

# Związek między sezonem urodzenia a zdrowiem i długością życia u osób dorosłych – perspektywa epidemiologiczna

## Association between season of birth, health, and lifespan in adults – an epidemiological perspective

PIOTR CHMIELEWSKI

Zakład Anatomii Prawidłowej, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Coraz więcej danych wskazuje, że zdrowie i długowieczność w okresie dorosłości i podczas starzenia się zależą od sezonowo zmiennych czynników prenatalnych oraz czynników z wczesnych etapów rozwoju postnatalnego. Ustalono, że kontrastujące ekspozycje we wczesnych etapach ontogenezy są przewidywalne na podstawie sezonowych zmian klimatu i środowiska, w tym zmian pokarmu. W niniejszym artykule przeglądowym, dyskutowane są niektóre wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na świecie w świetle teoretycznych ram czy paradygmatu znanego jako teoria sezonowego programowania długowieczności. W artykule tym położono nacisk na możliwe mechanizmy sezonowego programowania zdrowia i długości życia. Omówiono w skrócie także kilka współczesnych hipotez dotyczących przyczyn efektu sezonowego. Te różne modele efektu miesiąca urodzenia pod względem długowieczności zostały scharakteryzowane i podsumowane na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego zwłaszcza badań epidemiologicznych. Występująca rzekomo tendencja osób starszych do umierania wkrótce po urodzinach, znana jako 'efekt urodzin', która także była proponowana przez niektórych autorów jako jedno z prawdopodobnych wyjaśnień obserwowanych różnic pod względem długości życia oraz efektów sezonu urodzenia oddziałujących na parametry historii życia została pominięta, gdyż nowe dane sugerują, że hipoteza ta jest błędna.

**Słowa kluczowe:** długość życia, miesiąc urodzenia, programowanie metaboliczne, sezon urodzenia, zdrowie

Evidence is accumulating that human health and longevity in adulthood and during aging can be affected by prenatal or early postnatal seasonal factors. It has been established that contrasting exposures in early ontogeny can be predicted from seasonal climatic and environmental changes, including nutritional changes. This review discusses some findings from epidemiological studies carried out worldwide in the light of the theoretical framework known as the theory of seasonal programming of longevity. This paper puts an emphasis on possible mechanisms of seasonal programming of health and lifespan. Several modern hypotheses on the causes of the seasonal effect are briefly discussed. These different models of the causes of the month of birth effect with respect to human longevity are characterized and summarized on the basis of an up-to-date literature review. The alleged tendency of elderly people to die shortly after their birthday, known as the 'birthday effect', which has been also proposed by some authors as one of the plausible explanations of the observed differences in lifespan and the effects of season of birth on life history parameters was omitted because new data suggest that this hypothesis is spurious.

**Key words:** lifespan, month of birth, metabolic programming, season of birth, health

© Hygeia Public Health 2017, 52(4): 326-334

www.h-ph.pl

Nadesłano: 02.07.2017

Zakwalifikowano do druku: 15.09.2017

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

dr Piotr Chmielewski

Zakład Anatomii Prawidłowej, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Chałubińskiego 6a, 50-368 Wrocław

tel. 717 84 13 45, e-mail: piotr.chmielewski@umed.wroc.pl

## Wprowadzenie

W wyniku poprawy warunków życia, rozwoju medycyny, higieny i techniki, m.in.: lepsze żywienie młodszych pokoleń, odkrycie antybiotyków, wynalezienie szczepionek, opracowanie nowych leków, przeprowadzanie coraz bardziej udanych zabiegów czy operacji ratujących życie, przestrzeganie zasad

higieny, profilaktyka prozdrowotna wielu chorób itp., w krajach rozwiniętych średnia długość życia systematycznie wzrasta i współcześnie ludzie są zdrowsi niż dawniej, a młodsze pokolenia mają coraz większe szanse na długowieczność (*longevity*) [1, 2]. Osiągnięcia te były możliwe przede wszystkim dzięki ograniczeniu lub wyeliminowaniu chorób wieku dzie-

cięcego i średniego, co było możliwe zwłaszcza dzięki zastosowaniu szczepionek i antybiotyków. To one umożliwiły ten ogromny postęp i niezwykły sukces w obszarze wydłużania okresu zdrowia (*healthspan*) i życia (*lifespan*). Ponadto na całym świecie, a zwłaszcza w krajach rozwiniętych i rozwijających się, od kilku dekad obserwuje się istotne zmniejszenie odsetka osób niedożywionych, aczkolwiek wciąż jedna osoba na dziewięć nie ma zapewnionego bezpieczeństwa żywnościowego i żywieniowego w populacji światowej, a aż 98% osób niedożywionych to mieszkańcy Afryki Subsaharyjskiej i Azji Południowej [3].

Doprowadziło to do sytuacji, w której w krajach rozwiniętych i rozwijających się o wiele większym problemem stały się choroby związane ze starzeniem się, w tym choroby wieku podeszłego, takie jak nowotwory, choroby układu krążenia, cukrzyca, czy choroby neurodegeneracyjne, jak choroba Alzheimera. Choć wielu autorów wyraża opinię, że nowoczesne strategie ukierunkowane na spowolnienie starzenia się i wydłużanie ludzkiego życia mogą być również niekorzystne, ponieważ doprowadzą ostatecznie do tego, że więcej osób będzie żyło z jedną lub najczęściej kilkoma chorobami przewlekłymi, tzw. wielochorobowość (*comorbidity, multimorbidity*), a więc zwiększy się w populacji odsetek osób starszych przewlekle chorych i wymagających stałej opieki, to najnowsze dane z zakresu genetyki starzenia się i biogerontologii pokazują, że spowolnienie starzenia się jednocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób wieku podeszłego, przez co obawy te są nie do końca uzasadnione [4, 5]. W tych warunkach poszukiwanie nowych i wiarygodnych predyktorów zdrowia i długości życia stało się niezwykle ważnym aspektem współczesnych badań epidemiologicznych, medycznych i biogerontologicznych [6-10].

Od dawna wiadomo, że układy biologiczne wykazują równowagę dynamiczną, której przykładem na poziomie organizmu jest zdolność do utrzymania tzw. homeodynamiki (co dawniej nazywano homeostazą, a obecnie termin ten uważa się za błędny, gdyż nie ma w organizmie niczego, co byłoby statyczne), przy czym zdolność ta zmienia się w trakcie ontogenezy i przystosowywania się organizmu do środowiska życia, co określa się mianem homeorezy. W trakcie starzenia się zachodzi natomiast stopniowa utrata zdolności adaptacyjnych organizmu do środowiska życia, przez co dochodzi do postępujących w czasie zaburzeń homeodynamiki i pogorszenia odpowiedzi organizmu na stres środowiskowy, co jest określane terminem homeostenozą. Ponadto, organizmy żywe podlegają sezonowości, którą można zdefiniować jako regularne, powtarzające się fluktuacje wartości różnych cech biologicznych, występujące w określonej jednostce czasu, przy czym cykle tego typu mogą być roczne, miesięczne, a nawet dobowe. Sezonowość od-

grywa istotną rolę w biologii człowieka i dotyczy wielu cech morfologicznych, fizjologicznych oraz behawioralnych, a jej aspekty i przejawy nie ograniczają się do rozwoju ontogenetycznego, lecz mogą mieć również swój wymiar ewolucyjny, gdyż np. zmiany aktywności lub parametrów wielu ważnych układów narządów mogą się przekładać na zmiany zdolności organizmu do przeżycia i wydania na świat potomstwa, a tym samym na dostosowanie ewolucyjne (*fitness*) [7, 10].

Już w latach 30. XX w., amerykański przyrodnik i geograf, Ellsworth Huntington, wykazał istnienie korelacji pomiędzy sezonem urodzenia a długością życia osób dorosłych. Na podstawie skrupulatnej analizy ok. 39 tys. wpisów dotyczących dat urodzenia i zgonu w rodzinach pochodzących z różnych rejonów USA zauważył on, że osoby urodzone w lutym czy marcu żyły istotnie dłużej od urodzonych w lipcu lub sierpniu. To niezwykle i zaskakujące odkrycie było inspiracją dla wielu innych badaczy i obecnie sezonowość różnych cech biologicznych, w tym morfologicznych, fizjologicznych oraz behawioralnych (zwłaszcza w aspekcie skłonności do zaburzeń typu depresji, autyzmu, schizofrenii itp.) jest przedmiotem intensywnych badań naukowych, również w zakresie epidemiologii, biogerontologii i fizjologii starzenia się [7-14].

W latach 80. XX w., japońscy badacze, Miura i Shimura, po zbadaniu grupy absolwentów Uniwersytetu Medycznego w Tokio oraz pacjentów szpitala psychiatrycznego, doszli do podobnych wniosków. Stwierdzili oni mianowicie, że osoby urodzone w okresie od maja do lipca charakteryzowały się krótszym trwaniem życia w porównaniu do rówieśników urodzonych w innych miesiącach wyznaczonego do analizy roku [10].

W latach 90. XX w. na podstawie badań wiejskich dzieci z Gambii wykazano, że mniejszą umieralnością charakteryzują się osoby urodzone w porze mokrej, a większą urodzone w porze suchej [11]. Poszukując nowych i silnych predyktorów długowieczności, na podstawie analizy ponad 4900 archiwalnych wpisów dotyczących długości życia w europejskich rodzinach arystokratycznych, rosyjscy biogerontolodzy Leonid Gavrilov i Natalia Gavrilova stwierdzili, że sezon urodzenia był silnym i wiarygodnym predyktorem długości życia osób dorosłych [15], a efekt miesiąca urodzenia nie był wynikiem artefaktu, jak początkowo zakładano. Badacze ci kontrolowali wpływy takich czynników, jak: rok urodzenia, długość życia obojga rodziców, wiek matki i ojca w momencie narodzin badanej osoby, kolejność urodzenia, narodowość, przyczyna zgonu, czy utrata jednego lub obojga rodziców przed 20. r.ż. Okazało się, że kobiety urodzone w maju lub grudniu żyły ok. 3 lat dłużej w porównaniu do rówieśniczek urodzonych w sierpniu (analiza regresji wielorakiej,  $p < 0,001$ ).

Do tej pory na całym świecie przeprowadzono bardzo liczne badania epidemiologiczne dotyczące efektu sezonu urodzenia, zwłaszcza w aspekcie ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych oraz ogólnej kondycji biologicznej i stanu zdrowia u osób dorosłych i w podeszłym wieku. Na podstawie dotychczasowych badań efektu miesiąca urodzenia (*the month of birth effect*) lub efektu sezonu urodzenia (*the season of birth effect*) udało się już ustalić, że do cech podlegających tego typu wpływom można zaliczyć długość życia [10, 15-25], zapadalność na choroby przewlekłe w okresie dorosłości [26], rozmiary ciała [10, 12, 27, 28], zdolności reprodukcyjne [29], okres wystąpienia pierwszej miesiączki [30], wydolność psychofizyczną i temperament [13, 31], umieralność [11, 21], a także zachorowalność na pewne choroby, takie jak m.in.: autyzm [32], schizofrenia [33], depresja [34], choroba Alzheimera [35, 36] oraz na niektóre nowotwory, w tym na raka piersi [37]. W przypadku nowotworów, które są ściśle związane z trybem życia (przykładem może być rak płuc) nie wykazano tego typu zależności [38].

Co ciekawe, nowsze analizy niekiedy nie potwierdzają niektórych z powyżej opisanych związków, np. w odniesieniu do ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera u osób starszych [39] czy związków między miesiącem urodzenia a wysokością ciała u osób dorosłych [40-42], przy czym może to wynikać z różnych przyczyn. Na przykład, choć w badaniach [39] nie potwierdzono wprawdzie, że miesiąc urodzenia różnicuje istotnie ryzyko zachorowania na chorobę Alzheimera, to jednak mogło to wynikać z ograniczeń metodologicznych i nieuchwycenia tych czynników z wczesnych etapów ontogenezy, które różnicują to ryzyko, jako że sam miesiąc i sezon urodzenia nie były w tym przypadku wystarczająco dobrymi wskaźnikami, tak więc w żadnym wypadku analiza ta nie unieważnia teorii wczesnego pochodzenia chorób u dorosłych w odniesieniu do tego typu choroby neurodegeneracyjnej, jaką jest choroba Alzheimera. Odnosnie do pracy [40], to analizowano w niej wyłącznie dane pochodzące od bardzo wyselekcjonowanej pod względem wysokości ciała grupy zawodowej (tj. aktorzy), gdyż średnia wysokość ciała w tym przypadku jest istotnie większa od średniej dla danej populacji (w dodatku wykorzystywano jedynie informację o wysokości ciała danego aktora umieszczoną w komercyjnej bazie internetowej, a więc wartość tej cechy nie była nigdy weryfikowana poprzez rzeczywisty pomiar), co mogło bardzo łatwo zaburzyć obraz analizowanych związków, przy czym także różnice międzypopulacyjne mogły wpłynąć na ostateczne rozmycie się tego efektu. Z kolei inne badania [41] nie wykazały związków pomiędzy miesiącem urodzenia a wysokością ciała u pochodzących z Europy kobiet ani tych żyjących w populacji

polskiej, ani australijskiej, prawdopodobnie z powodu ograniczenia analizy do płci mniej ekosensytywnej, jako że zwykle efekty te są znacznie silniej wyrażone u mężczyzn, co wiadomo od dawna, lub osłabienia czy wygaszenia tego efektu, ponieważ wiadomo też, że na obu półkulach efekt ten jest przesunięty o mniej więcej pół roku, a im wyższy status społeczno-ekonomiczny w danej grupie i im lepsze warunki wzrostu i rozwoju dziecka (warto zauważyć, że w przypadku grupy australijskiej nie zaobserwowano nawet trendów sekularnych wysokości ciała w analizowanym okresie obejmującym kilkadziesiąt lat, co samo w sobie jest już szczególną i wyjątkową cechą analizowanej próby badawczej), tym słabszy jest omawiany efekt, a więc w kolejnych kohortach urodzeniowych jest on najczęściej coraz mniejszy. Na rolę lepszych warunków wzrostu i rozwoju w porównaniu do wcześniejszych kohort urodzeniowych oraz związane z tym osłabienie efektu może wskazywać też niewystępowanie różnic w badaniach [42], aczkolwiek warto nadmienić, że u mężczyzn (płeć bardziej wrażliwa na czynniki ekologiczne) utrzymał się efekt pewnych różnic w zależności od pory ich urodzenia, tj. pora mokra i sucha.

Mimo że związki sezonu urodzenia z ryzykiem wystąpienia i szybkością rozwoju czy rokowaniem takich poważnych chorób jak depresja, schizofrenia czy choroba Alzheimera są od dawna badane, dobrze potwierdzone i niezmiernie ważne z epidemiologicznego i klinicznego punktu widzenia, to jednak związek między sezonem urodzenia a długością życia zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ miesiąc/sezon urodzenia jest obecnie wykorzystywany w epidemiologii i gerontologii klinicznej jako wskaźnik warunków we wczesnych etapach ontogenezy, które mogą mieć odległe skutki zdrowotne, a tym samym może stanowić potencjalnie ważny predyktor długowieczności. Efekt miesiąca urodzenia w odniesieniu do długości życia niesie bowiem w sobie sumaryczny wpływ, jaki sezonowe zmiany innych cech biologicznych mają na całkowitą zdolność organizmu do przeżycia. Poza tym znając charakter efektu miesiąca urodzenia dla danego obszaru geograficznego można testować niektóre hipotezy dotyczące jego przyczyn i mechanizmów proksymalnych, a nawet można próbować przewidywać, w których miesiącach roku najkorzystniej jest zachodzić w ciążę z punktu widzenia zdrowia i długości życia potomstwa. Przez to badania epidemiologiczne tych związków mają znaczenie praktyczne i swój wymiar nie tylko biologiczny i medyczny, ale także społeczny [25].

### Dyskutowane w piśmiennictwie przyczyny efektu sezonu urodzenia

Obecnie istnieje co najmniej kilka hipotez i modeli dotyczących przyczyn efektu miesiąca czy sezonu



urodzenia w odniesieniu do zdrowia i długości życia u osób dorosłych, jednak najczęściej wymienia się cztery koncepcje zaproponowane przez Gabriele Doblhammer i Jamesa W. Vaupela [16], które w świetle najnowszych badań pozostają aktualne [10, 25].

Hipoteza artefaktu, opiera się na założeniu, że występują pewne naturalne związki pomiędzy ryzykiem zgonu a wiekiem biologicznym osób zmarłych. Oznacza to, że osoba urodzona np. w kwietniu jest starsza niż urodzona np. w grudniu, gdy działa sezonowy czynnik dodatkowo zwiększający ryzyko zgonu u osób starszych (głównie mrozy i upały, choć także zanieczyszczenia środowiska, smog lub szczyt zachorowań na grype i inne choroby infekcyjne), tak więc zgodnie z tą hipotezą częściej umierają osoby starsze biologicznie, przy czym zależność ta niekoniecznie musi być liniowa, gdyż wiek chronologiczny nie odpowiada wiekowi biologicznemu. Oznacza to, że w omawianych w tym artykule badaniach epidemiologicznych i demograficznych uwidaczniają się związki, które nie świadczą o tym, że nastąpiło zaprogramowanie metabolizmu i miało to dalekosiężne skutki w aspekcie zdrowia i długości życia u osób dorosłych, ale był to artefakt, który udałooby się wyeliminować, gdyby wziąć pod uwagę wiek biologiczny osób zmarłych oraz czynniki, które zadziałały losowo i zwiększyły ryzyko ich zgonu, dokonując np. standaryzacji [16].

Hipoteza nieobserwowalnych czynników społecznych dotyczy sytuacji, w której kobiety mające niższy status społeczno-ekonomiczny częściej zachodzą w ciążę w pewnych miesiącach roku. Niektóre badania prowadzone w USA wykazywały bowiem, że kobiety pochodzące z ubogich rodzin częściej zachodzą w ciążę wiosną. Wynika z tego, że pewną znaczną część dzieci urodzonych zimą stanowią te, na które oddziaływał zespół niekorzystnych czynników (przede wszystkim kondycja biologiczna matki, stan jej odżywienia, dieta, poziom stresu, używki, warunki życia w rodzinie) [16].

Hipoteza sezonowego zaprogramowania, zwana też hipotezą upośledzenia wewnątrzmacicznego (*debilitation in utero hypothesis*), w której zakłada się, że ilość i jakość składników odżywczych oraz związków biologicznie czynnych (witamin, hormonów), dostępnych dla płodu i noworodka, decyduje o dostosowawczym zaprogramowaniu metabolizmu dziecka na późniejsze życie. Jest to pogląd wywodzący się bezpośrednio od tzw. teorii wczesnego pochodzenia chorób (*fetal and infant origin of adult disease*), zaproponowanej przez wybitnego brytyjskiego epidemiologa Davida Barkera. W szczególności, hipoteza ta dotyczy sytuacji, w której w danym okresie krytycznym występuje zależny od pory roku niedobór pewnych substancji biologicznie czynnych, co może negatywnie wpływać na zdrowie oraz długość życia. Miesiąc urodzenia jest

jedynie wskaźnikiem sezonowo zmiennych warunków środowiskowych, oddziałujących podczas wczesnych etapów ontogenezy [16].

Hipoteza wczesnej selekcji tłumaczy natomiast obserwowane w życiu dorosłym różnice pod względem zdrowia i długości życia pomiędzy osobami urodzonymi w różnych miesiącach czy porach roku skutkami selekcji naturalnej we wczesnych etapach ontogenezy progresywnej, tak więc odnosi się do konsekwencji zmian w puli genetycznej, co potencjalnie może mieć znaczenie w kształtowaniu się różnic fenotypowych oraz podatności na określone choroby w życiu dorosłym oraz w wieku podeszłym [16].

### Przegląd wyników badań epidemiologicznych

Do chwili obecnej, w wielu populacjach na świecie stwierdzono występowanie efektu sezonu urodzenia w odniesieniu do zdrowia [20, 26] i długości życia [10, 15-18, 25], lecz wiadomo, że występują pewne istotne różnice międzypopulacyjne pod względem zarówno siły, jak i charakteru tego niezwykle interesującego i złożonego zjawiska. Mianowicie, efekt ten jest zwykle nieco bardziej wyraźny u płci męskiej, ponieważ jest ona bardziej wrażliwa, czyli ekosensytywna, na oddziaływanie czynników środowiskowych w trakcie całego rozwoju ontogenetycznego. Z biologicznego i ewolucyjnego punktu widzenia mężczyźni są więc ewidentnie 'słabą płcią', gdyż ryzyko zgonu (umieralność) w całej ontogenezie jest u nich większe niż u kobiet. Ponadto proces starzenia u mężczyzn może zachodzić nieco szybciej, co w efekcie sprawia, że średnia długość życia jest u mężczyzn ok. 5-8 lat krótsza niż u kobiet, aczkolwiek istnieją istotne różnice międzypopulacyjne i są takie kraje, w których różnice są niewielkie (np. 4-5 lat w Wielkiej Brytanii i Japonii) oraz takie, w których różnice te są niemal 2-krotnie większe (np. 7-8 lat w Finlandii, Francji i w Polsce). Ponadto, w kolejnych pokoleniach siła efektu sezonu urodzenia jest ogólnie coraz słabsza, co zwykle tłumaczy się tym, że zdrowszy w porównaniu do wcześniejszych pokoleń tryb i styl życia, a zwłaszcza sposób odżywiania się kobiet w ciąży oraz dbanie o zdrowie w wielu krajach wysoko rozwiniętych, zrekompensowały sezonowe wahania w podaży różnych substancji biologicznie czynnych, które w pewnej mierze mogły odpowiadać za występowanie obserwowanych różnic. Wiadomo np., że im wyższy status społeczno-ekonomiczny i poziom wykształcenia matek, tym słabszy efekt miesiąca urodzenia [18, 43].

W celu ustalenia przyczyn omawianego efektu, porównano jego charakter i siłę w wybranych populacjach, zwracając szczególną uwagę na miejsce urodzenia i zgonu badanych oraz typowy obraz badanej zależności występujący w krajach na obu półkulach [16]. Mianowicie, w dwóch krajach na półkuli północ-

nej – Austrii i Danii – osoby urodzone w miesiącach jesienno-zimowych (od października do grudnia) żyły istotnie dłużej od urodzonych wiosną (od kwietnia do czerwca). Dane dotyczące Australii ujawniły, że efekt ten jest tam o pół roku przesunięty w stosunku do krajów na półkuli północnej, przy czym Brytyjczycy, którzy wyemigrowali do Australii i tam zmarli, wykazują obraz efektu typowy dla półkuli północnej (miejsca narodzin), a nie dla półkuli południowej (miejsca zgonu). Obserwacji tej dokonano na podstawie losowej próby liczącej ponad milion osób, na którą nie oddziaływały żadne znane czynniki selekcji [16], tak więc wyniki tych dużych badań epidemiologicznych wydają się przekonujące.

Vaiserman i współautorzy badali związki pomiędzy długowiecznością a sezonem urodzenia na podstawie próby obejmującej 101 634 osoby zmarłych w Kijowie na Ukrainie w latach 1990-2000 [17]. Okazało się, że charakter zależności był bardzo podobny u obu płci, a najkrócej żyły osoby urodzone w przedziale kwiecień-lipiec, najdłużej zaś urodzone na początku i na końcu roku. Maksymalna różnica wynikająca z efektu miesiąca urodzenia wynosiła 2,6 roku (31 miesięcy) u mężczyzn i 2,3 roku (28 miesięcy) u kobiet. Uwzględniając całkowitą umieralność, uzyskaną poprzez dodanie zgonów ze znanych, głównych przyczyn w badanej populacji wykazano, iż najdłużej żyły osoby urodzone w czwartym kwartale roku.

Badania przeprowadzone w populacji niemieckiej, dotyczące 188 515 osób zmarłych w 1984 r. oraz 188 850 osób zmarłych w 1999 r., ujawniły, że najniższą oczekiwaną dalszą długością trwania życia charakteryzują się osoby urodzone w przedziale od maja do lipca, natomiast najwyższą osoby urodzone między październikiem a grudniem [18]. Amplitudy tego efektu były istotnie większe u mężczyzn niż u kobiet. Porównując uzyskane wyniki z danymi dotyczącymi Ukrainy i USA, Lerchl zauważył, że ujawnia się ujemna korelacja pomiędzy średnią długością życia badanych (*mean lifespan* – MLS) a amplitudą ze względu na efekt miesiąca urodzenia. Porównania pod tym względem przeprowadzone oddzielnie dla obu płci wykazały, że istotna statystycznie korelacja występuje u mężczyzn ( $r=-0,986$ ;  $p=0,014$ ), aczkolwiek nie u kobiet ( $r=-0,675$ ;  $p=0,325$ ). Okazuje się zatem, że im trudniejsze są warunki życia w danej populacji, czego przybliżonym wskaźnikiem czy odzwierciedleniem jest wielkość MLS, tym silniejszy jest efekt miesiąca urodzenia. Poza tym, im większa MLS, tym mniejsze są różnice międzypłciowe pod względem amplitudy omawianego efektu. Największe różnice występują na Ukrainie (niska wartość MLS i status społeczno-ekonomiczny), a najmniejsze w USA i Niemczech (wysoka wartość MLS i status społeczno-ekonomiczny).

## Związki z funkcjonowaniem układu odpornościowego

Według jednej z najbardziej uznanych teorii starzenia się, tj. teorii oksydacyjno-zapalnej (*oxidation-inflammation theory of aging*), losowe uszkodzenia molekularne spowodowane przez stres oksydacyjny wywołany przez reaktywne formy tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) i inne rodzaje wolnych rodników, efektofile oraz różne procesy i wydarzenia stochastyczne wraz z postępującym ogólnoustrojowym stanem zapalnym (*inflammation*) [2, 8] są jednymi z najważniejszych proksymalnych przyczyn starzenia się i mogą być uznane za cechę rozpoznawczą procesu starzenia się (*senescence*), podobnie jak postępująca z wiekiem homeostenozą i zachwianie zdolności do utrzymywania homeodynamiki ustrojowej, czemu towarzyszy zaburzona odpowiedź starzejącego się organizmu na stres środowiskowy. Zgodnie z tym poglądem, jeśli istnieją jakieś czynniki sezonowe, które byłyby w stanie wpływać na proces starzenia się i długość życia wiele lat później w ontogenezie po ich oddziaływaniu na organizm płodu lub dziecka, to należałoby się spodziewać, że te czynniki będą też różnicowały osoby urodzone w różnych porach lub miesiącach roku pod względem funkcjonowania jednego z najważniejszych układów w aspekcie utrzymywania homeodynamiki ustrojowej, tj. układu odpornościowego.

Okazuje się, że jest tak naprawdę. Niezwykle interesujące wyniki uzyskali badacze, którzy porównywali stan zdrowia i wydolność psychofizyczną w zależności od miesiąca urodzenia u 527 studentów, w tym 154 mężczyzn i 373 kobiet w wieku 17-20 lat [13]. Okazało się, że najlepsze wyniki pod względem stanu zdrowia i sprawności fizycznej mają osoby urodzone w miesiącach jesiennych. Co więcej wykazano, iż średnia zawartość przeciwciał IgA w ślinie wynosiła u tych osób  $82,1 \pm 21,2$   $\mu\text{g/ml}$ , co stanowiło wartość istotnie wyższą w porównaniu z osobami urodzonymi w miesiącach letnich ( $70,4 \pm 15,1$   $\mu\text{g/ml}$ ), zimowych ( $68,3 \pm 8,7$   $\mu\text{g/ml}$ ), a także wiosennych ( $56,9 \pm 7,9$   $\mu\text{g/ml}$ ), przy czym ci ostatni mieli najniższe wartości tej immunoglobuliny w ślinie. Podobny obraz zależności między miesiącem urodzenia a statusem zdrowotnym został opisany w przypadku badań osób starszych zmarłych z powodu gwałtownego ( $\leq 24\text{h}$ ) czy nagłego ( $\leq 1\text{h}$ ) incydentu sercowo-naczyniowego. Mianowicie okazało się, że osoby urodzone w styczniu oraz w okresie od marca do maja, mają największe ryzyko zgonu z tej przyczyny, podczas gdy osoby urodzone w listopadzie, grudniu czy październiku mają najniższe ryzyko [21].

Powyższe ustalenia w zaskakujący sposób korespondują z opisanymi wcześniej wynikami badań epidemiologicznych i gerontologicznych dotyczących



związków miesiąca czy sezonu urodzenia ze zdrowiem [26] i długością życia [10, 16-18, 25], aczkolwiek przyczyny tego typu zjawisk i współzależności nie zostały w pełni wyjaśnione i wymagają dalszych badań.

Wydaje się wysoce prawdopodobne, że czynniki genetyczne i epigenetyczne, które są podatne na zmiany w wyniku oddziaływania różnych czynników środowiskowych czy żywieniowych (np. sezonowe zmiany temperatury, nasłonecznienia i możliwości biosyntezy wit. D<sub>3</sub> w skórze, a szczególnie sezonowe zmiany jakości i składu pokarmu) u ciężarnych matek oraz ich dzieci, co ma miejsce zwłaszcza w tzw. krytycznych okresach rozwoju ontogenetycznego, przekładają się jednocześnie na zmiany plastyczności rozwojowej, czyli zakresu zmienności, w obrębie której genotyp danego osobnika może być modyfikowany poprzez różnorodne czynniki środowiskowe. Tym samym wpływają one na epigenezę. W tym nie do końca jeszcze poznanym procesie następuje złożone 'dostrajanie się' funkcjonowania genów oraz interakcje genotypu ze środowiskiem. Jedną z niezwykle istotnych właściwości tego procesu jest zróżnicowanie w czasie rozpoczęcia, długości występowania oraz zakończenia funkcjonowania różnych zespołów genów osobnika. Tak więc genetycznie 'zeterminowane' zakresy możliwości realizacji torów rozwoju ontogenetycznego, które realizowane są obrębie danego kanału rozwojowego, nie mogą być wszystkie zrealizowane w przebiegu ontogenezy, gdyż organizm poprzez oddziaływanie czynników środowiskowych oraz interakcje genów ze środowiskiem jest w pewnym sensie skazany na jeden, określony wariant, czyli tor rozwoju. Modyfikacje różnych czynników genetycznych i epigenetycznych oraz konkretnie tych, które są zaangażowane w plastyczność rozwojową w odpowiedzi na zmiany środowiskowe i żywieniowe mogą do pewnego stopnia wytłumaczyć, dlaczego osoby urodzone w różnych miesiącach roku mogą wykazywać istotne różnice pod względem produkcji przeciwciał, co wiąże się z funkcjonowaniem układu immunologicznego oraz dlaczego te wyniki korespondują z badaniami epidemiologicznymi odnoszącymi się do różnic pod względem długości życia.

### **Programowanie zdrowia i długości życia – wybrane mechanizmy molekularne**

Rozważając potencjalne przyczyny zaobserwowanego efektu sezonu urodzenia, badacze podkreślają jednak, że ogólny obraz i charakter tego zjawiska oraz czynniki modyfikujące jego siłę wskazują raczej na decydujące znaczenie wczesnego programowania w ontogenezie, kiedy w krytycznych okresach rozwoju ontogenetycznego możliwe są trwałe, nieodwracalne i dalekosiężne zmiany dotyczące struktury i funkcji, zwłaszcza tzw. zaprogramowania metabolizmu rozwijającego się dziecka [10, 16, 20-26].

Zachodzą one pod wpływem różnych czynników środowiskowych (np.: klimatyczno-ekologicznych, takich jak promieniowanie, nasłonecznienie, pokarm i jego wartość odżywcza, a nawet temperatura otoczenia w chwili narodzin dziecka), a także związanych ze środowiskiem wewnątrzmacicznym (poziom hormonów u matki, podaż witamin we krwi czy ilość przeciwciał), a zatem znaczenie ukrytych czynników społecznych, selekcji okołourodzeniowej oraz interakcji między wiekiem a sezonowością zgonów jest mniej prawdopodobne, choć nie jest wykluczone, że te zjawiska także wywierają w pewnej mierze wpływ na ten efekt, modyfikując jego lokalny obraz, przez co charakter efektu sezonu urodzenia jest różny w różnych populacjach. Co ciekawe, w populacjach żyjących blisko siebie pod względem geograficznym, efekt jest podobny, a ulega dużym zmianom wraz ze wzrostem odległości geograficznej, a zwłaszcza warunkami życia, środowiska oraz statusu społeczno-ekonomicznego w danej populacji. Na przykład, występowanie obrazu efektu typowego dla półkuli północnej, który różni się od obserwowanego na półkuli południowej wskazuje na udział czynników globalnych, takich jak nasłonecznienie, a w konsekwencji zróżnicowany poziom biosyntezy wit. D<sub>3</sub> w skórze matki. Różnice pod względem charakteru efektu stwierdzone u mieszkańców Australii i osób, które urodziły się w Wielkiej Brytanii, ale zmarły w Australii, wskazuje z kolei na piętno wczesnych etapów ontogenezy (okres ciąży i pierwsze lata po urodzeniu).

Obecnie znanych jest kilka okresów krytycznych w przebiegu rozwoju dziecka [43-50]. Na przykład, w pierwszym trymestrze ciąży dziecko jest najbardziej wrażliwe na czynniki teratogenne, ksenobiotyki, alkohol, papierosy, stres i niedożywienie u matki. Jest to szczególnie krytyczny okres embriogenezy, kiedy występuje duże ryzyko wystąpienia wad rozwojowych. Poza tym za okres krytyczny uważa się też moment narodzin oraz pierwsze lata życia. Jeśli założy się, że pierwszy trymestr ciąży to okres najbardziej krytyczny w rozwoju, to można zauważyć, że w przypadku osób urodzonych w grudniu przypadają one na miesiące o największym poziomie nasłonecznienia, kiedy poziom syntezy niezbędnej wit. D<sub>3</sub> w skórze matki był na wystarczającym poziomie, natomiast w przypadku osób urodzonych wiosną lub latem – na miesiące, kiedy tej witaminy brakowało. Znaczenie poziomu biosyntezy tej witaminy w skórze jako czynnika limitującego tłumaczyłoby obraz efektu miesiąca urodzenia oraz jego uniwersalny charakter w odniesieniu do całej półkuli, a także 'przesunięcie' efektu o połowę roku na półkuli południowej.

Mimo szczegółowych badań empirycznych oraz analiz wyników tych badań i przeglądu aktualnego piśmiennictwa, omawiany problem czynników i me-

chanizmów sprawczych programowania metabolicznego nie został ostatecznie rozstrzygnięty. Istnieją przypuszczenia, że trwałe zmiany metaboliczne, które zostały ukształtowane na początku ontogenezy i mają odległe skutki zdrowotne, a przez to również dotyczące długości życia, wynikają ze zmian genetycznych, które przekazywane są następnym pokoleniom na drodze dziedziczenia epigenetycznego. Jest to tzw. hipoteza Gana. Natomiast zgodnie z tzw. hipotezą Lucasa czynnik programujący metabolizm dziecka ma wpływ na dystrybucję komórek oraz organizację ich funkcjonowania, co może wiązać się z organizacją receptorów u płodu, która odbywa się w pierwszym trymestrze ciąży [14].

Wiadomo, że osoby, które podczas zimowej klęski głodu w Holandii (*Dutch Hunger Winter*) w latach 1944-1945 były w specyficznym okresie swojego rozwoju prenatalnego narażone na znaczne niedobory energetyczne, są w konsekwencji jako osoby dorosłe wielokrotnie bardziej podatne na liczne choroby przewlekłe (otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroby układu krążenia i inne). U tych osób oraz ich potomstwa stwierdzono znacznie obniżony poziom metylacji genu *IGF-2*, który należy do genów podlegających imprintingowi genomowemu. Udowodniono w ten sposób, że warunki środowiskowe towarzyszące wczesnym etapom rozwoju mogą spowodować zmiany epigenetyczne, które nie tylko utrzymują się u danej osoby przez całe jej życie, ale także są przekazywane następnym pokoleniom [44, 45], wpływając na zdrowie i długość życia przyszłych pokoleń, co potwierdza, że kluczową rolę w opisywanych efektach może odgrywać epigenetyka [46-48].

Warto przypomnieć, że obok dziedziczenia opartego na przekazywaniu informacji genetycznej zapisanej w sekwencji nukleotydów DNA, wykazano istnienie dziedziczenia epigenetycznego, które nie dotyczy zmian w sekwencji nukleotydów DNA czy sekwencji aminokwasów łańcucha polipeptydowego, ale jedynie pewnych modyfikacji i zmian ekspresji genów, które mogą być przekazywane na drodze mitozy komórkom potomnym, a także na drodze mejozy przyszłym pokoleniom. Opisano różne mechanizmy dziedziczenia epigenetycznego. Między innymi są to zmiany wzorca metylacji pewnych fragmentów DNA komórki, zmiany w obrębie białek histonowych (modyfikacje tzw. kodu histonowego) oraz oddziaływanie niekodującego RNA. Procesy te są związane ze zmianami przestrzennymi chromatyny oraz zmianami wzorca ekspresji genów [25, 46-48].

Na przykład metylacja cytozyny w DNA zmienia strukturę chromatyny, co prowadzi do zahamowania transkrypcji, przez co metylacja pełni ważną rolę w procesie inaktywacji wielu genów, natomiast procesy acetylacji i deacetylacji histonów, to bardzo

ważne mechanizmy regulacji ekspresji genów. Innym przykładem mogą być geny podlegające imprintingowi genomowemu oraz inaktywacja dodatkowego chromosomu X, który jest następnie widoczny w jądrze interfazowym jako tzw. ciało Barra (chromatyna płciowa). Inaktywacji ulega tylko nadliczbowy chromosom X i wydaje się obecnie, że jest to proces losowy, aczkolwiek u matek mężczyzn nieheteroseksualnych stwierdzono zaburzenia polegające na nielosowej inaktywacji chromosomu X, przez co ekspresji nie ulegały istotnie częściej geny pochodzące od konkretnego z rodziców matki danego mężczyzny i niektórzy autorzy sugerowali, że z punktu widzenia rozważań ewolucyjnych może być to jeden z argumentów wskazujących na nieprzypadkowość faktu, że osoby te są eliminowane przez dobór naturalny z puli rozmnażających się osobników. Tak więc pod względem chromosomu X organizm zdrowej kobiety jest mozaiką genetyczną, gdyż w warunkach prawidłowych mniej więcej połowa komórek organizmu ma inaktywowany chromosom od matki, a reszta od ojca. Jednak nawet wyłączony chromosom X zawiera takie geny (kiedyś sądzono, że jest to tylko bardzo mały procent), które muszą być istotne dla komórki, gdyż wcale nie miała ich część (ok. 17%) pozostaje aktywna i może nadal ulegać ekspresji [2], co jest możliwe jedynie u kobiet, ponieważ u zdrowych mężczyzn opisane zjawisko lionizacji w ogóle nie zachodzi. Co więcej, lionizacja przestaje być losowa w przypadku kobiet w podeszłym wieku, gdyż wówczas komórki decydują, który chromosom X – ten pochodzący od matki czy od ojca danej kobiety – należy inaktywować. Także w przypadku silnego stresu emocjonalnego lub stresów fizjologicznych (np. głód, wysiłek fizyczny) oddziałujących przez dłuższy czas oraz różnych chorób i zaburzeń genetycznych może dochodzić do preferencji inaktywacji chromosomu X matczynego lub ojcowskiego, co określa się mianem inaktywacji nielosowej (selektywnej). Zatem kobiety mają aktywne kopie genów na chromosomie X od obojga rodziców oraz ich komórki są w stanie dokonać selekcji 'lepszego' chromosomu X i 'lepszych' genów, których nie należy inaktywować, podczas gdy u mężczyzn żaden z opisanych mechanizmów nie występuje. Niektórzy badacze wiążą z tym faktem większą wrażliwość płci męskiej pod względem biologicznym i krótsze trwanie ich życia w porównaniu do kobiet [2, 25, 46, 51]. Jest więc możliwe, że epigenetyczne zmiany dotyczące kontroli ekspresji genów związanych z wykorzystaniem energii, jak np. gen kodujący leptynę, są zaangażowane w utrzymywanie pewnego rodzaju pamięci epigenetycznej dotyczącej warunków żywieniowych czy środowiskowych z wczesnych etapów rozwoju ontogenetycznego [25]. Poza tym znane są różne inne mechanizmy przekazywania właściwości matki organizmowi dziecka [46]. Przede wszystkim procesy metylacji DNA przebiegają inaczej



w plemnikach i komórkach jajowych, przez co dziecko otrzymuje aktywny allel albo od matki, albo od ojca, co jest dziedziczeniem niezgodnym z prawami Mendla. Organizm matki oddziałuje też na organizm zarodka czy płodu na kilka innych sposobów, w tym poprzez tzw. rezonans genetyczny, czyli oddziaływanie czynników genetycznych matki na ekspresję genów płodu. Niemalże znaczenie ma też konstytucja matki oraz poziom jej hormonów czy ogólnie jej metabolizm, który również został 'zaprogramowany' w czasie, gdy sama była płodem [46]. Bardzo duże znaczenie ma też tryb czy styl życia matki, jej sposób odżywiania się, dieta, używki (w szczególności palenie papierosów i picie alkoholu), leki oraz choroby, które kształtują właściwości fizjologiczne i biochemiczne ustroju. Podczas laktacji, kiedy matka żywi dziecko własnym mlekiem, przedłuża hormonalne i psychofizyczne wpływy swojego organizmu na niemowlę.

### Podsumowanie

Z przedstawionej analizy piśmiennictwa wynika, że związek pomiędzy sezonem urodzenia a zdrowiem i długością życia u osób dorosłych zasługuje na uwagę i potrzebne są w tym zakresie bardziej szczegółowe badania. Moment urodzenia i czynniki środowiskowe z nim związane mogą bowiem wskazywać na pewne inne czynniki lub modyfikacje zachodzące w organizmie, które mają odległe skutki zdrowotne, a zwłaszcza dotyczy to zmian środowiskowych i żywieniowych oddziałujących na organizm ciężarnej kobiety oraz rozwijającego się dziecka. Efekt sezonu urodzenia nie się w sobie sumaryczny wpływ, jaki sezonowe zmiany innych cech biologicznych ustroju mają na całkowitą zdolność do przeżycia. Na podstawie znajomości

tych współzależności można testować teorie i modele dotyczące przyczyn sezonowego zaprogramowania zdrowia i długości życia, co ma istotne znaczenie dla epidemiologii oraz biogerontologii, ale można również przewidywać, w których miesiącach roku najkorzystniej jest zachodzić w ciążę, co stanowi cenną informację m.in. dla przyszłych rodziców oraz dla badaczy zdrowia publicznego, co jest sprawą o dużym znaczeniu społecznym. Ponadto, optymalizacja środowiska i czynników żywieniowych, oddziałujących we wczesnych etapach ontogenezy progresywnej na rozwijający się organizm, może przyczynić się do wydłużenia okresu zdrowia i długości trwania życia u osób dorosłych, co ma istotne znaczenie medyczne i społeczne. Poznanie i zrozumienie przedstawionych w pracy związków oraz ich przyczyn i skutków ma zatem istotne implikacje biologiczne, medyczne oraz społeczne. Uzyskane przez badaczy wyniki jednoznacznie wskazują, że okres zdrowia i długość życia zależą od sezonowych czynników oddziałujących na rozwijający się organizm w okresie prenatalnym lub we wczesnych etapach ontogenezy postnatalnej. Wniosek ten jest zgodny z teorią sezonowego programowania długowieczności [25] dotyczącą 'ustawienia' czy 'zaprogramowania' metabolizmu, które zachodzi we wczesnych etapach ontogenezy i ma odległe w czasie skutki pod względem zdrowia i szans na osiągnięcie długowieczności.

*Źródło finansowania:* Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

*Konflikt interesów:* Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo / References

- Burger O, Baudisch A, Vaupel JW. Human mortality improvement in evolutionary context. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, 109(44): 18210-18214.
- Chmielewski P, Borysławski K, Strzelec B. Contemporary views on human aging and longevity. *Anthropol Rev* 2016, 79(2): 115-142.
- Kasprowicz D. Zjawisko wielokrotnego obciążenia niedożywieniem w krajach rozwijających się. *Probl Hig Epidemiol* 2016, 97(1): 6-13.
- Kirkwood TB. Gerontology: Healthy old age. *Nature* 2008, 455(7214): 739-740.
- Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature* 2010, 464(7288): 504-512.
- Gavrilov LA, Gavrilova NS. Predictors of exceptional longevity: effects of early-life and midlife conditions, and familial longevity. *N Am Actuar J* 2015, 19(3): 174-186.
- Chmielewski P. Wysokość ciała i miesiąc urodzenia a długość życia osób zmarłych w Polsce w latach 2004-2008. Maszynopis pracy doktorskiej. UJ, Kraków 2015.
- Chmielewski PP, Borysławski K, Chmielowiec K, et al. The association between total leukocyte count and longevity: Evidence from longitudinal and cross-sectional data. *Ann Anat* 2016, 204: 1-10.
- Chmielewski P. The relationship between adult stature and longevity: tall men are unlikely to outlive their short peers – evidence from a study of all adult deaths in Poland in the years 2004-2008. *Anthropol Rev* 2016, 79(4): 439-460.
- Chmielewski P, Borysławski K. Understanding the links between month of birth, body height, and longevity: why some studies reveal that shorter people live longer – further evidence of seasonal programming from the Polish population. *Anthropol Rev* 2016, 79(4): 375-395.
- Moore SE, Cole TJ, Poskitt EM, et al. Season of birth predicts mortality in rural Gambia. *Nature* 1997, 388(6641): 434.
- Weber GW, Prossinger H, Seidler H. Height depends on month of birth. *Nature* 1998, 391(6669): 754-755.
- Chichilenko MV, Barbarash NA. Effect of the season of birth on personality, health, and emotional stress in adolescents. *Hum Physiol* 2001, 27(4): 507-509.



14. Kościński K, Krenz-Niedbała M, Puch EA, Kozłowska-Rajewicz A. Wielkość ciała a sezon urodzenia. *Poznańskie ośmiolatki 2007*. UAM, Poznań 2009.
15. Gavrilov LA, Gavrilova NS. Season of birth and human longevity. *J Anti Aging Med* 1999, 2(4): 365-366.
16. Doblhammer G, Vaupel JW. Lifespan depends on month of birth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98(5): 2934-2939.
17. Vaiserman AM, Collinson AC, Koshel NM, et al. Seasonal programming of adult longevity in Ukraine. *Int J Biometeorol* 2002, 47(1): 49-52.
18. Lerchl A. Month of birth and life expectancy: role of gender and age in a comparative approach. *Naturwissenschaften* 2004, 91(9): 422-425.
19. Flouris AD, Spiropoulos Y, Sakellariou GJ, Koutedakis Y. Effect of seasonal programming on fetal development and longevity: links with environmental temperature. *Am J Hum Biol* 2009, 21(2): 214-216.
20. Almond D, Currie J. Killing me softly: the fetal origin hypothesis. *J Econ Perspect* 2011, 25(3): 153-172.
21. Stoupe E, Tamoshiunas A, Radishauskas R, et al. Birth month and longevity: birth month of victims of sudden (SCD,  $\leq 1h$ ) and rapid (RCD,  $\leq 24h$ ) cardiac deaths. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2013, 24(4): 235-239.
22. Ueda P, Edstedt Bonamy AK, Granath F, Cnattingius S. Month of birth and mortality in Sweden: a nation-wide population-based cohort study. *PLoS One* 2013, 8(2): e56425.
23. Zabuga OG, Akhaladze NG, Vaiserman AM. Nutritional programming: Theoretical concepts and experimental evidence. *Adv Gerontol* 2014, 4(1): 3-11.
24. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet* 2015, suppl 1: 1-14.
25. Chmielewski P. Teoria sezonowego programowania długowieczności. *Kosmos* 2016, 65(3): 323-337.
26. Quesada JA, Nolasco A. Relationship between patients' month of birth and the prevalence of chronic diseases. *Med Clin* 2017, 148(11): 489-494.
27. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, et al. Month of birth and height of Spanish middle-aged men. *Ann Hum Biol* 2001, 28(1): 15-20.
28. Kihlborn M, Johansson SE. Month of birth, socioeconomic background and development in Swedish men. *J Biosoc Sci* 2004, 36(5): 561-571.
29. Huber S, Fieder M, Wallner B, et al. Birth month influences reproductive performance in contemporary women. *Hum Reprod* 2004, 19(5): 1081-1082.
30. Kliś K, Jarzebak K, Borowska-Strugińska B, et al. Season of birth influences the timing of first menstruation. *Am J Hum Biol* 2016, 28(2): 226-232.
31. Chotai J, Forsgren T, Nilsson LG, Adolfsson R. Season of birth variations in the temperament and character inventory of personality in a general population. *Neuropsychobiology* 2001, 44(1): 19-26.
32. Barak Y, Ring A, Sulkes J, et al. Season of birth and autistic disorder in Israel. *Am J Psychiatry* 1995, 152(5): 798-800.
33. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997, 28(1): 1-38.
34. Park S-C, Sakong J-K, Koo BH, et al. Potential relationship between season of birth and clinical characteristics in major depressive disorder in Koreans: results from the CRESCEND Study. *Yonsei Med J* 2016, 57(3): 784-789.
35. Vézina H, Houde L, Charbonneau H, et al. Season of birth and Alzheimer's disease: a population-based study in Saguenay-Lac-St-Jean/Québec (IMAGE Project). *Psychol Med* 1996, 26(1): 143-149.
36. Doblhammer G, Fritze T. Month of birth and dementia late in life. *Köln Z Soziol* 2015, 67(suppl 1): 217-240.
37. Yuen J, Ekblom A, Trichopoulos D, et al. Season of birth and breast cancer risk in Sweden. *Br J Cancer* 1994, 70(3): 564-568.
38. Kapitány B, Döme P, Döme B, Rihmer Z. Associations between season of birth and the risk of lung cancer: epidemiological findings from Hungary. *Chronobiol Int* 2011, 28(7): 643-650.
39. Tolppanen AM, Ahonen R, Koponen M, et al. Month and season of birth as a risk factor for Alzheimer's disease: a nationwide nested case-control study. *J Prev Med Public Health* 2016, 49(2): 134-138.
40. Kramer RSS. No effect of birth month or season on height in a large international sample of adults. *Anthropol Rev* 2016, 79(2): 211-215.
41. Rosset I, Żądzińska E, Strapagiel D, et al. Association between body height and month of birth among women of European origin in northern and southern hemispheres. *Am J Hum Biol* 2017, 29(3): e22967.
42. Sohn K. The influence of birth season on height: Evidence from Indonesia. *Am J Phys Anthropol* 2015, 157(4): 659-665.
43. Doblhammer G. The late life legacy of very early life. *Demographic Research Monographs*. Springer, Berlin-Heidelberg 2004.
44. Vaiserman AM. Early-life nutritional programming of longevity. *J Dev Orig Health Dis* 2014, 5(5): 325-338.
45. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105(44): 17046-17049.
46. Wolański N. *Rozwój biologiczny człowieka. Podstawy auksologii, gerontologii i promocji zdrowia*. PWN, Warszawa 2012.
47. van Vliet J, Oates NA, Whitelaw E. Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases. *Cell Mol Life Sci* 2007, 64(12): 1531-1538.
48. Moosavi A, Ardekani AM. Role of epigenetics in biology and human diseases. *Iran Biomed J* 2016, 20(5): 246-258.
49. Kościej A, Skotnicka-Graca U, Ozga I. Rola wybranych czynników żywieniowych w kształtowaniu odporności dzieci. *Probl Hig Epidemiol* 2017, 98(2): 110-117.
50. Bartel H. *Embriologia*. PZWL, Warszawa 2012.
51. Chmielewski P, Borysławski K. Proksymalne przyczyny starzenia się człowieka: przypadkowe uszkodzenia molekularne czy hiperfunkcja programów rozwojowych? *Kosmos* 2016, 65(3): 339-349.