



Teksti: ANA B. ALVES-WAGNER, KRISTIN I. STANFORD, JIA ZHENG, MICHAEL F. HIRSHMAN, LAURIE J. GOODYEAR
Käännös: HEIKKI KAINULAINEN

Liikunta tuottaa terveyttä – Vanhempien harjoittelu vaikuttaa myös lasten aineenvaihduntaan

Kuva: GORILLA/MASCOT RF

Vanhempien liikunta voi olla tärkeä työkalu pyrittäessä ehkäisemään esimerkiksi tyyppin 2 diabeteksen kehittymistä lapsille. Säännöllinen liikunta saattaa katkaista tulevien sukupolvien metabolisiin sairauksiin johtavan noidankehän.

Lihavuus ja tyyppin 2 diabetes yleistyvät nopeasti. Vuonna 2045 niiden esiintyvyyden arvioidaan olevan yli 50 prosenttia koko maailman väestöstä, mikä aiheuttaa suuria henkilökohtaisen terveyden sekä kansanterveyden ja -talouden ongelmia (Cho et al., 2018). Tyyppin 2 diabetes on kompleksinen sairaus, joka aiheutuu ympäristökijöiden ja perinnöllisen alttiuden yhteisvaikutuksesta. Viime vuosien tutkimukset ovat osoittaneet, että sekä lihavuuden, että riski tyyppin 2 diabeteksen kehittymiselle voi saada alkunsa kasvun ja aineenvaihdunnan muutoksista jo sikiöaikana tai varhaisessa vauvaiässä (Sales et al., 2017).

Raskauden aikaiset poikkeamat – kuten äidin lihavuus ja yli- tai aliravitsemus – ovat merkittäviä tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa lihavuuden tai tyyppin 2 diabeteksen kehittymiseen lapselle (Gluckman ym. 2007; Lee ym. 2006; Sales ym. 2017).

Sekä ihmisillä että eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että äidin ylipaino ja lihavuus ovat haitallisia jälkeläisten metaboliselle terveydelle (Barker et al., 1989; Hales et al., 1991; Pinhas-Hamiel and Zeitler, 2005; Ravelli ym. et al., 1976; Whitaker ym. et al., 1997; Isganaitis et al., 2009; Masuyama and Hiramatsu, 2012; Morris and Chen, 2009; Stanford et al., 2015; Woo et al., 2011).

Näin ollen raskauden aikainen lihavuus tai tyyppin 2 diabetes voi aloittaa noidankehän, jonka vaikutus ulottuu tulevien sukupolvien sairastumisriskiin. Lisääntynyt diabetesriski voi näkyä lapsissa suorina vaikutuksina sikiön kudoksissa tai se voi välittyä epigeneettisten tai muiden ei-geneettisten mekanismien välityksellä jopa ilman muiden ympäristöstä aiheutuvien tekijöiden lisävaikutusta (Burdge et al., 2007; Drake et al., 2005; Gluckman et al., 2007; Veena et al., 2007; Zambrano et al., 2005).

Liikunnalla on monia edullisia vaikutuksia kakkostyyppin diabeetikoille ja säännöllinen liikunta viivästyttää diabeteksen alkamista tai estää sen kokonaan (Chen et al., 2015; Schellenberger et al., 2013). Diabetesta ehkäisevä mekanismi on liikunnan aiheuttama sokeritasapainon paraneminen. Liikunnan vaikutusmekanismeja liikkujan omaan terveyteen on tutkittu paljon, mutta isän tai äidin liikunnan vaikutuksia jälkeläisten terveyteen sen sijaan vähemmän. Seuraavassa esittelemme tätä aihetta koskevia tutkimustuloksia.

Äidin liikunnan vaikutukset jälkeläisen terveyteen

Raskauden aikaisen liikunnan vaikutuksia sekä äidin että sikiön terveyteen on tutkittu varsin paljon. Lapsiin kohdistuvassa tutkimuksessa on keski-

tytty sikiön kasvuun, sillä lapsen syntymäpainolla ja myöhemmällä terveydellä on vahva yhteys (Barker, 1998). Eräs ensimmäisistä tutkimuksista osoitti, että äidin kova raskaudenaikainen harjoittelu johti lasten alhaisempaan painoon viiden vuoden iässä ilman haitallisia terveysvaikutuksia (Clapp, 1996). Äidin harjoittelun vaikutuksia aikuisten jälkeläisten metaboliseen terveyteen ei ole ihmisillä tutkittu juuri lainkaan. Kuitenkin erityisesti jyrksijöillä tehdyissä kokeissa on viiden viime vuoden aikana saatu runsaasti uutta tietoa.

Tutkimuksissa on havaittu, että emon liikunnalla on huomattava vaikutus seuraavan sukupolven sekä uros- että naaraspuolisten jälkeläisten metaboliseen terveyteen. Se parantaa jälkeläisten sokeritasapainoa, insuliinisensitiivisyyttä ja ehkäisee lihavuutta (Carter et al., 2012; Fernandez-Twinn et al., 2017; Laker et al., 2014; Raipuria et al., 2015; Romero et al., 2017; Vega et al., 2015). Omissa tutkimuksissamme havaitsimme, että parhaat hyödyt emon liikunta-harjoittelusta saadaan emon harjoittelussa jo ennen poikasten kantoaikaa sekä sen aikana (Stanford et al., 2015). Eräässä toisessa tutkimuksessa on tosin havaittu, että emon harjoittelu ainoastaan raskauden aikana ehkäisee urospoikasilla rasvaisen ruokavalion aiheuttamaa rasvamaksan kehittymistä (Sheldon et al., 2016).

Eriyisesti on huomattava, että emon ruokavalion ja harjoittelun vaikutukset tulevat poikasilla näkyviin vasta 36–52 viikon ikäisinä. Emojen rasvapitoisen ruokavalion ennen raskautta ja myös sen aikana heikentää poikasten aineenvaihduntaa. Kuitenkin, mikäli emot harjoittivat liikuntaa rasvapitoisen dieetin aikana, sekä naaras- että urospuolisten poikasten metabolinen terveys koheni dramaattisesti. Muutokset näkyivät parantuneena sokeritasapainona, alentuneena paastoinsuliiniarvona, alentuneena kehon rasvaprosenttina ja kohentuneena maksan toimintana (Stanford et al., 2015; Stanford et al., 2017).

Ymmärtääksemme paremmin näiden positiivisten muutosten taustalla olevia mekanismeja, tutkimme sokerikuormituksen eniten vaikuttavan kudoksen, raajalihaksen, merkitystä. Mittasimme poikasten erityyppisten raajalihasten (tibialis anterior, gastrocnemius, soleus, extensor digitorum longus) glukosinottoa, mutta yllättäen emme havainneet niissä mitään emon liikunnan aiheuttamia muutoksia. Poikasten maksan toiminta oli kuitenkin merkittävästi parempaa, jos emot olivat saaneet säännöllistä liikuntaa ja vielä riippumatta siitä, olivatko ne saaneet normaalia vai rasvapitoista rehua.

Maksan parempi toiminta näkyi muun muassa parempana maksan insuliinisensitiivisyytenä ja eristettyjen maksasolujen alentuneena normaali-, insuliini- tai glukagonistimuloituna glukosintuotona

Liikunnan vaikutusmekanismeja liikkujan omaan terveyteen on tutkittu paljon, mutta isän tai äidin liikunnan vaikutuksia jälkeläisten terveyteen sen sijaan vähemmän.

(Stanford et al., 2017). Lisäksi normaaliruokavaliolla olleiden emojen poikasten maksassa pyruvaattimetaboliaan, Krebsin sykliin sekä rasvahappojen kuljetukseen ja hapetukseen osallistuvien entsyymien geenien ilmeneminen oli merkittävästi lisääntynyt (Stanford et al., 2017). Pelkkä emojen rasvapitoisen ravitsemus alensi useimpien edellä mainittujen geenien ilmenemistä noin 50 prosentilla verrattuna kontrolliryhmään. Merkittävä havainto oli, että rasvaista ravintoa saaneiden emojen liikunta palautti kyseisten geenien ilmenemisen normaalitasolle (Stanford et al., 2017). Vaikka liikuntaa saaneiden emojen poikasten maksojen triglyseridiarvot olivat alentuneet, emojen rasvainen ravinto ei aiheuttanut muutoksia poikasten arvoissa. Näin ollen maksan triglyseridit eivät korreloineet sokeritasapainon kanssa (Stanford et al., 2017). Johtopäätöksemme on, että emon harjoittelusta johtuvan rasvaisen ravinnon haittavaikutusten estyminen on seurausta poikasten maksasolujen glukoosimetabolian paranemisesta. Tulevien tutkimusten pääkysymys onkin selvittää mekanismit, jotka ovat emojen liikuntaharjoittelun aiheuttaman poikasten parantuneen maksametabolian taustalla.

Tutkimustyö, joka on osoittanut äidin liikunnan positiiviset vaikutukset lasten metaboliseen terveyteen, on lisännyt kiinnostusta käyttää raskaudenaikaista liikuntaa keinona estää seuraavien sukupolvien lihavuuden ja tyypin 2 diabeteksen lisääntymistä. Hiiritutkimuksemme osoittavat, että emojen liikunnalla on hätkähdyttävä myönteinen vaikutus jälkeläisten metaboliseen terveyteen. Tulokset antavat samalla ymmärtää, että vanhempien liikunta voi olla tärkeä työkalu pyrittäessä ehkäisemään tyypin 2 diabeteksen kehittymistä lapsille. Säännöllinen liikunta saattaa katkaista tulevien sukupolvien metabolisiin sairauksiin johtavan noidankehän.

Isän liikunnan vaikutus jälkeläisten terveyteen

Myös isän roolista jälkeläisten lihavuuteen ja metaboliseen terveyteen on vankkaa tietoa. Nämä terveydelliset vaikutukset näyttävät tulevan muutakin kautta kuin suoraan geenien välittämänä informaationa (Carone et al., 2010; de Castro Barbosa et al., 2016; Li et al., 2009; Lucas and Watkins, 2017; Ng et al., 2010).

Aikuisten miesten lihavuus saattaa aiheuttaa siittiöiden määrän alenemista ja niiden liikkuvuuden heikkenemistä sekä alentaa elävänä syntyvien lasten määrää (Bakos et al., 2011; Chavarro et al., 2011; Kort et al., 2006). Eläinkokeissa on havaittu, että uroksen liian rasvaisella tai vähäproteiinisella ravinnolla on negatiivinen vaikutus niin sikiön aineenvaihduntaan ja kasvuun kuin syntyneiden jälkeläisten kardiovaskulaariseen ja metaboliseen terveyteen (Binder et al., 2012; Lambrot et al., 2013, Watkins ja Sinclair, 2014, (Carone et al., 2010; Ng et al., 2010). Nämä kohdun sisällä ja syntymän jälkeen näkyvät muutokset välittyvät todennäköisesti sperman välityksellä (Bakos et al., 2008; Bertolini et al., 2002; Seli et al., 2004). Joissakin jyrsijämalleissa metabolisen fenotyypin muutos on havaittu in vitro-hedelmöityksen jälkeen vahvistaen ajatusta, että siittiöt välittävät ravitsemuksen vaikutukset (Chen et al., 2016; Huypens et al., 2016; Sharma and Rando, 2017). Kuten naarailla, epigenettiset mekanismit kuten DNA metylaatio, histonimodifikaatiot ja ei-koodaava RNA saattavat kuvastaa uroksen fenotyypin siten, että se johtaa ratkaisevan molekulaarisen informaation periytymiseen jälkeläisille.

Isän liikunnan vaikutuksia jälkeläisiin on tutkittu huomattavan paljon vähemmän kuin äidin liikunnan vaikutuksia. Jyrsijöillä uroksen lyhytkestoinen harjoittelu rasvaisen dieetin lisänä paransi 16 viikkoa vanhojen sekä uros- että naaraspuolisten poikasten sokeritasapainoa (McPherson et al., 2015, McPherson et al., 2017). Toisaalta on myös havaittu, että uroksen 12 viikon kestoisella harjoittelulla oli heikentävä vaikutus poikasten energian käyttöön ja raajalihasten sokeriainevaihduntaan (Murashov et al., 2016). Me havaitsimme, että urosten kolmen viikon rasvainen dieetti heikensi aikuisikäisten sekä uros- että naarasjälkeläisten sokeritasapainoa ja lisäsi kehon rasvamassaa. Erityisesti on huomattava, että urosten liikuntaharjoittelu vaimensi aikuisikäisten jälkeläisten aineenvaihdunnanvahingollisia muutoksia ja paransi sokeritasapainoa, vähensi kehon rasvaisuutta ja lisäsi raajalihasten glukoosinottoa. Näin olemme osoittaneet, että urosten vapaaehtoinen liikunta parantaa merkittävästi aikuisten uros- ja naaraspuolisten jälkeläisten metabolista terveyttä.

Yhteenvetona voidaan todeta, että sekä naaraiden että urosten liikuntaharjoittelu paransi aikuisten jälkeläisten metabolista terveyttä. Mikäli näin tapahtuu myös ihmisillä näillä tuloksilla voi olla valtava vaikutus tulevien sukupolvien lihavuuden ja tyypin 2 diabeteksen ehkäisyssä.

Tutkimuksia ovat tukeneet National Institutes of Health (R01-HL138738 ja K01-DK105109 (K.I.S.), R01-DK101043 (L.J.G.)), Joslin Diabetes Center DERC (5P30-DK36836 (A.B.A-W)) ja American Diabetes Association (1-17-PMF-009 (A.B.A-W)).

ANA B. ALVES-WAGNER

**Integrative Physiology and Metabolism Section,
Joslin Diabetes Center and Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, USA**

KRISTIN I. STANFORD

**Dorothy M. Davis Heart and Lung Research Institute,
Department of Physiology and Cell Biology,
The Ohio State University Wexner Medical Center,
Columbus, USA**

JIA ZHENG

**Integrative Physiology and Metabolism Section,
Joslin Diabetes Center and Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, USA**

MICHAEL F. HIRSHMAN

**Integrative Physiology and Metabolism Section,
Joslin Diabetes Center and Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, USA**

LAURIE J. GOODYEAR

**Integrative Physiology and Metabolism Section,
Joslin Diabetes Center and Department of Medicine,
Harvard Medical School,
Boston, USA
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical
School,
Boston, USA**

Alkuperäisen englanninkielisen artikkelin "Novel Mechanisms for the Benefits of Exercise on Health: Studies Investigating the Effects of Maternal and Paternal Exercise on Offspring Metabolism" on kääntänyt professori Heikki Kainulainen.

KIRJALLISUUUS:

Bakos, H.W., Henshaw, R.C., Mitchell, M., and Lane, M. (2011). Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and sterility* 95, 1700–1704.

Bakos, H.W., Thompson, J.G., Feil, D., and Lane, M. (2008). Sperm DNA damage is associated with assisted reproductive technology pregnancy. *International journal of andrology* 31, 518–526.

Barker, D.J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 95, 115–128.

Barker, D.J., Winter, P.D., Osmond, C., Margetts, B., and Simmonds, S.J. (1989). Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2, 577–580.

Bertolini, M., Mason, J.B., Beam, S.W., Carneiro, G.F., Sween, M.L., Kominek, D.J., Moyer, A.L., Famula, T.R., Sainz, R.D., and Anderson, G.B. (2002). Morphology and morphometry of in vivo- and in vitro-produced bovine concepti from early pregnancy to

term and association with high birth weights. *Theriogenology* 58, 973–994.

Binder, N.K., Hannan, N.J., and Gardner, D.K. (2012). Paternal diet-induced obesity retards early mouse embryo development, mitochondrial activity and pregnancy health. *PLoS one* 7, e52304.

Burdge, G.C., Slater-Jefferies, J., Torrens, C., Phillips, E.S., Hanson, M.A., and Lillycrop, K.A. (2007). Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br. J Nutr* 97, 435–439.

Carone, B.R., Fauquier, L., Habib, N., Shea, J.M., Hart, C.E., Li, R., Bock, C., Li, C., Gu, H., Zamore, P.D., et al. (2010). Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell* 143, 1084–1096.

Carter, L.G., Qi, N.R., de Cabo, R., and Pearson, K.J. (2012). Maternal Exercise Improves Insulin Sensitivity in Mature Rat Offspring. *Med Sci Sports Exerc.*

Chavarro, J.E., Furtado, J., Toth, T.L., Ford, J., Keller, M., Campos, H., and Hauser, R. (2011). Trans-fatty acid levels in sperm are associated with sperm concentration among men from an infertility clinic. *Fertility and sterility* 95, 1794–1797.

Chen, L., Pei, J.H., Kuang, J., Chen, H.M., Chen, Z., Li, Z.W., and Yang, H.Z. (2015). Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism* 64, 338–347.

Chen, Q., Yan, M., Cao, Z., Li, X., Zhang, Y., Shi, J., Feng, G.H., Peng, H., Zhang, X., Zhang, Y., et al. (2016). Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science* 351, 397–400.

Cho, N.H., Shaw, J.E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J.D., Ohlrogge, A.W., and Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138, 271–281.

Clapp, J.F., III (1996). Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *J Pediatr* 129, 856–863.

de Castro Barbosa, T., Ingerslev, L.R., Alm, P.S., Versteyhe, S., Massart, J., Rasmussen, M., Donkin, I., Sjogren, R., Mudry, J.M., Vetterli, L., et al. (2016). High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Molecular metabolism* 5, 184–197.

Drake, A.J., Walker, B.R., and Seckl, J.R. (2005). Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288, R34–R38.

Fernandez-Twinn, D.S., Gascoine, G., Musial, B., Carr, S., Duque-Guimaraes, D., Blackmore, H.L., Alfaradhi, M.Z., Loche, E., Sferuzzi-Perri, A.N., Fowden, A.L., et al. (2017). Exercise rescues obese mothers' insulin sensitivity, placental hypoxia and male offspring insulin sensitivity. *Scientific reports* 7, 44650.

Gluckman, P.D., Hanson, M.A., and Beedle, A.S. (2007). Nongenomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays* 29, 145–154.

Hales, C.N., Barker, D.J., Clark, P.M., Cox, L.J., Fall, C., Osmond, C., and Winter, P.D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303, 1019–1022.

Huypens, P., Sass, S., Wu, M., Dyckhoff, D., Tschop, M., Theis, F., Marschall, S., Hrabe de Angelis, M., and Beckers, J. (2016). Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet* 48, 497–499.

Isganaitis, E., Jimenez-Chillaron, J., Woo, M., Chow, A., DeCoste, J., Vokes, M., Liu, M., Kasif, S., Zavacki, A.M., Leshan, R.L., et al. (2009). Accelerated postnatal growth increases lipogenic gene expression and adipocyte size in low-birth weight mice. *Diabetes* 58, 1192–1200.

- Kort, H.I., Massey, J.B., Elsner, C.W., Mitchell-Leef, D., Shapiro, D.B., Witt, M.A., and Roudebush, W.E.** (2006). Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *Journal of andrology* 27, 450–452.
- Laker, R.C., Lillard, T.S., Okutsu, M., Zhang, M., Hoehn, K.L., Connelly, J.J., and Yan, Z.** (2014). Exercise prevents maternal high-fat diet-induced hypermethylation of the Pgc-1alpha gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring. *Diabetes* 63, 1605–1611.
- Lambrot, R., Xu, C., Saint-Phar, S., Chountalos, G., Cohen, T., Paquet, M., Suderman, M., Hallett, M., and Kimmins, S.** (2013). Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nature communications* 4, 2889.
- Lee, H.H., Kim, H., Lee, J.W., Kim, Y.S., Yang, H.Y., Chang, H.K., Lee, T.H., Shin, M.C., Lee, M.H., Shin, M.S., et al.** (2006). Maternal swimming during pregnancy enhances short-term memory and neurogenesis in the hippocampus of rat pups. *Brain Dev* 28, 147–154.
- Li, L., Law, C., Lo Conte, R., and Power, C.** (2009). Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *The American journal of clinical nutrition* 89, 551–557.
- Lucas, E.S., and Watkins, A.J.** (2017). The Long-Term Effects of the Periconceptional Period on Embryo Epigenetic Profile and Phenotype; The Paternal Role and His Contribution, and How Males Can Affect Offspring's Phenotype/Epigenetic Profile. *Advances in experimental medicine and biology* 1014, 137–154.
- Masuyama, H., and Hiramatsu, Y.** (2012). Effects of a High-Fat Diet Exposure in Utero on the Metabolic Syndrome-Like Phenomenon in Mouse Offspring through Epigenetic Changes in Adipocytokine Gene Expression. *Endocrinology* 153, 2823–2830.
- McPherson, N.O., Lane, M., Sandeman, L., Owens, J.A., and Fullston, T.** (2017). An Exercise-Only Intervention in Obese Fathers Restores Glucose and Insulin Regulation in Conjunction with the Rescue of Pancreatic Islet Cell Morphology and MicroRNA Expression in Male Offspring. *Nutrients* 9.
- McPherson, N.O., Owens, J.A., Fullston, T., and Lane, M.** (2015). Preconception diet or exercise intervention in obese fathers normalizes sperm microRNA profile and metabolic syndrome in female offspring. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 308, E805–821.
- Morris, M.J., and Chen, H.** (2009). Established maternal obesity in the rat reprograms hypothalamic appetite regulators and leptin signaling at birth. *Int J Obes (Lond)* 33, 115–122.
- Murashov, A.K., Pak, E.S., Koury, M., Ajmera, A., Jeyakumar, M., Parker, M., Williams, O., Ding, J., Walters, D., and Neuffer, P.D.** (2016). Paternal long-term exercise programs offspring for low energy expenditure and increased risk for obesity in mice. *FASEB journal* : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 30, 775–784.
- Ng, S.F., Lin, R.C., Laybutt, D.R., Barres, R., Owens, J.A., and Morris, M.J.** (2010). Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 467, 963–966.
- Pinhas-Hamiel, O., and Zeitler, P.** (2005). The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 146, 693–700.
- Raipuria, M., Bahari, H., and Morris, M.J.** (2015). Effects of maternal diet and exercise during pregnancy on glucose metabolism in skeletal muscle and fat of weanling rats. *PLoS one* 10, e0120980.
- Ravelli, G.P., Stein, Z.A., and Susser, M.W.** (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295, 349–353.
- Romero, P., Guariglia, D.A., Da Rocha, F.F., Picoli, C.C., Gilio, G.R., Fabricio, G.S., Mathias, P.C.F., Moraes, S.M.F., and Peres, S.B.** (2017). Aerobic exercise training performed by parents reduces mice offspring adiposity. *Journal of sports sciences*, 1–8.
- Sales, V.M., Ferguson-Smith, A.C., and Patti, M.E.** (2017). Epigenetic Mechanisms of Transmission of Metabolic Disease across Generations. *Cell Metab* 25, 559–571.
- Schellenberg, E.S., Dryden, D.M., Vandermeer, B., Ha, C., and Korownyk, C.** (2013). Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 159, 543–551.
- Seli, E., Gardner, D.K., Schoolcraft, W.B., Moffatt, O., and Sakkas, D.** (2004). Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 82, 378–383.
- Sharma, U., and Rando, O.J.** (2017). Metabolic Inputs into the Epigenome. *Cell Metab* 25, 544–558.
- Sheldon, R.D., Nicole Blaize, A., Fletcher, J.A., Pearson, K.J., Donkin, S.S., Newcomer, S.C., and Rector, R.S.** (2016). Gestational exercise protects adult male offspring from high-fat diet-induced hepatic steatosis. *J Hepatol* 64, 171–178.
- Stanford, K.I., Lee, M.Y., Getchell, K.M., So, K., Hirshman, M.F., and Goodyear, L.J.** (2015). Exercise before and during pregnancy prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic health of male offspring. *Diabetes* 64, 427–433.
- Stanford, K.I., Takahashi, H., So, K., Alves-Wagner, A.B., Prince, N.B., Lehnig, A.C., Getchell, K.M., Lee, M.Y., Hirshman, M.F., and Goodyear, L.J.** (2017). Maternal Exercise Improves Glucose Tolerance in Female Offspring. *Diabetes* 66, 2124–2136.
- Veena, S.R., Geetha, S., Leary, S.D., Saperia, J., Fisher, D.J., Kumaran, K., Coakley, P., Stein, C.E., and Fall, C.H.** (2007). Relationships of maternal and paternal birthweights to features of the metabolic syndrome in adult offspring: an inter-generational study in South India. *Diabetologia* 50, 43–54.
- Vega, C.C., Reyes-Castro, L.A., Bautista, C.J., Larrea, F., Nathanielsz, P.W., and Zambrano, E.** (2015). Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *Int J Obes (Lond)* 39, 712–719.
- Watkins, A.J., and Sinclair, K.D.** (2014). Paternal low protein diet affects adult offspring cardiovascular and metabolic function in mice. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 306, H1444–1452.
- Whitaker, R.C., Wright, J.A., Pepe, M.S., Seidel, K.D., and Dietz, W.H.** (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 337, 869–873.
- Woo, M., Isganaitis, E., Cerletti, M., Fitzpatrick, C., Wagers, A.J., Jimenez-Chillaron, J., and Patti, M.E.** (2011). Early life nutrition modulates muscle stem cell number: implications for muscle mass and repair. *Stem Cells Dev* 20, 1763–1769.
- Zambrano, E., Martinez-Samayoa, P.M., Bautista, C.J., Deas, M., Guillen, L., Rodriguez-Gonzalez, G.L., Guzman, C., Larrea, F., and Nathanielsz, P.W.** (2005). Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol* 566, 225–236.