



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ»

Σταυρούλα Παραστατίδου

ΑΘΗΝΑ 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος (επιβλέπων)

Καθηγητής Βιοστατιστικής- Επιδημιολογίας της Διατροφής

Λάμπρος Σ. Συντώσης

Καθηγητής Διατροφής – Διαιτολογίας

Ευάγγελος Πολυχρονόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής Προληπτικής Ιατρικής, Διαιτολογίας - Διατροφής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή επιτροπή μου, και ιδιαιτέρως τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Δρ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο, για την υποδειγματική καθοδήγηση και την πολύτιμη αρωγή του σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Πολλές ευχαριστίες οφείλω επίσης στον υποψήφιο διδάκτορα Σταμάτη Μουρτάκο για τη συνεχή βοήθεια και υποστήριξή του στη συλλογή και οργάνωση των δεδομένων καθώς και στη συμφοιτήριά μου Χρυσούλα Αλέξη για τη συμπαράστασή της κατά την επίπονη περίοδο των τηλεφωνικών συνεντεύξεων.

Τέλος, ένα μεγάλο «ευχαριστώ» στο σύζυγο και την οικογένειά μου που ήταν πάντοτε πλάι μου και σε αυτό το εγχείρημα όπως και σε κάθε όμορφη αλλά και δύσκολη στιγμή της ζωής μου...

Εισαγωγή: Το βάρος γέννησης του νεογνού αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη της εμβρυϊκής ανάπτυξης και αντικατοπτρίζει τις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ πλήθους εμβρυϊκών, πλακουντιακών, και μητρικών παραγόντων. Έχει θεμελιώδη σημασία για την περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα, αλλά και καίριες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη ζωή του παιδιού, του εφήβου, και του ενήλικα. **Σκοπός:** Να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ του βάρους γέννησης και των διατροφικών συνθηκών της μητέρας, και ειδικότερα της κατανάλωσης αλκοόλ, στη διάρκεια της κύησης. **Μεθοδολογία:** Το δείγμα της παρούσας εργασίας με 1542 παιδιά και τις μητέρες τους αποτελεί μέρος μιας εθνικής επιδημιολογικής μελέτης παρατήρησης που διεξήχθη από το 1997 ως το 2007 σε μαθητές Δημοτικών Σχολείων της Ελλάδας. Τα δεδομένα της έρευνας σχετικά με το βάρος γέννησης των παιδιών, την κατανάλωση αλκοόλ και τα λοιπά στοιχεία και τις συνθήκες της μητέρας στην κύηση συλλέχθηκαν κατόπιν τηλεφωνικών συνεντεύξεων με τις μητέρες των παιδιών. Για τη συλλογή των πληροφοριών έγινε χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου. **Αποτελέσματα:** Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση μετά τον έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες που περιλάμβαναν το φύλο του παιδιού, την ηλικία της μητέρας, την πρόσληψη βάρους από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης, τη διάρκεια της κύησης, το δείκτη μάζας σώματος της μητέρας προ της κύησης, το εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας, το κάπνισμα της μητέρας στη διάρκεια της κύησης, την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη στη διάρκεια της κύησης, και τη φυσική δραστηριότητα στη διάρκεια της κύησης, δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης με το βάρος γέννησης του παιδιού. Επιπλέον, ούτε η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ φάνηκε να συσχετίζεται με το βάρος γέννησης. Στατιστικά σημαντική ήταν η επίδραση του φύλου, του δείκτη μάζας σώματος της μητέρας, της διάρκειας της κύησης, της πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης, της αρτηριακής υπέρτασης, και του σακχαρώδους διαβήτη στην κύηση στον καθορισμό του βάρους γέννησης του παιδιού μετά από διόρθωση για όλους τους υπόλοιπους παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο. **Συμπεράσματα:** Η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης, και συγκεκριμένα στα χαμηλά ως μέτρια επίπεδα κατανάλωσης που καταγράφηκαν στην παρούσα επιδημιολογική μελέτη, δε φαίνεται να έχει επίδραση στο βάρος γέννησης του παιδιού.

Λέξεις κλειδιά: βάρος γέννησης, αλκοόλ, εμβρυϊκή ανάπτυξη, αιθανόλη

ABSTRACT

Background: Birth weight consists of an important indicator of fetal development, reflecting the complex interactions among numerous fetal, placental, and maternal factors. Apart from being crucial for perinatal morbidity and mortality, birth weight also bears long-term consequences that may extend into childhood, adolescence, and adulthood. **Objective:** To evaluate the association between birth weight and maternal nutritional habits, and in particular alcohol consumption, during pregnancy. **Methods:** The sample of the present thesis, which included 1542 children and their mothers, was part of a national epidemiological survey conducted from 1997 until 2007 in Greek primary school students. Survey data regarding birth weight, maternal alcohol consumption and further details and habits of pregnancy were collected by telephone interviews with the mothers of the children. A standardized questionnaire was used for data collection. **Results:** Multiple linear regression following control for confounding factors, including sex of the child, maternal age, maternal weight gain during pregnancy, pregnancy duration, maternal body mass index prior to pregnancy, maternal educational level, smoking during pregnancy, presence of arterial hypertension and diabetes mellitus in pregnancy, and physical activity during pregnancy, did not demonstrate statistically significant correlation between maternal alcohol consumption during pregnancy and the offspring's birth weight. Alcohol consumption frequency did not affect birth weight either. The effect of child's sex, maternal body mass index prior to pregnancy, pregnancy duration, weight gain during pregnancy, arterial hypertension and diabetes mellitus during pregnancy on determining birth weight was statistically significant after correction for confounding factors included in the model. **Conclusions:** Maternal alcohol consumption during pregnancy, especially the light to moderate consumption which was recorded in the present study, does not seem to affect the offspring's birth weight. **Keywords:** birth weight, alcohol, fetal growth, ethanol.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.	Εισαγωγή.....	11
2.	Εμβρυϊκοί παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος γέννησης	
2.1	Φύλο	15
2.2	Φυλή	15
2.3	Σειρά γέννησης	15
2.4	Αριθμός εμβρύων	16
2.5	Γενετικοί παράγοντες	16
2.6	Συγγενείς λοιμώξεις	17
2.7	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	18
2.8	Νοσήματα εμβρύου	18
3.	Πλακουντιακοί παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος γέννησης	
3.1	Ηλικία κύησης	21
3.2	Επάρκεια μητροπλακούντιας κυκλοφορίας	22
3.3	Μορφολογικές ανωμαλίες πλακούντα και μήτρας	23
4.	Μητρικοί παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος γέννησης	
4.1	Ηλικία	25
4.2	Αριθμός κύσεων και χρονικό διάστημα από προηγούμενη κύηση	25
4.3	Σωματομετρικά χαρακτηριστικά της μητέρας	26
4.4	Πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης	27
4.5	Διατροφή	30
4.6	Συνυπάρχοντα νοσήματα	32
4.7	Λοιμώξεις	36
4.8	Κάπνισμα	36
4.9	Κατανάλωση αλκοόλ	38
4.10	Φάρμακα και ναρκωτικά	39
4.11	Σωματική δραστηριότητα	40
4.12	Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες	40
4.13	Ψυχολογικοί παράγοντες- Stress	41
5.	Επίδραση του βάρους γέννησης στην υγεία του νεογνού και βρέφους	
5.1	Περιγεννητική θνησιμότητα	43

5.2	Λοιμώξεις	46
5.3	Υπογλυκαιμία/ Υπεργλυκαιμία	48
5.4	Υποθερμία	49
5.5	Περιγεννητική ασφυξία	49
5.6	Προβλήματα από το αναπνευστικό σύστημα	49
5.7	Διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών	51
5.8	Υπερχολεριθρυναίμία	52
5.9	Αναιμία	52
5.10	Πολυκυτταραιμία	52
5.11	Νεκρωτική εντεροκολίτιδα	53
5.12	Θέματα διατροφής	54
5.13	Νευρολογικά προβλήματα	55
5.14	Οφθαλμολογικές επιπλοκές	56
5.15	Ελλείμματα ακοής	56
5.16	Σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου	57
5.17	Μαιευτικές επιπλοκές	57
6.	Επίδραση του βάρους γέννησης στην υγεία του παιδιού και εφήβου	
6.1	Σωματική ανάπτυξη	59
6.2	Νευροανάπτυξη	59
6.3	Αναπνευστική λειτουργία	61
6.4	Ενδοκρινική λειτουργία	61
6.5	Νεφρική λειτουργία	62
7.	Επίδραση του βάρους γέννησης στην υγεία κατά τη μετέπειτα ζωή	
7.1	Υπόθεση εμβρυϊκών καταβολών νοσημάτων των ενηλίκων	63
7.2	Παχυσαρκία	64
7.3	Στεφανιαία νόσος	64
7.4	Αρτηριακή υπέρταση	65
7.5	Αντίσταση στην ινσουλίνη- Σακχαρώδης διαβήτης	65
7.6	Νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές	66
7.7	Καρκίνος	66
8.	Σκοπός.....	69
9.	Μεθοδολογία	
9.1	Σχεδιασμός και δείγμα της μελέτης	71
9.2	Συνεντεύξεις	71

9.3	Μετρήσιμα χαρακτηριστικά	72
9.4	Στατιστική ανάλυση	75
9.5	Βιοηθική	76
10.	Αποτελέσματα	
10.1	Περιγραφικά χαρακτηριστικά	77
10.2	Έλεγχος συσχετίσεων βάρους γέννησης και χαρακτηριστικών της μητέρας ...	79
10.3	Πολυπαραγοντική ανάλυση	88
11.	Συζήτηση	91
11.1	Περιορισμοί	95
11.2	Συμπέρασμα	96
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		97

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ (αγγλική ορολογία)

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος (body mass index)

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης (diabetes mellitus)

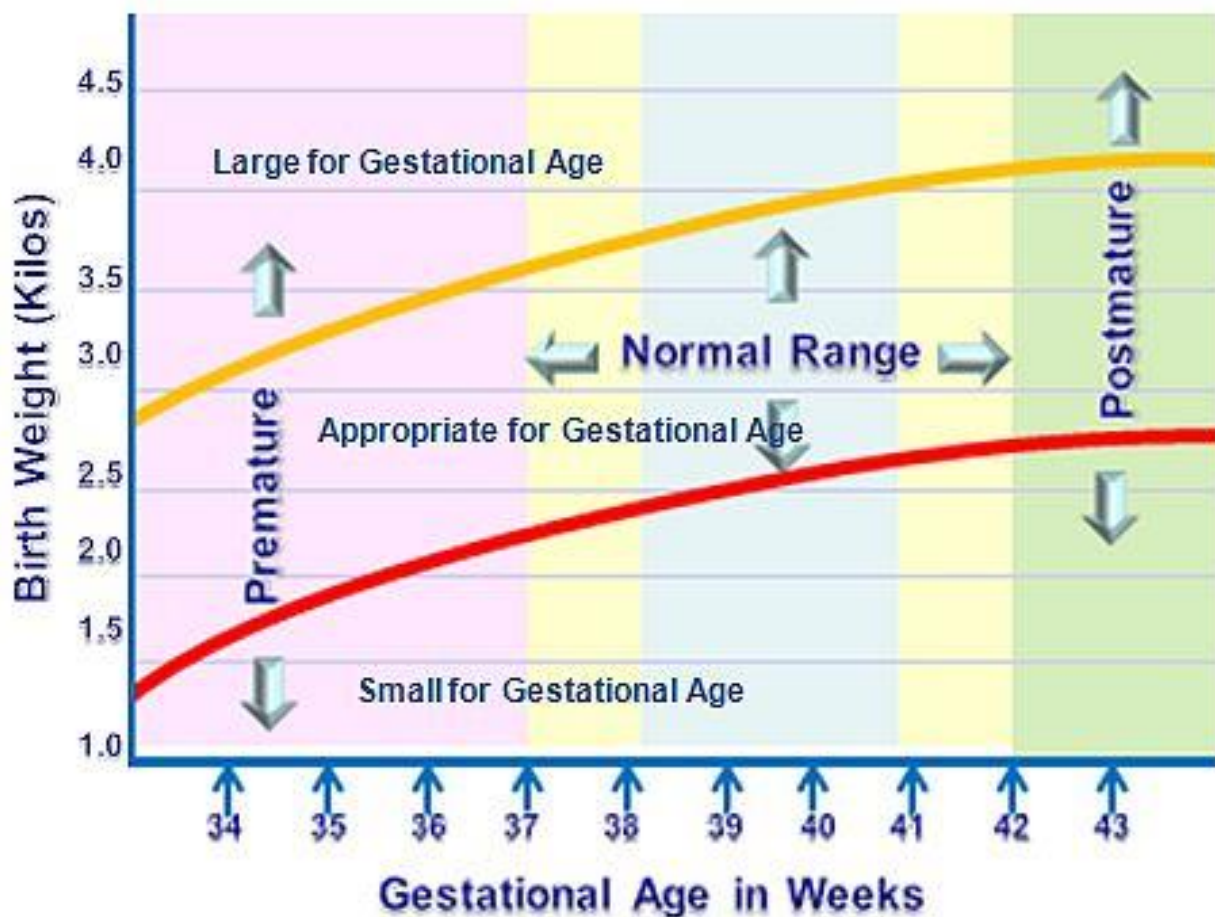
ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση (arterial hypertension)

1. Εισαγωγή

Το βάρος γέννησης του νεογνού αποτελεί σημαντικό δείκτη της ενδομήτριας αύξησης και ανάπτυξης (Yu et al, 2013). Επιπλέον, το μέγεθος και η ανάπτυξη του εμβρύου είναι ουσιώδεις δείκτες της εμβρυϊκής υγείας (Mayer et al, 2013). Με βάση το βάρος γέννησής τους τα νεογνά διακρίνονται σε κανονικού βάρους γέννησης (normal birth weight, NBW) με σωματικό βάρος 2.500- 4.000 g, χαμηλού βάρους γέννησης (low birth weight, LBW) με σωματικό βάρος <2.500 g, πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (very low birth weight, VLBW) με σωματικό βάρος <1.500 g, εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (extremely low birth weight, ELBW) με σωματικό βάρος <1.000 g, και αυξημένου βάρους γέννησης (high birth weight, HBW) με σωματικό βάρος >4.000 g (Gill et al, 2013). Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) η επίπτωση του χαμηλού βάρους γέννησης ήταν 15,5% παγκοσμίως το 2000, αν και η συχνότητα ήταν χαμηλότερη στις αναπτυγμένες χώρες (περίπου 7%) (Wardlaw et al, 2004).

Ανάλογα με τη διάρκεια της κύησης τα νεογνά κατατάσσονται σε πρόωρα με ηλικία κύησης <37 εβδομάδες, τελειόμνηνα με ηλικία κύησης 37-41^{6/7} εβδομάδες, και παρατασιακά με ηλικία κύησης ≥ 42 εβδομάδες (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee, 2013). Στα τελειόμνηνα διακρίνονται περαιτέρω τα πρώιμα τελειόμνηνα με ηλικία κύησης από 37 ως 38^{6/7} εβδομάδες κύησης, και τα όψιμα τελειόμνηνα με ηλικία κύησης από 41 ως 41^{6/7} εβδομάδες κύησης.

Η μέτρηση του βάρους γέννησης σε συνάρτηση με την ηλικία κύησης και το φύλο του εμβρύου αποτελούν τη βάση για την εκτίμηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης (Jeric et al, 2013). Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται καμπύλες ανάπτυξης, που έχουν δημιουργηθεί κατά προτίμηση με δεδομένα από τον ίδιο πληθυσμό. Με αυτόν τον τρόπο προσδιορίζεται αν το βάρος γέννησης του νεογνού είναι κατάλληλο για την ηλικία κύησης (appropriate for gestational age, AGA) όταν βρίσκεται μεταξύ της 10^{ης} και της 90^{ης} εκατοστιαίας θέσης, μικρό για την ηλικία κύησης (small for gestational age, SGA) όταν βρίσκεται κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση, ή μεγάλο για την ηλικία κύησης (large for gestational age, LGA) όταν βρίσκεται πάνω από την 90^η εκατοστιαία θέση (Gill et al, 2013).



EIKONA 1. Διάγραμμα βάρους γέννησης- ηλικίας κύησης. Πηγή: <http://www.childhealth-explanation.com/newborn-growth.html>. Προσπελάστηκε στις 2/3/2015

Μια ιδιαίτερη κατηγορία νεογνών περιλαμβάνει έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR, intrauterine growth retardation) που χαρακτηρίζονται από παθολογική μείωση του ρυθμού εμβρυϊκής αύξησης που οδηγεί σε αναστολή της εμβρυϊκής ανάπτυξης πιθανώς λόγω ενδομήτριων παραγόντων (Ergaz et al, 2005). Οι έννοιες μικρό για την ηλικία κύησης και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης δεν είναι ταυτόσημες, ωστόσο συχνά συνυπάρχουν, καθώς η αναστολή της εμβρυϊκής ανάπτυξης μπορεί να οδηγήσει στη γέννηση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού.

Όσον αφορά στα μικρά για την ηλικία κύησης ή νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης σημαντικό είναι να γίνει διάκριση μεταξύ της συμμετρικής και της ασύμμετρης καθυστέρησης της ενδομήτριας αύξησης. Στη συμμετρική καθυστέρηση της ανάπτυξης παρατηρείται μια αναλογική μείωση στο μήκος, το βάρος, και την περίμετρο κεφαλής του εμβρύου που γενικώς τοποθετεί την αναστολή της αύξησης στα πρώιμα στάδια της κύησης (Ergaz et al, 2005). Αντιθέτως, στην ασύμμετρη καθυστέρηση της ανάπτυξης το μήκος και το βάρος του

εμβρύου μειώνονται αλλά η περίμετρος κεφαλής παραμένει σε φυσιολογικά για την ηλικία κύησης επίπεδα, φαινόμενο που παρατηρείται συνήθως όταν ο βλαπτικός για την εμβρυϊκή αύξηση παράγοντας έχει δράσει αργότερα στη διάρκεια της κύησης.

Η ενδομήτρια εμβρυϊκή ανάπτυξη είναι αποτέλεσμα της δράσης του γενετικού δυναμικού αύξησης και της υποστήριξης της ανάπτυξης, η οποία παρέχεται από τη λειτουργία του πλακούντα (Jeric et al, 2013). Μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το βάρος γέννησης αποτελεί ένα περίπλοκο φαινοτυπικό αποτέλεσμα που αντικατοπτρίζει τις αλληλεπιδράσεις του εμβρυϊκού, μητρικού και πατρικού γονιδιώματος με το περιβάλλον (Lampl et al, 2010). Οι σημαντικότεροι παράγοντες που καθορίζουν την ενδομήτρια αύξηση και επηρεάζουν το βάρος γέννησης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε εμβρυϊκούς, πλακουντιακούς, και μητρικούς (Mayer et al, 2013) και αναλύονται παρακάτω.

Η ενδομήτρια ανάπτυξη, που αντικατοπτρίζεται στο βάρος γέννησης σε συνδυασμό με την ηλικία κύησης, δε στερείται ουσίας. Το βάρος γέννησης έχει θεμελιώδη σημασία για την περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα (Beyerlein et al, 2009). Επιπλέον, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η ενδομήτρια ανάπτυξη έχει σημαντικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις και στη μετέπειτα ζωή του παιδιού, του εφήβου, και του ενήλικα.

2. Εμβρυϊκοί παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος γέννησης

2.1 Φύλο

Το φύλο αποτελεί κύριο παράγοντα καθορισμού του βάρους γέννησης, καθώς για την ίδια ηλικία κύησης τα αγόρια είναι βαρύτερα από τα κορίτσια. Συνεπώς, και όπως φαίνεται κι από επιδημιολογικές μελέτες, τα κορίτσια έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν χαμηλό βάρος γέννησης ή υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη σε σχέση με τα αγόρια (Tsimbos et al, 2011; Yunis et al, 2004; Spinillo et al, 1994).

Φαίνεται επίσης, ότι και άλλοι παράγοντες καθορισμού του βάρους γέννησης έχουν διαφορετική επίπτωση ανάλογα με το φύλο του εμβρύου (Lehre et al, 2013). Έτσι, η διαφορά στο βάρος γέννησης μεταξύ αγοριών και κοριτσιών μεγαλώνει με την ηλικία κύησης, την προεκλαμψία, το διαβήτη τύπου 1 της μητέρας και τη σειρά γέννησης. Αντιθέτως, φαίνεται ότι η ηλικία και οι καπνιστικές συνήθειες της μητέρας επηρεάζουν εξίσου το βάρος γέννησης και στα δυο φύλα.

2.2 Φυλή

Υπάρχουν κάποια στοιχεία από τη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι συγκεκριμένες εθνικές/φυλετικές ομάδες συσχετίζονται με χαμηλότερο βάρος γέννησης (Tsimbos et al, 2011). Για παράδειγμα, μειωμένη εμβρυϊκή αύξηση έχει παρατηρηθεί σε πληθυσμούς όπως οι μαύροι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, οι αβορίγινες στην Αυστραλία και οι Ασιάτες στο Ηνωμένο Βασίλειο (Sayers & Powers, 1993; Parker et al, 1994). Αυτά τα ευρήματα μπορεί να οφείλονται είτε σε χειρότερες κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες που επικρατούν σε αυτές τις μειονότητες είτε σε αληθείς βιολογικές και γενετικές διαφορές (Wen et al, 1995).

2.3 Σειρά γέννησης

Σύμφωνα με κάποιες μελέτες τα πρωτότοκα παιδιά έχουν σε γενικές γραμμές μικρότερο βάρος, μήκος σώματος, και περίμετρο κεφαλής στη γέννηση, καθώς και μεγαλύτερες πιθανότητες προωρότητας και μικρού για την ηλικία κύησης σε σύγκριση με τα αδέλφια τους (Gaillard, Rurangirwa, et al, 2014; Astofli & Zonta, 1999; Meggiolaro, 2009). Οι μη-πρωτότοκες μητέρες βρίσκονται σε συγκριτικά αυξημένο κίνδυνο για γέννηση μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών (Gaillard et al, 2014). Επιπλέον, ένα τεταρτότοκο βρέφος είναι πιθανότερο να έχει μικρότερο βάρος γέννησης σε σχέση με το δεύτερο και τρίτο κατά σειρά παιδί της οικογένειας (Ghaemmaghami et al, 2013).

2.4 Αριθμός εμβρύων

Οι πολύδυμες κυήσεις σχετίζονται σε γενικές γραμμές με υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών από ότι οι μονήρεις κυήσεις (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins, 2004). Σε μια πρόσφατη, μεγάλη αναδρομική μελέτη επιβεβαιώθηκε με υπερηχογραφικά δεδομένα ότι υφίσταται μια μικρή, αλλά σημαντική μείωση της εμβρυϊκής ανάπτυξης στις δίδυμες σε σύγκριση με τις μονήρεις κυήσεις (Stirrup et al, 2014). Μάλιστα, η διαφορά αυτή στην εμβρυϊκή αύξηση εμφανίζεται κυρίως στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και είναι μεγαλύτερη στις μονοχοριακές διαμνιακές από ότι στις διχοριακές διαμνιακές κυήσεις.

Το εύρημα ότι τα μονοχοριακά δίδυμα έχουν μικρότερο προσαρμοσμένο βάρος γέννησης σε σύγκριση με τα διχοριακά δίδυμα και η σημαντική ανεξάρτητη επίδραση της χοριονικότητας στο βάρος γέννησης υπογραμμίζουν το ρόλο του ίδιου του μονοχοριακού πλακούντα στην ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Papageorgiou et al, 2008). Ο αριθμός των εμβρύων αποτελεί επίσης ανεξάρτητο καθοριστικό παράγοντα του βάρους γέννησης, και ως εκ τούτου τα τριχοριακά τρίδυμα γεννιούνται με μικρότερο βάρος από ότι τα διχοριακά δίδυμα.

Μια σειρά παραγόντων ενοχοποιούνται για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, η συχνότητα της οποίας κυμαίνεται γύρω στο 60% στις πολύδυμες κυήσεις (Dudenhausen et al, 2010). Η διατροφή της μητέρας, η ελαττωμένη ροή αίματος στη μήτρα, ανωμαλίες του ομφάλιου λώρου, η δυνατότητα διαπλακουντιακής μεταφοράς θρεπτικών συστατικών, η θέση του πλακούντα, η ανισοκατανομή της πλακουντιακής μάζας ανά έμβρυο, και το σύνδρομο εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης αποτελούν αιτίες υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης στα έμβρυα πολύδυμων κυήσεων.

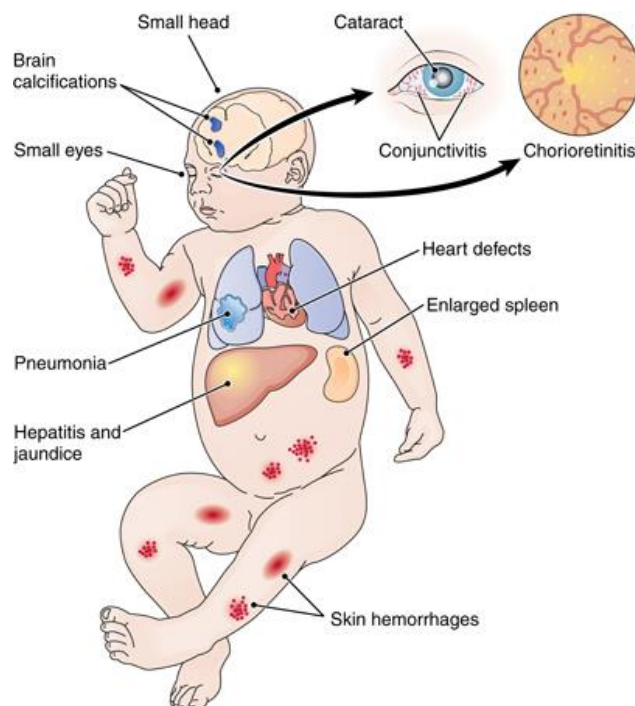
2.5 Γενετικοί παράγοντες

Το ενδομήτριο περιβάλλον έχει σημαντικό αντίκτυπο στο βάρος γέννησης του νεογνού (Rice et al, 2010). Ωστόσο, είναι γνωστό ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν επίσης ρόλο στον καθορισμό του βάρους γέννησης, το οποίο φαίνεται ότι επηρεάζεται σε κάποιο βαθμό από γονίδια μητρικής αλλά και πατρικής προέλευσης. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η επίδραση των μητρικών γονιδίων στο βάρος γέννησης είναι μεγαλύτερη από των πατρικών (Klebanoff et al, 1998). Ακόμα, είναι πιθανόν τα πατρικής προέλευσης γονίδια να επηρεάζουν κυρίως τη σκελετική ανάπτυξη και λιγότερο τη συνολική αύξηση του εμβρύου (Knight et al, 2005). Το ύψος της μητέρας φαίνεται ότι επιδρά κατά την εγκυμοσύνη τόσο στην ανάπτυξη του εμβρύου όσο και στην ηλικία κύησης

(Rice et al, 2010). Τέλος, υπάρχουν στοιχεία για μια βιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ κληρονομούμενων από τη μητέρα χαρακτηριστικών και του ενδομήτριου περιβάλλοντος, έτσι ώστε να καταστέλλεται η επιρροή των πατρικών γονιδίων στο βάρος γέννησης.

2.6 Συγγενείς λοιμώξεις

Συγγενείς λοιμώξεις από *T. gondii*, ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ιό απλού έρπητα (HSV), ιό ανεμευλογιάς- έρπητα ζωστήρος (VZV), και ωχρά σπειροχαίτη έχουν συσχετιστεί με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και μάλιστα θεωρούνται υπεύθυνες για 5% ως 15% των νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Longo et al, 2014; Cordier et al, 2011). Οι παραπάνω μικροοργανισμοί περιλαμβάνονται στις πιο κοινές συγγενείς λοιμώξεις που μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στο έμβρυο και περιγράφονται συνολικά με το ακρωνύμιο TORCH (Toxoplasmosis, Other: syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes) (Stegmann et al, 2002). Στις περισσότερες περιπτώσεις, νεογνά με λοίμωξη TORCH εμφανίζουν και άλλα συνοδά κλινικά σημεία ενδεικτικά συγγενούς λοίμωξης (Longo et al, 2014; Εικόνα 1).



ΕΙΚΟΝΑ 2. Λοιμώξεις TORCH: Έμβρυα που προσβάλλονται από τοξόπλασμα, ερυθρά, CMV, ερπητοϊό, κ.α. παρουσιάζουν παρόμοια κλινικά ευρήματα, όπως αυτά που απεικονίζονται στην εικόνα. (Από <http://www.5minuteconsult.com/ViewImage/7050612>; Προσπελάστηκε 8/7/2014; Thomas H. McConnell, The Nature Of Disease Pathology for the Health Professions, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007)

Εφόσον λοιμώξεις από μικροοργανισμούς TORCH πιθανώς ευθύνονται για τη γέννηση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού, έχει προταθεί ο έλεγχος για TORCH να αποτελεί μέρος του

διαγνωστικού ελέγχου ρουτίνας για τα νεογνά με μικρό για την ηλικία κύησης βάρος (Lorenzoni et al, 2014). Δεν υπάρχουν όμως μελέτες που να επιβεβαιώνουν το κόστος σε σχέση με το όφελος από την πρακτική του πλήρους ελέγχου για TORCH σε μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά χωρίς σημεία συγγενούς λοίμωξης (De Jong et al, 2013). Μάλιστα, νεότερες αναδρομικές μελέτες αμφισβητούν την παραδοσιακή συσχέτιση των συγγενών λοιμώξεων με τη γέννηση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (Simonazzi et al, 2014). Συνεπώς, η χρυσή τομή ίσως βρίσκεται στον περιορισμό του ελέγχου των μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών χωρίς κλινικά σημεία συγγενούς λοίμωξης με καλλιέργειες ούρων για CMV (Van der Weiden et al, 2011), μέχρι να επιβεβαιωθεί ή να απορριφθεί οριστικά η συσχέτιση των συγγενών λοιμώξεων με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ή μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό.

2.7 Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Σύμφωνα με μια μεγάλη συγχρονική μελέτη που εστίασε στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά εμβρύων και νεογνών με τις πιο κοινές αυτοσωματικές τρισωμίες, τα έμβρυα με τρισωμία 18 (σύνδρομο Edward) έχουν τις περισσότερες πιθανότητες καθυστέρησης ανάπτυξης, η οποία μάλιστα ξεκινά από το πρώτο κιόλας τρίμηνο της κύησης (Boghossian et al, 2012). Τα έμβρυα με τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau) είχαν επίσης σημαντικές πιθανότητες να γεννηθούν μικρά για την ηλικία κύησης, και σε αυτήν την περίπτωση με έναρξη της αναστολής της αύξησης από το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Αντιθέτως, νεογνά με τρισωμία 21 (σύνδρομο Down) είχαν τις λιγότερες πιθανότητες γέννησης με μικρό για την ηλικία κύησης βάρος, ενώ η αύξησή τους το πρώτο τρίμηνο της κύησης φάνηκε να βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων.

Χαμηλό βάρος γέννησης έχει περιγραφεί και σε νεογνά με σύνδρομο Turner (45, XO). Φαίνεται μάλιστα ότι το χαμηλό βάρος γέννησης συσχετίζεται με δυσμενές προφίλ λιπιδίων και γλυκόζης στην ενήλικη ζωή των ασθενών με σύνδρομο Turner (Baldin et al, 2012).

2.8 Νοσήματα εμβρύου

Σε μια μεγάλη μελέτη με δεδομένα από το EUROCAT, το Ευρωπαϊκό δίκτυο παρακολούθησης συγγενών ανωμαλιών, οι πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες (με συνολική συχνότητα 15,8 στις 10.000 γεννήσεις) συσχετίζονται με στατιστικά σημαντικό υψηλότερο κίνδυνο προωρότητας και χαμηλού βάρους γέννησης (Calzolari et al, 2014).

Συγγενείς καρδιακές παθήσεις μπορούν να οδηγήσουν σε παθολογική εμβρυϊκή αύξηση. Σε μια αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι έμβρυα με προγεννητική διάγνωση συγγενούς καρδιοπάθειας έχουν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης σε σχέση με έμβρυα χωρίς καρδιοπάθεια (Wallenstein et al, 2012).

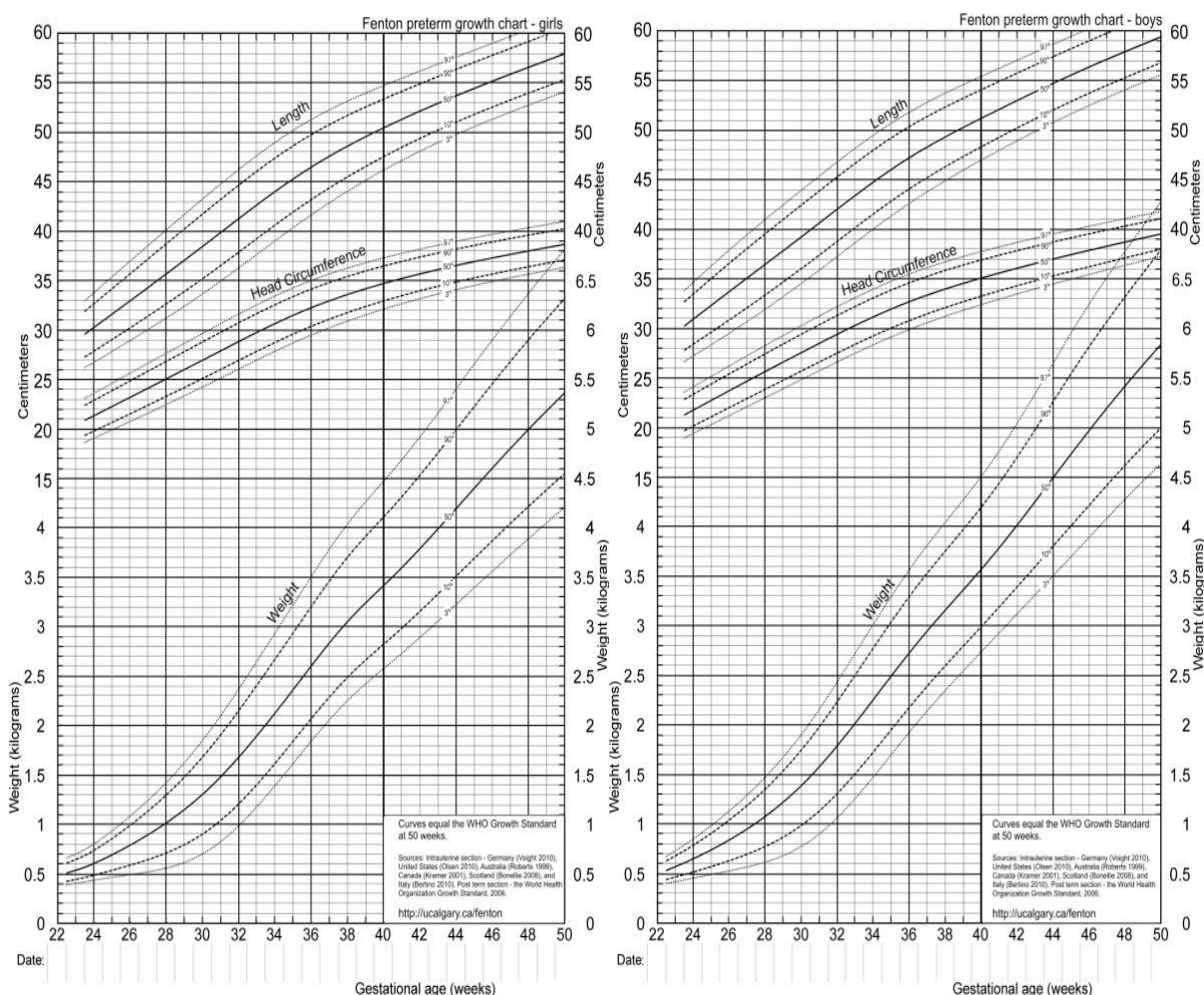
Παιδιά με συγγενή χρόνια νεφρική νόσο παρουσιάζουν πολύ υψηλότερα ποσοστά προωρότητας και χαμηλού βάρους για την ηλικία κύησης τόσο σε σχέση με παιδιά με κληρονομική ή επίκτητη νεφρική νόσο, όσο και κυρίως σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Franke et al, 2010). Επιπλέον, εμφανίζουν και μικρότερο μήκος γέννησης και περιφέρεια κεφαλής.

Νεογνά με συγγενή διαφραγματοκήλη εμφανίζουν σε αυξημένα ποσοστά χαμηλό βάρος γέννησης, καθώς και προωρότητα (Rocha et al, 2013).

3. Πλακουντιακοί παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος γέννησης

3.1 Ηλικία κύησης

Η ηλικία κύησης πρέπει απαραίτητως να συνεκτιμάται στην αξιολόγηση του βάρους γέννησης και γενικότερα της ανάπτυξης του εμβρύου. Στις επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες χρησιμοποιούνται πληθυσμιακές αναφορές που παρέχουν εκατοστημόρια βάρους γέννησης για κάθε εβδομάδα κύησης και οι οποίες βασίστηκαν σε μεγάλης κλίμακας βάσεις δεδομένων (Zhang et al, 2010; Fenton, 2003; Fenton et al, 2013).



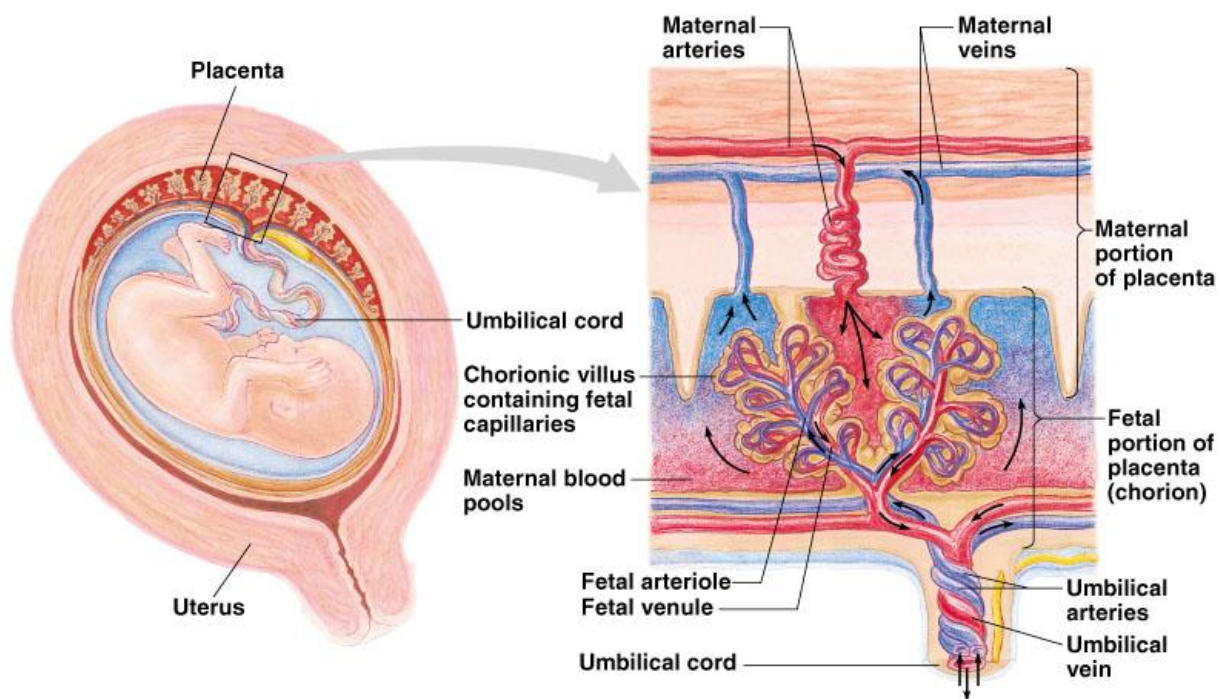
ΕΙΚΟΝΕΣ 3 & 4. Καμπύλες ανάπτυξης ανάλογα με την ηλικία κύησης για πρόωρα κορίτσια και αγόρια, αντίστοιχα. Από: BMC Pediatr. 2013 Apr 20;13:59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. Fenton TR, Kim JH.

Η μη φυσιολογική αύξηση του εμβρύου αποτελεί συνήθως υπερηχογραφική διάγνωση που βασίζεται σε διαφορές μεταξύ των μετρούμενων και των αναμενόμενων βιομετρικών στοιχείων

για τη δεδομένη ηλικία κύησης (Mayer et al, 2013). Ως εκ τούτου, η διάγνωση στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ακρίβεια των υπολογισμών για την ηλικία της κύησης.

3.2 Επάρκεια μητροπλακούντιας αιμάτωσης

Η επαρκής διείσδυση της τροφοβλάστης στην αρχή της εγκυμοσύνης και στη συνέχεια η αυξημένη μητροπλακούντια ροή αίματος εξασφαλίζουν την απρόσκοπτη ανάπτυξη της μήτρας, του πλακούντα και του εμβρύου (Murphy et al, 2006). Ο πλακούντας αυξάνεται αντιδρώντας σε εμβρυϊκά ενδοκρινικά σήματα για μεταφορά θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα στο έμβρυο.



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

EIKONA 5. Μητροπλακούντια κυκλοφορία. Από <http://www.zo.utexas.edu/faculty/sjasper/images/46.17.jpg>.

Προσπελάστηκε 5/10/2014. Pearson Education, Inc, publishing as Benjamin Cummings

Η αγγειογένεση κατέχει κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία και περιλαμβάνει την εμβρυϊκή κυκλοφορία αλλά και μεταβολές στην αγγείωση της μήτρας και του πλακούντα (Gourvas et al, 2012). Η αγγειογένεση ρυθμίζεται τόσο από μια σειρά αυξητικών παραγόντων, όσο και από την μερική πίεση οξυγόνου στα εμβρυοπλακουντιακά αγγεία. Μεταβολές στα μονοπάτια ελέγχου των ανωτέρω αυξητικών παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί για αναστολή της εμβρυϊκής ανάπτυξης.

Συνεπώς, μια κύρια αιτία ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, και μάλιστα την πιο συχνή αιτία όψιμης αναστολής της αύξησης, αποτελεί η μητροπλακούντια ανεπάρκεια (Krishna et al, 2011). Η ανεπάρκεια οφείλεται σε ελαττωμένη παροχή από τον πλακούντα των απαραίτητων

θρεπτικών συστατικών και του οξυγόνου που απαιτούνται για την απρόσκοπτη και φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου.

Φαίνεται ότι το βάρος του πλακούντα είναι καθοριστικός παράγοντας τόσο της εμβρυϊκής ανάπτυξης όσο και του βάρους γέννησης του νεογνού (Roland et al, 2012). Επιπλέον, το βάρος του πλακούντα τροποποιεί σε σημαντικό βαθμό την επίδραση των μητρικών παραγόντων στην αύξηση του εμβρύου και το βάρος γέννησης. Υπολογίζεται ότι σε συνδυασμό με τη διάρκεια κύησης και την ηλικία της μητέρας το βάρος του πλακούντα εξηγεί το 32% της διακύμανσης στο βάρος γέννησης (Sanin et al, 2001).

3.3 Μορφολογικές ανωμαλίες πλακούντα και μήτρας

Ποικίλες μορφολογικές ανωμαλίες τόσο του πλακούντα όσο και της μήτρας (προδρομικός πλακούντας, υμενώδης έκφυση ομφάλιου λώρου, προδρομικά ομφαλικά αγγεία, μωσαϊκισμός πλακούντα, όγκοι πλακούντα ή μήτρας, δίκερος ή χωριζόμενη με διάφραγμα μήτρα, κ.α.) μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την αύξηση και ανάπτυξη του εμβρύου (Bamfo et al, 2011; Mayer et al, 2013).

Προδρομικός πλακούντας είναι ο πλακούντας που καλύπτει ή καλύπτει εν μέρει το άνοιγμα του τραχήλου της μήτρας και αποτελεί σημαντικό αίτιο μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνητότητας (Kassem et al, 2013). Ο προδρομικός πλακούντας έχει συσχετιστεί με προωρότητα. Ωστόσο, το κατά πόσο επιδρά στην ανάπτυξη του εμβρύου δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο. Σε μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο προδρομικός πλακούντας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά σε πολύδυμες κυήσεις, ενώ δε φαίνεται να επηρεάζει το βάρος γέννησης σε μονήρη κύηση, μετά από εξομοίωση ως προς τους βασικούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Räisänen et al, 2014).

Στην υμενώδη έκφυση του ομφάλιου λώρου, η έκφυση των ομφαλικών αγγείων γίνεται από τις αμνιακές μεμβράνες και όχι από το κέντρο του πλακούντα, κατάσταση που προδιαθέτει σε ρήξη των προδρομικών ομφαλικών αγγείων και αποκόλληση πλακούντα (Räisänen et al, 2012). Κυήσεις που επιπλέκονται με υμενώδη έκφυση ομφάλιου λώρου συσχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο προωρότητας, χαμηλού βάρους γέννησης, και μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού σε σύγκριση με αντίστοιχες κυήσεις με φυσιολογική έκφυση ομφαλικών αγγείων.

Το χοριοαγγείωμα, ο συχνότερος όγκος του πλακούντα, έχει συσχετιστεί μεταξύ άλλων με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Liu H et al, 2014).

4. Μητρικοί παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος γέννησης

4.1 Ηλικία

Με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας αυξάνονται και οι πιθανότητες για προϋπάρχουσες νόσους, μαιευτικές επιπλοκές, δυσμενή έκβαση του τοκετού και εμβρυϊκές επιπλοκές. Η αυξημένη ηλικία της μητέρας (≥ 35 έτη) συσχετίζεται επίσης ανεξάρτητα και αθροιστικά με υψηλότερα ποσοστά μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών (Ludford et al, 2012). Επιπλέον, αν και τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών είναι σε γενικές γραμμές αντικρουόμενα, φαίνεται ότι η αυξημένη ηλικία της μητέρας αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Odibo et al, 2006; Newburn-Cook et al, 2005).

Ηλικία μικρότερη από 18 ετών συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού και προωρότητα (Kozuki et al, 2013). Επίσης, φαίνεται ότι με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας ως την ηλικία των 24 ετών αυξάνεται και το βάρος γέννησης του νεογνού (Ghaemmaghami et al, 2013).

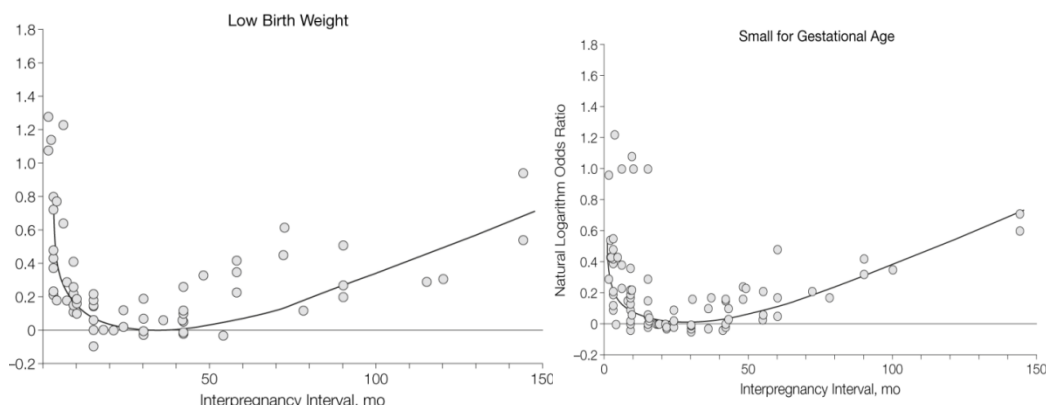
Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις από τη βιβλιογραφία ότι η ηλικία της μητέρας τροποποιεί την επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη του εμβρύου, και συγκεκριμένα ότι το κάπνισμα στις μεγαλύτερες μητέρες σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο γέννησης μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών σε σύγκριση με τις μικρότερες (Cnattingius, 1997).

4.2 Αριθμός κύσεων και χρονικό διάστημα από προηγούμενη κύηση

Τα νεογνά πρωτοτόκων μητέρων γεννιούνται πιο πρόωρα και είναι συνήθως μικρότερα για την ηλικία κύησής τους σε σχέση με τα νεογνά δευτεροτόκων και τριτοτόκων μητέρων (Kozuki et al, 2013). Οι κύσεις από την τέταρτη και πάνω συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών. Επιπλέον, όσον αφορά στις πρωτοτόκες κύσεις, αυτές έχουν συσχετιστεί με χαμηλό βάρος γέννησης και γενικώς μείωση του βάρους γέννησης (Shah et al, 2010). Τέλος, με την αύξηση του αριθμού των κύσεων μπορεί να μειώνεται σε γενικές γραμμές ο κίνδυνος προωρότητας και χαμηλού βάρους γέννησης αλλά αυξάνεται η επίπτωση της μακροσωμίας του νεογνού (Al-Farsi et al, 2012).

Σύμφωνα με πολλές επιδημιολογικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, τόσο τα μικρά όσο και τα μεγάλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των κύσεων συσχετίζονται με δυσμενείς εκβάσεις των

κνήσεων. Συγκεκριμένα, μεσοδιαστήματα μεταξύ των κνήσεων μικρότερα από 18 μήνες και μεγαλύτερα από 59 μήνες φαίνεται ότι συνδέονται με αυξημένη επίπτωση πρόωρων, μικρών για την ηλικία κύησης και χαμηλού βάρους νεογνών (Conde-Agudelo et al, 2006). Σύμφωνα με άλλους συγγραφείς το βέλτιστο διάστημα που πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ των κνήσεων για την καλύτερη έκβαση όσον αφορά στο βάρος γέννησης και την ανάπτυξη του εμβρύου είναι οι 18-23 μήνες (Zhu, 2005).



ΕΙΚΟΝΕΣ 6 & 7. Καμπύλες συσχέτισης χαμηλού βάρους γέννησης (LBW) και μικρού για την ηλικία κύησης (SGA) νεογνού με το διάστημα μεταξύ των κνήσεων σε διάφορες μελέτες. Από: JAMA. 2006;295(15):1809-1823. doi:10.1001/jama.295.15.1809. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC.

Νεότερες μελέτες, αν και επιβεβαιώνουν το συμπέρασμα ότι το βραχύ μεσοδιάστημα μεταξύ των κνήσεων αποτελεί σημαντικό παράγοντα αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη των νεογνών, αμφισβητούν την αιτιολογική συσχέτισή του. Αντιπροτείνουν ότι δεν ευθύνεται το μικρό μεσοδιάστημα μεταξύ των κνήσεων για την αυξημένη επίπτωση πρόωρων και μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών καθώς και νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης, αλλά συσχετιζόμενοι με αυτό μητρικοί παράγοντες (Ball et al, 2014).

4.3 Σωματομετρικά χαρακτηριστικά της μητέρας

Αποτελεί παγιωμένη γνώση ότι το ύψος σώματος της μητέρας καθώς και το βάρος σώματός της πριν την κύηση αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες του βάρους γέννησης του νεογνού. Πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι ο μειωμένος Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) της μητέρας πριν την κύηση ($\Delta\text{Μ}\Sigma < 18,5$) αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης μικρών για την ηλικία κύησης και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (Yu et al, 2013).

Ελλιποβαρείς πριν την κύηση μητέρες τείνουν να γεννούν περισσότερα μικρά και λιγότερα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά σε σύγκριση με μητέρες με κανονικό βάρος σώματος πριν την κύηση (Jeric et al, 2013). Παρομοίως, το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία της μητέρας πριν την κύηση αυξάνουν τον κίνδυνο γέννησης μεγάλων για την ηλικία κύησης και νεογνών με αυξημένο βάρος γέννησης και μακροσωμία (Yu et al, 2013). Τροποποιητικούς παράγοντες αυτών των επιδράσεων, που θα πρέπει να αποσαφηνιστούν σε μελλοντικές έρευνες, αποτελούν η ηλικία της μητέρας, η εθνικότητα, και η πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης, ενώ θα πρέπει να διαλευκανθεί και ο ρόλος των νοσημάτων της κύησης.

Επίσης, φαίνεται ότι το φύλο του εμβρύου αποτελεί τροποποιητικό παράγοντα της επιρροής των σωματομετρικών χαρακτηριστικών της μητέρας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (Lampl et al, 2010). Σε αντίθεση με τα κορίτσια, η ανάπτυξη των αγοριών επηρεάζεται πριν τις 18 εβδομάδες κύησης από το ύψος της μητέρας, ενώ στη συνέχεια από το βάρος σώματος πριν την κύηση και το ΔΜΣ.

Τέλος, σύμφωνα με άλλη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση, οι μητέρες χαμηλού ύψους σώματος έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για πρόωρο και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνό (Han et al, 2012). Αντιθέτως, οι ψηλότερες μητέρες έχουν περίπου το 1/2 του κινδύνου γέννησης νεογνού με χαμηλό βάρος σε σύγκριση με γυναίκες μετρίου ύψους.

4.4 Πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης. Αναγνωρίζοντας τη σημασία του για την υγεία της μητέρας και του αναπτυσσόμενου εμβρύου, το Ινστιτούτο Ιατρικής της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών USA (Institute of Medicine, IOM, National Academy of Sciences USA, <http://www.iom.edu/>) εξέδωσε σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες το 1990, οι οποίες ανανεώθηκαν το 2009. Οι συστάσεις αυτές (Πίνακας 1) παρέχουν τη βέλτιστη συνολική πρόσληψη βάρους καθώς και τον ιδανικό ρυθμό πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης με βάση το ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συστάσεις για τη συνολική πρόσληψη βάρους και το ρυθμό πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης με βάση το ΔΜΣ προ της κύησης

ΔΜΣ πριν την κύηση	ΔΜΣ (kg/m ²) (WHO)	Εύρος συνολικής πρόσληψης βάρους (lbs)	Ρυθμός πρόσληψης βάρους* στο 2 ^ο & 3 ^ο τρίμηνο (Μέσο εύρος σε lbs/εβδομάδα)
Ελλιποβαρείς	<18.5	28–40	1 (1–1.3)
Κανονικού βάρους	18.5–24.9	25–35	1 (0.8–1)
Υπέρβαρες	25.0–29.9	15–25	0.6 (0.5–0.7)
Παχύσαρκες (περιλαμβάνει όλες τις κατηγορίες)	≥30.0	11–20	0.5 (0.4–0.6)

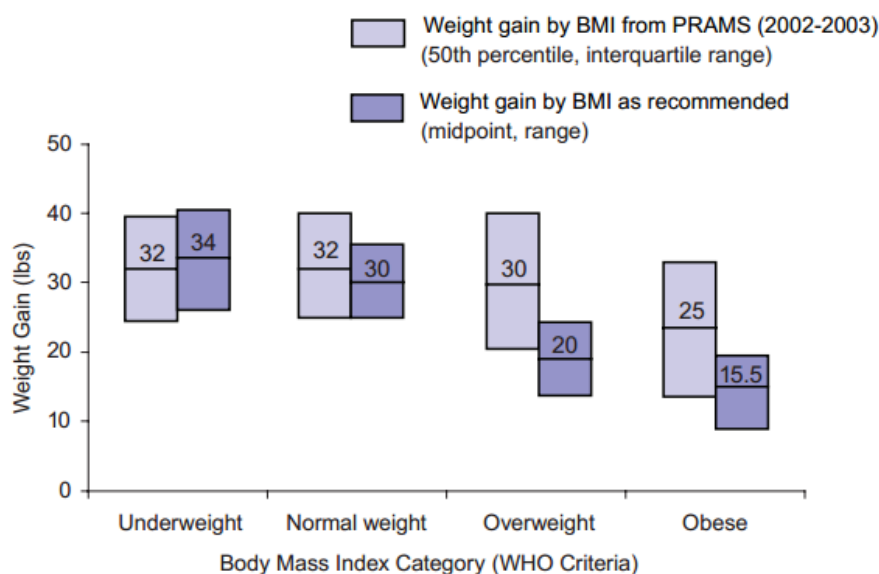
* Οι υπολογισμοί βασίζονται σε μια πρόσληψη βάρους 0.5–2 kg (1.1–4.4 lbs) το 1^ο τρίμηνο (Siega-Riz et al., 1994; Abrams et al., 1995; Carmichael et al., 1997)

Οι επιπτώσεις της πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης για τη μητέρα και το παιδί αναλύθηκαν λεπτομερώς σε μια συστηματική, βασισμένη σε ενδείξεις ανασκόπηση και στην ανανεωμένη αναφορά του IOM για τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες (Viswanathan et al, 2008; Rasmussen & Yaktine, IOM, 2009). Σύμφωνα με τις παραπάνω δημοσιεύσεις, υπάρχουν ισχυρά στοιχεία για τη συσχέτιση της πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης με το βάρος γέννησης του νεογνού. Η χαμηλή πρόσληψη βάρους σχετίζεται με μικρότερα βάρη γέννησης και μεγαλύτερη επίπτωση μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών, εύρημα που παρατηρείται ομοιόμορφα σε όλες τις ομάδες βάρους σώματος της μητέρας πριν την κύηση (Viswanathan et al, 2008; Rasmussen & Yaktine, IOM, 2009). Με την αυξημένη πρόσληψη βάρους από την άλλη πλευρά, μειώνεται ο κίνδυνος μικρών για την ηλικία κύησης και αυξάνεται η επίπτωση μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών και μακροσωμίας, φαίνεται δε ότι αυτή η τάση είναι ισχυρότερη σε γυναίκες με χαμηλό ή εντός των φυσιολογικών ορίων ΔΜΣ.

Ωστόσο, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο, το κατά πόσο η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης και του βάρους γέννησης εξαρτάται και από άλλους παράγοντες εκτός από το ΔΜΣ προ της κύησης (Rasmussen & Yaktine, IOM, 2009). Οι μελέτες που εστίασαν στην ηλικία της μητέρας, την εθνικότητα, τις καπνιστικές συνήθειες, ή άλλους μητρικούς παράγοντες απέτυχαν να οδηγήσουν σε καταληκτικά συμπεράσματα. Ο μόνος άλλος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει τη συσχέτιση της πρόσληψης βάρους κατά την κύηση με το βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης είναι το χρονικό διάστημα της κύησης κατά το οποίο συμβαίνει η πρόσληψη βάρους (Viswanathan et al, 2008; Rasmussen & Yaktine, IOM, 2009). Συγκεκριμένα, η πρόσληψη

βάρους κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης έχει ισχυρότερη συσχέτιση με το βάρος γέννησης σε σύγκριση με την πρόσληψη βάρους στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου.

Τα υπάρχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης συχνά απέχει από την ιδανική, όπως αυτή αποτυπώνεται στις συστάσεις (Εικόνα 8). Για το λόγο αυτό έχουν δημοσιευτεί αρκετές μελέτες που διερευνούν τα αποτελέσματα διάφορων παρεμβάσεων στην πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης.



Comparison of weight gain by BMI category between data reported in the Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2002-2003, and weight gain as recommended in the new guidelines. The number in the center represents the midpoint, and the boxes represent the ranges in weight gain for each body mass index (BMI) category.

ΕΙΚΟΝΑ 8. Παρούσες τάσεις πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με τις κατευθυντήριες συστάσεις. Από <http://iom.edu/Reports/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines.aspx>. Προσπελάστηκε στις 6/10/2014. Institute of Medicine of the National Academies, National Academy of Sciences.

Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι διατροφικές παρεμβάσεις και παρεμβάσεις αλλαγής τρόπου ζωής γενικότερα είναι αποτελεσματικές στην κύηση και δεν φαίνεται να συνδέονται με κίνδυνο αύξησης της επίπτωσης μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών (Thangaratinam et al, 2012). Η διατροφική παρέμβαση δείχνει να οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της πρόσληψης βάρους σε σύγκριση τόσο με την άσκηση όσο και με το συνδυασμό δίαιτας και άσκησης. Οι δοκιμαζόμενες παρεμβάσεις δεν έδειξαν να επηρεάζουν αρνητικά την ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ υπήρξε μια τάση μείωσης του κινδύνου γέννησης μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχουν και δεδομένα που συνδέουν την πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης με πιο μακροχρόνιες επιπτώσεις στην υγεία του παιδιού, συμπεριλαμβανομένων καρδιο-μεταβολικών παραγόντων κινδύνου (Gaillard et al, 2015).

Όσον αφορά στην παθοφυσιολογία, φαίνεται ότι ο ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης καθώς και η πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου (Karakosta et al, 2013). Τα υψηλότερα δε επίπεδα λεπτίνης ομφάλιου λώρου έχουν συσχετιστεί με αυξημένο βάρος γέννησης και διάρκεια κύησης.

4.5 Διατροφή

Η διατροφή της μητέρας θεωρείται ότι παίζει θεμελιώδη ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και την περιγεννητική έκβαση (Gresham et al, 2014). Κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνονται οι μεταβολικές ανάγκες της μητέρας, ωστόσο η σχέση μεταξύ της πρόσληψης συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα και της εμβρυϊκής ανάπτυξης δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη (Makrides et al, 2013). Φαίνεται ότι είναι η ανάγκη για συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά που αυξάνεται περισσότερο από τις ενεργειακές απαιτήσεις (Koletzko et al, 2013). Συνεπώς, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και πριν τη σύλληψη, θα πρέπει να επιλέγονται κατά προτίμηση τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε απαραίτητα θρεπτικά συστατικά.

Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με έμφαση στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές διατροφικής παρέμβασης στη διάρκεια της κύησης εστίασε στην επίδραση των παρεμβάσεων στο βάρος γέννησης και τη γέννηση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού. Από τις κλινικές δοκιμές μεταβολής θρεπτικών συστατικών και προσλαμβανόμενης ενέργειας, πιο υποσχόμενα αποτελέσματα είχαν οι παρεμβάσεις όπου <25% της ενέργειας προερχόταν από πρωτεΐνες, οδηγώντας σε μια μείωση του κινδύνου γέννησης μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού κατά 31-32% και μια αύξηση στο βάρος γέννησης κατά 38-60 g σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το ίδιο συμπέρασμα σχετικά με τη θετική στην εμβρυϊκή ανάπτυξη επίδραση παρεμβάσεων ισορροπημένης συμπληρωματικής χορήγησης πρωτεϊνών (ως 25% της ενεργειακής πρόσληψης) σε γυναίκες με μειωμένη πρόσληψη ενέργειας ή πρωτεϊνών εξήχθη κι από άλλες 2 συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας (Liberato et al, 2013; Imdad et al, 2011).

Από μια άλλη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υπήρξαν περιορισμένα και μη καταληκτικά στοιχεία που να συσχετίζουν την αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών με

αύξηση στο βάρος γέννησης του νεογνού (Murphy et al, 2014). Συνεπώς, οι συγγραφείς πρότειναν την κατανάλωση μιας ποικιλίας φρούτων και λαχανικών από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής.

Κλινικές δοκιμές παρέμβασης με συμπληρώματα ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακριάς αλύσου κατέδειξαν μικρές αυξήσεις στο βάρος (περίπου 50 g) και μήκος γέννησης (περίπου 0,5 cm), οι οποίες πιθανόν να μπορούν να αποδοθούν σε μια ηπίως αυξημένη διάρκεια κύησης (περίπου 2,5 ημέρες) (Makrides et al, 2013). Ωστόσο, η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη διάρκεια της κύησης δε μείωσε το ποσοστό μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών.

Κλινικές δοκιμές σε αναπτυσσόμενες χώρες με συμπληρωματική χορήγηση πολλαπλών μικροθρεπτικών συστατικών οδήγησαν σε αυξημένο μέσο βάρος γέννησης (22-44 g) και ελαττωμένο κατά 9-15% κίνδυνο γέννησης μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (Makrides et al, 2013). Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που επικεντρώνεται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες υπογραμμίζει τη σημασία της διατροφής της μητέρας πριν την κύηση και συνεπώς την ανάγκη συνεχούς εφαρμογής στρατηγικών για τη βελτίωση της διατροφής και της υγείας των γυναικών σε όλη τη ζωή τους και ιδιαιτέρως τα πρώτα χρόνια της (Ramakrishnan, 2004; Ramakrishnan et al, 2012). Η συμπληρωματική χορήγηση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων, ιδίως σιδήρου και φυλλικού οξέος φαίνεται σαν μια σχετικά εύκολα εφαρμόσιμη και αποτελεσματική λύση (Ramakrishnan, 2004). Επίσης, καθώς αναδεικνύονται τα οφέλη της συμπληρωματικής χορήγησης σιδήρου στη βελτίωση του βάρους γέννησης, επισημαίνεται η ανάγκη αντιμετώπισης της σιδηροπενίας με προγεννητικά προγράμματα και την προώθηση της ενίσχυσης των τροφίμων (Muthayya, 2009; Ramakrishnan, 2004).

Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση οι συγγραφείς ανέδειξαν την ανάγκη διατροφικής αξιολόγησης και κατάλληλης παρέμβασης σε όλες τις γυναίκες, ιδανικά την περίοδο πριν την κύηση, και ιδιαίτερα στις έφηβες και σε όσες έχουν διαστήματα μικρότερα των 6 μηνών μεταξύ 2 κυήσεων (Dean et al, 2014). Έμφαση θα πρέπει να δίνεται στη βελτίωση του ΔΜΣ της μητέρας, καθώς και στην επάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών.

Μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιοθήκης Cochrane σχετικά με τη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου στη διάρκεια της κύησης δεν έδειξε ξεκάθαρα οφέλη της τακτικής αυτής στην αποφυγή προωρότητας ή χαμηλού βάρους γέννησης του νεογνού (Buppasiri et al, 2015). Παρόλο

που υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση στο βάρος γέννησης (της τάξης των 56 g), η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αβέβαιη λόγω της ετερογένειας των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Όσον αφορά στη συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος, μια πληθυσμιακή μελέτη, ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετά-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος μειώνει σημαντικά στον κίνδυνο γέννησης μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού, μόνο όμως στην περίπτωση που η έναρξη της χορήγησης γίνει προ της σύλληψης (Hodgetts et al, 2015).

Γεγονός είναι ότι τα ήδη υπάρχοντα στοιχεία είναι περιορισμένα και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών και καταληκτικών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της διατροφής κυρίως πριν, αλλά και κατά τη διάρκεια της κύησης στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και το βάρος γέννησης. Περαιτέρω κλινικές δοκιμές διατροφικής παρέμβασης με άρτιο σχεδιασμό απαιτούνται για την αποσαφήνιση του θέματος. Ο ρόλος των διατροφικών προτύπων που έχει ελάχιστα μελετηθεί θα πρέπει επίσης να διερευνηθεί και να ξεκαθαριστεί ώστε να μπορούν να καθιερωθούν διαιτητικές συστάσεις που να βασίζονται σε ισχυρά στοιχεία για τη διάρκεια της κύησης και την περίοδο προ της σύλληψης.

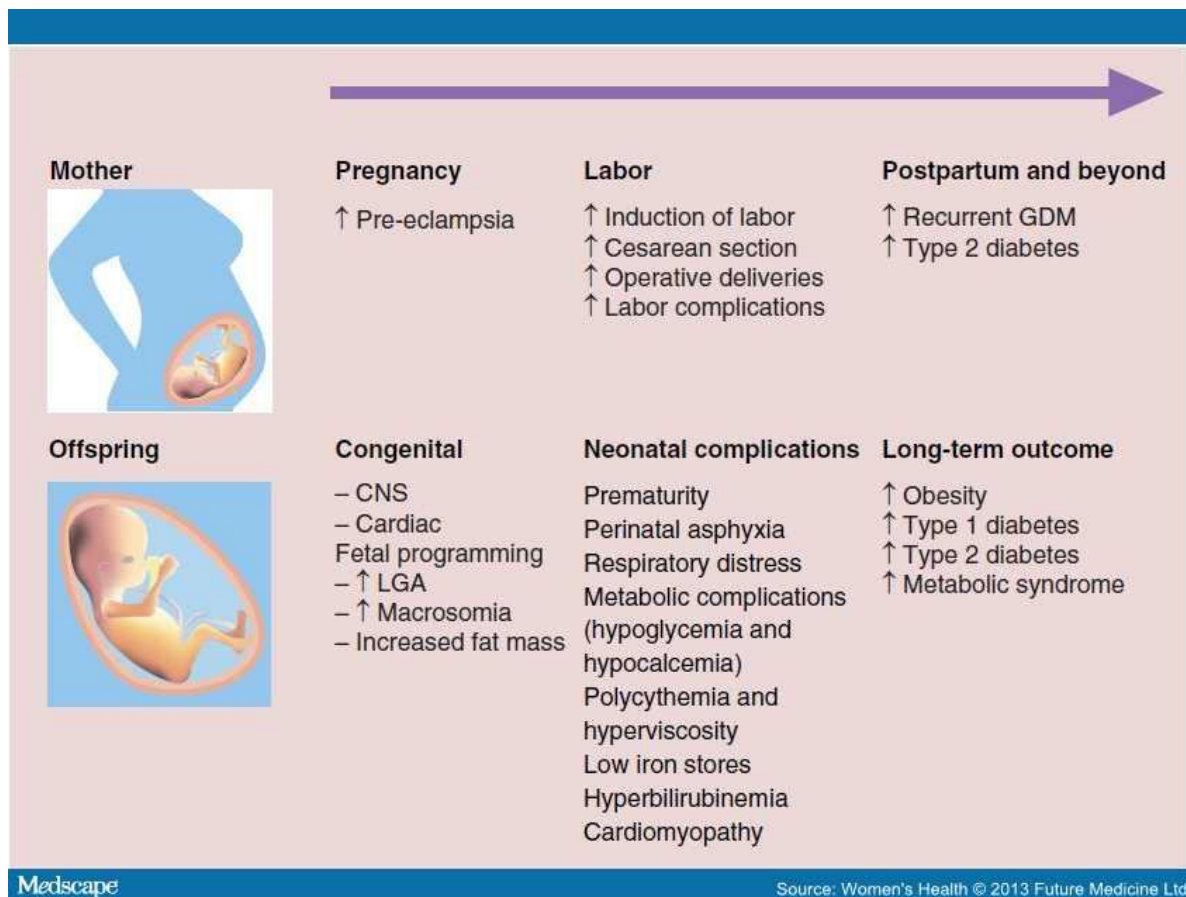
4.6 Συνυπάρχοντα νοσήματα

4.6.1 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) της κύησης αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή της κύησης και είναι ιδιαίτερος συχνός μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών (Hopkins et al, 2013). Η παρουσία ΣΔ της μητέρας στη διάρκεια της κύησης έχει σοβαρές συνέπειες τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί (Εικόνα 9). Ο ΣΔ της μητέρας, είτε προϋπάρχει της κύησης (τύπου I ή II) είτε εμφανίζεται ή διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά στη διάρκεια της κύησης δημιουργεί ένα μη ευνοϊκό περιβάλλον για την εμβρυονική και την εμβρυοπλακουντιακή ανάπτυξη (Vambergue & Fajardy, 2011). Το περιβάλλον αυτό χαρακτηρίζεται από ενδομήτρια υπεργλυκαιμία που οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης εμβρυϊκής ινσουλίνης που προωθεί συνήθως την περαιτέρω εμβρυϊκή ανάπτυξη (Kieffer et al, 1998).

Γυναίκες με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μαιευτικών επιπλοκών, ενώ και τα νεογνά τους έχουν μεταξύ άλλων την τάση για υψηλότερα ποσοστά μακροσωμίας, υψηλότερου από το αναμενόμενο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησής τους και αυξημένα ποσοστά λιπώδους ιστού

(International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010; Kieffer et al, 1998; Ray et al, 2001; Wendland et al, 2012). Η γέννηση μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού, αν και συνδέεται λιγότερο συχνά με ΣΔ της μητέρας, έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις σοβαρών αγγειακών επιπλοκών στα πλαίσια κυρίως ΣΔ τύπου I (Glinianaia et al, 2012).



ΕΙΚΟΝΑ 9. Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες σακχαρώδους διαβήτη κύησης στη μητέρα και το παιδί. Από: Womens Health (Lond Engl). 2013 Nov;9(6):569-81. doi: 10.2217/whe.13.52. The role of exercise in reducing the risks of gestational diabetes mellitus. Hopkins SA, Artal R.

Μια μεγάλη, πολυκεντρική μελέτη που έλαβε χώρα σε 9 χώρες έδειξε ότι και η υπεργλυκαιμία της μητέρας σε επίπεδα χαμηλότερα από τα διαγνωστικά ΣΔ κύησης συσχετίζεται ισχυρά με αυξημένο βάρος γέννησης (HAPO Study Cooperative Research Group, 2008). Σε συνέχεια της μελέτης αυτής, καθιερώθηκαν συστάσεις για την έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας και των πιθανών επιπλοκών στη μητέρα και το έμβρυο/ νεογνό (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010).

Το πιο σημαντικό στοιχείο της φροντίδας της εγκύου με ΣΔ είναι η επίτευξη και διατήρηση βέλτιστου ελέγχου της γλυκόζης του αίματος (Visser & de Valk, 2014). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι σε ασθενείς με ΣΔ στην κύηση η διατήρηση της γλυκόζης του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα με δίαιτα και όταν κρίνεται απαραίτητο και με από του στόματος αντιδιαβητικά σκευάσματα ή ινσουλίνη οδηγεί σε βελτίωση των περιγεννητικών αποτελεσμάτων (Magon et al, 2011). Είναι επίσης γεγονός ότι ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίζεται με διαταραχές της ανάπτυξης του εμβρύου (Glinianaia et al, 2012). Οι αυξημένες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) τη χρονική περίοδο κοντά στη σύλληψη φαίνεται να συνδέονται με μείωση του εμβρυϊκού βάρους, ενώ η αυξημένη HbA_{1c} στο τρίτο τρίμηνο της κύησης με αυξημένο βάρος γέννησης. Συνιστάται δε, οι γυναίκες με μικροαγγειακές επιπλοκές από το ΣΔ να παρακολουθούνται στενά για την άμεση ανίχνευση περιορισμού της εμβρυϊκής αύξησης.

Η υπερβολική πρόσληψη βάρους αποτελεί έναν αθροιστικό και τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για μακροσωμία και μεγάλο για την ηλικία κύησης νεογνό σε μητέρες με ΣΔ (προϋπάρχοντα ή της κύησης) (Egan et al, 2014; Berggren et al, 2014). Ιδιαίτερως για τις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με ΣΔ κύησης, η μειωμένη πρόσληψη βάρους οδηγεί σε ευνοϊκά περιγεννητικά αποτελέσματα (Horosz et al, 2013).

4.6.2 Αρτηριακή Υπέρταση

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης αντιπροσωπεύουν μια συχνότατη αιτία άμεσης μητρικής θνητότητας και υπολογίζεται ότι επιπλέκουν 5-10% των κύσεων (Vest et al, 2014). Τόσο η χρόνια (προϋπάρχουσα) αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) όσο και η επαγόμενη από την κύηση ΑΥ απαιτούν στενή παρακολούθηση για την αποφυγή των αυξανόμενης σοβαρότητας επιπλοκών του νοσολογικού φάσματος, της προεκλαμψίας, του συνδρόμου HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλά αιμοπετάλια) και της εκλαμψίας.

Οι υπερτασικές διαταραχές στη διάρκεια της κύησης έχουν συσχετιστεί με τη γέννηση μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών και ο κίνδυνος είναι πολύ μεγαλύτερος στις γυναίκες με εκλαμψία, ενώ ακολουθούν εκείνες με χρόνια ΑΥ και στη συνέχεια οι γυναίκες με επαγόμενη από την κύηση ΑΥ (Ananth et al, 1995). Οι γυναίκες με εκλαμψία στη διάρκεια της κύησης είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο γέννησης πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ΑΥ. Αυτό το εύρημα ήταν σταθερό για τις γυναίκες με εκλαμψία σε έδαφος τόσο χρόνιας όσο και επαγόμενης από την κύηση ΑΥ.

Ο αριθμός των γυναικών με χρόνια ΑΥ που ξεκινούν μια κύηση ολοένα και αυξάνεται με την πάροδο των χρόνων (Bramham et al, 2014). Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, ο σχετικός κίνδυνος προεκλαμψίας σε γυναίκες με χρόνια ΑΥ ήταν κατά μέσο όρο σχεδόν οκταπλάσιος σε σύγκριση με τον κίνδυνο προεκλαμψίας στο γενικό πληθυσμό και η πιθανότητα όλων των δυσμενών εμβρυϊκών εκβάσεων που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένου του χαμηλού βάρους γέννησης, τουλάχιστον διπλάσια από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

4.6.3 Παθήσεις του θυρεοειδούς

Παθήσεις του θυρεοειδούς απαντώνται συχνά στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και χωρίς αντιμετώπιση στη διάρκεια της κύησης οδηγούν σε αυξημένες πιθανότητες για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Carney et al, 2014). Συνεπώς, συστήνεται οι γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να ελέγχονται και να λαμβάνουν εγκαίρως την κατάλληλη θεραπεία.

4.6.4 Αυτοάνοσα νοσήματα

Τα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και το αντιφωσfolιπιδαιμικό σύνδρομο, παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Motta et al, 2009). Ο κίνδυνος επιπλοκών σε ενδεχόμενη κύηση που περιλαμβάνουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και χαμηλό βάρος γέννησης είναι υψηλότερος στις ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Το εύρημα αυτό πιθανώς σχετίζεται τόσο με τη μητρική νόσο όσο και με τις επιδράσεις της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

4.6.5 Άλλα χρόνια νοσήματα

Χρόνια νοσήματα της μητέρας επηρεάζουν επίσης την ανάπτυξη του εμβρύου. Το συμπέρασμα από τις λίγες υπάρχουσες μελέτες είναι ότι η καρδιακή νόσος της μητέρας σχετίζεται με σημαντική ελάττωση της εμβρυϊκής αύξησης, προωρότητα, και χαμηλό βάρος γέννησης (Gelson et al, 2011; Doshi et al, 2010). Τα νεογνά μητέρων με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, χαμηλού βάρους για την ηλικία κύησης, και προωρότητας (Nevis et al, 2011; Alsuwaida et al, 2011). Σε γυναίκες με μη ελεγχόμενο άσθμα, οι εξάρσεις φαίνεται να αυξάνουν τους περιγεννητικούς κινδύνους ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και προωρότητας (Lim et al, 2012). Η μείζων κατάθλιψη της μητέρας, καθώς και η διαταραχή πανικού, μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά το

μήκος και το βάρος γέννησης (Uguz et al, 2013), ενώ η κατάθλιψη εκτός από χαμηλό βάρος γέννησης συσχετίζεται και με προωρότητα (Grote et al, 2010). Τα έμβρυα γυναικών με κληρονομική θρομβοφιλία που δεν λαμβάνουν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους στη διάρκεια της κύησης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (Kupferminc et al, 2011). Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου της μητέρας φαίνεται επίσης να συσχετίζονται με μειωμένο βάρος γέννησης νεογνού (Ajslev et al, 2012).

4.7 Λοιμώξεις

Η ενδομήτρια βακτηριακή λοίμωξη θεωρείται ότι ευθύνεται για την πλειοψηφία των πρόωρων τοκετών και έχει αρνητικό αντίκτυπο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη (Adams Waldorf & McAdams, 2013). Όσον αφορά στα βακτήρια που απομονώνονται σε περιπτώσεις χοριοαμνιονίτιδας πρόκειται συνήθως για Gram αρνητικά (*Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*), Gram θετικά (*Group B Streptococcus*), και αναερόβια (*Mycoplasma hominis*).

Υπάρχουν κάποια στοιχεία σύμφωνα με τα οποία έμβρυα μητέρων με ηπατίτιδα C βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για προωρότητα και χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης, ενώ αντιθέτως σε μητέρες με ηπατίτιδα B δε φαίνεται επηρεάζεται η εμβρυϊκή αύξηση (Connell et al, 2011; Chen J et al, 2014). Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης έχει παρατηρηθεί με αυξημένη συχνότητα σε έμβρυα μητέρων οροθετικών για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), έκβαση που φαίνεται ότι εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα των CD4+ λεμφοκυττάρων τους (Iqbal et al, 2010).

4.8 Κάπνισμα

Το κάπνισμα στη διάρκεια της κύησης αποτελεί έναν από τους πλέον σημαντικούς αναγνωρισμένους παράγοντες που αυξάνουν την εμβρυϊκή νοσηρότητα και επηρεάζουν αρνητικά την ανάπτυξη του εμβρύου. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει μια πληθώρα ελεύθερων ριζών και άλλων οξειδωτικών και τοξικών παραγόντων (Stone et al, 2014). Τόσο οι ίδιοι οι τοξικοί παράγοντες όσο και το οξειδωτικό stress που προκύπτει παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και ελαττωμένου εμβρυϊκού βάρους (Flemming et al, 2013; Stone et al, 2014). Άλλος ένας παράγοντας που έχει ενοχοποιηθεί είναι και οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις στον πλακούντα εξαιτίας της νικοτίνης, που οδηγούν σε μειωμένη ροή αίματος και έλλειψη θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στο έμβρυο.

Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν καταδείξει τη συσχέτιση του καπνίσματος στην κύηση με χαμηλό βάρος γέννησης, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και προωρότητα (Ward et al,

2007; Mei-Dan et al, 2014; Ko et al, 2014; Iñiguez et al, 2013). Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. το κάπνισμα στη διάρκεια της κύησης ευθύνεται για το 20% ως 30% των νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης, ως 14% των πρόωρων γεννήσεων, και περίπου 10% του συνόλου των εμβρυϊκών θανάτων (Brown & Graves, 2013). Τα τελειόμηνα νεογνά μητέρων καπνιστριών ζυγίζουν κατά μέσο όρο 300 g λιγότερο από τα νεογνά μητέρων που δεν καπνίζουν, ενώ το κάπνισμα εκτός από το βάρος έχει αρνητικό αντίκτυπο στο μήκος σώματος και στην περίμετρο κεφαλής και θώρακα. Φαίνεται μάλιστα, ότι το κάπνισμα στη διάρκεια της κύησης επηρεάζει αρνητικά και την ανάπτυξη του παιδιού στη νηπιακή ηλικία, τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, μέσω του βάρους γέννησης και της απουσίας μητρικού θηλασμού (Zheng et al, 2014).

Τα παιδιά μητέρων που διέκοψαν το κάπνισμα πριν ή νωρίς στη διάρκεια της κύησης εμφανίζουν φυσιολογική ανάπτυξη τόσο στην εμβρυϊκή όσο και στην παιδική ηλικία τους (Suzuki et al, 2014; Iñiguez et al, 2013; Vardavas et al, 2010). Υπάρχει δε, δοσο-εξαρτώμενη και χρονο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ της έκθεσης στη νικοτίνη και στα αρνητικά αποτελέσματα του καπνίσματος (Machado et al, 2011; Harrod et al, 2014; Mei-Dan et al, 2014). Συνεπώς, και καθώς πρόκειται για τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, είναι φανερό ότι οι γυναίκες που κυοφορούν θα πρέπει να ενθαρρύνονται να διακόψουν ή τουλάχιστον να μειώσουν το κάπνισμα όσο το δυνατόν νωρίτερα στη διάρκεια της κύησης (Mund et al, 2013; Mei-Dan et al, 2014; Ko et al, 2014; Iñiguez et al, 2013; Vardavas et al, 2010; Flemming et al, 2013).

Smoking and Pregnancy

Smoking can cause problems for a woman trying to become pregnant or who is already pregnant, and for her baby before and after birth.

Effects on Women

- Difficulty getting pregnant.
- Placenta separates from the womb too early, causing bleeding.
- Placenta covers the cervix, causing complications.
- Water breaks too early.
- Pregnancy occurs outside of the womb.

Smoking causes these health effects.

Smoking could cause these health effects, but more studies are needed to be sure.

Effects on Babies

- Baby born too small
- Baby born too early
- Sudden Infant Death Syndrome
- Stillbirth
- Infant death
- Cleft lip/palate
- Certain birth defects, such as:
 - Clubfoot
 - Gastroschisis
 - Some heart defects
- Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)
- Miscarriage

Quitting Smoking Can Be Hard, But It Is One of the Best Ways a Woman Can Protect Herself and Her Baby's Health.

If you or someone you know wants to quit smoking, talk to your healthcare provider about strategies. For support in quitting, including free quit coaching, a free quit plan, free educational materials, and referrals to local resources, please call 1-800-QUIT-NOW (1-800-784-8669); TTY 1-800-332-8615.

For additional resources to help quit smoking, visit www.cdc.gov/reproductivehealth/TobaccoUsePregnancy/Resources.htm



Updated based on 2014 Surgeon General's Report

ΕΙΚΟΝΑ 10. Ενημερωτική εκστρατεία για την αποφυγή του καπνίσματος στη διάρκεια της κύησης από το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων, ΗΠΑ. (Από <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/tobaccousepregnancy/>; Προσπελάστηκε στις 22/2/2015)

Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να αποσαφηνιστεί η πιθανή συσχέτιση του παθητικού καπνίσματος με την ανάπτυξη του εμβρύου (Ko et al, 2014).

4.9 Κατανάλωση αλκοόλ

Το αλκοόλ αποτελεί τερατογόνο παράγοντα και οι επιδράσεις του στη διάρκεια της κύησης περιλαμβάνουν αυτόματη αποβολή, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ελλείμματα στο έμβρυο και νοητική στέρηση (Keegan et al, 2010). Η χρόνια υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ στη διάρκεια της κύησης έχει συσχετιστεί με το Φάσμα Διαταραχών που Συνδέονται με τον Εμβρυϊκό Αλκοολισμό (fetal alcohol spectrum disorder, FASD). Το FASD ομαδοποιεί μια σειρά αναπτυξιακών προβλημάτων, που περιλαμβάνουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσώπου, μεταβολές στις νευροαναπτυξιακές, γνωσιακές, και συμπεριφορικές ικανότητες του παιδιού, καθώς και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Peadon et al, 2007).

Ο μηχανισμός των αρνητικών επιδράσεων του αλκοόλ φαίνεται ότι μεσολαβείται από την αναστολή της πλακουντιακής αύξησης (Lui et al, 2014). Αν και έχει αναγνωριστεί η δυνατότητα

ολοκληρωτικής αποτροπής του FASD μέσω αποχής από το αλκοόλ, 30%- 60% των γυναικών παγκοσμίως καταναλώνουν αλκοόλ στη διάρκεια της κύησης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ του αλκοόλ και των αρνητικών επιδράσεων στην εμβρυϊκή αύξηση είναι δοσο-εξαρτώμενη (Patra et al, 2011; Bakker et al, 2010). Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χαμηλή ως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (σε επίπεδα ως 10γρ την ημέρα- περίπου 1 ποτό ημερησίως) δεν επηρεάζει την επίπτωση χαμηλού βάρους γέννησης και γέννησης μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (Patra et al, 2011). Επιπλέον, με κατανάλωση αλκοόλ ως 18γρ την ημέρα (περίπου 1.5 ποτό ημερησίως) δεν επηρεάζεται ο κίνδυνος προωρότητας. Ο κίνδυνος αρχίζει να αυξάνεται με τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, που ξεπερνά τα ανωτέρω επίπεδα, και η οποία οδηγεί στα αρνητικά στην ανάπτυξη του εμβρύου αποτελέσματα (Jaddoe et al, 2007).

Ευρήματα επιδημιολογικών μελετών επιβεβαιώνουν επίσης μια σημαντική συνέργεια μεταξύ του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης στον κίνδυνο γέννησης μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (Aliyu et al, 2009). Η παραπάνω παρατήρηση καθιστά ιδιαίτερος ουσιώδη την επικέντρωση προγραμμάτων υγείας του πληθυσμού στους συνδυασμένους κινδύνους του αλκοόλ και της νικοτίνης στη διάρκεια της κύησης.

4.10 Φάρμακα και ναρκωτικά

Η χρήση και κατάχρηση νόμιμων και παράνομων φαρμακευτικών ουσιών στη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές που επηρεάζουν τη μητέρα, το έμβρυο, και το νεογνό (Neri et al, 2015). Οι επιδράσεις οποιασδήποτε ουσίας στο αναπτυσσόμενο έμβρυο εξαρτώνται από τη δοσολογία, τη χρονική στιγμή και τη διάρκεια της έκθεσης στην ουσία, καθώς και τη φαρμακοκινητική της.

Υπάρχουν αρκετές αναφορές επηρεασμένης εμβρυϊκής ανάπτυξης, τόσο μειωμένης όσο και αυξημένης με τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων στη διάρκεια της κύησης, επίδραση που αποδίδεται σε επαγόμενη δυσλειτουργία του πλακούντα (Raha et al, 2012). Από τα αντι-επιληπτικά φάρμακα, η τοπιραμάτη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και πιθανώς κίνδυνο συγγενών διαμαρτιών (Veiby et al, 2014). Η θεραπεία του άσθματος με συστηματικά κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι οδηγεί σε μειωμένο βάρος γέννησης, και συνεπώς η χρήση τους θα πρέπει να ζυγίζεται με την ανάγκη ρύθμισης του σοβαρού άσθματος (Bakhireva et al, 2005). Από τα αντιυπερτασικά φάρμακα, η λήψη ατενολόλης

κατά τη σύλληψη και στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης συσχετίζεται επίσης με μειωμένο βάρος γέννησης (Bayliss et al, 2002).

Όσον αφορά στα ναρκωτικά, η χρήση μαριχουάνας στη διάρκεια της κύησης φαίνεται ότι εκτός των άλλων οδηγεί και σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Keegan et al, 2010). Η χρήση κοκαΐνης επίσης έχει συσχετιστεί με αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου (Schempf, 2007).

4.11 Σωματική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα στη διάρκεια της κύησης, όπως και η κατάλληλη διατροφή, έχει συσχετιστεί με σημαντικά οφέλη για τη μητέρα, το έμβρυο και το νεογνό (Prather et al, 2012). Επιπλέον, η φυσική δραστηριότητα δε φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά το βάρος γέννησης (Fleten et al, 2010). Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών δεν επιβεβαίωσε αλλά ούτε και απέκλεισε μια κλινικά σημαντική επίδραση της έντονης άσκησης στη διάρκεια της κύησης στο βάρος γέννησης (Bell, 2002). Αργότερα, συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η άσκηση στη διάρκεια της κύησης δεν οδηγεί σε μείωση του βάρους γέννησης ή προωρότητα (Nascimento et al, 2012; Hegaard et al, 2007; Mudd et al, 2013).

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν στις γυναίκες στη διάρκεια της κύησης μέτριας έντασης αερόβια άσκηση τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα ή 30 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας (Kaiser et al, 2014).

4.12 Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν σταθερά συσχετίσει το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό και επίπεδο της μητέρας (όπως αυτό εκφράζεται από το εκπαιδευτικό επίπεδο, το εισόδημα, και την απασχόληση) με αυξημένο κίνδυνο προωρότητας και γέννησης νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης (Jansen et al, 2009; Silva et al, 2010). Σε μια προσπάθεια αναγνώρισης πιθανών μηχανισμών για αυτήν την παρατήρηση, έχει προταθεί η αυξημένη επίπτωση άλλων παραγόντων κινδύνου για επηρεασμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Έτσι, χαρακτηριστικά της κύησης, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, και παράγοντες που σχετίζονται με την καθημερινότητα και το περιβάλλον της μητέρας φαίνεται να ευθύνονται τουλάχιστον για ένα μέρος της διακύμανσης του βάρους γέννησης με βάση το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο.

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης έχει ενοχοποιηθεί ως ο πιο σημαντικός παράγοντας, καθώς η συχνότητα και η ένταση του καπνίσματος είναι μεγαλύτερες γυναίκες χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου (Kramer et al, 2000). Ο χαμηλός ΔΜΣ και η μειωμένη πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης επίσης παίζουν ουσιαστικό ρόλο. Άλλους διαμεσολαβητικούς παράγοντες αποτελούν η καθυστερημένη ή ελλιπής μαιευτική φροντίδα, η κατανάλωση αλκοόλ και η χρήση ουσιών, το ψυχοκοινωνικό stress, η επαγόμενη από την κύηση ΑΥ, η πτωχή διατροφή, η σωματική καταπόνηση και η ρύπανση (Kramer et al, 2000; Hobel et al, 2003).

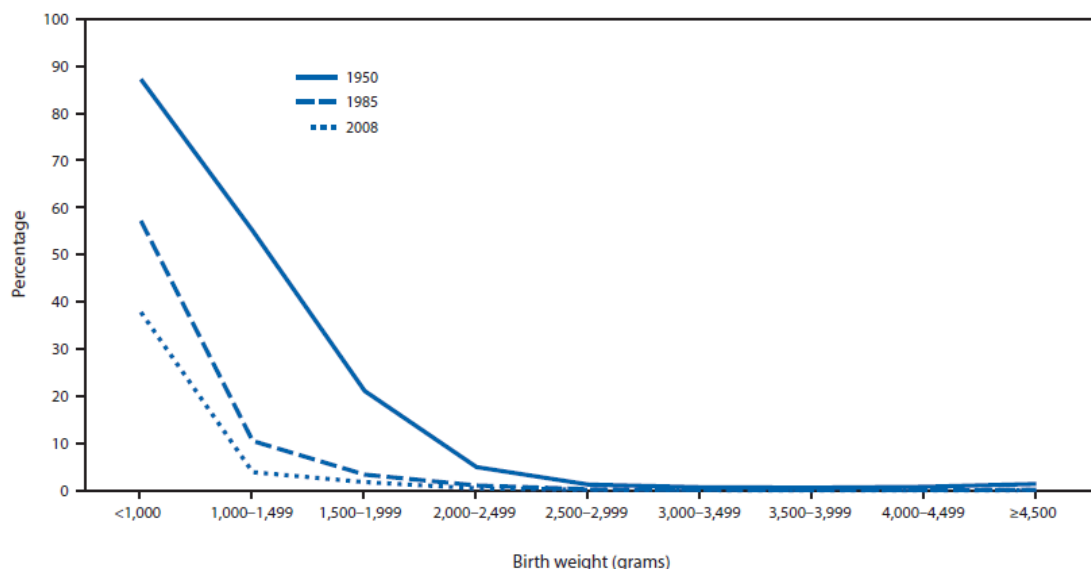
4.13 Ψυχολογικοί παράγοντες - Stress

Οι επαγόμενες από το stress επιπλοκές της κύησης αντιπροσωπεύουν ένα αξιοσημείωτο αίτιο μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας (Cardwell, 2013). Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες όπως το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, η εργασία, το μορφωτικό επίπεδο, η πρόσβαση σε προγεννητική φροντίδα, η κατάχρηση ουσιών και η ποιότητα των σχέσεων με τους συντρόφους και τους γονείς έχουν αναγνωριστεί ως καθοριστικοί του stress στη διάρκεια της κύησης. Το stress της μητέρας μπορεί να τροποποιήσει τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων στη διάρκεια της κύησης οδηγώντας σε αυξημένη μεταφορά γλυκοκορτικοειδών από τη μητρική στην εμβρυϊκή κυκλοφορία (Duthie et al, 2013). Για το έμβρυο η έκθεση σε αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών συσχετίζεται με μειωμένο βάρος γέννησης και προωρότητα.

5. Επίδραση του βάρους γέννησης στην υγεία του νεογνού και του βρέφους

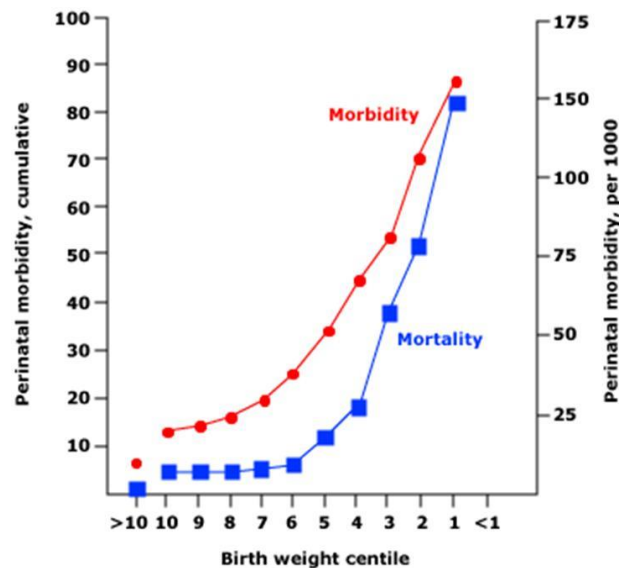
5.1 Περιγεννητική θνησιμότητα

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (Εικόνα 11), η οποία οφείλεται στη συνεχιζόμενη θεαματική πρόοδο της νεογνολογικής ιατρικής και την επακόλουθη εξέλιξη της περιγεννητικής φροντίδας. Ωστόσο, τα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας εξακολουθούν να είναι αυξημένα μεταξύ των νεογνών με εξαιρετικά χαμηλό και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (Griffin et al, 2015).



ΕΙΚΟΝΑ 11. Νεογνική θνησιμότητα αναλόγως του βάρους γέννησης κατά τα έτη 1950, 1985, και 2008. Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων, ΗΠΑ. (Από <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6231a3.htm>; Προσπελάστηκε στις 1/3/2015)

Μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά και νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης εμφανίζουν επίσης αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, τα οποία μειώνονται με την αύξηση της εκατοστιαίας θέσης του βάρους σε σχέση με την ηλικία κύησης (Εικόνα 12).



EIKONA 12. Περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά και νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Από: <http://learnpediatrics.com/body-systems/neonate/approach-to-the-child-with-iugrsga/>. Προσπελάστηκε στις 3/3/2015.

Σε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 23 μελέτες και εστίασε στους εμβρυϊκούς και μητρικούς παράγοντες που πιθανότατα σχετίζονται με την περιγεννητική θνησιμότητα διερευνήθηκε μεταξύ άλλων η επίδραση της προωρότητας και του βάρους γέννησης (Berhan et al, 2014). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μια ισχυρή συσχέτιση της περιγεννητικής θνησιμότητας με την προωρότητα (λόγος σχετικών πιθανοτήτων= 7.9), καθώς και με το μειωμένο βάρος γέννησης (λόγος σχετικών πιθανοτήτων= 9.6). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το φυσιολογικό βάρος γέννησης και η επαρκής διάρκεια κύησης μειώνουν σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας.

Σε άλλη αναδρομική μελέτη που διερεύνησε μητρικούς, εμβρυϊκούς και μαιευτικούς παράγοντες κινδύνου για περιγεννητική θνησιμότητα, επίσης φάνηκε ότι η θνησιμότητα ήταν σημαντικά αυξημένη σε νεογνά με ηλικία κύησης ≤ 27 εβδομάδων και βάρος γέννησης ≤ 750 g με σταδιακή μείωση από εκεί και πάνω (Cetinkava et al, 2014). Η εβδομάδα κύησης στη γέννηση, το βάρος γέννησης και η προγεννητική θεραπεία με στεροειδή αποτελούν τους πιο βασικούς περιγεννητικούς παράγοντες κινδύνου για εμβρυϊκή θνησιμότητα σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά.

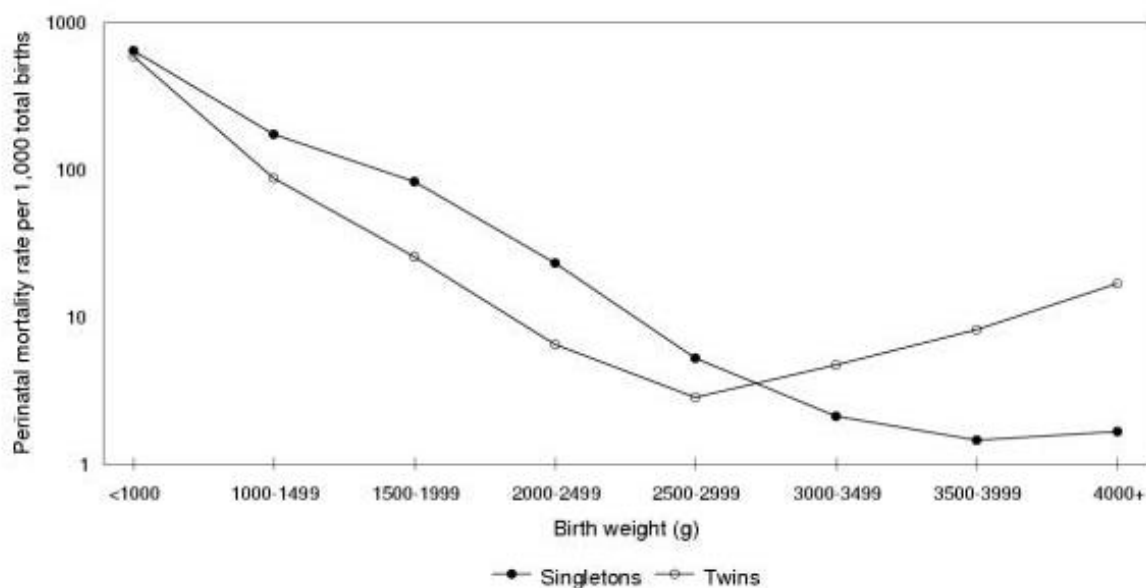
Τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, και ιδιαιτέρως εκείνα με βάρος γέννησης λιγότερο από 500 g, και τα πολύ μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά σπανίως επιβιώνουν, και σε

αυτήν την περίπτωση η επιβίωσή τους συχνά συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα (Griffin et al, 2015). Στα νεογνά αυτά η μεγαλύτερη αύξηση της θνησιμότητας παρατηρείται τις πρώτες 12 ώρες της ζωής.

Τα θνησιγενή έμβρυα παραδοσιακά συσχετίζονταν με διαταραχή της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Ωστόσο, είναι δύσκολο να καθοριστεί επακριβώς η σχέση αυτή λόγω της αβεβαιότητας ως προς τη χρονική στιγμή του εμβρυϊκού θανάτου και τους συγχυτικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη φυσιολογική εμβρυϊκή αύξηση. Από σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες έχει φανεί ότι ο κίνδυνος θνησιγενούς εμβρύου συσχετίζεται τόσο με μειωμένη όσο και με υπερβολική εμβρυϊκή ανάπτυξη (Bukowski et al, 2014). Σε αντίθεση με ό,τι πιστευόταν μέχρι σήμερα, οι στρατηγικές πρόληψης της γέννησης θνησιγενών νεογνών θα πρέπει να εστιάζουν στις κύσεις με σημαντικά μειωμένο αλλά και αυξημένο για την ηλικία κύησης βάρος σώματος του εμβρύου/ νεογνού.

Σε μια επιδημιολογική μελέτη στις Η.Π.Α. μελετήθηκαν όλα τα νεογνά της χώρας σε μια περίοδο 2 ετών ως προς την επίδραση του φύλου στην περιγεννητική θνησιμότητα λαμβάνοντας υπόψη το βάρος γέννησης και τη διάρκεια κύησης (Joseph et al, 2005). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα αγόρια τείνουν να έχουν υψηλότερα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας για συγκεκριμένη ηλικία κύησης σε σύγκριση με τα κορίτσια, δικαιολογώντας τη χρήση ειδικών ανάλογα με το φύλο καμπύλων για το βάρος γέννησης αναλόγως της διάρκειας κύησης.

Η περιγεννητική θνησιμότητα στα νεογνά δίδυμων κύσεων φαίνεται να είναι μικρότερη από την αντίστοιχη περιγεννητική θνησιμότητα των νεογνών μονήρων κύσεων σε χαμηλότερα βάρη γέννησης και μικρότερες ηλικίες κύησης, συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από γεννήσεις 8 ετών στον Καναδά (Joseph et al, 2003). Αντιθέτως, σε μεγαλύτερα βάρη γέννησης και μεγαλύτερες ηλικίες κύησης η περιγεννητική θνησιμότητα των διδύμων βρέθηκε αυξημένη σε σύγκριση με τα μονήρη έμβρυα (Εικόνα 13).



EΙΚΟΝΑ 13. Περιγεννητική θνησιμότητα αναλόγως του βάρους γέννησης νεογνών από δίδυμες και μονήρεις κύήσεις. Από: BMC Pregnancy and Childbirth 2003;3:3. doi:10.1186/1471-2393-3-3. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. Joseph K, Liu S, Demissie K, et al.

5.2 Λοιμώξεις

Τα μικρά για την ηλικία κύησης και πρόωρα νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης μετά τη γέννηση, και ιδίως νοσοκομειακής λοίμωξης, ανεξαρτήτως υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού, σε σύγκριση με τα κανονικού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά (Longo et al, 2014). Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η καθυστερημένη ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος που έχει περιγραφεί σε νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Και πράγματι, τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά έχουν δυσανάλογα μικρό θύμο αδένα και χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, και μακροφάγων.

Η σηψαιμία πρώιμης έναρξης (με εμφάνιση τις πρώτες 72 ώρες ζωής σε νεογνά που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών και τις πρώτες 7 μέρες ζωής σε τελειόμηνα νεογνά) αποτελεί ένα συχνό και σοβαρό πρόβλημα για τα νεογνά και ιδιαιτέρως για τα πρόωρα και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Simonsen et al, 2014). Η επίπτωση της πρώιμης έναρξης σηψαιμίας με θετικές καλλιέργειες εκτιμάται 0,77-1/ 1.000 ζώντα νεογνά στις Η.Π.Α. Η συχνότητα και θνητότητα είναι υψηλότερες μεταξύ των νεογνών με χαμηλότερο βάρος γέννησης, με μια επίπτωση 8/1.000 ζώντα νεογνά με βάρος γέννησης <1.000 g και 26/1.000 ζώντα νεογνά με βάρος γέννησης 1.000-1.500 g. Η χοριοαμνιονίτιδα της μητέρας αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σηψαιμίας πρώιμης έναρξης στο νεογνό. Ο πιο συχνός

μικροοργανισμός είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B (GBS), ενώ ιδίως στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά αυξημένα είναι και τα ποσοστά των Gram αρνητικών βακτηρίων, όπως η *Escherichia coli*. Ιοί, όπως οι εντεροϊοί και ο ιός του απλού έρπητα θα πρέπει επίσης να μπαίνουν στη διαφορική διάγνωση.

Σηψαιμία όψιμης έναρξης παρατηρείται σε 15-25% των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (Pammi et al, 2015). Μάλιστα, μεταξύ των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όψιμης έναρξης σηψαιμίας (Tröger et al. 2014). Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι ουσιώδεις για τη βελτίωση της έκβασης του ασθενούς (Pammi et al, 2015). Παρά τις προσπάθειες, η θνητότητα σε αυτήν την περίπτωση παραμένει υψηλή (18-36%) και όσα νεογνά επιβιώσουν εμφανίζουν σημαντική νευρολογική και πνευμονική νοσηρότητα. Στρατηγικές πρόληψης που περιλαμβάνουν μέτρα περιορισμού των λοιμώξεων, πρόωμη σίτιση με μητρικό γάλα, και έγκαιρη απομάκρυνση των κεντρικών γραμμών, έχουν αποδειχτεί ωφέλιμες.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η όψιμης έναρξης σηψαιμία σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά έχει σημαντική επίδραση στην καθυστέρηση της νευροανάπτυξης στην ηλικία των 2 ετών, με τις λοιμώξεις από Gram θετικά βακτήρια να συσχετίζονται με κινητικά προβλήματα (Hentges et al, 2014). Οι νεογνικές λοιμώξεις συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά εγκεφαλικής παράλυσης στην ηλικία των 5 ετών, κίνδυνος που αυξάνεται ιδιαιτέρως όταν στο ιστορικό του παιδιού συνυπάρχει πρόωμης και όψιμης έναρξης σηψαιμία (Mitha et al, 2013). Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση καταλήγει επίσης στο συμπέρασμα ότι η νεογνική σηψαιμία στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά συσχετίζεται με επιδείνωση της νευροαναπτυξιακής έκβασης και αυξημένα ποσοστά εγκεφαλικής παράλυσης (Alshaikh et al, 2014).

Οι διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στα πολύ πρόωρα (<32 εβδομάδων κύησης) και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Austin et al, 2013). Η αναφερόμενη επίπτωση κυμαίνεται από 1% ως 5%, με τον κίνδυνο να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης. Στα εξαιρετικά πρόωρα (<28 εβδομάδων κύησης) και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά η συχνότητα των διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων είναι 2-10%, ενώ φτάνει το 20% σε νεογνά βάρους γέννησης <750 g ή διάρκεια κύησης <26 εβδομάδων. Η προφυλακτική συστηματική αγωγή με αντιμυκητιασικά έχει αποδειχτεί αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας των διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, ενώ δε φαίνεται να επηρεάζει τη θνητότητα. Όσον αφορά στη

νευροανάπτυξη, εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά με σηψαιμία και/ ή μηνιγγίτιδα από *Candida* παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά θνητότητας και νευροαναπτυξιακής διαταραχής (Adams-Chapman et al, 2013).

5.3 Υπογλυκαιμία/ Υπεργλυκαιμία

Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια που παρατηρούνται στη νεογνική περίοδο συχνά οφείλονται σε παροδική ανωριμότητα των ρυθμιστικών μηχανισμών της γλυκόζης του αίματος (Stanley, 2006). Η έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας είναι επιβεβλημένη, καθώς η υπογλυκαιμία συσχετίζεται με φτωχή νευροαναπτυξιακή έκβαση (Jain et al, 2010).

Πρόωρα νεογνά, με χαμηλό βάρος γέννησης και περιγεννητική ασφυξία είναι ιδιαιτέρως ευάλωτα σε υπογλυκαιμία (Zhou et al, 2014). Η συνεχής παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος είναι απαραίτητη σε πρόωρα και υψηλού κινδύνου νεογνά. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την έγκαιρη σίτιση για την πρόωμη αντιμετώπιση της νεογνικής υπογλυκαιμίας και των πιθανών επιπλοκών της. Τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας, και μάλιστα φαίνεται ότι η πρόωμη εντερική σίτιση δεν προστατεύει τα νεογνά αυτά από επεισόδια υπογλυκαιμίας (Bragg et al, 2013). Τέλος, και νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι πιο ευάλωτα σε επεισόδια υπογλυκαιμίας (Pallotto et al, 2006).

Τα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τα κανονικού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά, ενώ αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση του βάρους γέννησης (Weissmann-Brenner et al, 2012). Επιπλέον, φαίνεται ότι μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά μητέρων με ΣΔ κύησης είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν υπογλυκαιμία στην πρόωμη νεογνική περίοδο σε σύγκριση με μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά μη διαβητικών μητέρων (Onal et al, 2012).

Και η νεογνική υπεργλυκαιμία όμως είναι πιο συχνή σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Sabzehei et al, 2014). Ιδιαίτερως σε πολύ χαμηλού και εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Νεογνών μπορεί να παρατηρηθεί τόσο υπογλυκαιμία όσο και υπεργλυκαιμία (Arsenault et al, 2012). Μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται για την αποφυγή και αντιμετώπιση των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης

αίματος, καθώς υπάρχει θετική συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

5.4 Υποθερμία

Η νεογνική υποθερμία (θερμοκρασία $< 36^{\circ}\text{C}$), αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Manani et al, 2013; Fawcett, 2014). Τα πρόωρα και πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά είναι ευάλωτα σε πολύ γρήγορη απώλεια θερμότητας λόγω αυξημένης αναλογίας επιφάνειας σώματος/ όγκου, ανωριμότητας του δέρματος, έλλειψης υποδόριου λίπους σώματος, φτωχού αγγειοκινητικού ελέγχου, και έλλειψης μυϊκής δραστηριότητας (Manani et al, 2013). Τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά καθώς και τα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι επίσης πιο ευάλωτα στην εμφάνιση υποθερμίας (Pallotto et al, 2006).

5.5 Περιγεννητική ασφυξία

Η περιγεννητική ασφυξία αποτελεί έναν ακόμη επιβαρυντικό παράγοντα περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιπλοκές της περιγεννητικής ασφυξίας περιλαμβάνουν πολυοργανική ανεπάρκεια με υποξική- ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, αναπνευστική δυσχέρεια λόγω εισρόφησης μηκωνίου, πνευμονικής αιμορραγίας και δευτερογενούς ανεπάρκειας επιφανειοδραστικού παράγοντα, παραμένουσα πνευμονική υπέρταση, δυσλειτουργία μυοκαρδίου, οξεία σωληναριακή νέκρωση, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, ηπατική βλάβη, μεταβολική οξέωση και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Rosenberg, 2008).

Υπάρχει σημαντική συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με την επίπτωση της περιγεννητικής ασφυξίας και των επιπλοκών της (Kolatat et al, 2000). Επίσης, η αποφυγή και αντιμετώπιση της περιγεννητικής ασφυξίας αποτελεί πρωταρχικό μέλημα στη φροντίδα ενός νεογνού με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Rosenberg, 2008).

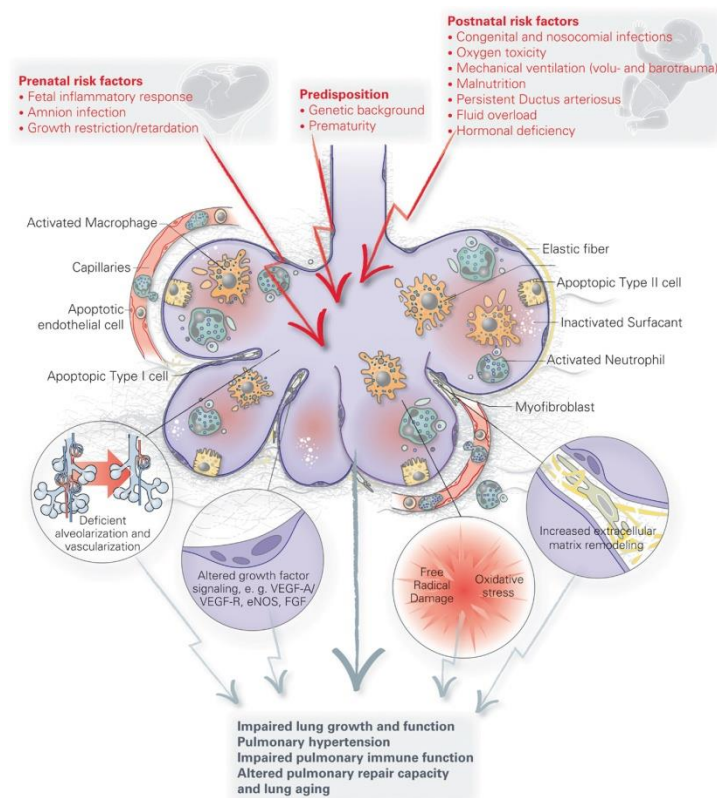
5.6 Προβλήματα από το αναπνευστικό σύστημα

Οι άπνοιες της προωρότητας αποτελούν ένα οικουμενικό πρόβλημα μεταξύ των νεογνών με χαμηλό και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, καθώς ο μειωμένος κορεσμός του αίματος σε οξυγόνο και οι βραδυκαρδίες που τις συνοδεύουν μπορεί να έχουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις (Mohr et al, 2015). Ως κλινικά σημαντική άπνοια στα νεογνά ορίζεται η παύση της αναπνοής για τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα ή για 10 δευτερόλεπτα αν συνυπάρχει βραδυκαρδία ή πτώση του κορεσμού του οξυγόνου (Finer et al, 2006). Σε μια προσπάθεια αύξησης των ποσοστών

επιβίωσης και μείωσης των συσχετιζόμενων με την άπνοια της προωρότητας νευροαναπτυξιακών διαταραχών, έχουν δοκιμαστεί μια σειρά από παρεμβάσεις, με πιο πολλά υποσχόμενη τη χρήση της καφεΐνης ιδίως στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Schmidt et al, 2007).

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ, respiratory distress syndrome) αποτελεί μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στα πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Pfister et al, 2009). Το ΣΑΔ προκαλείται από ανεπάρκεια, δυσλειτουργία, ή απενεργοποίηση του πνευμονικού επιφανειοδραστικού παράγοντα. Η έγκαιρη χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα και η εφαρμογή συνεχούς θετικής διαρρινικής πίεσης στους αεραγωγούς (nCPAP) έχει βελτιώσει δραματικά την επίπτωση και πορεία του ΣΑΔ (Verder et al, 2009). Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών που επάγει τη σύνθεση επιφανειοδραστικού παράγοντα έχει επίσης μειώσει σημαντικά τα ποσοστά ΣΑΔ (Carlo et al, 2004).

Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία αποτελεί μια πολύ κοινή μορφή χρόνιας πνευμονοπάθειας της πρώιμης βρεφικής ηλικίας σε πρόωρα, νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης ή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, και συσχετίζεται με σημαντικές διαταραχές της πνευμονικής και νευρικής λειτουργίας στην ενήλικη ζωή (Hilgendorff et al, 2015; Rosenberg, 2008). Αναφέρεται ότι η συχνότητά της μπορεί να φτάσει στο 77% σε εξαιρετικά πρόωρα ή/ και με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης νεογνά (Hilgendorff et al, 2015). Χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη ανάπτυξη του πνευμονικού ιστού που προκύπτει από την επίδραση διάφορων παραγόντων όπως οι λοιμώξεις, η υποξία, και ο μηχανικός αερισμός στον ανώριμο πνεύμονα (Εικόνα 14). Παρά τις εντυπωσιακές προόδους της περιγεννητικής φροντίδας που περιλαμβάνουν τη θεραπεία με επιφανειοδραστικό παράγοντα, την προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών και τις βελτιωμένες στρατηγικές επεμβατικού και μη επεμβατικού αερισμού οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της νόσου στα πιο ανώριμα νεογνά συνεχίζουν να είναι σημαντικές.



ΕΙΚΟΝΑ 14. Σημαντικές παθοφυσιολογικές μεταβολές και μακροχρόνιες επιπτώσεις από την πρόωμη πνευμονική βλάβη (ΒΠΑ). Από Front Med (Lausanne). 2015;2:2. doi: 10.3389/fmed.2015.00002. eCollection 2015. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. Hilgendorff A, O'Reilly MA.

5.7 Διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών

Έχει φανεί από μελέτες ότι η κατάλληλη διαχείριση των υγρών και των ηλεκτρολυτών των πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών είναι ουσιώδης για τη μείωση της νοσηρότητας και των μακροχρόνιων αρνητικών νευροαναπτυξιακών επιπτώσεων σε αυτήν την υψηλού κινδύνου κατηγορία νεογνών (Oh, 2012). Τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά εμφανίζουν δυσανάλογα μεγάλες απώλειες υγρών μέσω της άδηλης απώλειας ύδατος (Bhatia, 2006). Ωστόσο, ιδιαίτερη μέριμνα θα πρέπει να δίνεται στην αποφυγή υπερβολικής χορήγησης υγρών και νατρίου στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά λόγω του κινδύνου υπερφόρτωσης που μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, βατού αρτηριακού πόρου, και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (Oh, 2012). Τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά είναι επίσης ευάλωτα σε υπερνατρίαζ, υπονατρίαζ, και υπερκαλιαιμία (Bhatia, 2006). Η επίτευξη ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών είναι πρωταρχικό μέλημα της περιγεννητικής φροντίδας των νεογνών αυτών.

5.8 Υπερχολερυθριναιμία

Ο νεογνικός ίκτερος, που οφείλεται σε υπερχολερυθριναιμία είναι εξαιρετικά συχνός (Okwundu et al, 2013). Τα υπερβολικά όμως αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης χωρίς αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλοπάθεια και πυρηνικό ίκτερο. Τα πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας, και επίσης εμφανίζουν εγκεφαλική βλάβη σε χαμηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης σε σύγκριση με τελειόμηνα, κανονικού βάρους γέννησης νεογνά. Η φωτοθεραπεία, που αποτελεί το πιο κοινό μέτρο αντιμετώπισης της υπερχολερυθριναιμίας, έχει προταθεί να χρησιμοποιείται προφυλακτικά στα πρόωρα ή χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Αν και απαιτούνται μεγαλύτερες, άρτια σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές για την εξαγωγή καταληκτικών συμπερασμάτων, η προφυλακτική χρήση της φωτοθεραπείας φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει την ανάγκη αφαιμαξομετάγγισης και την πιθανότητα νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

5.9 Αναιμία

Η αναιμία της προωρότητας, που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης αποτελεί ένα πολύ κοινό πρόβλημα στα πρόωρα και στα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης (Ohlsson et al, 2014). Για τη θεραπεία της αναιμίας της προωρότητας χρησιμοποιούνται μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων με βάση ενδείξεις και οδηγίες (επίπεδα αιμοσφαιρίνης, ανάγκες σε οξυγόνο, άπνοιες και βραδυκαρδίες, μειωμένη πρόσληψη βάρους) που δεν είναι εντελώς ξεκάθαρες (Bishara et al, 2009). Η πρόωμη χορήγηση ερυθροποιητίνης σε αυτά τα νεογνά φαίνεται ότι μειώνει την ανάγκη για μεταγγίσεις (Ohlsson et al, 2014).

5.10 Πολυκυτταραιμία

Υγιή κατά τα άλλα, τελειόμηνα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης εμφανίζουν υψηλότερες τιμές αιματοκρίτη στην πρώιμη περιγεννητική τους περίοδο (Basu et al, 2014). Η χρόνια ενδομήτρια υποξία επάγει τη σύνθεση ερυθροποιητίνης προκαλώντας αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων (Rosenberg, 2008). Επιπλέον, ή εναλλακτικά, πλακουντο-εμβρυϊκή μετάγγιση μπορεί να συμβεί σε φάση ασφυξίας, με αποτέλεσμα μεταφορά αίματος στο έμβρυο, μηχανισμός που επίσης μπορεί επίσης να ευθύνεται για την πολυκυτταραιμία των νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.

Η επίπτωση της πολυκυτταραιμίας είναι αυξημένη και στα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά, φτάνοντας το 15% σε σύγκριση με 2% στα κανονικού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά (Sankar et al, 2010). Τα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά είναι επίσης ευάλωτα σε

πολυκυτταραιμία, και μάλιστα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά μητέρων με ΣΔ κύησης είναι πιθανότερο να παρουσιάσουν πολυκυτταραιμία στην πρώιμη νεογνική περίοδο σε σύγκριση με μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά μη διαβητικών μητέρων (Onal et al, 2012).

Καθώς η πολυκυτταραιμία σχετίζεται με μια σειρά συμπτωμάτων από διάφορα συστήματα, νεογνά που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου θα πρέπει να ελέγχονται και αν χρειάζεται να αντιμετωπίζονται αναλόγως (Sankar et al, 2010).

5.11 Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Η παθογένεια της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK) χαρακτηρίζεται από αιμορραγική-ισχαιμική νέκρωση, φλεγμονή και βακτηριακή υπερανάπτυξη (Sharma et al, 2013). Πρόκειται για νόσο που κυρίως εμφανίζεται σε πρόωρα και χαμηλού βάρους νεογνά, με 85% των περιπτώσεων να παρατηρούνται σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά μικρότερα των 32 εβδομάδων κύησης. Νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης έχουν επίσης αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης NEK (Pallotto et al, 2006). Η θνητότητα από NEK υπολογίζεται περίπου στο 10%, ενώ σε ένα ποσοστό 25% η σοβαρότητα της νόσου απαιτεί χειρουργική παρέμβαση (Patel et al, 2012). Σήμερα, η πιο διαδεδομένη υπόθεση για τη NEK είναι ότι η εντερική σίτιση παρουσία παθολογικής εντερικής χλωρίδας προκαλεί μια έντονη φλεγμονώδη αντίδραση στο ανώριμο εντερικό επιθήλιο των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (Chen AC et al, 2014).

Η πρωτογενής πρόληψη της NEK αποτελεί τη βασική προτεραιότητα, καθώς η νόσος συχνά προχωρά από μη συγκεκριμένα σημεία σε εκτεταμένη νέκρωση εντός λίγων ωρών παρά τη συντηρητική και χειρουργική αντιμετώπιση, καθιστώντας δύσκολες την επιτυχή θεραπεία και δευτερογενή πρόληψη (Lin et al, 2014). Διάφορες στρατηγικές, όπως η προγεννητική χρήση κορτικοστεροειδών, η πιο επιφυλακτική προσέγγιση της εντερικής σίτισης, και ο περιορισμός των χορηγούμενων υγρών δεν πέτυχαν να εξαλείψουν τη NEK, γεγονός που αποδεικνύει την πολυπλοκότητα της παθογένειας της νόσου (Chen AC et al, 2014). Την πιο σημαντική πρόσφατη πρόοδο στην πρόληψη της NEK αποτελούν τα προβιοτικά, που σε πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξαν ουσιαστικά και πολλαπλά οφέλη στη λειτουργία του εντέρου και των μηχανισμών άμυνας. Επίσης, η σίτιση με μητρικό γάλα θεωρείται μια αποτελεσματική και εφικτή μέθοδος πρόληψης της NEK (Lin et al, 2014).

Η NEK που αντιμετωπίζεται χειρουργικά έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα και μετέπειτα νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Wadhawan et al, 2014).

5.12 Θέματα διατροφής

Η περιγεννητική περίοδος αποτελεί κομβικό σημείο της ανθρώπινης ανάπτυξης. Τα πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εξωμήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, και χρήζουν πρώιμης και επαρκούς διατροφικής υποστήριξης (Prince et al, 2013). Ο εγκέφαλος των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών είναι ιδιαιτέρως ευάλωτος στον υποσιτισμό (Senterre, 2014). Η μειωμένη ανάπτυξη έχει ενοχοποιηθεί για πτωχή νευροαναπτυξιακή έκβαση και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα (Prince et al, 2013). Επιπλέον, πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά με χαμηλή εντερική θερμιδική και λιπιδική πρόσληψη στη διάρκεια των 14 πρώτων ημερών της ζωής τους αναπτύσσουν συχνότερα βρογχοπνευμονική δυσπλασία (Uberos et al, 2014). Συνεπώς, η διαχείριση της διατροφής είναι κεφαλαιώδους σημασίας, ιδιαιτέρως στα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης. Η εντερική σίτιση είναι πολύ σημαντική για την αύξηση και την ανάπτυξη του γαστρεντερικού σωλήνα (Senterre, 2014). Η σίτιση των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών τις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους είναι ακόμα πεδίο αντιμαχιών, κυρίως όσον αφορά τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Η δυσανεξία στη σίτιση και ο κίνδυνος NEK αποτελούν τις βασικές ανησυχίες για την εντερική σίτιση αυτών των νεογνών, που μπορεί να οδηγήσουν σε ιατρογενή υποσιτισμό, ατροφία γαστρεντερικού, και επιπλοκές που σχετίζονται με την παρεντερική διατροφή.

Από πολλαπλές μελέτες έχειδειχτεί ότι το ενισχυμένο μητρικό γάλα μειώνει τον κίνδυνο NEK και παρέχει μέγιστα οφέλη σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Senterre, 2014). Συνεπώς, η χρήση του θα πρέπει να προωθείται με κάθε τρόπο. Η συνεχής ή διακοπτόμενη με μικρά μεσοδιαστήματα σίτιση φαίνεται ότι οδηγεί σε καλύτερη γαστρεντερική ανοχή και αμεσότερη επίτευξη πλήρους εντερικής σίτισης.

Τα προβιοτικά φαίνεται ότι επίσης μειώνουν το χρόνο που χρειάζεται για να επιτευχθεί πλήρης εντερική σίτιση σε πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Athalye-Japeetal, 2014). Επιπρόσθετα οφέλη περιλαμβάνουν λιγότερα επεισόδια δυσανεξίας στη σίτιση, βελτιωμένη πρόσληψη βάρους και ρυθμό ανάπτυξης, και μειωμένο χρόνο μετάβασης από τη σίτιση με ορογαστρικό καθετήρα στο θηλασμό. Ωστόσο, επιπλέον έρευνα είναι απαραίτητη ώστε να

καθιερωθεί η ιδανική δόση και διάρκεια, και τα πιο κατάλληλα στελέχη προβιοτικών που μπορεί να προάγουν την εντερική σίτιση του ευαίσθητου αυτού πληθυσμού.

5.13 Νευρολογικά προβλήματα

Οι σπασμοί αποτελούν συχνή κλινική εκδήλωση νευρολογικής δυσλειτουργίας στα νεογνά, και μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμα νευρολογικά κατάλοιπα, όπως νοητική υστέρηση και μετα-νεογνική επιληψία (Pisani et al, 2012). Η συχνότητά τους υπολογίζεται σε 0,5% σε τελειόμηνα και 22,2% σε πρόωρα νεογνά. Νεογνά με κλινική συμπτωματολογία σπασμών φαίνεται ότι παρουσιάζουν σε υψηλότερα ποσοστά νεογνική νοσηρότητα που συσχετίζεται με πτωχή έκβαση, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής εγκεφαλικής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, σηναιμίας, μηνιγγίτιδας, και κυστικής περικοιλιακής λευκομαλακίας (Davis et al, 2010). Τα νεογνά με σπασμούς είναι πιθανότερο να εμφανίζουν νευροαναπτυξιακή διαταραχή ή μέτρια ως σοβαρή εγκεφαλική παράλυση στους 18-22 μήνες διορθωμένης ηλικίας σε σύγκριση με νεογνά χωρίς σπασμούς. Σε εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά οι σπασμοί συσχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με νευροαναπτυξιακές διαταραχές και θάνατο. Η συσχέτιση της σοβαρής νευρολογικής νοσηρότητας και θνητότητας μετά από νεογνικούς σπασμούς με την προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης υποστηρίζεται κι από άλλες μελέτες (Anand et al, 2014; Pisani et al, 2009).

Η εγκεφαλική ενδοκοιλιακή αιμορραγία (intraventricular hemorrhage, IVH) είναι μια επίκτητη κατάσταση με τεράστια επίδραση στη νοσηρότητα, θνητότητα, και μακροχρόνια νευροαναπτυξιακή έκβαση στα πρόωρα νεογνά (Luque et al, 2014). Τις τελευταίες δεκαετίες, παρά τη σημαντική μείωση στην επίπτωση και θνητότητα της IVH, έχει αυξηθεί ο πληθυσμός των νεογνών που είναι ευάλωτα στην IVH, λόγω της αυξημένης επιβίωσης των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών. Η συχνότητα της σοβαρής IVH (III-IV βαθμού) υπολογίζεται περίπου στο 16% στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, με πάνω από 75% των νεογνών αυτών να αναπτύσσουν αργότερα νοητική υστέρηση ή εγκεφαλική παράλυση, ενώ πάνω από τα μισά εμφανίζουν μια μείζονα γνωσιακή αναπηρία. Ως εκ τούτου, η στενή παρακολούθηση και οι προφυλακτικές στρατηγικές και θεραπεία για IVH σε αυτόν τον υψηλού κινδύνου πληθυσμό αποτελούν πρωταρχική μέριμνα. Ωστόσο, το βάρος γέννησης δε φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της σοβαρής IVH (Calisici et al, 2014).

5.14 Οφθαλμολογικές επιπλοκές

Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (retinopathy of prematurity) αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που προκύπτει από την ανώμαλη αγγειακή ανάπτυξη του αμφιβληστροειδούς σε πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, στα οποία η αγγείωση του αμφιβληστροειδούς δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί στη γέννηση (Asano et al, 2014). Αυτή η διαταραχή στην αγγείωση είναι αποτέλεσμα ενός περίπλοκου συνδυασμού ανωριμότητας, σοβαρής συστηματικής νόσου, και σχετικά αυξημένων επιπέδων οξυγόνου στο εξωμήτριο περιβάλλον του νεογνού. Η σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας μπορεί να έχει καταστροφική επίδραση στον αμφιβληστροειδή και την όραση, αν αφεθεί χωρίς θεραπεία. Για το λόγο αυτό υπάρχουν οδηγίες για την εξέταση όλων των νεογνών με ηλικία κύησης <30 εβδομάδες και/ ή βάρος γέννησης <1500 g.

Η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας αποτελεί μια βασική αποτρέψιμη αιτία τύφλωσης της παιδικής ηλικίας, αλλά συσχετίζεται επίσης και με αυξημένα ποσοστά διαθλαστικών ανωμαλιών και στραβισμού τα πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού (Gursoy et al, 2014). Το βάρος γέννησης φαίνεται ότι είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας που θα χρειαστεί θεραπεία σε πρόωρα νεογνά, ενώ η επιρροή του βάρους γέννησης γίνεται σημαντικότερη σε πιο ώριμα νεογνά (Lundgren et al, 2014). Η σοβαρή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης αυξάνει επίσης τον κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (Lee et al, 2015), ενώ και το χαμηλό για την ηλικία κύησης βάρος έχει συσχετιστεί σε πολλές μελέτες με μεγαλύτερη επίπτωση αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (Lundgren et al, 2014).

5.15 Ελλείμματα ακοής

Η νεογνική απώλεια ακοής αποτελεί μια από τις 4 μείζονες αναπηρίες σε πρόωρα νεογνά (van Dommelen et al, 2015). Πρόκειται για ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, καθώς μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ομιλία, την ανάπτυξη του λόγου, τα ακαδημαϊκά επιτεύγματα, και την κοινωνικο-οικονομική εξέλιξη του ατόμου. Η επίπτωση της νεογνικής απώλειας της ακοής αυξάνεται με τη μείωση της διάρκειας κύησης και την ελάττωση του βάρους γέννησης. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα νεογνικής απώλειας ακοής μεταξύ των μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών.

Αν και από μόνο του το πολύ χαμηλό βάρος γέννησης μπορεί να μην αποτελεί τόσο σοβαρό παράγοντα κινδύνου απώλειας της ακοής, συχνά συνυπάρχει και με άλλους επιβλαβείς για την

ακοή παράγοντες, με αποτέλεσμα συνεργική δράση (Cristobal et al, 2008). Τέτοιους παράγοντες αποτελούν γενετικά ελλείμματα, χρήση ωτοτοξικών φαρμάκων (αμινογλυκοσίδες, διουρητικά της αγκύλης, κ.α.), έκθεση σε θόρυβο, υπερχολερυθριναιμία, λοίμωξη από CMV και υποξία. Συνεπώς, πολλοί προτείνουν για νεογνά που νοσηλεύονται σε Τμήματα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών έναν πιο ολοκληρωμένο έλεγχο της ακοής από το συνηθισμένο πρόγραμμα ανίχνευσης με ωτοακουστικές εκπομπές που συστήνεται για όλα τα νεογνά. Επιπλέον, πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο προοδευτικής ή όψιμης έναρξης απώλεια της ακοής, και ως εκ τούτου θα πρέπει να συνεχίσουν να υποβάλλονται σε έλεγχο της ακοής και μετά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο.

5.16 Σύνδρομο αιφνιδίου βρεφικού θανάτου (μπαρ Sudden infant death syndrome)

Πρόκειται για το θάνατο ενός βρέφους, συνήθως στην πρώτη βρεφική περίοδο και οπωσδήποτε πριν την ηλικία των 6 μηνών, στη διάρκεια του ύπνου για ανεξήγητους λόγους και χωρίς ευρήματα από τη νεκροτομική εξέταση (Rubens et al, 2013). Κατά καιρούς έχουν μελετηθεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν την πρηνή θέση ύπνου, την υπερθέρμανση του βρέφους από υπερβολικό τύλιγμα, τις ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, το κάπνισμα των γονιών στο σπίτι, και τραύμα στη γέννηση που είχε ως αποτέλεσμα βλάβη στο έσω ους και την κεντρική θερμορρύθμιση. Το χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα αποτελούν χαρακτηριστικά που έχουν συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες συνδρόμου αιφνιδίου θανάτου (Blair et al, 2006). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι και στα πρόωρα και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, όπως και στα τελειόμηνια, η κατάλληλη θέση ύπνου που θα πρέπει να προτείνεται είναι η ύπτια ή η πλάγια, (Malloy et al, 2000). Η σύσταση για πρηνή θέση κατά τον ύπνο που δινόταν στο παρελθόν στα πρόωρα/ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς και σε αυτόν τον υψηλού κινδύνου πληθυσμό σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες συνδρόμου αιφνιδίου θανάτου (Blair et al, 2006). Νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης θεωρείται ότι έχουν επίσης αυξημένες πιθανότητες για σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου (Hakeem et al, 2014).

5.17 Μαιευτικές επιπλοκές

Μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά γεννιούνται συχνότερα με καισαρική τομή σε σύγκριση με τα κανονικού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά (Weissmann-Brenner et al, 2012). Σημαντικά περισσότερες κυήσεις μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών επιπλέκονται με αιμορραγία μετά τον τοκετό και δυστοκία ώμων, ενώ η περίοδος νοσηλείας που απαιτείται είναι μεγαλύτερη. Οι

κίνδυνοι για τη μητέρα και το νεογνό αυξάνονται αναλογικά με την αύξηση της εκατοστιαίας θέσης του βάρους γέννησης.

6. Επίδραση του βάρους γέννησης στην υγεία του παιδιού και εφήβου

6.1 Σωματική ανάπτυξη

Σε μικρά για την ηλικία κύησης και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά παρατηρείται μια αντισταθμιστική ανάπτυξη (“catch-up growth”) τους πρώτους μήνες της ζωής τους, η οποία παραδοσιακά ήταν επιθυμητή για την κάλυψη του ελλείμματος στην αύξηση των βρεφών αυτών (Jain et al, 2012). Ωστόσο, η σύγχρονη έρευνα απέδειξε ότι μια τέτοια ανάπτυξη συσχετίζεται με τον κίνδυνο αυξημένης λιπώδους μάζας, αντίστασης στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακής νόσου στη μετέπειτα ζωή του ατόμου. Τόσο το χαμηλό βάρος γέννησης, όσο και η γρήγορη αυτή αντισταθμιστική ανάπτυξη δείχνουν να προδιαθέτουν αργότερα για μεταβολικό σύνδρομο (Nobili et al, 2008). Από μελέτες φαίνεται να υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση του βάρους γέννησης με την παχυσαρκία και ιδίως την κοιλιακή παχυσαρκία στην παιδική ηλικία (Zarrati et al, 2013). Η διάρκεια του θηλασμού μπορεί να έχει επίδραση στην πρόληψη της παχυσαρκίας. Συνεπώς, η ιδανική διατροφική υποστήριξη και ο βέλτιστος ρυθμός ανάπτυξης αποτελεί σήμερα πρωταρχική μέριμνα της ιατρικής φροντίδας των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών, οι καμπύλες αύξησης των οποίων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (Bertino et al, 2008). Νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες κοντού αναστήματος στην παιδική ηλικία τους (Pallotto et al, 2006).

6.2 Νευροανάπτυξη

Τα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι πιο ευάλωτα σε υποξικές εγκεφαλικές μεταβολές με αρνητικά νευροαναπτυξιακά επακόλουθα στη μετέπειτα ζωή τους (Basu et al, 2014). Επιπλοκές των παιδιών με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης περιλαμβάνουν γνωσιακές καθυστερήσεις, μειωμένες ακαδημαϊκές επιδόσεις, και ένα μικρό αλλά αυξημένο κίνδυνο νευρολογικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής παράλυσης (Pallotto et al, 2006). Νοσηρότητες που σχετίζονται με την προωρότητα φαίνεται ότι δρουν αθροιστικά στις σχετιζόμενες με την καθυστέρηση της ανάπτυξης, με αποτέλεσμα πρόωρα και νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης να βρίσκονται σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για πτωχή νευροαναπτυξιακή έκβαση.

Η εγκεφαλική παράλυση αποτελεί την πιο κοινή αιτία κινητικής δυσλειτουργίας στην παιδική ηλικία (Freire et al, 2015). Το μειωμένο βάρος στη γέννηση και η προωρότητα αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλική παράλυση, που παρατηρείται με αυξημένη συχνότητα στα

πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (Wang LW et al, 2014). Μάλιστα, υποξικά/ ισχαιμικά επεισόδια και λοιμώξεις στην περιγεννητική και νεογνική περίοδο αυξάνουν αθροιστικά τον κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης σε αυτά τα παιδιά. Μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά επίσης εμφανίζουν στη συνέχεια συχνότερα εγκεφαλική παράλυση από τα κανονικού βάρους για την ηλικία κύησης νεογνά (Freire et al, 2015).

Νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης ή με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιληψίας στην παιδική και νεαρή ενήλικη ζωή τους (Sun et al, 2008). Επιπλέον, πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά έχουν περισσότερα γνωσιακά ελλείμματα και συγκεκριμένα προβλήματα εκτελεστικής λειτουργικότητας στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας τους (Eryigit Madzwamuse et al, 2014). Φαίνεται μάλιστα, ότι οι δυσλειτουργίες αυτές δεν αποκαθίστανται παρά την ειδική υποστηρικτική αγωγή που πολλά παιδιά λαμβάνουν. Πρόωρα και μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά έχουν χαμηλότερο IQ στα 18 τους χρόνια, το οποίο IQ μπορεί να προβλεφθεί με σχετική ακρίβεια από το IQ στα 6 και 12 έτη του παιδιού (Chaudhari et al, 2013). Η εκπαίδευση της μητέρας και το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο επηρεάζουν τη γνωσιακή ανάπτυξη. Τα ακαδημαϊκά επιτεύγματα των παιδιών με χαμηλό και πολύ χαμηλό βάρος γέννησης τείνουν να υστερούν σε σύγκριση με τα αντίστοιχα των συνομήλικών τους με κανονικό βάρος γέννησης (Jaekel et al, 2014). Φαίνεται όμως ότι οι ακαδημαϊκές επιδόσεις αυτών των παιδιών επηρεάζονται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς η έκθεση σε θετικά στυλ γονεϊκότητας δείχνει να βελτιώνει τα επιτεύγματά τους, σε αντίθεση με την έκθεση σε αρνητικά στυλ γονεϊκότητας.

Κινητικά ελλείμματα είναι επίσης συχνότερα στα παιδιά και εφήβους με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (de Kieviet et al, 2009), ενώ η φυσικοθεραπεία και η εργοθεραπεία μπορούν να βελτιώσουν συγκεκριμένες κινητικές δεξιότητες (Watkins et al, 2014). Ωστόσο, οι πτωχότερες δεξιότητες αδρής και λεπτής κινητικότητας παραμένουν και μέχρι την ενήλικη ζωή των παιδιών αυτών (Husby et al, 2013). Προβλήματα οπτικο-κινητικού συντονισμού ακολουθούν τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά και στην ενήλικη ζωή τους και πιθανόν να οφείλονται σε ελαττωματική ανάπτυξη των συνάψεων του εγκεφαλικού φλοιού (Sripada et al, 2015). Παιδιά και έφηβοι με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης εμφανίζουν με αυξημένη συχνότητα και προβλήματα συμπεριφοράς, όπως διαταραχή ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), άγχος και κοινωνικά προβλήματα (Taylor et al, 2015). Διαταραχές του φάσματος του αυτισμού είναι επίσης συχνότερες σε παιδιά με βάρος γέννησης <1500 g (Dudova et al, 2014).

6.3 Αναπνευστική λειτουργία

Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, ακόμα κι εκείνα που δεν παρουσίασαν βρογχοπνευμονική δυσπλασία χρειάζονται μακροχρόνια αναπνευστική παρακολούθηση, καθώς συχνά εμφανίζουν διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας τους (Lista et al, 2014). Στα παιδιά αυτά στη σχολική ηλικία παρατηρούνται διαταραχές όπως απόφραξη των αεραγωγών, υπερέκπτυξη, και βλάβες στη διάχυση (Cazzato et al, 2013).

Η προωρότητα και το βάρος γέννησης έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο για επείγουσες εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω αναπνευστικού προβλήματος σε παιδιά ως 5 ετών (Paranjothy et al, 2013). Παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης φαίνεται ότι έχουν αυξημένες πιθανότητες εισαγωγής στο νοσοκομείο εξαιτίας οποιουδήποτε αναπνευστικού προβλήματος.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ χαμηλού βάρους γέννησης και προωρότητας και εμφάνισης άσθματος, όπως επίσης και μεταξύ αυξημένου βάρους γέννησης και διάρκειας κύησης και ατοπίας (Tedner et al, 2012). Η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην εμβρυϊκή αύξηση και τη μετέπειτα ανάπτυξη άσθματος και αλλεργίας παραμένει ανεξήγητη. Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που συνδέουν την γρήγορη πρόσληψη βάρους μετά τη γέννηση με την ανάπτυξη άσθματος ή βρογχόσπασμου στην παιδική ηλικία. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω άσθματος στην παιδική ηλικία αυξάνεται σταθερά με τη μείωση της διάρκειας κύησης και την ελάττωση του βάρους γέννησης (Liu X et al, 2014).

6.4 Ενδοκρινική λειτουργία

Το χαμηλό βάρος γέννησης φαίνεται ότι συσχετίζεται με μια σειρά ενδοκρινικών διαταραχών, που συμπεριλαμβάνουν αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολές στη λειτουργία του άξονα των γονάδων και της αυξητικής ορμόνης και πρόωρη έναρξη ήβης (Mericq, 2006).

Στα κορίτσια με χαμηλό βάρος γέννησης παρατηρείται υπερέκκριση FSH και μειωμένο μέγεθος μήτρας και ωοθηκών στην εφηβεία (Ibáñez et al, 2011). Οι ενδοκρινικές μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα ελαττωμένο ρυθμό ωορρηξίας, και επιτάχυνση της αδρεναρχής, της έναρξης της ήβης και της εμμηναρχής. Τα κορίτσια με χαμηλό βάρος γέννησης βρίσκονται επίσης σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.

6.5 Νεφρική λειτουργία

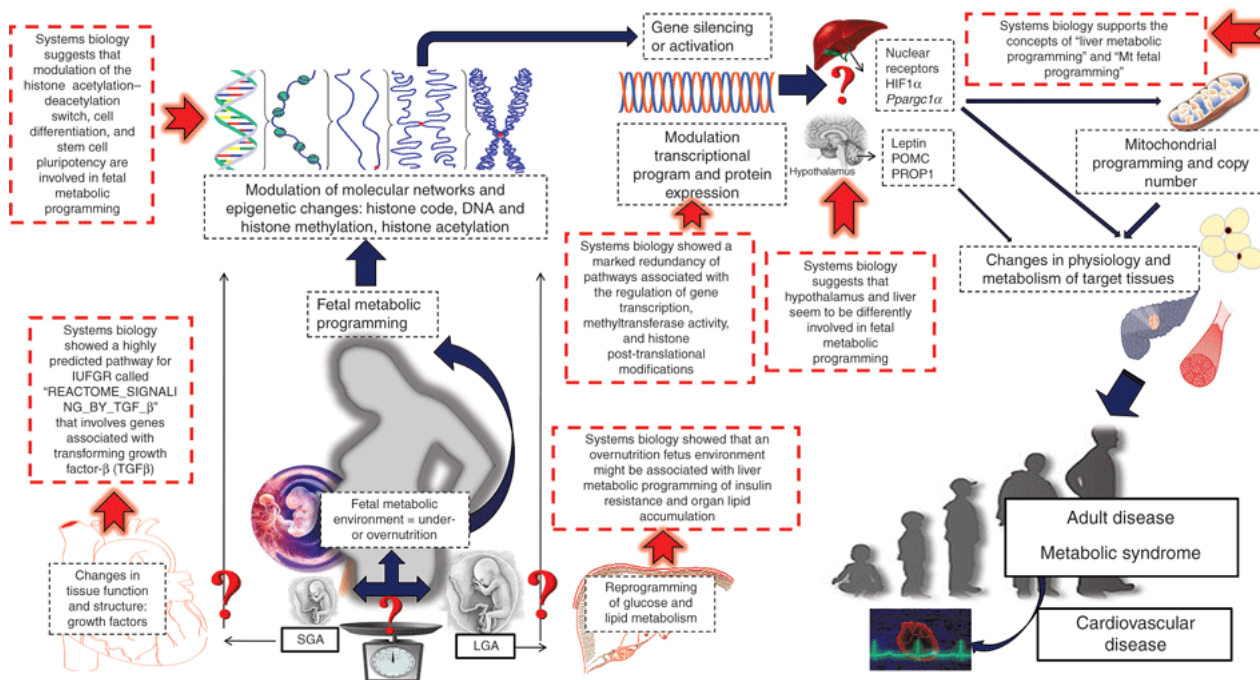
Από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ χαμηλού βάρους γέννησης και νεφρικής νόσου (Zohdi et al, 2012). Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και η προωρότητα επηρεάζουν αρνητικά τη νεφρογένεση και προδιαθέτουν στην εμφάνιση νεφρικής βλάβης. Οι επιβαρυντικές προσαρμοστικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα ενδομητρίως αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφροπάθειας, ΑΥ και καρδιαγγειακής νόσου στη μετέπειτα ζωή (Franco et al, 2012).

7. Επίδραση του βάρους γέννησης στην υγεία κατά τη μετέπειτα ζωή

7.1 Υπόθεση εμβρυϊκών καταβολών νοσημάτων των ενηλίκων

Τις τελευταίες δεκαετίες μεγάλη προσοχή έχει δοθεί από την επιστημονική κοινότητα στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και το βάρος γέννησης με αρχή την υπόθεση των εμβρυϊκών καταβολών (fetal origins hypothesis), την οποία διατύπωσε το 1995 ο David Barker (Calkins et al, 2011). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, γεγονότα της πρώιμης ανάπτυξης του ατόμου έχουν θεμελιώδη επίδραση στον κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης νοσημάτων της ενήλικης ζωής. Στοιχεία που οδήγησαν στην υπόθεση των εμβρυϊκών καταβολών προέκυψαν από καταγραφές γεννήσεων μεγάλης κλίμακας στην Ευρώπη, και στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν με μελέτες σε μοντέλα ζώων και μεγάλες ανθρώπινες κοορτές. Έτσι, το βάρος γέννησης, ως δείκτης εμβρυϊκής αύξησης, συσχετίστηκε με μια σειρά νοσημάτων, όπως παχυσαρκία, στεφανιαία νόσος, ΑΥ, αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ, δυσλιπιδαιμία, νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές και καρκίνος.

Η υπόθεση των εμβρυϊκών καταβολών βασίζεται στο φαινόμενο του πρώιμου προγραμματισμού (“early programming”), κατά το οποίο ερεθίσματα που επιδρούν πρώιμα στην ανάπτυξη ενός οργανισμού πυροδοτούν μόνιμες μεταβολές που επιμένουν για όλη τη διάρκεια της ζωής (Calkins et al, 2011). Τέτοιες επιβλαβείς επιγενετικές προσαρμογές λαμβάνουν χώρα τόσο στην περίπτωση της μειωμένης όσο και της υπερβολικής εμβρυϊκής ανάπτυξης (Galjaard et al, 2013). Αυτές οι μεταβολές στην ενδοκρινολογική και μεταβολική κατάσταση βραχυπρόθεσμα υποστηρίζουν την επιβίωση (Kanaka-Gantenbein, 2010). Μπορούν ωστόσο, να αποβούν επιβαρυντικές μακροπρόθεσμα, ιδιαίτερα στην περίπτωση που τον ενδομήτριο περιορισμό προσφοράς θρεπτικών συστατικών διαδεχτεί παχυσαρκόγono εξωμήτριο περιβάλλον (υπόθεση του λιτού φαινότυπου- “thrifty phenotype hypothesis”). Αυτή η αναντιστοιχία μεταξύ ενδομητρίου και εξωμητρίου περιβάλλοντος (“mismatch concept”) φαίνεται ότι ευθύνεται για την παρατηρούμενη ευπάθεια σε νοσήματα (Calkins et al, 2011).



EIKONA 15. Τα περίπλοκα μεταβολικά μονοπάτια και οι επιγενετικές προσαρμογές που εμπλέκονται στον εμβρυϊκό προγραμματισμό. Από: *Pediatr Res.* 2013 Apr; 73(4 Pt 2): 531-42. doi: 10.1038/ pr.2013.2. **Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach.** Sookoian S, Gianotti TF, Burguño AL, et al.

7.2 Παχυσαρκία

Το αυξημένο βάρος γέννησης αυξάνει αναλογικά τον κίνδυνο παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή και στα 2 φύλα (Johnsson et al, 2015). Νεογνά με αυξημένο βάρος γέννησης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρβαρου και παχυσαρκίας ως ενήλικες, ενώ δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ χαμηλού βάρους γέννησης και επίπτωσης παχυσαρκίας (Zhao et al, 2012).

Νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης έχουν αυξημένη επίπτωση παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου στη διάρκεια της ζωής τους (Longo et al, 2013). Επιπλέον, νεογνά με χαμηλότερο βάρος γέννησης έχουν αργότερα δυσανάλογα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων μάζας, κυρίως στην κοιλιακή χώρα σαν υποδόριο λίπος, σε σύγκριση με νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης (Jaiswal et al, 2012).

7.3 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρωταρχική αιτία θανάτου παγκοσμίως, παρά τη μείωση της συχνότητάς της στις αναπτυγμένες χώρες τα τελευταία χρόνια (Wang SF et al, 2014). Αρκετές έρευνες έχουν αναδείξει το ρόλο του μειωμένου βάρους γέννησης στον κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου στην ενήλικη ζωή του ατόμου. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της

βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε ότι το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Μάλιστα, αύξηση του βάρους γέννησης κατά 1 kg φαίνεται ότι συσχετίζεται με μια 10-20% ελάττωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Το χαμηλό βάρος γέννησης εξαιτίας ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης έχει συσχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα στην ενήλικη ζωή, όπως επίσης και με αυξημένο κίνδυνο ΑΥ, ΣΔ, δυσλιπιδαιμίας, και διαταραχών πηκτικότητας σε παιδιά και ενήλικες (Demicheva et al, 2014). Η καρδιαγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) που ξεκινά από την ενδομήτρια ζωή ως απάντηση στις συνθήκες stress που βιώνει το έμβρυο στη μήτρα συνεχίζεται και μετά τη γέννηση και έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

7.4 Αρτηριακή υπέρταση

Παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης, και ιδίως αυτά που έχουν γεννηθεί πρόωρα, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυξημένης αρτηριακής πίεσης και υπέρτασης στην ενήλικη ζωή τους (Ligi et al, 2010). Τρία είναι τα κύρια συστήματα που συμμετέχουν στον πρώιμο προγραμματισμό της ΑΥ: ο νεφρός, το νευρο-ενδοκρινικό σύστημα, και το αγγειακό δέντρο. Η αντίστροφη σχέση του βάρους γέννησης με την επίπτωση της ΑΥ φαίνεται ότι επηρεάζεται από τη διάρκεια του θηλασμού, ο οποίος ασκεί προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη ΑΥ στα παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης (Zarrati et al, 2013). Νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ τόσο στην παιδική, όσο και στην ενήλικη ζωή τους (Zamecznik et al, 2014; Spence et al, 2012).

Το αυξημένο βάρος γέννησης φαίνεται ότι επηρεάζει τον κίνδυνο ΑΥ με βάση την ηλικία του ατόμου (Zhang et al, 2013). Νεογνά με αυξημένο βάρος γέννησης εμφανίζουν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και μεγαλύτερα ποσοστά ΑΥ στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας τους. Ωστόσο, με την πάροδο της ηλικίας, τα άτομα με αυξημένο βάρος γέννησης γίνονται λιγότερο επιρρεπή στην ανάπτυξη ΑΥ σε σύγκριση με συνομηλικούς τους με κανονικό βάρος γέννησης.

7.5 Αντίσταση στην ινσουλίνη- σακχαρώδης διαβήτης

Το βάρος γέννησης συσχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου II και καρδιαγγειακής νόσου σε παιδιά και εφήβους (Zhang et al, 2014). Η αντίστροφη αυτή συσχέτιση διατηρείται και στην ενήλικη ζωή (Whincup et al, 2008). Τόσο το χαμηλό βάρος γέννησης, όσο και η γρήγορη πρώιμη αντιρροπιστική αύξηση φαίνεται ότι συσχετίζονται με πτυχές ανάπτυξης

μεταβολικού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, του ΣΔ τύπου II, της δυσλιπιδαιμίας, και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, στη μετέπειτα ζωή του ατόμου (Nobili et al, 2008).

Οι προσαρμοστικές μεταβολές που συμβαίνουν σε νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης οδηγούν στη συνέχεια σε αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, ελαττωμένης παραγωγής ινσουλίνης, και ΣΔ τύπου II (Thorn et al, 2011). Σύμφωνα με την υπόθεση του λιτού φαινότυπου, κυρίως όταν το ενδομήτριο περιβάλλον περιορισμού θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο ακολουθείται από αυξημένη προσφορά και αντιρροπιστική ανάπτυξη μετά τη γέννηση, μακροπρόθεσμα ευνοείται η ανάπτυξη ΣΔ τύπου II και μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή (Kanaka-Gantenbein, 2010).

Άρρενα νεογνά με αυξημένο βάρος γέννησης εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου II στη νεαρή ενήλικη ζωή τους (Johnsson et al, 2015). Επιπλέον, φαίνεται ότι το υψηλό βάρος γέννησης και η αυξημένη πρόσληψη βάρους στην πρώιμη νηπιακή ηλικία αποτελούν παράγοντες κινδύνου και για την ανάπτυξη ΣΔ τύπου I (Harder et al, 2009).

7.6 Νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές

Οι περισσότερες μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ βάρους γέννησης και ψυχικής υγείας στην ενήλικη ζωή κατέληξαν σε μια μικρή αλλά σταθερή συσχέτιση με συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης (Betts et al, 2011). Μια πιθανή εξήγηση αυτού του φαινομένου είναι η επηρεασμένη λειτουργία του εμβρυϊκού άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων λόγω του επιβαρυσμένου ενδομήτριου περιβάλλοντος. Το μειωμένο βάρος γέννησης φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση κατάθλιψης (de Mola et al, 2014). Τόσο το χαμηλό όσο και το αυξημένο βάρος γέννησης έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας, και μάλιστα φαίνεται ότι επηρεάζουν τη σοβαρότητα των αποδιοργανωτικών και αρνητικών συμπτωμάτων της νόσου (Wegelius et al, 2013).

7.7 Καρκίνος

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι το βάρος γέννησης αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης διάφορων μορφών καρκίνου (Spracklen et al, 2014; Calkins et al, 2011; Wang P et al, 2014). Τα υπάρχοντα στοιχεία κυρίως ενοχοποιούν το αυξημένο βάρος γέννησης για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Xu et al, 2009; Calkins et al, 2011). Ωστόσο, σύμφωνα με μεγάλη προοπτική μελέτη και μετα-ανάλυση, αν και

αποτελεί δείκτη ανάπτυξης και πιθανώς επηρεάζει το ύψος στην ενήλικη ζωή που είναι γνωστό ότι επιδρά στην επίπτωση καρκίνου, το βάρος γέννησης φαίνεται να συμβάλλει ελάχιστα επιπλέον σαν προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης καρκίνου (Yang et al, 2014). Λαμβανομένης υπόψη της πολυπαραγοντικότητας και της πολυπλοκότητας της νεοπλασματικής νόσου, περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες ώστε να ξεκαθαριστεί η ύπαρξη ή μη συσχέτισης μεταξύ βάρους γέννησης και ανάπτυξης καρκίνου.

8. Σκοπός

Ο ρόλος των διατροφικών συνηθειών της μητέρας στη διάρκεια της κύησης και το κατά πόσον αυτές επηρεάζουν το βάρος γέννησης του νεογνού δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος. Οι περισσότερες μελέτες εστιάζουν σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, ενώ ελάχιστα είναι τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των διατροφικών προτύπων. Όσον αφορά στο αλκοόλ, από την υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι ξεκάθαρη η επιβαρυντική επίδραση της βαριάς και χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, τα δεδομένα δεν είναι τόσο καταληκτικά όσον αφορά στην ελαφρά ως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και την επιρροή της στο βάρος γέννησης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ των διατροφικών συνηθειών της μητέρας, και ειδικότερα της κατανάλωσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης και, του βάρους γέννησης. Ερευνητική υπόθεση ήταν ότι η κατανάλωση αλκοόλ μειώνει το βάρος γέννησης του νεογνού.

9. Μεθοδολογία

9.1 Σχεδιασμός και δείγμα της μελέτης

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε σε δείγμα που αντλήθηκε από μια εθνική καταγραφή που διεξήχθη από το έτος 1997 έως και το 2007 (με την εξαίρεση το έτος 2002) σε μαθητές όλων των δημοτικών σχολείων της ελληνικής επικράτειας (η τελική συμμετοχή ήταν 85% επί του συνόλου των δημοτικών σχολείων). Τα δεδομένα της μελέτης συλλέχθηκαν στο πλαίσιο προγράμματος της Γενικής Γραμματείας Αθλητισμού και του Υπουργείου Παιδείας & Θρησκευμάτων και περιλάμβαναν, ανθρωπομετρικά δεδομένα και στοιχεία φυσικής κατάστασης, από μαθητές ηλικίας 7–9 ετών. Συνολικά 651.582 μαθητές συμμετείχαν στην καταγραφή. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από εκπαιδευμένους καθηγητές Φυσικής Αγωγής σε κάθε σχολείο, ακολουθώντας συγκεκριμένο πρωτόκολλο.

Ένα τυχαία επιλεγμένο, διαστρωματωμένο ως προς το φύλο και την περιοχή διαμονής (αστική/αγροτική) υποσύνολο 1542 παιδιών από το σύνολο της βάσης δεδομένων αποτέλεσε το δείγμα της παρούσας εργασίας. Το δείγμα αυτό ήταν επαρκές (στατιστική ισχύς 99%) για την αποτίμηση διαφορών στο βάρος γέννησης των παιδιών ανάλογα με το αν οι μητέρες κατανάλωναν αλκοόλ κατά τη κύηση ή όχι, ίσων με 0,5 kg ($\pm 0,5$) σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0,05.

9.2 Συνεντεύξεις

Με βάση τα καταγεγραμμένα στοιχεία επικοινωνίας των μαθητών, πραγματοποιήθηκαν τηλεφωνικές συνεντεύξεις με τις μητέρες των μαθητών. Κατά τις συνεντεύξεις χρησιμοποιήθηκε ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο, το οποίο αναπτύχθηκε για τους σκοπούς της παρούσης έρευνας. Το ερωτηματολόγιο αξιολογήθηκε στη διάρκεια μιας πιλοτικής φάσης της μελέτης, όπου επιβεβαιώθηκε η εγκυρότητά του. Κατά τις συνεντεύξεις, οι πληροφορίες που αφορούσαν στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών κατά τη γέννηση, στη διάρκεια της κύησης και στην ηλικία της μητέρας στην κύηση ελήφθησαν από τα βιβλιάρια υγείας των παιδιών. Από τα υπόλοιπα στοιχεία του ερωτηματολογίου, όσα δεν περιλαμβάνονταν στα ιατρικά αρχεία της μητέρας (όπως πληροφορίες για τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά της μητέρας και την εμφάνιση νοσημάτων στην πορεία της κύησης) παρέχονταν από τις ίδιες τις ερωτούμενες. Παρομοίως, οι συνήθειες της μητέρας στη διάρκεια της κύησης και τα σωματομετρικά δεδομένα παιδιών και γονιών στη φάση της έρευνας παρέχονταν επίσης από τις μητέρες.

Το ποσοστό των μητέρων που ανταποκρίθηκαν στις συνεντεύξεις ήταν 93%, 1542 εκ του συνόλου των 1658 μητέρων που κλήθηκαν.

9.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

9.3.1 Δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που συμπεριλήφθηκαν στο ερωτηματολόγιο ήταν για τις μητέρες η εθνικότητά τους (ελληνική ή άλλη), η ηλικία τους κατά την κύηση του παιδιού, και το εκπαιδευτικό τους επίπεδο. Για τα παιδιά καταγράφηκαν το φύλο και η ηλικία τους (με βάση το έτος γέννησής τους), ενώ ρωτήθηκε και το εκπαιδευτικό επίπεδο του πατέρα.

Όσον αφορά στο εκπαιδευτικό επίπεδο, δείκτη κοινωνικού επιπέδου, οι μητέρες ρωτήθηκαν σχετικά με τη βαθμίδα εκπαίδευσης που ολοκλήρωσαν οι ίδιες και οι πατέρες των παιδιών τους (Πρωτοβάθμια, Δευτεροβάθμια, Τεχνική, ή Τριτοβάθμια εκπαίδευση).

9.3.2 Σωματομετρικά στοιχεία

Ανθρωπομετρικά στοιχεία που καταγράφηκαν για τις μητέρες περιλάμβαναν:

- το ύψος τους (σε cm)
- το βάρος τους (σε kg) τις εξής χρονικές στιγμές: πριν την κύηση του συγκεκριμένου παιδιού, στην πρώτη επίσκεψή τους στο μαιευτήρα- γυναικολόγο λόγω της κύησης, στο τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης, στο τέλος της κύησης, και σήμερα (το βάρος τους τη στιγμή διεξαγωγής της μελέτης)

Όσον αφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών, αυτά περιλάμβαναν:

- το βάρος γέννησης (σε kg)
- το μήκος γέννησης (σε cm)
- το βάρος στην ηλικία του 1 έτους (σε kg)
- το μήκος (ύψος) στην ηλικία του 1 έτους (σε cm)
- το βάρος στην ηλικία των 2 ετών (σε kg)
- το μήκος (ύψος) στην ηλικία των 2 ετών (σε cm)
- το τρέχον βάρος, τη στιγμή της έρευνας (σε kg)
- το τρέχον ύψος, τη στιγμή της έρευνας (σε cm)

Για τους πατέρες των παιδιών καταγράφηκε το τρέχον (τη στιγμή της έρευνας) ύψος και βάρος τους.

Με βάση το ύψος και το αντίστοιχο βάρος υπολογίστηκε ο ΔΜΣ στην εκάστοτε χρονική περίοδο για τις μητέρες, τα παιδιά και τους πατέρες. Για την εκτίμηση του ΔΜΣ διαιρέθηκε το βάρος σε κιλά με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα. Με βάση το ΔΜΣ τους προ της κύησης, οι μητέρες κατατάχθηκαν σε

- ελλιποβαρείς ($\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$),
- νορμοβαρείς ($\Delta\text{ΜΣ} 18,5 \text{ kg/m}^2 - 24,9 \text{ kg/m}^2$),
- υπέρβαρες ($\Delta\text{ΜΣ} 25 \text{ kg/m}^2 - 29,9 \text{ kg/m}^2$) και
- παχύσαρκες ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Για τις μητέρες εκτιμήθηκε επίσης η πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης. Ως αρχικό βάρος χρησιμοποιήθηκε το βάρος στην πρώτη επίσκεψη στο γυναικολόγο τους κατά τη διάγνωση της κύησης, καθώς αποτελεί το πρώτο καταγεγραμμένο από επαγγελματία υγείας βάρος σώματος στη διάρκεια της κύησης. Η πρόσληψη βάρους υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ του βάρους στο τέλος της κύησης και του βάρους στην πρώτη επίσκεψη. Με βάση τις συστάσεις του ΙΟΜ σχετικά με την ιδανική πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης αναλόγως του ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης, η πρόσληψη βάρους των συμμετεχουσών στην έρευνα διακρίθηκε σε ανεπαρκή (αν ήταν μικρότερη από τα συνιστώμενα όρια), επαρκή (αν ήταν εντός των συνιστώμενων ορίων), και υπερβολική (αν ξεπερνούσε τα συνιστώμενα όρια). Η διάκριση αυτή βασίστηκε στον αρχικό ΔΜΣ των μητέρων.

Με βάση το βάρος γέννησής τους τα παιδιά της έρευνάς μας κατατάχθηκαν σε κανονικού βάρους γέννησης (NBW, με βάρος 2.500- 4.000 g), σε χαμηλού βάρους γέννησης (LBW, με βάρος <2.500 g), και σε αυξημένου βάρους γέννησης (HBW με βάρος >4.000 g).

9.3.3 Μαιευτικά στοιχεία

Όσον αφορά στην κύηση, καταγράφηκαν:

- αν επρόκειτο για φυσιολογική ή εξωσωματική σύλληψη
- η σειρά γέννησης του συγκεκριμένου παιδιού
- η διάρκειά της σε εβδομάδες
- αν ο τοκετός συνέβη την προβλεπόμενη ημερομηνία
- αν εμφανίστηκε ΣΔ στη διάρκειά της
- αν εμφανίστηκε ΑΥ και επιπλοκές ΑΥ στη διάρκειά της

Με βάση τη διάρκεια της κύησης σε εβδομάδες, διακρίθηκαν τα νεογνά σε:

- πρόωρα (με ηλικία κύησης <37 εβδομάδων),
- τελειόμηνια (με ηλικία κύησης 37-41^{6/7} εβδομάδες), και
- παρατασιακά (με ηλικία κύησης ≥42 εβδομάδες).

Αν ο τοκετός δε συνέβη την προβλεπόμενη ημέρα (πιθανή ημερομηνία τοκετού), καταγράφηκε πόσες μέρες πριν ή μετά την ημερομηνία αυτή γεννήθηκε το παιδί.

Ο αριθμός των γεννήσεων στην οικογένεια πριν και μετά τη γέννηση του παιδιού της έρευνας χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της σειράς γέννησης του παιδιού.

Οι μητέρες ρωτήθηκαν αν στη διάρκεια της κύησής τους ανέπτυξαν διαβήτη ή υπέρταση. Επιπλέον, εξετάστηκε αν έλαβαν οδηγία να μείνουν κλινήρεις λόγω ΑΥ ή να περιορίσουν το αλάτι στη διατροφή τους ή αν έλαβαν φάρμακα για τη θεραπεία της ΑΥ. Επίσης, ρωτήθηκαν πιο συγκεκριμένα για την εμφάνιση υπέρτασης και νεφροπάθεια στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, καθώς και την εμφάνιση σπασμών μαζί με την υπέρταση και την νεφροπάθεια για τα οποία χρειάστηκε να νοσηλευτούν κατά την διάρκεια της κύησης.

9.3.4 Συνήθειες στη διάρκεια της κύησης

Οι συμμετέχουσες στην έρευνα ρωτήθηκαν σχετικά με τις συνήθειές τους στη διάρκεια της κύησης όσον αφορά:

- στο κάπνισμα
- στη λήψη ναρκωτικών
- στην κατανάλωση αλκοόλ
- στη φυσική τους δραστηριότητα

Αν οι μητέρες κάπνιζαν στη διάρκεια της κύησης, καταγράφηκε επίσης ο αριθμός τσιγάρων την ημέρα. Σε σχέση με τα ναρκωτικά, καταγράφηκε το είδος της ναρκωτικής ουσίας που ελάμβαναν στη διάρκεια της κύησης.

Όσον αφορά στο αλκοόλ, σε περίπτωση κατανάλωσής του στη διάρκεια της κύησης, οι μητέρες ρωτήθηκαν σχετικά με το είδος της κύριας κατανάλωσης αλκοολούχου ποτού, και συγκεκριμένα αν επρόκειτο για:

1. μπύρα ή κρασί,
2. ουίσκι ή τζιν, ή
3. άλλο αλκοολούχο ποτό.

Τέλος, καταγράφηκε η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ, με βάση τον αριθμό ποτηριών αλκοολούχων ποτών που κατανάλωνε η μητέρα την εβδομάδα.

Η φυσική δραστηριότητα στη διάρκεια της κύησης εκτιμήθηκε με βάση τη συχνότητα σωματικής άσκησης από τη μητέρα. Ζητήθηκε από τις μητέρες να απαντήσουν σχετικά με το αν στη διάρκεια της κύησης γυμνάζονταν «καθόλου», «σπάνια», «μέτρια», «αρκετά», ή «καθημερινά».

9.3.5 Θηλασμός

Τέλος, οι συμμετέχουσες στην έρευνα ρωτήθηκαν σχετικά με το μητρικό θηλασμό. Σε περίπτωση που θήλασαν, καταγράφηκε η διάρκεια του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού σε μήνες καθώς και η συνολική διάρκεια του θηλασμού, αποκλειστικού και μικτού, επίσης σε μήνες.

9.4 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες. Το στατιστικό κριτήριο T-τεστ ανεξάρτητων δειγμάτων (independent samples T-test) χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης ανάμεσα στο βάρος γέννησης και τις κατηγορικές μεταβλητές με δύο κατηγορίες. Για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ του βάρους γέννησης και κατηγορικών μεταβλητών με περισσότερες από δύο κατηγορίες έγινε χρήση ανάλυσης διακύμανσης, με την εφαρμογή κριτηρίων πολλαπλών συγκρίσεων (post-hoc tests) όπου ήταν απαραίτητο. Τέλος, για τον έλεγχο ύπαρξης γραμμικής συσχέτισης μεταξύ του βάρους γέννησης και άλλης συνεχούς μεταβλητής χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson. Η μελέτη των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ και το βάρος γέννησης, όπως επίσης και ανάμεσα στη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ και το βάρος γέννησης έγινε με την εφαρμογή πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης σε πολυπαραγοντικά μοντέλα που δημιουργήθηκαν για το σκοπό αυτό. Γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες που επηρεάζουν το βάρος γέννησης συμπεριλήφθηκαν στα μοντέλα. Για

τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), έκδοση 20, IBM Corp, Armonk, NY.

9.5 Βιοηθική

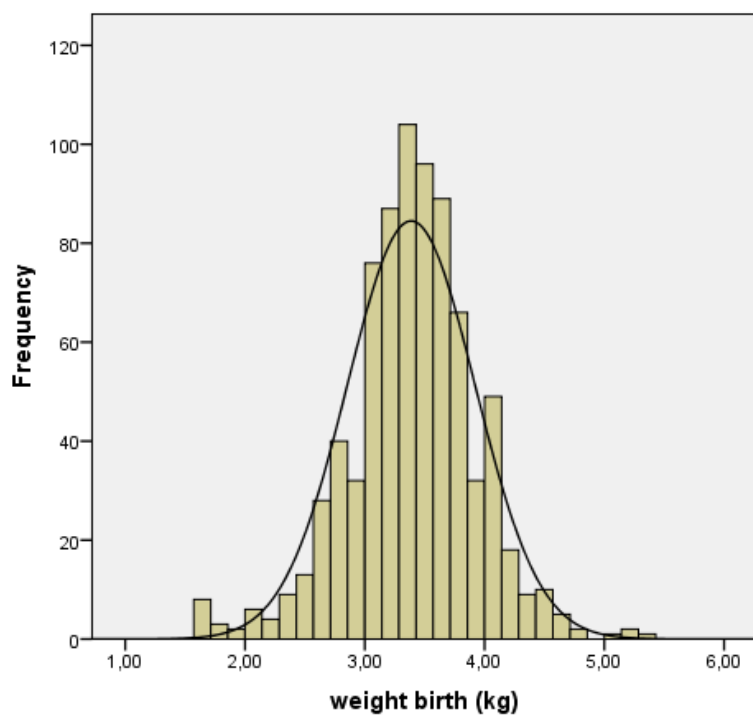
Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση της αρχές Βιοηθικής για ανθρώπους και ζώα, της ορίζει η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και η ελληνική νομοθεσία. Για τη διεξαγωγή της αποκτήθηκε η έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και τηρήθηκαν οι προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι (WMA Declaration of Helsinki 2000). Όλες οι μητέρες που δέχτηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη έδωσαν την προφορική συγκατάθεση τους.

10. Αποτελέσματα

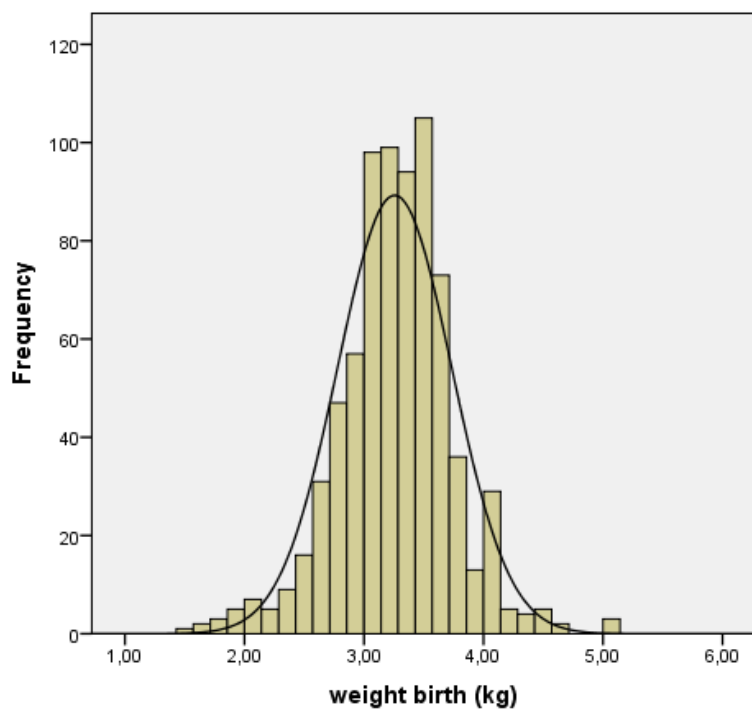
10.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Οι 1542 συμμετέχοντες μαθητές (51% αγόρια, 49% κορίτσια) είχαν μέσο βάρος γέννησης 3,32 kg ($\pm 0,51$ kg), ελάχιστη τιμή 1,5 kg και μέγιστη τιμή 5,35 kg. Το μέσο ύψος γέννησης ήταν 51,36 cm ($\pm 2,42$ cm), ελάχιστη τιμή 37 cm και μέγιστη 65 cm.

Για τα αγόρια, το μέσο βάρος γέννησης ήταν $3,39 \pm 0,54$ kg, ενώ για τα κορίτσια $3,26 \pm 0,48$ kg (Γραφήματα 1 & 2).



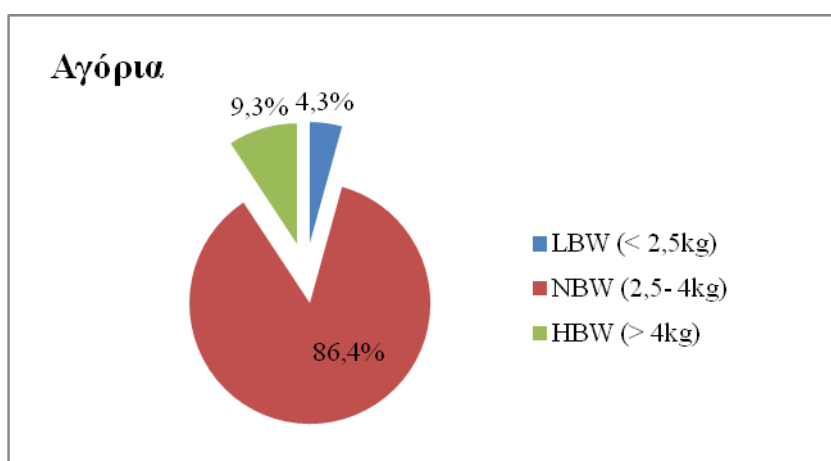
ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Ιστόγραμμα συχνοτήτων του βάρους γέννησης για τα αγόρια.



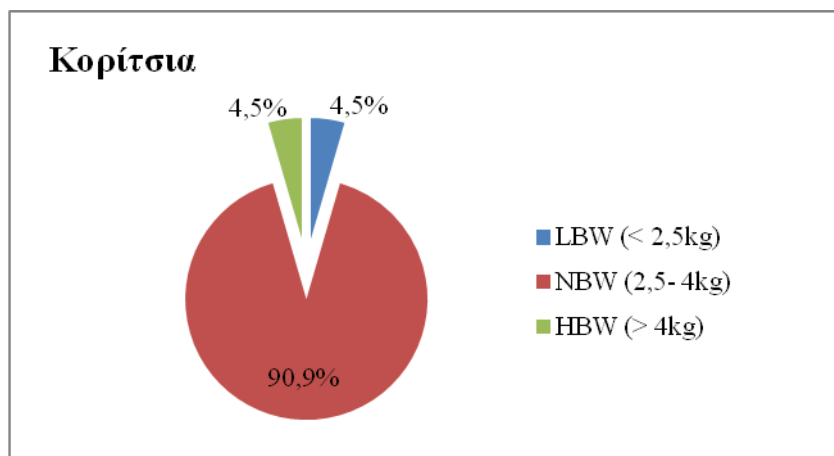
ΓΡΑΦΗΜΑ 2. Ιστόγραμμα συχνοτήτων του βάρους γέννησης για τα κορίτσια.

Στα Γραφήματα 3 και 4 παρουσιάζεται η κατανομή αγοριών και κοριτσιών με βάση το βάρος γέννησής τους στις αντίστοιχες κατηγορίες του WHO (World Health Organization).

Στο δείγμα της παρούσας εργασίας δεν συμπεριλαμβάνονταν παιδιά πολύ χαμηλού ή εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (VLBW ή ELBW νεογνά).



ΓΡΑΦΗΜΑ 3. Κατανομή των αγοριών σε κατηγορίες αναλόγως του βάρους γέννησής τους.



ΓΡΑΦΗΜΑ 4. Κατανομή των κοριτσιών σε κατηγορίες αναλόγως του βάρους γέννησής τους.

Η μέση διάρκεια κύησης για τους 1542 συμμετέχοντες ήταν $39,22 \pm 1,52$ εβδομάδες, ελάχιστη τιμή 26 και μέγιστη τιμή 42 εβδομάδες. Με βάση τη διάρκεια κύησης τα νεογνά της μελέτης μπορούν να διακριθούν σε:

- πρόωρα (7,3%),
- τελειόμηνα (92,4%), και
- παρατασιακά (0,3%)

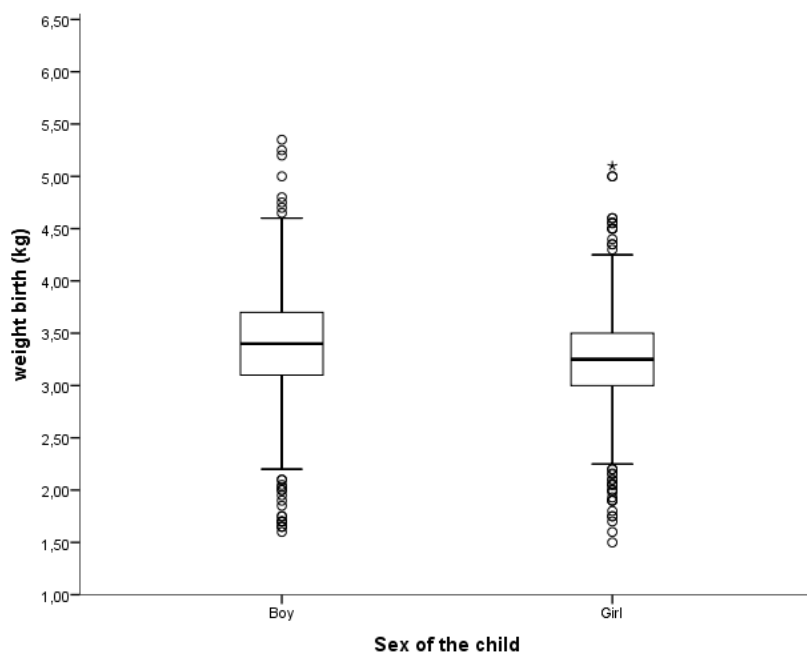
Όσον αφορά στην κατανάλωση αλκοόλ, το 12% των ερωτηθέντων απάντησαν ότι κατανάλωναν αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης. Από τις 168 συμμετέχουσες που δήλωσαν ότι κατανάλωναν αλκοόλ όλες (100%) ανέφεραν ότι η κατανάλωση αλκοόλ αφορούσε κυρίως σε κρασί ή μπίρα. Τέλος, η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ δεν υπερέβαινε το 1 ποτήρι την ημέρα (ή 7 ποτήρια την εβδομάδα) για το 99,9% των μητέρων, ενώ υψηλότερη κατανάλωση καταγράφηκε μόνο στο 0,1% των ερωτηθέντων.

10.2 Έλεγχος συσχετίσεων βάρους γέννησης και χαρακτηριστικών της μητέρας

Ελέγχθηκε η συσχέτιση του βάρους γέννησης με μια σειρά από παράγοντες που αποτυπώθηκαν στη μελέτη και αποτελούν βιβλιογραφικά παράγοντες καθορισμού του βάρους γέννησης του νεογνού.

10.2.1 Φύλο

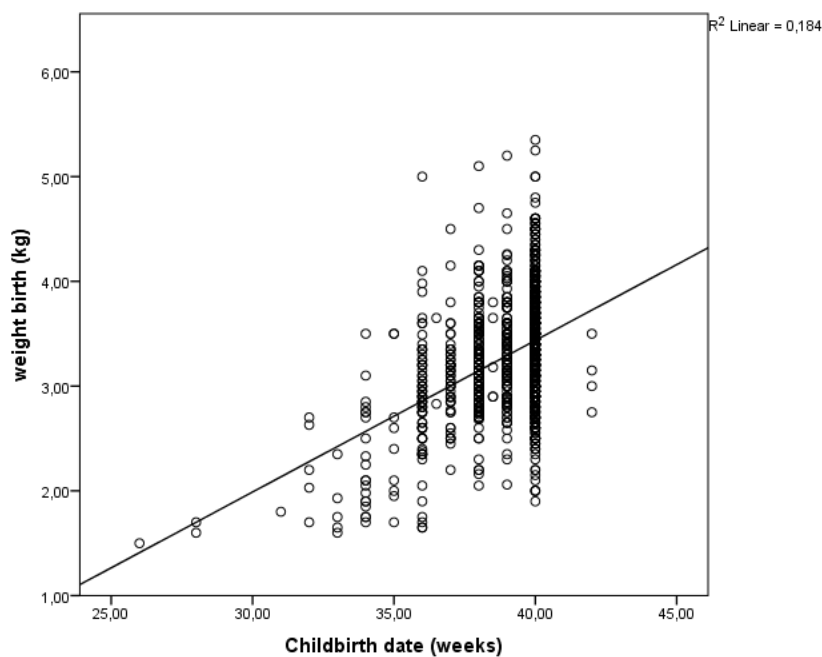
Το βάρος γέννησης διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των 2 φύλων ($p < 0,001$), με τα αγόρια να εμφανίζουν υψηλότερο βάρος γέννησης σε σύγκριση με τα κορίτσια (βλ. παρ. 10.1).



ΓΡΑΦΗΜΑ 5. Συσχέτιση μεταξύ φύλου και βάρους γέννησης νεογνού.

10.2.2 Διάρκεια κύησης

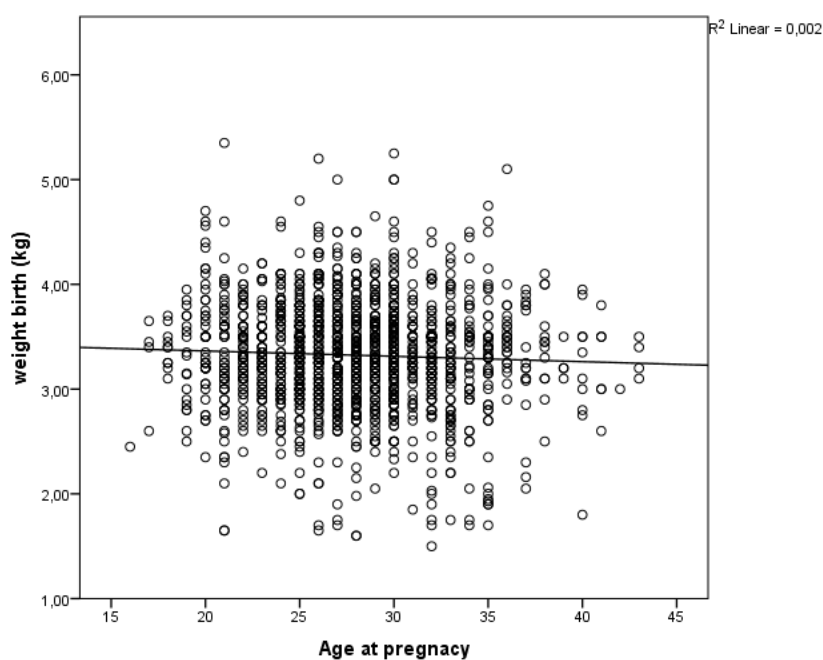
Σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στη διάρκεια κύησης σε εβδομάδες και το βάρος γέννησης, δηλαδή, αυξημένη διάρκεια κύησης συσχετίστηκε με αυξημένο βάρος γέννησης του νεογνού ($r=0,43$, $p<0,001$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 6. Συσχέτιση μεταξύ διάρκειας κύησης και βάρους γέννησης νεογνού.

10.2.3 Ηλικία της μητέρας στην κύηση

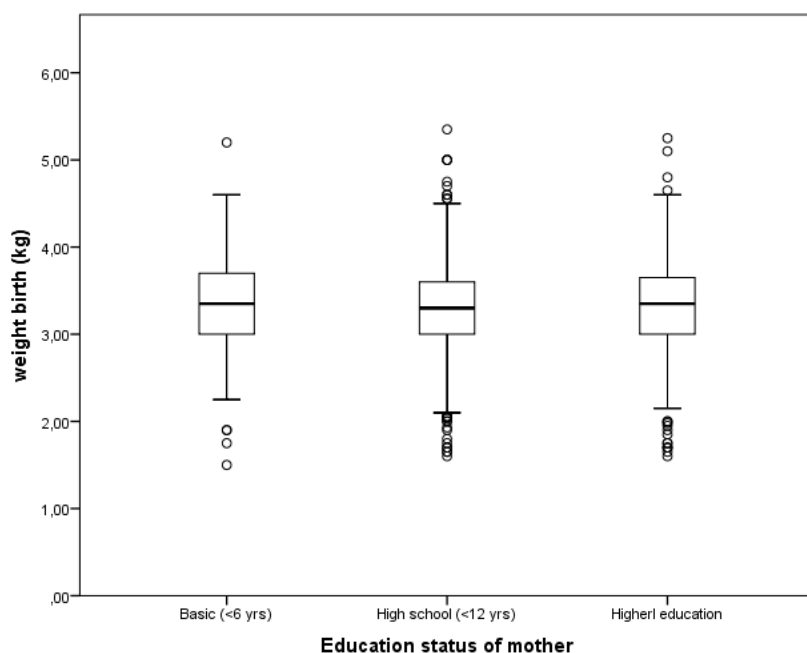
Η ηλικία της μητέρας στην κύηση φάνηκε να συσχετίζεται οριακά και αρνητικά με το βάρος γέννησης του νεογνού, δηλαδή, αύξηση της ηλικίας της μητέρας στην κύηση συσχετίστηκε με μειωμένο βάρος γέννησης νεογνού ($r=-0,05$, $p=0,07$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 7. Συσχέτιση μεταξύ ηλικίας της μητέρας στην κύηση και βάρους γέννησης νεογνού.

10.2.4 Εκπαιδευτικό επίπεδο μητέρας

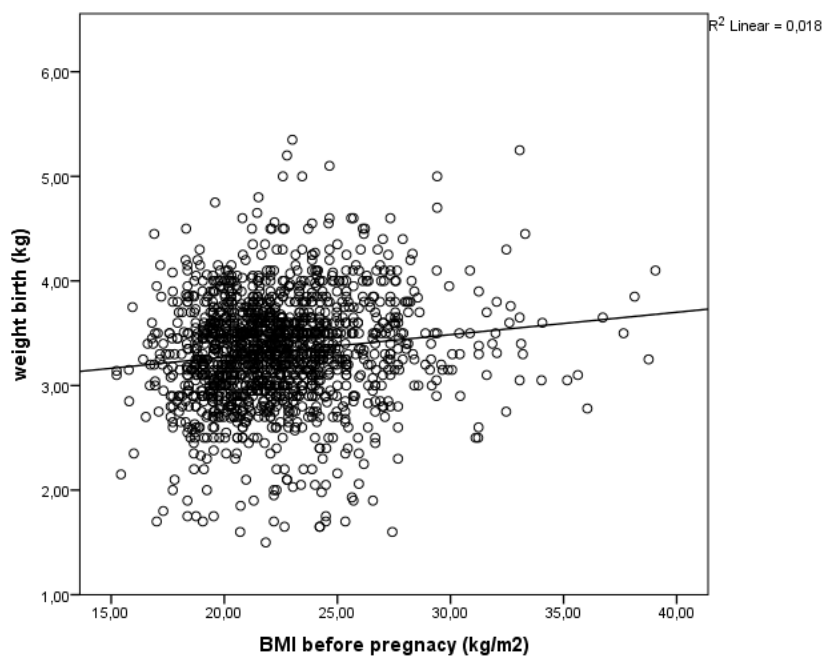
Το εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας δε φάνηκε να συσχετίζεται με το βάρος γέννησης του παιδιού ($p=0,54$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 8. Συσχέτιση μεταξύ εκπαιδευτικού επιπέδου της μητέρας και βάρους γέννησης νεογνού.

10.2.5 ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης

Ο ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης συσχετίστηκε θετικά με το βάρος γέννησης του παιδιού της, δηλαδή, αυξημένος ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης συσχετίστηκε με αυξημένο βάρος γέννησης νεογνού ($r=0,13$, $p<0,001$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 9. Συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ της μητέρας πριν την κύηση και βάρους γέννησης νεογνού.

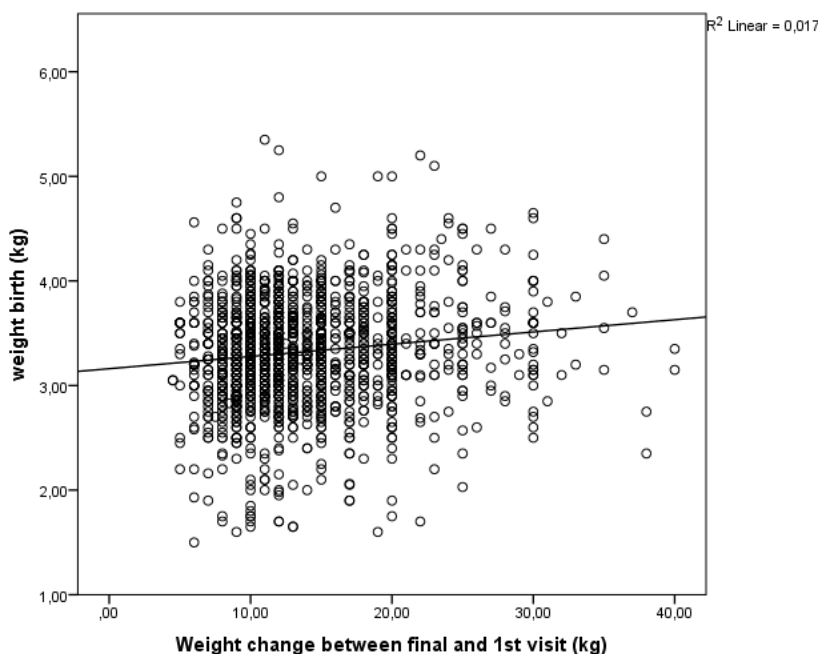
Με βάση την κατηγοριοποίηση του IOM, οι μητέρες του δείγματος της μελέτης διακρίνονται με βάση το ΔΜΣ τους προ της κύησης σε ελλιποβαρείς (6,6%), νορμοβαρείς (76,8%), υπέρβαρες (14,1%), και παχύσαρκες (2,5%).

Το βάρος γέννησης του παιδιού φάνηκε να διαφέρει μεταξύ ορισμένων κατηγοριών ΔΜΣ κατά IOM. Η διαφορά στο βάρος γέννησης του παιδιού ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ελλιποβαρών και υπέρβαρων ($p=0,01$), μεταξύ των νορμοβαρών και υπέρβαρων ($p=0,03$) και οριακά σημαντική μεταξύ των ελλιποβαρών και παχύσαρκων γυναικών ($p=0,06$).

Ανάμεσα στις ομάδες των ελλιποβαρών και νορμοβαρών, των νορμοβαρών και παχύσαρκων, καθώς και των υπέρβαρων και παχύσαρκων δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς το βάρος γέννησης του παιδιού ($p>0,1$).

10.2.6 Πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης

Η πρόσληψη βάρους από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε σε σημαντικό βαθμό με το βάρος γέννησης του νεογνού ($r=0,13$, $p<0,001$). Συγκεκριμένα, η αυξημένη πρόσληψη βάρους από τη μητέρα στην κύηση συσχετίστηκε με αυξημένο βάρος γέννησης του νεογνού.



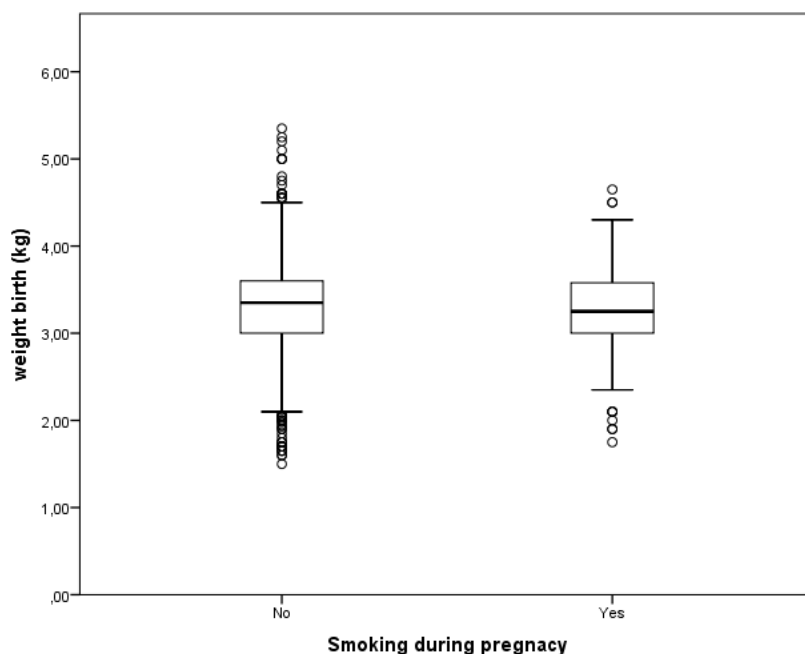
ΓΡΑΦΗΜΑ 10. Συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης βάρους της μητέρας στην κύηση και βάρους γέννησης νεογνού.

Με βάση τις συστάσεις του IOM για την πρόσληψη βάρους στη διάρκεια της κύησης αναλόγως του ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης, η πρόσληψη βάρους των συμμετεχουσών ήταν ανεπαρκής στο 34,1%, επαρκής στο 35% και υπερβολική στο 30,9%.

Το βάρος γέννησης του παιδιού διέφερε μεταξύ των ομάδων αυτών σε βαθμό σημαντικό ($p=0,001$ για τις ομάδες επαρκούς- ανεπαρκούς πρόσληψης βάρους, $p<0,001$ για τις ομάδες ανεπαρκούς- υπερβολικής πρόσληψης βάρους, $p=0,04$ για τις ομάδες επαρκούς- υπερβολικής πρόσληψης βάρους).

10.2.7 Κάπνισμα στην κύηση

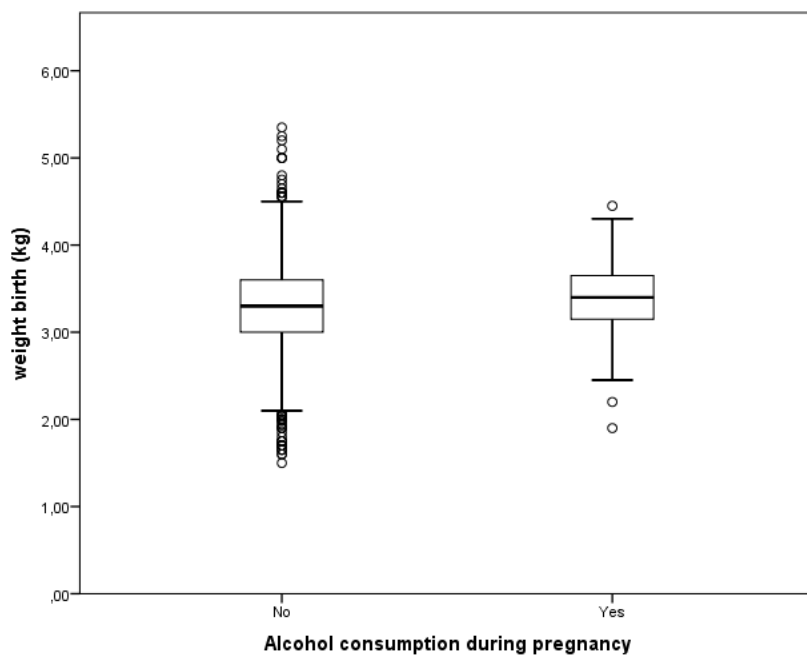
Το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης δε συσχετίστηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το βάρος γέννησης του νεογνού ($p=0,2$). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας καπνίσματος (αριθμός τσιγάρων την ημέρα) στη διάρκεια της κύησης και του βάρους γέννησης ($r=-0,02$, $p=0,46$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 11. Συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος της μητέρας στην κύηση και βάρους γέννησης νεογνού.

10.2.8 Αλκοόλ στην κύηση

Η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε οριακά θετικά με το βάρος γέννησης του παιδιού ($p=0,07$). Συγκεκριμένα, κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα στην κύηση συσχετίστηκε οριακά με αυξημένο βάρος γέννησης νεογνού.



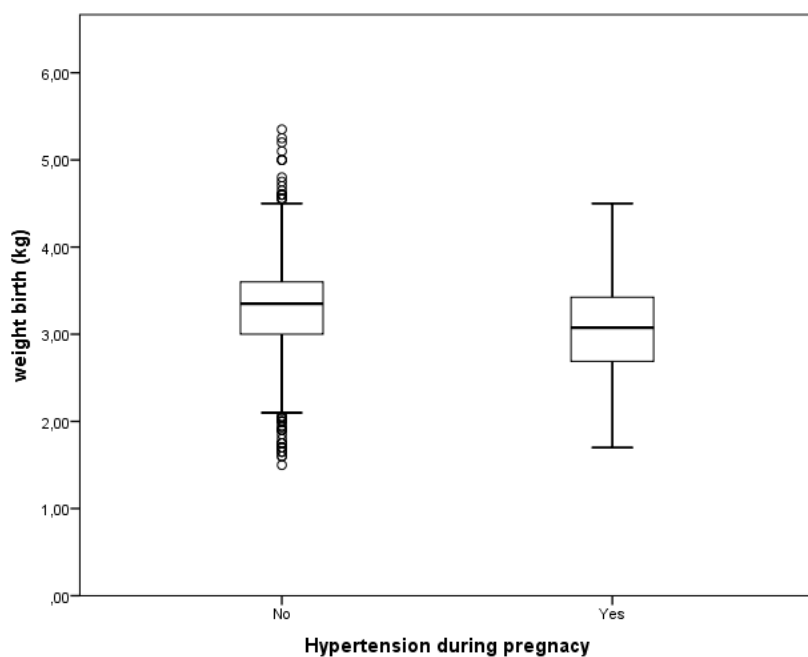
ΓΡΑΦΗΜΑ 12. Συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα στην κύηση και βάρους γέννησης νεογνού.

Όσον αφορά στον τύπο του αλκοόλ δε συμπεριλήφθηκε στις αναλύσεις, καθώς όλες οι μητέρες που ανέφεραν κατανάλωση αλκοόλ δήλωσαν ότι κατανάλωναν κρασί ή μπύρα.

Η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ (αριθμός ποτηριών την εβδομάδα) δε συσχετίστηκε με το βάρος γέννησης ($r=0,01$, $p=0,71$).

10.2.9 Αρτηριακή υπέρταση της μητέρας στην κύηση

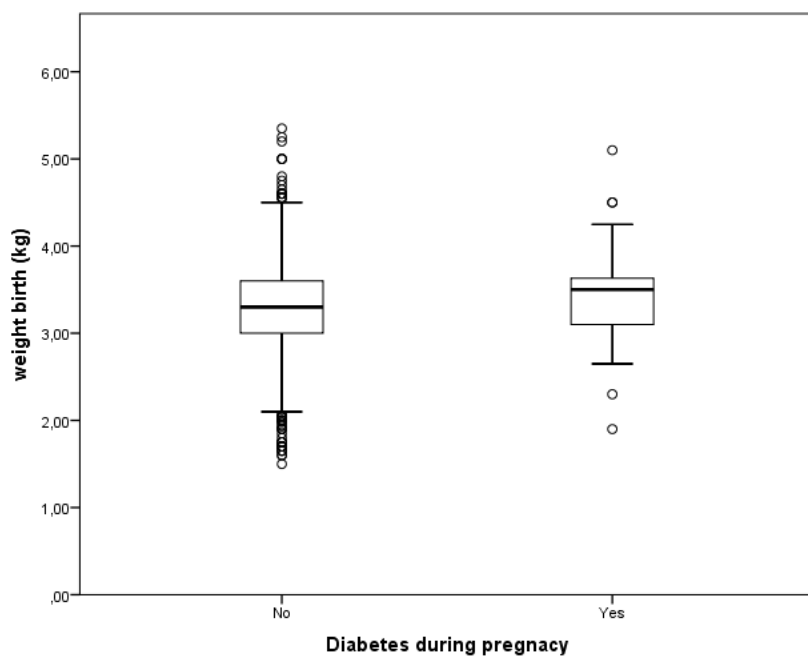
Η εμφάνιση ΑΥ της μητέρας στη διάρκεια της κύησης έδειξε σημαντική αρνητική συσχέτιση με το βάρος γέννησης του παιδιού ($p<0,001$), δηλαδή ΑΥ της μητέρας στην κύηση συσχετίστηκε με μείωση στο βάρος γέννησης του παιδιού της.



ΓΡΑΦΗΜΑ 13. Συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης της μητέρας στην κύηση και βάρους γέννησης νεογνού.

10.2.10 Σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας στην κύηση

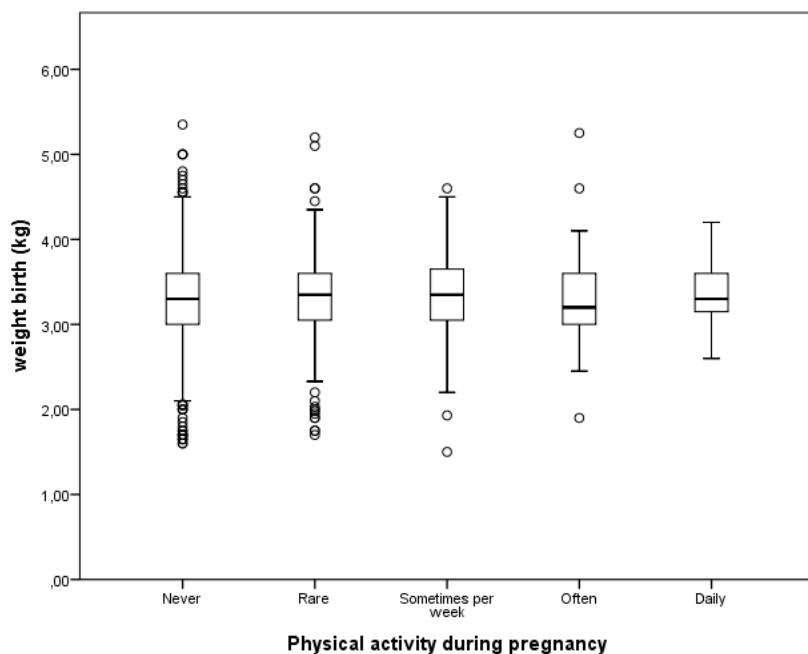
Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ΣΔ της μητέρας στη διάρκεια της κύησης και του βάρους γέννησης του παιδιού ($p=0.19$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 14. Συσχέτιση μεταξύ διαβήτη της μητέρας στην κύηση και βάρους γέννησης νεογνού.

10.2.11 Φυσική δραστηριότητα στην κύηση

Τέλος, η φυσική δραστηριότητα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης δε συσχετίστηκε με το βάρος γέννησης του παιδιού ($p=0,87$).



ΓΡΑΦΗΜΑ 15. Συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας της μητέρας στην κύηση και βάρους γέννησης νεογνού.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η κατανομή ορισμένων από τα παραπάνω χαρακτηριστικά ως προς το βάρος γέννησης για το δείγμα της μελέτης.

Πίνακας 2. Κατανομή παραγόντων που επιδρούν στο βάρος γέννησης στο δείγμα της μελέτης

	Σύνολο	Βάρος γέννησης (kg)*	p
Φύλο			
Αγόρια	792	3,39 ± 0,53	<0,001
Κορίτσια	749	3,26 ± 0,49	
Κάπνισμα στην κύηση			
Ναι	180	3,28 ± 0,5	0,20
Όχι	1360	3,33 ± 0,51	
Κατανάλωση αλκοόλ			
Ναι	168	3,38 ± 0,41	0,07
Όχι	1371	3,32 ± 0,52	

	Σύνολο	Βάρος γέννησης (kg)*	p
Διαβήτης στην κύηση			
Ναι	168	3,44 ± 0,63	0,19
Όχι	1371	3,32 ± 0,5	
Υπέρταση στην κύηση			
Ναι	36	3,02 ± 0,55	<0,001
Όχι	1505	3,33 ± 0,5	

*Το βάρος γέννησης παρουσιάζεται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

10.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Μετά τον έλεγχο για το φύλο του παιδιού, την ηλικία της μητέρας, την πρόσληψη βάρους από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης, τη διάρκεια της κύησης, το ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης, το εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας, το κάπνισμα της μητέρας στη διάρκεια της κύησης, τη φυσική δραστηριότητα της μητέρας στη διάρκεια της κύησης, την παρουσία ΑΥ της μητέρας στη διάρκεια της κύησης και την παρουσία ΣΔ της μητέρας στη διάρκεια της κύησης, η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης δε φάνηκε να συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το βάρος γέννησης του παιδιού (Πίνακας 3).

Στατιστικά σημαντική ήταν η επίδραση του φύλου ($p<0,001$), του ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης ($p<0,001$), της διάρκειας της κύησης ($p<0,001$), της πρόσληψης βάρους από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης ($p<0,001$), της ΑΥ στην κύηση ($p=0,02$), και του ΣΔ στην κύηση ($p=0,03$) για τον καθορισμό του βάρους γέννησης του παιδιού, μετά τον έλεγχο για όλους της υπόλοιπους παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο. Οριακά στατιστικά σημαντική ήταν η συνεισφορά του εκπαιδευτικού επιπέδου της μητέρας στην πρόβλεψη του βάρους γέννησης του παιδιού.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα από την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την αξιολόγηση της επίδρασης της κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα στην κύηση στο βάρος γέννησης του παιδιού

Μοντέλο 1	Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές	p
	β	Τυπ. σφάλμα	B	
(Σταθερά)	-2,650	0,328		<0,001
Φύλο του παιδιού (Α/Κ)	-0,140	0,023	-0,137	<0,001
Ηλικία της μητέρας στην κύηση (σε έτη)	-0,004	0,003	-0,038	0,101
Μεταβολή βάρους μητέρας μεταξύ τελικού βάρους και 1 ^{ης} επίσκεψης (σε kg)	0,011	0,002	0,120	<0,001
Διάρκεια κύησης (σε εβδομάδες)	0,141	0,008	0,419	<0,001
ΔΜΣ μητέρας πριν την κύηση (σε kg/m ²)	0,024	0,004	0,147	<0,001
Εκπαιδευτικό επίπεδο μητέρας (βασική/ μέση/ ανώτερη εκπαίδευση)	0,034	0,018	0,043	0,061
Κάπνισμα στην κύηση (Ο/Ν)	-0,031	0,036	-0,019	0,388
Φυσική δραστηριότητα στην κύηση (ποτέ/ σπάνια/ μέτρια/ συχνά/ καθημερινά)	0,011	0,013	0,020	0,380
Αρτηριακή υπέρταση στην κύηση (Ο/Ν)	-0,178	0,078	-0,053	0,022
Σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση (Ο/Ν)	0,181	0,082	0,050	0,028
Κατανάλωση αλκοόλ στην κύηση (Ο/Ν)	0,038	0,038	0,023	0,306

Ιεραρχώντας τους παράγοντες (με βάση την απόλυτη τιμή του B) προκύπτει ότι η διάρκεια κύησης, ακολουθούμενη από το ΔΜΣ της μητέρας πριν την κύηση, το φύλο του παιδιού, την πρόσληψη βάρους από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης, την παρουσία ΑΥ της μητέρας στην κύηση, την παρουσία ΣΔ της μητέρας στην κύηση, και το εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας ήταν οι πιο σημαντικοί παράγοντες που προβλέπουν το βάρος του νεογνού κατά τη γέννησή του.

Επιπλέον, μετά τον έλεγχο για το φύλο του παιδιού, την ηλικία της μητέρας, την πρόσληψη βάρους από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης, τη διάρκεια της κύησης, το ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης, το εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας, το κάπνισμα της μητέρας στη διάρκεια της κύησης, τη φυσική δραστηριότητα της μητέρας στη διάρκεια της κύησης, την παρουσία ΑΥ της μητέρας στη διάρκεια της κύησης και την παρουσία ΣΔ της μητέρας στη διάρκεια της κύησης, η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης επίσης δε φάνηκε να συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το βάρος γέννησης του παιδιού (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα από την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την αξιολόγηση της επίδρασης της συχνότητας κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα στην κύηση στο βάρος γέννησης του παιδιού

Μοντέλο 2	Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές	P
	β	Τυπ. σφάλμα	B	
(Σταθερά)	-2,673	0,328		<0,001
Φύλο του παιδιού (Α/Κ)	-0,139	0,023	-0,136	<0,001
Ηλικία της μητέρας στην κύηση (σε έτη)	-0,004	0,003	-0,036	0,120
Μεταβολή βάρους μητέρας μεταξύ τελικού βάρους και 1 ^{ης} επίσκεψης (σε kg)	0,011	0,002	0,120	<0,001
Διάρκεια κύησης (σε εβδομάδες)	0,142	0,008	0,420	<0,001
ΔΜΣ μητέρας πριν την κύηση (σε kg/m ²)	0,023	0,004	0,144	<0,001
Εκπαιδευτικό επίπεδο μητέρας (βασική/ μέση/ ανώτερη εκπαίδευση)	0,036	0,018	0,045	0,046
Κάπνισμα στην κύηση (Ο/Ν)	-0,029	0,036	-0,018	0,416
Φυσική δραστηριότητα στην κύηση (ποτέ/ σπάνια/ μέτρια/ συχνά/ καθημερινά)	0,013	0,013	0,023	0,306
Αρτηριακή υπέρταση στην κύηση (Ο/Ν)	-0,178	0,078	-0,053	0,022
Σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση (Ο/Ν)	0,178	0,082	0,049	0,031
Συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ στην κύηση (σε ποτήρια/ημέρα)	0,001	0,011	0,000	0,983

Ιεραρχώντας τους παράγοντες (με βάση την απόλυτη τιμή του B) προκύπτει ότι η διάρκεια κύησης, ακολουθούμενη από το ΔΜΣ της μητέρας πριν την κύηση, το φύλο του παιδιού, την πρόσληψη βάρους από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης, την παρουσία ΑΥ της μητέρας στην κύηση, την παρουσία ΣΔ της μητέρας στην κύηση, και το εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας ήταν οι πιο σημαντικοί παράγοντες που προβλέπουν το βάρος του νεογνού κατά τη γέννησή του, και σε αυτό το μοντέλο.

11. Συζήτηση

Όπως γίνεται φανερό από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, είναι ευρέως αποδεκτό και επιβεβαιωμένο από μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες το γεγονός ότι το βάρος γέννησης εξαρτάται από μια σειρά εμβρυϊκών, πλακουντιακών, και μητρικών παραγόντων που αντικατοπτρίζουν περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ εμβρυϊκού, μητρικού και πατρικού γονιδιώματος και περιβάλλοντος.

Το φύλο του εμβρύου αποτελεί έναν από τους βασικούς καθοριστικούς παράγοντες του βάρους γέννησης. Όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα μας, τα κορίτσια τείνουν να έχουν χαμηλότερο βάρος γέννησης σε σύγκριση με τα αγόρια, συσχέτιση που διατηρείται και μετά από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Επίσης, η ηλικία κύησης καθορίζει σε μεγάλο βαθμό το βάρος γέννησης του παιδιού. Όπως φάνηκε και στο δείγμα της έρευνάς μας στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρείται ανάμεσα στη διάρκεια κύησης σε εβδομάδες και το βάρος γέννησης, και αυτή η συσχέτιση διατηρείται και μετά από διόρθωση για τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που εξετάστηκαν. Η βιβλιογραφία από πολύ νωρίς αναγνώρισε τη σημασία του φύλου και της διάρκειας κύησης στον καθορισμό του βάρους γέννησης, με αποτέλεσμα οι καμπύλες ενδομήτριας ανάπτυξης που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του βάρους γέννησης των πρόωρων νεογνών, όπως και οι καμπύλες ανάπτυξης των τελειόμηνων νεογνών, να είναι διαφορετικές ανάλογα με το φύλο του εμβρύου (Fenton et al, 2013). Στις καμπύλες ενδομήτριας ανάπτυξης αντικατοπτρίζεται το αναμενόμενο βάρος γέννησης με βάση την εβδομάδα κύησης του εμβρύου.

Η ηλικία της μητέρας στην κύηση φάνηκε να συσχετίζεται οριακά και αρνητικά με το βάρος γέννησης του νεογνού, σχέση που όμως δε διατηρήθηκε μετά τη διόρθωση για τους συγχυτικούς παράγοντες. Στη βιβλιογραφία ηλικίες της μητέρας άνω των 35 ετών όπως και κάτω των 24 ετών φαίνεται ότι αυξάνουν τις πιθανότητες για χαμηλότερο βάρος γέννησης (Ghaemmaghamietal, 2013; Ludfordetal, 2012).

Από τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης φάνηκε ότι η συνεισφορά του εκπαιδευτικού επιπέδου της μητέρας στην πρόβλεψη του βάρους γέννησης του παιδιού ήταν οριακά στατιστικά σημαντική. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν σταθερά συσχετίσει το χαμηλό

κοινωνικο-οικονομικό και εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας με αυξημένο κίνδυνο γέννησης νεογνού με χαμηλό βάρος (Jansen et al, 2009; Silva et al, 2010). Μάλιστα έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός η αυξημένη επίπτωση άλλων παραγόντων κινδύνου για επηρεασμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη, όπως το κάπνισμα, μεταξύ των μητέρων με χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο.

Ο ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης συσχετίστηκε θετικά με το βάρος γέννησης του παιδιού της, συσχέτιση που παρέμεινε παρά τον έλεγχο για τους συγχυτικούς παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Αυτό το εύρημα συμβαδίζει και με τη βιβλιογραφία, καθώς ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση κατέδειξε την επίδραση του βάρους σώματος της μητέρας προ της κύησης στο βάρος γέννησης του παιδιού της (Yu et al, 2013). Σε ελλιποβαρείς πριν την κύηση μητέρες αυξάνεται ο κίνδυνος γέννησης νεογνών χαμηλότερου βάρους, ενώ το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία της μητέρας πριν την κύηση αυξάνουν τον κίνδυνο γέννησης νεογνών με υψηλότερο βάρος γέννησης και μακροσωμία (Jeric et al, 2013; Yu et al, 2013).

Η πρόσληψη βάρους από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε επίσης θετικά και σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το βάρος γέννησης του νεογνού, τόσο σε μονοπαραγοντικό όσο και σε πολυπαραγοντικό επίπεδο. Η αναγνώριση από την επιστημονική κοινότητα της επίδρασης της πρόσληψης βάρους από τη μητέρα στην ανάπτυξη του εμβρύου οδήγησε στη θέσπιση από τον IOM συγκεκριμένων σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών. Οι συστάσεις αυτές παρέχουν τη βέλτιστη συνολική πρόσληψη βάρους καθώς και τον ιδανικό ρυθμό πρόσληψης βάρους στη διάρκεια της κύησης με βάση το ΔΜΣ της μητέρας προ της κύησης. Η χαμηλή πρόσληψη βάρους σχετίζεται με μικρότερα βάρη γέννησης ανεξαρτήτως του βάρους σώματος της μητέρας πριν την κύηση (Viswanathan et al, 2008; Rasmussen & Yaktine, IOM, 2009). Αντιθέτως, η υπερβολική πρόσληψη βάρους αυξάνει το βάρος γέννησης και τον κίνδυνο μακροσωμίας του νεογνού, κυρίως σε γυναίκες με χαμηλό ή φυσιολογικό ΔΜΣ.

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης δε συσχετίστηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το βάρος γέννησης του νεογνού. Παρομοίως, δεν υπήρξε συσχέτιση ούτε μεταξύ της συχνότητας καπνίσματος της μητέρας και του βάρους γέννησης του παιδιού. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία το κάπνισμα στη διάρκεια της κύησης θεωρείται ένας από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την ανάπτυξη του εμβρύου. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει μια πληθώρα ελεύθερων ριζών και άλλων οξειδωτικών και τοξικών παραγόντων, και επάγει οξειδωτικό stress καθώς και αυξημένες

αγγειακές αντιστάσεις στον πλακούντα (Flemming et al, 2013; Stone et al, 2014). Η συσχέτιση του καπνίσματος στην κύηση με χαμηλό βάρος γέννησης και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης έχει στοιχειοθετηθεί επανειλημμένως σε πολλές μελέτες (Ward et al, 2007; Mei-Dan et al, 2014; Ko et al, 2014; Iñiguez et al, 2013), ενώ υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. το κάπνισμα στη διάρκεια της κύησης ευθύνεται για το 20%- 30% των γεννήσεων νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης (Brown & Graves, 2013). Η σχέση μεταξύ της έκθεσης στο κάπνισμα και των αρνητικών στην ανάπτυξη του εμβρύου επιδράσεων φαίνεται να είναι δοσο-εξαρτώμενη και χρονο-εξαρτώμενη (Machado et al, 2011; Harrod et al, 2014; Mei-Dan et al, 2014). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι το κάπνισμα στη διάρκεια της κύησης επηρεάζει αρνητικά και τη μετέπειτα ανάπτυξη του παιδιού στη νηπιακή ηλικία (Zheng et al, 2014). Η μη ανάδειξη του καπνίσματος ως παράγοντα κινδύνου για μειωμένο βάρος γέννησης στην παρούσα έρευνα πιθανώς οφείλεται σε υπο-αναφορά των καπνιστικών συνηθειών των συμμετεχουσών στη διάρκεια της κύησης τους. Ενδεχομένως να πρόκειται για σφάλμα ανάκλησης καθώς μεσολάβησαν αρκετά χρόνια μεταξύ της κύησης και της τηλεφωνικής συνέντευξης για τη συλλογή των δεδομένων. Η περίπτωση της ηθελημένης υπο-αναφοράς της έκθεσης και της συχνότητας του καπνίσματος στη διάρκεια της κύησης από τις μητέρες θα πρέπει επίσης να ληφθεί σοβαρά υπόψη. Τέλος, ο ρόλος του παθητικού καπνίσματος που δεν έχει διαλευκανθεί στη βιβλιογραφία μπορεί επίσης να έχει αντίκτυπο στην ανάπτυξη του εμβρύου και δεν καταγράφηκε στην έρευνά μας.

Η εμφάνιση ΑΥ της μητέρας στη διάρκεια της κύησης φάνηκε να συσχετίζεται αρνητικά και στατιστικά σημαντικά με το βάρος γέννησης του παιδιού, συσχέτιση που παρέμεινε και μετά τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες. Πράγματι, και στη βιβλιογραφία, η ΑΥ της μητέρας και οι επιπλοκές της έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο γέννησης πρόωρων και χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών (Ananth et al, 1995; Bramham et al, 2014).

Στο επίπεδο του πολυπαραγοντικού μοντέλου ο ΣΔ κύησης της μητέρας έδειξε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το βάρος γέννησης του παιδιού. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, καθώς έχει φανεί ότι νεογνά μητέρων με ΣΔ εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά μακροσωμίας, αυξημένου βάρους για την ηλικία κύησης, και αυξημένα ποσοστά λιπώδους ιστού (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010; Kieffer et al, 1998; Ray et al, 2001; Wendland et al, 2012). Ακόμα και όταν η υπεργλυκαιμία της μητέρας κυμαίνεται σε επίπεδα χαμηλότερα από τα διαγνωστικά για το

ΣΔ κύησης υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο βάρος γέννησης του παιδιού (HAPO Study Cooperative Research Group, 2008).

Η φυσική δραστηριότητα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης δε συσχετίστηκε με το βάρος γέννησης του παιδιού. Όντως, η γυμναστική στην κύηση δε φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά το βάρος γέννησης (Fleten et al, 2010; Nascimento et al, 2012; Hegaard et al, 2007; Mudd et al, 2013).

Στην παρούσα εργασία, η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε θετικά, αν και οριακά, με το βάρος γέννησης του παιδιού. Ωστόσο, μετά τον έλεγχο για τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο η συσχέτιση αυτή δε διατηρήθηκε. Η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ (αριθμός ποτηριών την εβδομάδα) δε συσχετίστηκε με το βάρος γέννησης. Το αλκοόλ αποτελεί γνωστό τερατογόνο παράγοντα και οι επιδράσεις του στη διάρκεια της κύησης περιλαμβάνουν αυτόματη αποβολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, ελλείμματα στο έμβρυο και νοητική στέρωση (Keegan et al, 2010). Η χρόνια υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ στη διάρκεια της κύησης έχει συσχετιστεί με το Φάσμα Διαταραχών που Συνδέονται με τον Εμβρυϊκό Αλκοολισμό (FASD), που περιλαμβάνει μια σειρά αναπτυξιακών προβλημάτων μεταξύ των οποίων και ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (Peadon et al, 2007). Το αλκοόλ φαίνεται ότι ασκεί τις αρνητικές επιδράσεις του μέσω αναστολής της πλακουντιακής αύξησης (Lui et al, 2014). Η αποχή από το αλκοόλ στη διάρκεια της κύησης μπορεί να αποτρέψει ολοκληρωτικά τις επιδράσεις αυτές.

Φαίνεται ότι η σχέση μεταξύ της αιθανόλης και των επιπτώσεων στην εμβρυϊκή αύξηση είναι δοσο-εξαρτώμενη (Patra et al, 2011; Bakker et al, 2010), αφού η χαμηλή ως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (σε επίπεδα ως 10gr την ημέρα- περίπου 1 ποτό ημερησίως) δεν επηρεάζει τον κίνδυνο γέννησης νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης ή μικρού για την ηλικία κύησης (Patra et al, 2011). Ο κίνδυνος αρχίζει να αυξάνεται με τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, που ξεπερνά τα ανωτέρω επίπεδα, και η οποία οδηγεί στα αρνητικά στην ανάπτυξη του εμβρύου αποτελέσματα (Jaddoe et al, 2007). Αυτό το συμπέρασμα της σχετικής βιβλιογραφίας πιθανότατα εξηγεί και την απουσία συσχέτισης της κατανάλωσης αιθανόλης από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης με το βάρος γέννησης του παιδιού στην έρευνά μας.

Η κατανάλωση αλκοόλ που καταγράφηκε στο δείγμα της μελέτης μας κυμάνθηκε στο 12% των ερωτηθέντων. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη

συχνότητα της κατανάλωσης αιθανόλης από τις Ελληνίδες στη διάρκεια της κύησης ώστε να γίνει σύγκριση. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η κύηση των ερωτηθέντων στην παρούσα έρευνα έλαβε χώρα ως και 23 χρόνια πριν, οπότε η ενημέρωση και η ευαισθησία του κοινού σχετικά με τους κινδύνους από την κατανάλωση αλκοόλ στην κύηση βρισκόταν σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα από ό,τι σήμερα. Εφόσον δεν έχει θεσμοθετηθεί ασφαλές όριο για την κατανάλωση αλκοόλ στη διάρκεια της κύησης, ίσως η παραδοχή από μια γυναίκα της χρήσης αιθανόλης κατά την κύηση να μη θεωρείται κοινωνικά αποδεκτή (Papadakis et al, 2014), γεγονός στο οποίο μπορεί να οφείλεται μια πιθανή υπο-αναφορά από τις μητέρες της παρούσας έρευνας. Πράγματι, ίσως είναι ενδεικτικό ότι όσες μητέρες ανέφεραν χρήση αιθανόλης δήλωσαν ότι επρόκειτο για κρασί ή μπίρα, ποτά με σαφώς χαμηλότερη περιεκτικότητα σε αλκοόλ από άλλα. Στη βιβλιογραφία δεν έχει ακόμα διερευνηθεί ο ρόλος που πιθανώς διαδραματίζει το είδος του ποτού που καταναλώνεται. Επιπλέον, μόνο το 0,1% των συμμετεχουσών ανέφεραν συχνότητα κατανάλωσης που ξεπερνούσε το 1 ποτήρι την ημέρα (7 ποτήρια την εβδομάδα). Όπως ήδη αναφέρθηκε, από νεότερες μελέτες, φαίνεται ότι η μέτρια ως υψηλή και η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζονται με αρνητικές επιδράσεις στο βάρος γέννησης του παιδιού (Jaddoe et al, 2007). Αντιθέτως, η χαμηλή ως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ που αναφέρθηκε από τη συντριπτική πλειοψηφία όσων καταναλώναν αιθανόλη στο δείγμα μας δε συσχετίζεται ούτε στη βιβλιογραφία με ελάττωση του βάρους γέννησης του νεογνού (Patra et al, 2011). Σημαντική είναι τέλος και η πιθανότητα του σφάλματος ανάκλησης, καθώς η πληροφορία για την κατανάλωση αιθανόλης ελήφθη περίπου 11-23 έτη μετά την κύηση της μητέρας. Φυσικά, και μόνο το γεγονός ότι δεν επρόκειτο για καταγεγραμμένο δεδομένο αλλά αποκτήθηκε κατά δήλωση της μητέρας ήδη περιορίζει την αξιοπιστία του.

11.1 Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια αναδρομική μελέτη, και συνεπώς υπόκειται σε όλους τους περιορισμούς μιας τέτοιας επιδημιολογικής έρευνας. Τα σφάλματα ανάκλησης μπορεί να είναι σημαντικά, όπως και σε όλες τις μελέτες αυτού του είδους, ιδιαίτερος μάλιστα αν συνυπολογιστεί το μεγάλο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της κύησης και της συλλογής των σχετικών πληροφοριών από τις μητέρες. Επιπλέον, οι πληροφορίες που δεν ήταν καταγεγραμμένες σε αρχεία αποκτήθηκαν στη διάρκεια της συνέντευξης με τη δήλωση της ίδιας της συμμετέχουσας και δεν ήταν δυνατό να επιβεβαιωθούν με κάποιον άλλον τρόπο. Η πιθανή ηθελημένη υπο-αναφορά ή υπερ-αναφορά από τις μητέρες που έλαβαν μέρος στην έρευνα θα πρέπει επίσης να καταγραφεί στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης και να ληφθεί υπόψη στην ερμηνεία των

αποτελεσμάτων. Τέλος, καθώς το βάρος γέννησης επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες και με ιδιαίτερα περίπλοκο τρόπο υπάρχουν και άλλοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες που δεν περιλήφθηκαν στο ερωτηματολόγιο και στην έρευνά μας.

Παρά τους παραπάνω περιορισμούς, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βρίσκονται σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με τα συμπεράσματα από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των διαφόρων παραγόντων που εκτιμήθηκαν στο βάρος γέννησης του παιδιού.

11.2 Συμπέρασμα

Η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα στη διάρκεια της κύησης, και συγκεκριμένα στα χαμηλά ως μέτρια επίπεδα κατανάλωσης που καταγράφηκαν στην παρούσα επιδημιολογική μελέτη, δε φαίνεται να έχει επίδραση στο βάρος γέννησης του παιδιού. Ωστόσο, καθώς δε μελετήθηκε η υψηλή κατανάλωση αιθανόλης και με δεδομένα τα αρνητικά αποτελέσματα της χρήσης του αλκοόλ στη διάρκεια της κύησης και σε άλλους τομείς πέραν της εμβρυϊκής ανάπτυξης, θα πρέπει να ενθαρρυνθεί η αποχή από το αλκοόλ για όλες τις κυοφορούσες.

Στόχοι για μελλοντική έρευνα είναι η αποσαφήνιση της σημασίας του είδους του αλκοολούχου ποτού που καταναλώνεται όπως επίσης και η διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ στην κύηση και ανάπτυξης του παιδιού μετά τη γέννηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with Candida infection. *J Pediatr*. 2013;163(4):961-7.e3.
2. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013; 146(5):R151-62.
3. Ajslev TA, Sorensen T, Jess T. Maternal inflammatory bowel disease and offspring body size: a prospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(4):709-17.
4. Al-Farsi YM, Brooks DR, Werler MM, et al. Effect of high parity on occurrence of some fetal growth indices: a cohort study. *Int J Womens Health*. 2012;4:289-93.
5. Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R, et al. Prenatal alcohol consumption and fetal growth restriction: potentiation effect by concomitant smoking. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(1):36-43.
6. Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2013;33(7):558-64.
7. Alsuwaida A, Mousa D, Al-Harbi A, et al. Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(12):1432-6.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins – Obstetrics; Society for Maternal–Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *ObstetGynecol* 2004; 104: 869–883.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1139-40.
10. Anand V, Nair PM. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci*. 2014; 9(2): 97-9.
11. Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology*. 1995;6(4):391-5.
12. Arsenault D, Brenn M, Kim S, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: hyperglycemia and hypoglycemia in the neonate receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):81-95.
13. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of prematurity. *Dis Mon*. 2014;60(6):282-91.
14. Astolfi P, Zonta LA. Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order and fetal gender. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2891–2894.
15. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, et al. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1508-19.
16. Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD003850.
17. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):503-9.
18. Baldin AD, Siviero-Miachon AA, Fabbri T, et al. Turner syndrome and metabolic derangements: another example of fetal programming. *Early Hum Dev*. 2012;88(2):99-102.
19. Ball SJ, Pereira G, Jacoby P, et al. Re-evaluation of link between interpregnancy interval and adverse birth outcomes: retrospective cohort study matching two intervals per mother. *BMJ*. 2014;349:g4333.

-
20. Bakker R, Pluimgraaff LE, Steegers EA, et al. Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the Generation R Study. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(3):777-89.
 21. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy*. 2011;2011:640715.
 22. Basu S, Dewangan S, Barman S, et al. Postnatal changes in cerebral blood flow velocity in term intra-uterine growth-restricted neonates. *PaediatrInt Child Health*. 2014;34(3):189-93.
 23. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, et al. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for "pharmacological programming" in the first trimester? *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(2):161-74.
 24. Berggren EK, StuebeAM, Boggess KA. Excess Maternal Weight Gain and Large for Gestational Age Risk among Women with Gestational Diabetes. *Am J Perinatol*. 2015;32(3):251-6.
 25. Berhan Y, Berhan A. A meta-analysis of selected maternal and fetal factors for perinatal mortality. *Ethiop J Health Sci*. 2014; 24 Suppl:55-68.
 26. Bertino E, Boni L, Rossi C, et al. Evaluation of postnatal growth in very low birth weight infants: a neonatologist's dilemma. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6(1):9-13.
 27. Betts KS, Williams GM, Najman JM, et al. The association between birth weight and anxiety disorders in young adults. *J Anxiety Disord*. 2011;25(8):1060-7.
 28. Beyerlein A, Schiessl B, Lack N, et al. Optimal gestational weight gain ranges for the avoidance of adverse birth weight outcomes: a novel approach. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1552–8.
 29. Bhatia J. Fluid and electrolyte management in the very low birth weight neonate. *J Perinatol*. 2006;26Suppl 1:S19-21.
 30. Bishara N, Ohls RK. Current controversies in the management of the anemia of prematurity. *Semin Perinatol*. 2009; 33(1):29-34.
 31. Boghossian NS1, Horbar JD, Murray JC, et al. Anthropometric charts for infants with trisomies 21, 18, or 13 born between 22 weeks gestation and term: the VON charts. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(2):322-32.
 32. Bragg JJ, Green R, Holzman IR. Does early enteral feeding prevent hypoglycemia in small for gestational age neonates? *J Neonatal Perinatal Med*. 2013;6(2):131-5.
 33. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2301.
 34. Brown HL, Graves CR. Smoking and marijuana use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(1):107-13.
 35. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, et al. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. *PLoS Med*. 2014;11(4):e1001633.
 36. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD007079.
 37. Calisici E, Eras Z, Oncel MY, et al. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Nov 14:1-6. [Epub ahead of print]
 38. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41(6):158-76.
 39. Calzolari E, Barisic I, Loane M, et al. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: A EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(4):270-6.
-

-
40. Cardwell MS. Stress: pregnancy considerations. *ObstetGynecolSurv.* 2013;68(2):119-29.
 41. Carlo WA, Prince LS, St John EB, et al. Care of very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Minerva Pediatr.* 2004;56(4):373-80.
 42. Carney LA, Quinlan JD, West JM. Thyroid disease in pregnancy. *Am Fam Physician.* 2014;89(4):273-8.
 43. Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, et al. Lung function outcome at school age in very low birth weight children. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(8):830-7.
 44. Cetinkaya SE, Okulu E, Soylemez F, et al. Perinatal risk factors and mode of delivery associated with mortality in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Sep 10:1-6. [Epub ahead of print]
 45. Chaudhari S, Otiv M, Khairnar B, et al. Pune low birth weight study - birth to adulthood - cognitive development. *Indian Pediatr.* 2013;50(9):853-7.
 46. Chen J, Zhang S, Zhou YH, et al. Minimal adverse influence of maternal hepatitis B carrier status on perinatal outcomes and child's growth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Nov 18:1-5. [Epub ahead of print]
 47. Chen AC, Chung MY, Chang JH, et al. Pathogenesis implication for necrotizing enterocolitis prevention in preterm very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):7-11.
 48. Cnattingius S. Maternal age modifies the effect of maternal smoking on intrauterine growth retardation but not on late fetal death and placental abruption. *Am J Epidemiol.* 1997;145(4):319-23.
 49. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(15):1809-23.
 50. Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int.* 2011;31(8):1163-70.
 51. Cordier AG, Nedellec S, Benachi A, et al. [Arguments for an infectious cause of IUGR]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2011;40:109–15.
 52. Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6):F462-8.
 53. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, et al. Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. *J Pediatr.* 2010;157(5):720-5.e1-2.
 54. De Jong EP, Vossen ACTM, Walther FJ, et al. How to use . . . neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child EducPr Ed.* 2013; 98: 93–8.
 55. de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, et al. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA.* 2009; 302(20): 2235-42.
 56. de Mola CL, de França GV, Quevedo Lde A, et al. Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2014;205(5):340-7.
 57. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, et al. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health.* 2014; 11Suppl 3:S3.
 58. Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):143-53.
 59. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:E104.
 60. Doshi HU, Oza HV, Tekani H, et al. Cardiac disease in pregnancy--maternal and perinatal outcome. *J Indian Med Assoc.* 2010;108(5):278-80, 282.
-

-
61. Dudenhausen JW, Maier RF. Perinatal problems in multiple births. *DtschArztebl Int.* 2010;107(38):663-8.
 62. Dudova I, Kasparova M, Markova D, et al. Screening for autism in preterm children with extremely low and very low birth weight. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:277-82.
 63. Duthie L, Reynolds RM. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology.* 2013;98(2):106-15.
 64. Egan AM, Dennedy MC, Al-Ramli W, et al. ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J ClinEndocrinolMetab.* 2014;99(1):212-9.
 65. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *ReprodToxicol.* 2005;20(3):301-22.
 66. Eryigit Madzwamuse S, Baumann N, Jaekel J, et al. Neuro-cognitive performance of very preterm or very low birth weight adults at 26 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014 Nov 8. doi: 10.1111/jcpp.12358. [Epub ahead of print]
 67. Fawcett K. Preventing admission hypothermia in very low birth weight neonates. *Neonatal Netw.* 2014;33(3):143-9.
 68. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3:13.
 69. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
 70. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, et al. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. *Pediatrics.* 2006;117(3 Pt 2):S47-51.
 71. Flemming K, Graham H, Heirs M, et al. Smoking in pregnancy: a systematic review of qualitative research of women who commence pregnancy as smokers. *J AdvNurs.* 2013;69(5):1023-36.
 72. Fleten C, Stigum H, Magnus P, et al. Exercise during pregnancy, maternal prepregnancy body mass index, and birth weight. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 1):331-7.
 73. Franke D, Völker S, Haase S, et al. Prematurity, small for gestational age and perinatal parameters in children with congenital, hereditary and acquired chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3918-24.
 74. Franco MC, Oliveira V, Ponzio B, et al. Influence of birth weight on the renal development and kidney diseases in adulthood: experimental and clinical evidence. *Int J Nephrol.* 2012;2012:608025.
 75. Freire G, Shevell M, Oskoui M. Cerebral palsy: Phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):218-25.
 76. Gaillard R, Rurangirwa AA, Williams MA, et al. Maternal Parity, Fetal and Childhood Growth, and Cardiometabolic Risk Factors. *Hypertension.* 2014;64(2):266-74.
 77. Gaillard R, Steegers EA, Franco OH, et al. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):677-85.
 78. Galjaard S, Devlieger R, Van Assche FA. Fetal growth and developmental programming. *J Perinat Med.* 2013; 41(1):101-5.
 79. Gelson E, Curry R, Gatzoulis MA, et al. Effect of maternal heart disease on fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(4): 886-91.

-
80. Ghaemmaghami SJ, Nikniaz L, Mahdavi R. Effects of infants' birth order, maternal age, and socio-economic status on birth weight. *Saudi Med J*. 2013;34(9):949-53.
 81. Gill SV, May-Benson TA, Teasdale A, et al. Birth and developmental correlates of birth weight in a sample of children with potential sensory processing disorder. *BMC Pediatr*. 2013;13:29.
 82. Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, et al. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55(12):3193-203.
 83. Gourvas V1, Dalpa E, Konstantinidou A, et al. Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (review). *Mol Med Rep*. 2012;6(1):23-7.
 84. Gresham E, Byles JE, Bisquera A, et al. Effects of dietary interventions on neonatal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(5):1298-321.
 85. Griffin IJ, Lee HC, Profit J, et al. The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *J Perinatol*. 2015 Jan 15. doi: 10.1038/jp.2014.233. [Epub ahead of print]
 86. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, et al. 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):1012-24.
 87. Gursoy H, Basmak H, Bilgin B, et al. The effects of mild-to-severe retinopathy of prematurity on the development of refractive errors and strabismus. *Strabismus*. 2014;22(2):68-73.
 88. Hakeem GF, Oddy L, Holcroft CA, et al. Incidence and determinants of sudden infant death syndrome: a population-based study on 37 million births. *World J Pediatr*. 2015;11(1):41-7.
 89. Han Z, Lutsiv O, Mulla S, et al. Maternal height and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(8):721-46.
 90. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
 91. Harder T, Roepke K, Diller N, et al. Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2009;169(12):1428-36.
 92. Harrod CS, Reynolds RM, Chasan-Taber L, et al. Quantity and timing of maternal prenatal smoking on neonatal body composition: the Healthy Start study. *J Pediatr*. 2014;165(4):707-12.
 93. Hegaard HK, Pedersen BK, Nielsen BB, et al. Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(11):1290-6.
 94. Hentges CR, Silveira RC, Procianny RS, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):50-7.
 95. Hilgendorff A, O'Reilly MA. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:2.
 96. Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1709S-1717S.
 97. Hodgetts V, Morris R, Francis A, et al. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015; 122(4):478-90.
-

-
98. Hopkins SA, Artal R. The role of exercise in reducing the risks of gestational diabetes mellitus. *Womens Health (LondEngl)*. 2013;9(6):569-81.
 99. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, et al. Maternal weight gain in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2013;41(5):523-8.
 100. Husby IM, Skranes J, Olsen A, et al. Motor skills at 23 years of age in young adults born preterm with very low birth weight. *Early Hum Dev*. 2013;89(9):747-54.
 101. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, et al. Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(4):243-9.
 102. Imdad A, Bhutta ZA. Effect of balanced protein energy supplementation during pregnancy on birth outcomes. *BMC Public Health*. 2011;11Suppl 3:S17.
 103. Iñiguez C, Ballester F, Costa O, et al. Maternal smoking during pregnancy and fetal biometry: the INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2013;178(7):1067-75.
 104. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
 105. Iqbal SN, Kriebs J, Harman C, et al. Predictors of fetal growth in maternal HIV disease. *Am J Perinatol*. 2010;27: 517–23.
 106. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The generation R study. *Ann Epidemiol*. 2007;17(10):834-40.
 107. Jaekel J, Pluess M, Belsky J, et al. Effects of maternal sensitivity on low birth weight children's academic achievement: a test of differential susceptibility versus diathesis stress. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014 Sep 30. doi: 10.1111/jcpp.12331. [Epub ahead of print]
 108. Jain A, Aggarwal R, JeevaSankar M, et al. Hypoglycemia in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2010;77(10):1137-42.
 109. Jain V, Singhal A. Catch up growth in low birth weight infants: striking a healthy balance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(2):141-7.
 110. Jaiswal M, Crume T, Vehik K, et al. Is low birth weight associated with adiposity in contemporary U.S. youth? The Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *J Dev Orig Health Dis*. 2012;3(3):166-72.
 111. Jansen PW, Tiemeier H, Looman CW, et al. Explaining educational inequalities in birthweight: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(3):216-28.
 112. Jeric M, Roje D, Medic N, et al. Maternal pre-pregnancy underweight and fetal growth in relation to institute of medicine recommendations for gestational weight gain. *Early Hum Dev*. 2013;89(5):277-81.
 113. Johnsson IW, Haglund B, Ahlsson F, et al. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Obes*. 2015;10(2):77-83.
 114. Joseph K, Liu S, Demissie K, et al. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2003;3(1):3.
 115. Joseph KS, Wilkins R, Dodds L, et al. Customized birth weight for gestational age standards: Perinatal mortality patterns are consistent with separate standards for males and females but not for blacks and whites. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2005;5(1):3.

-
116. Kaiser LL, Campbell CG, Academy Positions Committee Workgroup. Practice paper of the Academy of Nutrition and Dietetics abstract: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(9):1447.
 117. Kanaka-Gantenbein C. Fetal origins of adult diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:99-105.
 118. Karakosta P, Georgiou V, Fthenou E, et al. Maternal Weight Status, Cord Blood Leptin and Fetal Growth: a Prospective Mother–Child Cohort Study (Rhea Study). *Paed Perin Epidemiol*. 2013;27: 461–471.
 119. Kassem GA, Alzahrani AK. Maternal and neonatal outcomes of placenta previa and placenta accreta: three years of experience with a two-consultant approach. *Int J Womens Health*. 2013;5:803-10.
 120. Keegan J, Parva M, Finnegan M, et al. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis*. 2010 Apr;29(2):175-91.
 121. Kieffer EC, Alexander GR, Kogan MD, et al. Influence of diabetes during pregnancy on gestational age-specific newborn weight among US black and US white infants. *Am J Epidemiol*. 1998;147(11):1053-61.
 122. Klebanoff MA, Mednick BR, Schulsinger C, et al. Father's effect on infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178:1022–1026.
 123. Kolatat T, Vanprapar N, Thitadilok W. Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors. *J Med Assoc Thai*. 2000; 83(9): 1039-44.
 124. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13Suppl 3:S2.
 125. Knight B, Shields BM, Turner M, et al. Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth. *Early Hum Dev*. 2005; 81:823–831.
 126. Kramer MS, Séguin L, Lydon J, et al. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14(3):194-210.
 127. Krishna U, Bhalarao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol India*. 2011; 61(5): 505-11.
 128. Kupferminc MJ, Rimón E, Many A, et al. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24(8):1042-5.
 129. Lampl M, Gotsch F, Kusanovic JP, et al. Sex differences in fetal growth responses to maternal height and weight. *Am J Hum Biol*. 2010;22(4):431-43.
 130. Lee JW, VanderVeen D, Allred EN, et al. Prethreshold retinopathy in premature infants with intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr*. 2015;104(1):27-31.
 131. Lehre AC, Laake P, Sexton JA. Differences in birth weight by sex using adjusted quantile distance functions. *Stat Med*. 2013; 32(17):2962-70.
 132. Ligi I, Grandvuillemin I, Andres V, et al. Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. *Semin Perinatol*. 2010;34(3):188-92.
 133. Lim A, Stewart K, Abramson MJ, et al. Multidisciplinary approach to management of maternal asthma (MAMMA [copyright]): the PROTOCOL for a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2012;12:1094.
 134. Lin HY, Chang JH, Chung MY, et al. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: is it feasible? *J Formos Med Assoc*. 2014;113(8):490-7.
 135. Lista G, Castoldi F, Bianchi S, et al. Lung function and respiratory health at school age in ventilated very low birth weight infants. *Indian J Pediatr*. 2014;81(3):275-8.

-
136. Liu H, Gu W, Li X. Natural history and pregnancy outcome in patients with placental chorioangioma. *J Clin Ultrasound*. 2014;42(2):74-80.
 137. Liu X, Olsen J, Agerbo E, et al. Birth weight, gestational age, fetal growth and childhood asthma hospitalization. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):13.
 138. Longo S, Bollani L, Decembrino L, et al. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(3):222-5.
 139. Longo S, Borghesi A, Tzialla C, et al. IUGR and infections. *Early Hum Dev*. 2014;90S1:S42-S44.
 140. Lorenzoni F1, Lunardi S, Liumbruno A, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(15):1589-93.
 141. Ludford I1, Scheil W, Tucker G, et al. Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(3):235-41.
 142. Lui S, Jones RL, Robinson NJ, et al. Detrimental effects of ethanol and its metabolite acetaldehyde, on first trimester human placental cell turnover and function. *PLoS One*. 2014;9(2):e87328.
 143. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, et al. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(7): 734-41.
 144. Lundgren P, Kistner A, Andersson EM, et al. Low birth weight is a risk factor for severe retinopathy of prematurity depending on gestational age. *PLoS One*. 2014;9(10):e109460.
 145. Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L, et al. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *J Perinatol*. 2014;34(1):43-8.
 146. Machado Jde B, PlínioFilho VM, Petersen GO, et al. Quantitative effects of tobacco smoking exposure on the maternal-fetal circulation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:24.
 147. Magon N1, Seshiah V. Gestational diabetes mellitus: Non-insulin management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15(4):284-93.
 148. Makrides M, Anderson A, Gibson RA. Early influences of nutrition on fetal growth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013;71:1-9.
 149. Malloy MH, Freeman DH Jr. Birth weight- and gestational age-specific sudden infant death syndrome mortality: United States, 1991 versus 1995. *Pediatrics*. 2000;105(6):1227-31.
 150. Manani M, Jegatheesan P, DeSandre G, et al. Elimination of admission hypothermia in preterm very low-birth-weight infants by standardization of delivery room management. *Perm J*. 2013;17(3):8-13.
 151. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):136-45.
 152. Meggiolaro S. Low birth weight and parental resources in Italy. *Genus*. 2009;65(1):103-121.
 153. Mei-Dan E, Walfisch A, Weisz B, et al. The unborn smoker: association between smoking during pregnancy and adverse perinatal outcomes. *J Perinat Med*. 2014 Nov 11. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2014-0299/jpm-2014-0299.xml. doi: 10.1515/jpm-2014-0299. [Epub ahead of print]
 154. Mericq V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;4(1):3-14.
 155. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132(2):e372-80.
-

-
156. Mohr MA, Vergales BD, Lee H, et al. Very long apnea events in preterm infants. *J Appl Physiol* (1985). 2015; 118(5):558-68.
 157. Motta M, Rodriguez-Perez C, Tincani A, et al. Neonates born from mothers with autoimmune disorders. *Early Hum Dev*. 2009;85(10 Suppl):S67-70.
 158. Mudd LM, Owe KM, Mottola MF, et al. Health benefits of physical activity during pregnancy: an international perspective. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(2):268-77.
 159. Mund M, Louwen F, Klingelhofer D, et al. Smoking and pregnancy--a review on the first major environmental risk factor of the unborn. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6485-99.
 160. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev*. 2006;27(2):141-69.
 161. Murphy MM, Stettler N, Smith KM, et al. Associations of consumption of fruits and vegetables during pregnancy with infant birth weight or small for gestational age births: a systematic review of the literature. *Int J Womens Health*. 2014; 6:899-912.
 162. Muthayya S. Maternal nutrition & low birth weight - what is really important? *Indian J Med Res*. 2009;130(5):600-8.
 163. Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(6):387-94.
 164. Neri M, Bello S, Turillazzi E. Drugs of Abuse in Pregnancy, Poor Neonatal Development, and Future Neurodegeneration. Is Oxidative Stress the Culprit? *Curr Pharm Des*. 2015;21(11):1358-68.
 165. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2587-98.
 166. Newburn-Cook CV, Onyskiw JE. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review. *Health Care Women Int*. 2005;26(9):852-75.
 167. Nobili V, Alisi A, Panera N, et al. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;6(2):241-7.
 168. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, et al. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*. 2006;23(5):325-8.
 169. Oh W. Fluid and electrolyte management of very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(6):329-33.
 170. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD004863.
 171. Okwundu CI, Okoromah CA, Shah PS. Cochrane Review: Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Evid Based Child Health*. 2013;8(1):204-49.
 172. Onal EE, Hirfanoglu IM, Beken S, et al. Are the neonatal outcomes similar in large-for-gestational age infants delivered by women with or without gestational diabetes mellitus? *World J Pediatr*. 2012;8(2):136-9.
 173. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):257-69.
 174. Pammi M, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants: update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(4):487-504.
 175. Papadakis EP, Sarigianni M, Mikhailidis DP, et al. Acute pancreatitis in pregnancy: an overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):261-6.

-
176. Papageorgiou AT, Bakoulas V, Sebire NJ, et al. Intrauterine growth in multiple pregnancies in relation to fetal number, chorionicity and gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):890-3.
 177. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1562-9.
 178. Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL. Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Ann Epidemiol.* 1994;4:271–278.
 179. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012:562594.
 180. Patra J, Bakker R, Irving H, et al. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2011;118(12):1411-21.
 181. Peadon E, O'Leary C, Bower C, et al. Impacts of alcohol use in pregnancy--the role of the GP. *Aust Fam Physician.* 2007;36(11):935–939.
 182. Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006180.
 183. Pisani F, Copioli C, Turco EC, et al. Mortality risk after neonatal seizures in very preterm newborns. *J Child Neurol.* 2012; 27(10):1264-9.
 184. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics.* 2009; 124(4): e580-7.
 185. Prather H, Spitznagle T, Hunt D. Benefits of exercise during pregnancy. *PM R.* 2012;4(11):845-50; quiz 850.
 186. Prince A, Groh-Wargo S. Nutrition management for the promotion of growth in very low birth weight premature infants. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(6):659-68.
 187. Raha S, Taylor VH, Holloway AC. Effect of atypical antipsychotics on fetal growth: is the placenta involved? *J Pregnancy.* 2012; 2012:315203.
 188. Räisänen S, Georgiadis L, Harju M, et al. Risk factors and adverse pregnancy outcomes among births affected by velamentous umbilical cord insertion: a retrospective population-based register study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):231-4.
 189. Räisänen S, Kanckerla V, Kramer MR, et al. Placenta previa and the risk of delivering a small-for-gestational-age newborn. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):285-91.
 190. Ramakrishnan U. Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(1):17-21.
 191. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, et al. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26Suppl 1:285-301.
 192. Rasmussen KM, Yaktine AL, ed. Institute of Medicine (Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board and Board on Children, Youth, and Families). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington, DC: National Academy Press; 2009.
 193. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT* study. *QJM.* 2001;94(7): 347-356.

-
194. Rice F, Thapar A. Estimating the relative contributions of maternal genetic, paternal genetic and intrauterine factors to offspring birth weight and head circumference. *Early Hum Dev.* 2010; 86(7): 425–432.
 195. Rocha G, Baptista MJ, Correia-Pinto J, et al. Congenital diaphragmatic hernia: experience of 14 years. *Minerva Pediatr.* 2013; 65(3):271-8.
 196. Roland MCP, Friis CM, Voldner N, et al. Fetal Growth versus Birthweight: The Role of Placenta versus Other Determinants. *PLoS One.* 2012; 7(6): e39324.
 197. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):219-24.
 198. Rubens D, Sarnat HB. Sudden infant death syndrome: an update and new perspectives of etiology. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:867-74.
 199. Sabzehei MK, Afjeh SA, Shakiba M, et al. Hyperglycemia in VLBW infants; incidence, risk factors and outcome. *Arch Iran Med.* 2014;17(6):429-34.
 200. Salmani D, Purushothaman S, Somashekara SC, et al. Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5(2):352-5.
 201. Sanin LH, López SR, Olivares ET, et al. Relation between birth weight and placenta weight. *Biol Neonate.* 2001; 80(2):113-7.
 202. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari A, et al. Management of polycythemia in neonates. *Indian J Pediatr.* 2010; 77(10): 1117-21.
 203. Sayers SM, Powers JR. Birth size of Australian aboriginal babies. *Med J Aust.* 2003; 159: 586–591.
 204. Schempf AH. Illicit drug use and neonatal outcomes: a critical review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(11):749-57.
 205. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1893-902.
 206. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:201-14.
 207. Shah PS; Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT births. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):862-75.
 208. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. *Clin Perinatol.* 2013;40(1):27-51.
 209. Silva LM, Jansen PW, Steegers EA, et al. Mother's educational level and fetal growth: the genesis of health inequalities. *Int J Epidemiol.* 2010;39(5):1250-61.
 210. Simonazzi G, Curti A, Murano P, et al. Congenital cytomegalovirus infection and small for gestational age infants. *Prenat Diagn.* 2014;34(8):765-9.
 211. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1): 21-47.
 212. Spence D, Stewart MC, Alderdice FA, et al. Intra-uterine growth restriction and increased risk of hypertension in adult life: a follow-up study of 50-year-olds. *Public Health.* 2012;126(7):561-5.
 213. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, et al. Interaction between fetal gender and risk factors for fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1273–1277.
 214. Spracklen CN, Wallace RB, Sealy-Jefferson S, et al. Birth weight and subsequent risk of cancer. *Cancer Epidemiol.* 2014; 38(5):538-43.
-

-
215. Sripada K, Løhaugen GC, Eikenes L, et al. Visual-motor deficits relate to altered gray and white matter in young adults born preterm with very low birth weight. *Neuroimage*. 2015;109:493-504.
 216. Stanley CA. Hypoglycemia in the neonate. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;4Suppl 1:76-81.
 217. Stegmann BJ, Carey JC. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. *Curr Womens Health Rep*. 2002;2(4):253-8.
 218. Stirrup OT, Khalil A, D'Antonio F, et al; on behalf of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 45(3):301-7.
 219. Stone WL, Bailey B, Khraisha N. The pathophysiology of smoking during pregnancy: a systems biology approach. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014;6:318-28.
 220. Sun Y, Vestergaard M, Pedersen CB, et al. Gestational age, birth weight, intrauterine growth, and the risk of epilepsy. *Am J Epidemiol*. 2008;167(3):262-70.
 221. Suzuki K, Sato M, Zheng W, et al. Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth. *J Epidemiol*. 2014;24(1):60-6.
 222. Taylor HG, Margevicius S, Schluchter M, et al. Persisting Behavior Problems in Extremely Low Birth Weight Adolescents. *J Dev Behav Pediatr*. 2015; 36(3):178-87.
 223. Tedner SG, Örtqvist AK, Almqvist C. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(10):1430-47.
 224. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. 2012;344:e2088.
 225. Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, et al. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin Reprod Med*. 2011;29(3):225-36.
 226. Tröger B, Göpel W, Faust K, et al. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):238-43.
 227. Tsimbos C, Verropoulou G. Demographic and socioeconomic determinants of low birth weight and preterm births among natives and immigrants in Greece: an analysis using nationwide vital registration micro-data. *J Biosoc Sci*. 2011;43:271-283.
 228. Uberos J, Lardon-Fernandez M, Machado-Casas I, et al. Nutrition in very low birth weight infants: Impact on bronchopulmonary dysplasia. *Minerva Pediatr*. 2014 Nov 19. [Epub ahead of print]
 229. Uguz F, Sahingoz M, Sonmez EO, et al. The effects of maternal major depression, generalized anxiety disorder, and panic disorder on birth weight and gestational age: a comparative study. *J Psychosom Res*. 2013;75(1):87-9.
 230. Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes*. 2011;2(11):196-203.
 231. Van der Weiden S, de Jong EP, Te Pas AB, et al. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? *Early Hum Dev*. 2011;87:103-7.
 232. van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HL, et al. Hearing Loss by Week of Gestation and Birth Weight in Very Preterm Neonates. *J Pediatr*. 2015; 166(4):840-843.e1
 233. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, et al. Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth. *Eur J Pediatr*. 2010;169(6):741-8.

-
234. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014;261(3):579-88.
235. Verder H, Bohlin K, Kamper J, et al. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2009;98(9):1400-8.
236. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(3):395.
237. Visser GH, de Valk HW. Management of diabetes in pregnancy: Antenatal follow-up and decisions concerning timing and mode of delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):237-43.
238. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos M-K, et al. Evidence Report/Technology Assessment, Number 168 (AHRQ Publication No. 08-E09). Research Triangle Park, NC: RTI International University of North Carolina Evidence-based Practice Center; 2008. Outcomes of Maternal Weight Gain.
239. WadhawanR, OhW, HintzSR, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants with spontaneous intestinal perforation or surgical necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2014;34(1):64-70.
240. Wallenstein MB1, Harper LM, Odibo AO, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):662-5.
241. Wang P, He X, Wang B, et al. Birth weight and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(8): 1017-8.
242. Wang LW, Lin YC, Wang ST, et al. Hypoxic/ischemic and infectious events have cumulative effects on the risk of cerebral palsy in very-low-birth-weight preterm infants. *Neonatology.* 2014;106(3):209-15.
243. Wang SF, Shu L, Sheng J, et al. Birth weight and risk of coronary heart disease in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Dev Orig Health Dis.* 2014;5(6):408-19.
244. Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health* 2007;7:81.
245. Wardlaw T, Blanc A, Zupan J, et al. Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates. United Nations Children's Fund (UNICEF), New York, and WHO, Geneva, 2004.
246. Watkins S, Jonsson-Funk M, Brookhart MA, et al. Preschool motor skills following physical and occupational therapy services among non-disabled very low birth weight children. *Matern Child Health J.* 2014;18(4):821-8.
247. Wegelius A, Pankakoski M, Lehto U, et al. An association between both low and high birth weight and increased disorganized and negative symptom severity in schizophrenia and other psychoses. *Psychiatry Res.* 2013; 205(1-2):18-24.
248. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(7):844-9.
249. Wen SW, Kramer MS, Usher RH. Comparison of birth weight distributions between Chinese and Caucasian infants. *Am J Epidemiol.* 1995;141:1177-1187.
250. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:23.
251. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2008; 300(24):2886-97.
-

-
252. Xu X, Dailey AB, Peoples-Sheps M, et al. Birth weight as a risk factor for breast cancer: a meta-analysis of 18 epidemiological studies. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(8):1169-78.
 253. Yang TO, Reeves GK, Green J, et al. Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1836-43.
 254. Yu Z, Han S, Zhu J, et al. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61627.
 255. Yunis KA, Beydoun H, Tamin H, et al, for the National Collaborative Perinatal and Neonatal Network. Risk factors for term or near-term fetal growth restriction in the absence of maternal complications. *Am J Perinatol*. 2004; 24: 227–234.
 256. Zamecznik A, Niewiadomska-Jarosik K, Wosiak A, et al. Intra-uterine growth restriction as a risk factor for hypertension in children six to 10 years old. *Cardiovasc J Afr*. 2014;25(2):73-7.
 257. Zarrati M, Shidfar F, Razmpoosh E, et al. Does low birth weight predict hypertension and obesity in schoolchildren? *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):69-76.
 258. Zhang J, Merialdi M, Platt LD, et al. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):522-8.
 259. Zhang Y, Li H, Liu SJ, et al. The associations of high birth weight with blood pressure and hypertension in later life: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2013;36(8):725-35.
 260. Zhao Y, Wang SF, Mu M, et al. Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2012; 171(12):1737-46.
 261. Zhang Z, Kris-Etherton PM, Hartman TJ. Birth weight and risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes in US children and adolescents: 10 year results from NHANES. *Matern Child Health J*. 2014;18(6):1423-32.
 262. Zheng W, Suzuki K, Shinohara R, et al. Maternal Smoking During Pregnancy and Growth in Infancy: a Covariance Structure Analysis. *J Epidemiol*. 2015;25(1):44-9.
 263. Zhou W, Yu J, Wu Y, et al. Hypoglycemia incidence and risk factors assessment in hospitalized neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(4):422-5.
 264. Zhu BP. Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89Suppl 1:S25-33.
 265. Zohdi V, Sutherland MR, Lim K, et al. Low Birth Weight due to Intrauterine Growth Restriction and/or Preterm Birth: Effects on Nephron Number and Long-Term Renal Health. *Int J Nephrol*. 2012;2012:136942.