlekły stres wykazywały bowiem podwyższone wartości BMI, a co się z tym wiąże zwiększoną predyspozycję do rozwoju nadwagi czy otyłości w wieku późniejszym [23]. Do podobnych wniosków doszli naukowcy, którzy badali wpływ separacji rodziców jako jednego z czynników stresu prenatalnego na ryzyko rozwoju otyłości u ich potomstwa. Grupą badaną objęto 2876 dzieci. Te, których rodzice żyli w separacji przed ich urodzeniem, wykazywały już w wieku 9–11 lat znacznie podwyższone wartości BMI i statystycznie znaczące ryzyko wystąpienia otyłości [24]. Wyniki badań na zwierzętach również potwierdzają zależność pomiędzy poziomem stresu odzwierciedlanym przez stężenie kortykosteronu a nadwagą we wczesnym i późnym dzieciństwie [25, 26].

### **Podwyższony poziom kortyzolu w krwiobiegu płodu a otyłość**

W fizjologicznych warunkach płód jest chroniony przed nadmiarem glikokortykosteroidów matki dzięki dehydrogenazie 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej (11 $\beta$ -HSD2) spełniającej rolę płodowo-łożyskowej bariery. Enzym ten jest produkowany przez łożysko i w głównej mierze (80–90%) odpowiada za konwersję kortyzolu do nieaktywnej formy – kortyzonu. W sytuacji przewlekłego stresu prenatalnego, uwalniane w dużych ilościach przez matkę GKS, prowadzą w konsekwencji do „regulacji w dół” i zablokowania działania 11 $\beta$ -HSD2 [27–29], [Ryc. 1].

It stimulates secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Increase in concentration of ACTH in peripheral blood is a signal for zona fasciculata of adrenal cortex to produce and secrete glucocorticosteroids (GCs), especially cortisol which is known as a stress hormone. [21].

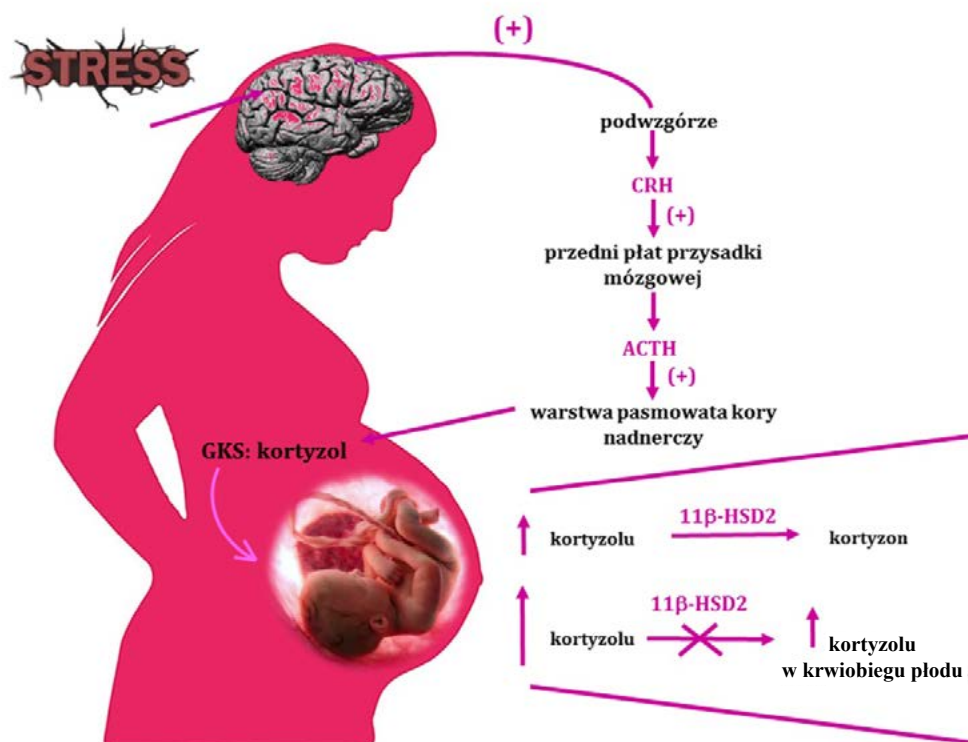
Processes activated in response to stress stimuli a mother is exposed to influence the fetus considerably because cortisol transfers through placenta barrier [22]. These dependences are confirmed by research on experimental animal model and long-term observation of pregnant women and their children. As the results show, there is a positive correlation between cortisol concentration in saliva samples, which were taken from pregnant women in the second and the third trimester of pregnancy, and BMI value of their offspring in postnatal life. Children of mothers exposed to chronic stress had higher BMI values and increased predisposition to overweight or obesity development in later stages of life [23]. Similar conclusions were drawn by scientists who studied influence of parents' separation, as one of prenatal stress factors, on the risk of obesity development in their offspring. Study group were 2876 children. Those, whose parents were separated before birth had significantly higher BMI and were at considerable risk of obesity development already at the age of 9–11 [24]. Results of research on animals also confirm this correlation between stress level, reflected by corticosterone concentration, and overweight in early and late childhood [25, 26].

### **Increased cortisol level in fetus' bloodstream and obesity**

In physiological conditions fetus is protected against excess of mother's glucocorticosteroids owing to 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11 $\beta$ -HSD2) which has a role of placental barrier. This enzyme is produced by placenta and is mainly responsible for cortisol conversion to its inactive form – cortisone (80–90%). In a situation of chronic prenatal stress, GCs secreted in high amounts by mother consequently lead to “downregulation” and inhibit activity of 11 $\beta$ -HSD2 [27–29], [Fig. 1].

Glucocorticosteroids transferring for a long time and in high amounts through placental barrier into fetus' bloodstream directly influence functioning of hypothalamic–pituitary–adrenal axis. They also has an indirect impact because of change in decomposition of hormones and other substances engaged in mechanisms of central regulation of food intake. Chronic exposition to GCs cause increase in 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) which, in turn, activates neurons in the area of arcuate nucleus (ARC) of hypothalamus. Neurons activated by inflow of Ca<sup>2+</sup> ions secrete peptides of orexigenic effect, such as neuropeptide Y (NPY) and agouti-related peptide (AgRP) [30].

Glucocorticosteroids also interact with other extremely important hormones which have a key role



Ryc. 1. Wpływ chronicznego stresu prenatalnego na poziom kortyzolu u płodu. CRH – kortykoliberyna, ACTH – hormon adrenokortykotropowy, GKS – glikokortykosteroidy, 11β-HSD2- dehydrogenaza 11β-hydroksysteroidowa

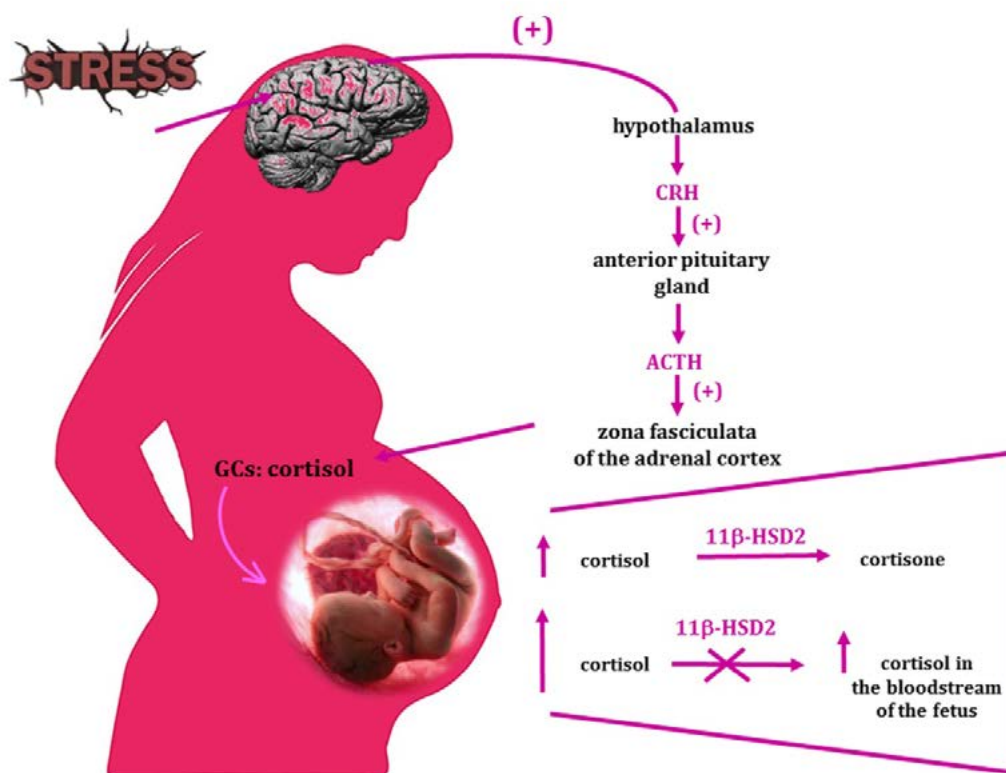


Fig 1. Influence of chronic prenatal stress on cortisol level in fetus. CRH - corticoliberin, ACTH - adrenocorticotropic hormone, GCs - glucocorticosteroids, 11β-HSD2 - 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase 2

Glikokortykosteroidy przenikające długoterminowo oraz w dużych ilościach przez barierę łożyskową do krwioobiegu płodu wpływają w sposób bezpośredni na funkcjonowanie osi HPA, jak również pośrednio poprzez zmianę rozkładu hormonów oraz innych substancji zaangażowanych w mechanizmy centralnej regulacji przyjmowania pokarmu. Przewlekła ekspozycja na GKS powoduje wzrost aktywności kinazy aktywowanej 5'AMP (*ang. 5'AMP-activated protein kinase, AMPK*), która z kolei pobudza neurony w obrębie jądra łukowego podwzgórza (ARC). Neurony aktywowane napływem jonów  $Ca^{2+}$  uwalniają peptydy o działaniu oreksygenicznym, takie jak neuropeptyd Y (NPY) oraz AgRP (*ang. Agouti-related peptide*) [30].

Glikokortykosteroidy wchodzą także w interakcję z innymi niezwykle ważnymi hormonami, które odgrywają kluczową rolę w regulacji przyjmowania pokarmu, a mianowicie leptyną i greliną. Wzajemne relacje leptyna-grelina można obrazowo porównać do „tanga argentyńskiego” [31]. Główną rolę pełni w nim grelina, pobudzająca przyjmowanie pokarmu i hamująca uwalnianie leptyny. Leptyna jest polipeptydem kodowanym przez gen *ob* w adipocytach i uwalnianym przez te komórki. W fizjologicznych warunkach hamuje ona przyjmowanie pokarmu poprzez pobudzenie receptorów obwodowych i podwzgórzowych (*db-R*), stanowiąc długoterminowy sygnał sytości [32, 33]. Jednak w sytuacji, gdy poziom GKS jest znacznie podwyższony, hormony te, a zwłaszcza kortyzol prowadzą do nadmiernego wydzielania leptyny oraz greliny [34]. Wzrost stężenia leptyny prowadzi w konsekwencji do spadku wrażliwości jej receptorów w obrębie podwzgórza i hamowania odczucia sytości. Z kolei utrzymujący się wysoki poziom greliny pobudza neurony jądra łukowego podwzgórza, które uwalniają na swoich zakończeniach NPY oraz AgRP stymulujące jądra obszaru bocznego podwzgórza i wywołujące w ten sposób reakcje apetytywne [27].

Glikokortykosteroidy przedostające się do krwi obwodowej płodu także mogą sprzyjać rozwojowi otyłości w życiu postnatalnym. Związane jest to z ich szerokim oddziaływaniem na tkankę tłuszczową i ogólny metabolizm ustroju. Powodują one bowiem wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej w komórkach tkanki tłuszczowej prowadząc do magazynowania lipidów w adipocytach, zwłaszcza w tych należących do tzw. tłuszczu trzewnego [35]. Ponadto hamują działanie lipazy hormonozależnej oraz przyspieszają procesy różnicowania preadipocytów w adipocyty [36], [Ryc. 2].

Kliniczny obraz otyłości u dzieci w życiu postnatalnym spowodowanym przewlekłą ekspozycją na stres w życiu prenatalnym wydaje się zatem odzwierciedleniem tego stanu w przebiegu zespołu Cushinga [37, 38]. Biorąc pod uwagę fakt, iż proces adipogenezy jest niezwykle wrażliwy na wpływ różnych czynników środowiska wewnętrznego organizmu, dokładne poznanie implikacji, jakie wywierają, jest niezwykle istotne. Jak wykazują badania, przekształ-

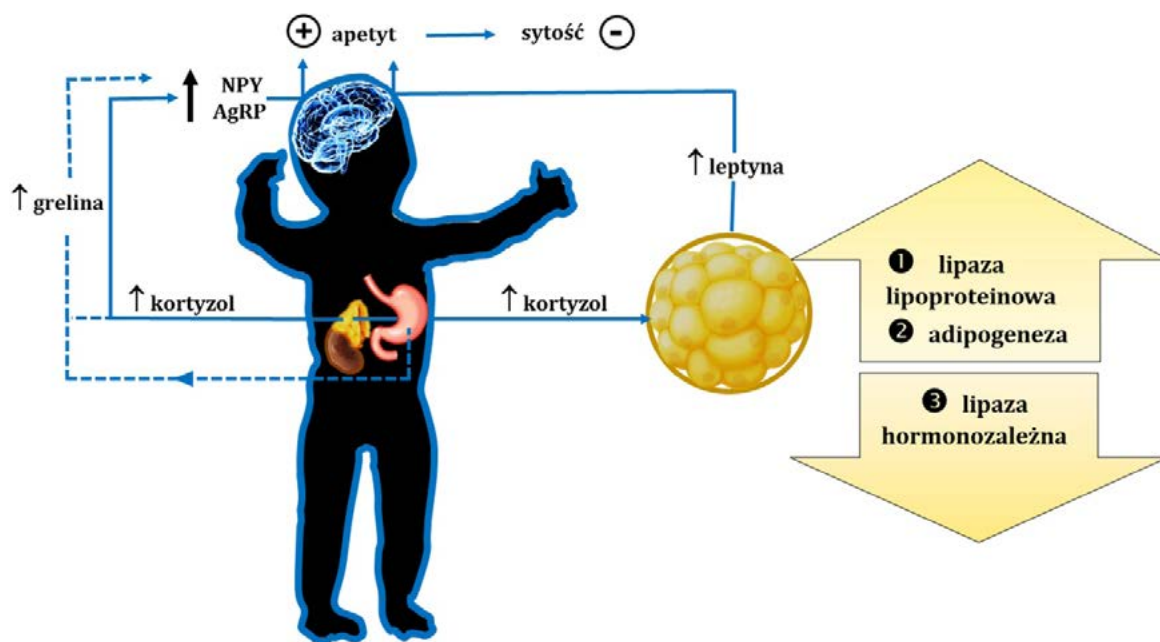
in regulation of food intake, namely leptin and ghrelin. Mutual leptin-ghrelin relations may be graphically compared to 'Argentine tango' [31]. The main role is played by ghrelin which activates food intake and inhibits leptin secretion. Leptin is a polypeptide coded by *ob* gene in adipocytes and secreted by those cells. In physiological conditions it inhibits food intake by activation of peripheral and hypothalamic receptors (*db-R*), thus giving long-term signal of satiety [32, 33]. However, in a situation when GCs level is significantly increased, those hormones, especially cortisol, lead to excessive secretion of leptin and ghrelin [34]. Increase in leptin concentration consequently lead to decrease in sensitivity of its receptors in area of hypothalamus, thus inhibiting feeling of satiety. In turn, sustaining high level of ghrelin activates neurons of arcuate nucleus in hypothalamus, which secrete NPY and AgRP at their endings. They stimulate nucleus of lateral hypothalamic area and cause appetitive reactions [27].

Glucocorticosteroids transferring into fetus' peripheral blood may also foster development of obesity in postnatal life. It is connected with their broad impact on adipose tissue and general metabolism of the system. They cause increase in activity of lipoprotein lipase in adipose tissue cells thus leading to storage of lipids in adipocytes, especially those belonging to the so called visceral fat [35]. What is more, they inhibit activity of hormone-sensitive lipase and accelerate processes of preadipocytes to adipocytes differentiation [36], [Fig. 2].

Clinical picture of obesity in children during postnatal life caused by chronic exposition to stress in prenatal life seems to be a reflection of this condition in the course of Cushing's syndrome [37, 38]. Regarding the fact that the process of adipogenesis is extremely sensitive to influence of various factors of organism's internal environment, it is extremely important to exactly examine implications of its influence. As research show, transformation of adipocyte precursor cells into mature adipose cells in the presence of insulin is strictly controlled and stimulated by cortisol. However, effects mainly depend on dose and possible physiological concentration [39].

### **Stressed fetus – pathomechanism of neurogenesis disorders and eating patterns development**

High and long-lasting level of stress hormones has a negative influence on developing brain of the fetus. Biological processes activated during stress may disturb growth of nervous cells, their differentiation, and development of networks between them [40]. Changes may appear already at the level of genes which control neuron growth or synthesis of neurotransmitters. A critical moment for brain development is the time between the second and the third trimester of pregnancy when synapses between neurons are created at a rate of 40 000 per minute [41]. Scientific research unambiguously say that psychosocial



Ryc. 2. Wpływ podwyższonego stężenia kortyzolu na neurohormonalne mechanizmy regulacji przyjmowania pokarmu oraz metabolizm tkanki tłuszczowej. NPY – neuropeptyd Y, AgRP – peptyd pochodzący do agouti

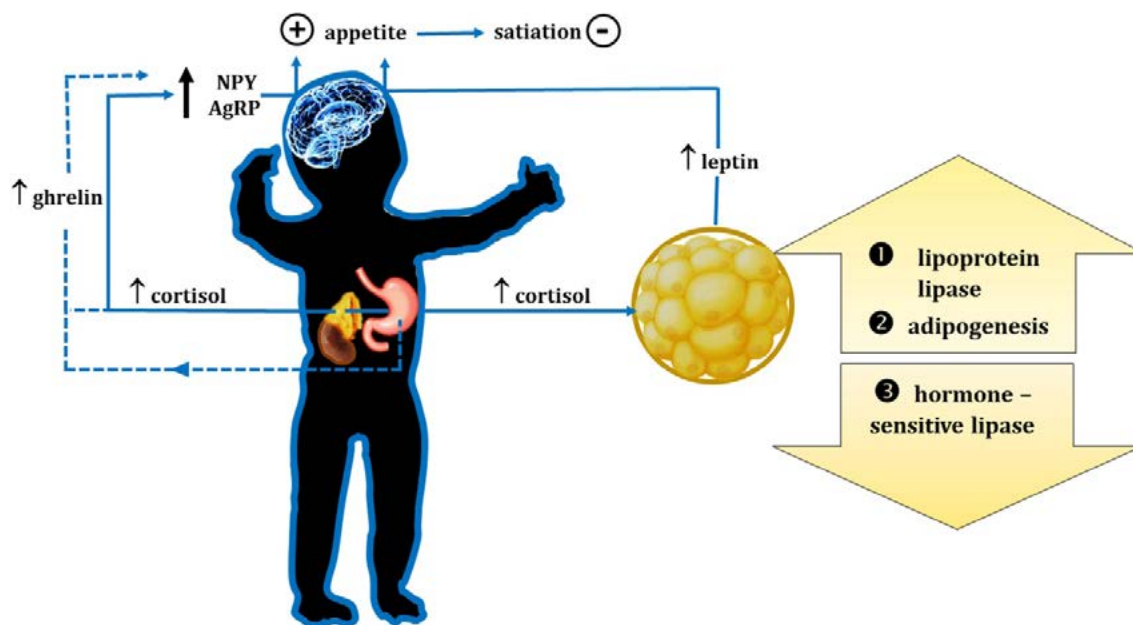


Fig. 2. Influence of increased cortisol concentration on neurohormonal mechanisms of food intake regulation and adipose tissue metabolism. NPY – neuropeptide Y, AgRP - agouti-related peptide

canie komórek prekursorowych adipocytów w dojrzałe komórki tłuszczowe w obecności insuliny jest w ścisły sposób kontrolowane i stymulowane poprzez kortyzol, jednak efekty w dużej mierze zależą od dawki oraz możliwego do uzyskania fizjologicznego stężenia [39].

### Zestresowany płód – patomechanizm zaburzeń neurogenezy i kształtowania wzorców żywieniowych

Wysoki i długotrwanie utrzymujący się poziom hormonów stresu wywiera niekorzystny wpływ na kształtu-

stress, which pregnant women are exposed to, correlates not only with increase in cortisol level, but also with higher amount of postinflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10. Homeostasis disorders between level of pro- and anti-inflammatory markers disturb development of fetus' brain, what consequently leads to serious implications in postnatal life [42].

However, disorders in development of paths within hypothalamus, which is an important element of central regulation of food intake, may appear already on epigenetic level. As scientific research conducted on experimental

jący się mózg płodu. Procesy biologiczne uruchamiane w momencie stresu mogą zaburzać wzrost komórek nerwowych, ich różnicowanie jak również tworzenie systemów połączeń pomiędzy nimi [40]. Zmiany te mogą zachodzić już na poziomie genów kontrolujących wzrost neuronów czy syntezę neuroprzekazników. Krytycznym momentem dla rozwoju mózgu jest przełom między II a III trymestrem ciąży, kiedy synapsy między neuronami tworzą się z szybkością 40 000 na minutę [41]. Badania naukowe jednoznacznie dowodzą, że stres psychospołeczny, na który narażone były kobiety w ciąży koreluje nie tylko ze zwiększonym poziomem kortyzolu, ale także cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-6 oraz IL-10. Zaburzenia homeostazy między poziomem markerów pro- i przeciwzapalnych zakłócają rozwój mózgu płodu, co w konsekwencji prowadzi do powstania poważnych implikacji w życiu postnatalnym [42].

Jednak do zaburzeń w rozwoju szlaków w obrębie podwzgórza, które stanowi ważny element centralnej regulacji przyjmowania pokarmu, może dochodzić już na poziomie epigenetycznym. Jak pokazują badania naukowe przeprowadzone na zwierzęcym modelu doświadczalnym, ekspozycja na przewlekły stres ciężarnych samic szczurów może prowadzić do zmian ekspresji genów oraz metylacji DNA [43]. Okazuje się, że GKS powodują powstawanie modyfikacji na drodze acetylacji histonów i demetylacji promotora receptora GR (*ang. glucocorticoid receptor*, znany także jako NR3C1 – *ang. nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*) w obrębie podwzgórza. W konsekwencji dochodzi do wzrostu ekspresji oraz wrażliwości tego receptora na swoiste ligandy.

Zmiany te z całym przekonaniem stanowią istotne ryzyko zwiększonej podatności na stres u dziecka w życiu postnatalnym. Każdy organizm w inny sposób przystosowuje się do sytuacji stresowych. Obecnie coraz większą uwagę zwraca tzw. „model zajadania stresu” opartego na systemie nagrody. Otóż jak dowodzą wyniki badań, kortyzol znacznie zwiększa spożycie pokarmów wysokokalorycznych. Odbywa się to na drodze stymulacji uwalniania endogennych opioidów, zmniejszających aktywność osi HPA i osłabiających odpowiedź na stres. Jednak powtórne pobudzenie szlaku nagrody przez kolejne bodźce stresowe wywołuje efekt odwrotny. Sytuacja ta w nieuchronny sposób prowadzi do neurobiologicznej adaptacji i kompulsywnej natury przejadania się, a ponadto może stać się pierwszym krokiem do otyłości i nadwagi [44–47].

## Podsumowanie i wnioski

Stres jest nieodłącznym elementem ludzkiej egzystencji. Szczególnym momentem w życiu każdego człowieka jest okres prenatalny, bowiem to właśnie wtedy dochodzi do tworzenia indywidualnej biografii stresu. Biorąc pod uwagę powyższe doniesienia naukowe, oczywisty staje się fakt, że ekspozycja na traumatyczny lub chroniczny stres w czasie ciąży, porodu jak również w pierwszych chwilach życia

animal model show, exposition of pregnant rat females to chronic stress may lead to changes in expression of genes and DNA methylation [43]. It turns out that GCs cause modifications by acetylation of histones and demethylation of glucocorticoid receptor (GR) promoter (also known as NR3C1 – *nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1*) within hypothalamus. As a consequence, there is an increase in expression and sensitivity of this receptor to peculiar ligands.

Those changes certainly pose a considerable risk of increased exposure to stress in child's postnatal life. Every organism differently adjust to stressful situations. Currently, more and more attention is paid to the so called 'eating stress model' which is based on reward system. As the results of research confirm, cortisol significantly increases intake of high-calorie foods. It takes place by stimulation of endogenous opioids secretion. They lower activity of HPA axis and weaken response to stress. However, reactivation of reward path by further stress stimuli has an adverse effect. This situation inevitably leads to neurobiological adaptation and compulsive nature of overeating. What is more, it may be the first step to obesity and overweight [44–47].

## Summary and conclusions

Stress is an inevitable element of human existence. Prenatal period is a special moment in the life of every person because at that time an individual biography of stress is developed. Regarding abovementioned scientific reports, it is obvious that exposition to traumatic or chronic stress during pregnancy, birth and in the first moments of life not only significantly influences HPA axis and particular brain structures development, but also has an impact on changes undergoing at epigenetic level. What is more, it plays an important role in programming of eating habits patterns among offspring in postnatal period. Therefore, pattern of reaction and behavior, encoded in mother's womb and connected with emerging stress, has a lifelong effect. Results of the latest research shed a new light on pathogenesis, and therefore on possibilities of prevention and treatment methods of obesity, which is dynamically increasing among children around the world. Regarding this fact it is important to understand complex and multidirectional dependencies between stressors' influence on developing fetus and improper eating habits in childhood and adulthood.

Therefore, it is necessary to make interdisciplinary approach to the problem of obesity and overweight. Care of pregnant woman in psychophysical dimension is certainly a new and huge challenge for contemporary medicine. Method of the aim realization will reflect epidemiology of obesity and overweight among children.



wpływa w istotny sposób na kształtowanie się osi HPA, rozwój poszczególnych struktur mózgu, a także zmiany zachodzące na poziomie epigenetycznym oraz odgrywa ogromną rolę w kwestii programowania wzorców zachowań żywieniowych wśród potomstwa w wieku postnatalnym. W związku z tym, zapisany już w łonie matki wzorzec reakcji i zachowania związanego z pojawiającym się stresem, niesie ze sobą skutki na całe życie.

Wyniki najnowszych badań rzucają nowe światło na patogenezę, a zarazem możliwości prewencji i leczenia otyłości dynamicznie narastającej wśród dzieci na całym świecie. Z tego względu tak ważne jest zrozumienie złożonych i wielokierunkowych zależności pomiędzy stresorami oddziałującymi na rozwijający się płód oraz wynikającymi z ich obecności niewłaściwymi nawykami żywieniowymi w okresie dzieciństwa oraz dorosłym życiu.

Konieczne jest więc interdyscyplinarne podejście do problemu nadwagi i otyłości. Opieka nad kobietą w ciąży w wymiarze psychofizycznym stanowi z pewnością nowe, ogromne wyzwanie współczesnej medycyny. To, w jaki sposób uda się ten cel zrealizować z całą pewnością znajdzie wierne odzwierciedlenie w epidemiologii otyłości i nadwagi wśród dzieci.

## Bibliografia / Bibliography

1. Fairbrother N, Young AH, Janssen P, Antony MM, Tucker E. Depression and anxiety during the perinatal period. *BMC Psychiatry* 2015;15:206.
2. Holmes TH, Rahe EK. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967;11(2):213-218.
3. Krzyżanowska-Zbucka J. Problemy emocjonalne kobiet w okresie okołoporodowym. Wydawnictwo Fundacja Rodzici po Ludzku, Warszawa 2008, 7-58.
4. Sarkar P, Bergman K, Fisk NM, O'Connor TG, Glover V. Ontogeny of foetal exposure to maternal cortisol using midtrimester amniotic fluid as a biomarker. *Clin Endocrinol* 2007;66(5):636-640.
5. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(10):1012-1024.
6. Fan JM, Chen XQ, Du JZ. Prenatal stress, anxiety and depression: a mechanism involving CRH peptide family. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35(6):429-439.
7. Brunton PJ, Russell JA. Prenatal social stress in the rat programmes neuroendocrine and behavioural responses to stress in the adult offspring: sex-specific effects. *J Neuroendocrinol* 2010;22(4):258-271.
8. Joško-Ochojska J. Wpływ dramatycznych przeżyć i lęków matki ciężarnej na losy jej dziecka. W: Joško-Ochojska J. Lęk – nieodłączny towarzysz człowieka od poczęcia aż do śmierci. Wydawnictwo Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice 2013;11-35.
9. Brunst KJ, Enlow MB, Kannan S, Carroll KN, Coull BA, Wright RJ. Effects of Prenatal Social Stress and Maternal Dietary Fatty Acid Ratio on Infant Temperament: Does Race Matter? *Epidemiology (Sunnyvale)* 2014;4(4):1000167.
10. World Health Organization. Obesity and Overweight. Geneva: WHO 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (12.10.2015)
11. Kuźbicka K, Rachoń D. Bad eating habits as the main cause of obesity among children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2013;19(3):106-110.
12. Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(4):821-840.
13. Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother – short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):256-269.
14. Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M., Drews K. Programowanie wewnątrzmaciczne jako przyczyna chorób przewlekłych wieku dorosłego. *Ginekol Pol* 2014;85:43-48.
15. Tamashiro KL, Moran TH. Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. *Physiol Behav* 2010;100(5):560-566.
16. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2011;41(6):158-176.
17. Entringer S, Buss C, Swanson JM et al. Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *J Nutr Metab* 2012;2012:632548.
18. Cao-Lei L, Dancause KN, Elgbeili G et al. DNA methylation mediates the impact of exposure to prenatal maternal stress on BMI and central adiposity in children at age 13½

- years: Project Ice Storm. *Epigenetics* 2015;10(8):749-761.
19. Entringer S. Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(3):320-327.
  20. Reynolds RM, Labad J, Buss C, Ghaemmaghami P, Räikkönen K. Transmitting biological effects of stress in utero: implications for mother and offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(9):1843-1849.
  21. Jonczyk P. Symptomatologia zespołu Cushinga. *Endokrynol. Ped* 2014;1(46):41-54.
  22. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis-2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(1):1-11.
  23. Hohwü L, Henriksen TB, Grønborg TK, Hedegaard M, Sørensen TIA, Obel C. Maternal salivary cortisol levels during pregnancy are positively associated with overweight children. *Psychoneuroendocrinology* 2015;52:143-152.
  24. Hohwü L, Zhu JL, Graversen L, Li J, Sørensen TIA, Obel C. Prenatal parental separation and body weight, including development of overweight and obesity later in childhood. *PLoS One* 2015;10(3):e0119138.
  25. Boersma GJ, Moghadam AA, Cordner ZA, Tamashiro KL. Prenatal stress and stress coping style interact to predict metabolic risk in male rats. *Endocrinology* 2014;155(4):1302-1312.
  26. Tamashiro KL, Terrillion CE, Hyun J, Koenig JJ, Moran TH. Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring. *Diabetes* 2009;58(5):1116-1125.
  27. Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front Psychol* 2014;5:434.
  28. Nagalski A, Kiersztan A. Fizjologia i molekularny mechanizm działania glikokortykoidów. *Postępy Hig Med Dosw* 2010;64:133-145.
  29. Mina TH, Reynolds RM. Mechanisms Linking In Utero Stress to Altered Offspring Behaviour. W: Pariente CM, Lapid-Bluhm MD. (red.) *Behavioral Neurobiology of Stress-related Disorders*. Wydawnictwo Springer, Verlag Berlin Heidelberg 2014;93-122.
  30. Kohno D, Sone H, Tanaka S, Kurita H, Gantulga D, Yada T. AMP-activated protein kinase activates neuropeptide Y neurons in the hypothalamic arcuate nucleus to increase food intake in rats. *Neurosci Lett* 2011;499(3):194-198.
  31. Pietrzak P, Kotunia A, Godlewski MM, Zabielski R. Wpływ greliny na przewód pokarmowy. *Prz Gastroenterol* 2007;2(4):185-191.
  32. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 2007;8(1):21-34.
  33. Korek E, Krauss H, Piątek J, Chęcińska Z. Regulacja hormonalna łaknienia. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2013;19(2):211-217.
  34. Haleem DJ, Inam QU, Haider S, Perveen T, Haleem MA. Serum Leptin and Cortisol, Related to Acutely Perceived Academic Examination Stress and Performance in Female University Students. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2015;40(4):305-312.
  35. Baranowska-Bik A, Zgliczyński W. Zespół Cushinga a choroba układu sercowo-naczyniowego. *Postępy Nauk Medycznych* 2012;889-894.
  36. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism* 2011;60(11):1500-1510.
  37. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2692-2701.
  38. Entringer S, Wadhwa PD. Developmental programming of obesity and metabolic dysfunction: role of prenatal stress and stress biology. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2013;74:107-120.
  39. Campbell JE, Peckett AJ, D'Souza AM, Hawke TJ, Riddell MC. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C198-209.
  40. McEwen BS. Effects of Stress on the Developing Brain. *Cerebrum* 2011;2011:14.
  41. Buss C, Entringer S, Swanson JM, Wadhwa PD. The Role of Stress in Brain Development: The Gestational Environment's Long-Term Effects on the Brain. *Cerebrum: the Dana Forum on Brain Science* 2012;2012:4.
  42. Cassidy-Bushrow AE, Peters RM, Johnson DA, Templin TN. Association of depressive symptoms with inflammatory biomarkers among pregnant African-American women. *J Reprod Immunol* 2012;94(2):202-209.
  43. Paternain L, Batlle MA, De la Garza AL, Milagro FI, Martínez JA, Campión J. Transcriptomic and epigenetic changes in the hypothalamus are involved in an increased susceptibility to a high-fat-sucrose diet in prenatally stressed female rats. *Neuroendocrinology* 2012;96(3):249-260.
  44. Yau YH, Potenza MN. Stress and eating behaviors. *Minerva Endocrinol* 2013;38(3):255-267.
  45. George SA, Khan S, Briggs H, Abelson JL. CRH-stimulated cortisol release and food intake in healthy, non-obese adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(4):607-612.
  46. Portella AK, Kajantie E, Hovi P et al. Effects of in utero conditions on adult feeding preferences. *J Dev Orig Health Dis* 2012;3(3):140-152.
  47. Boersma GJ, Tamashiro K. Individual differences in the effects of prenatal stress exposure in rodents. *Neurobiol Stress* 2015;1:100-108.