



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ: ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ: ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Τίτλος Εργασίας: Η επίδραση της μητρικής παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια της
εγκυμοσύνης και οι επιπτώσεις στην υγεία των απογόνων**

Διπλωματική Εργασία

Όνομα φοιτητή: Θεώνη Καπερώνη



Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL: Health Science and Education

DEPARTMENT: Nutrition and Dietetics

POSTGRADUATE PROGRAMME: Applied Nutrition and Dietetics

COURSE: Molecular Nutrition

**Title: Impact of maternal obesity during pregnancy and the consequences on
offspring's health**

Master Thesis

Theoni Kaperoni



Athens, 2022

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΓΟΝΩΝ

ΘΕΩΝΗ ΚΑΠΕΡΩΝΗ



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ: ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ: ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Γεώργιος Παπανικολάου (Επιβλέπων)

**Επίκουρος Καθηγητής, Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Ιωάννης Μανιός

Καθηγητής, Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ανδριάννα Καλιώρα

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Η Θεώνη Καπερώνη δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

Σελίδα για Αφιέρωση

Αφιερώνω την παρούσα Διπλωματική μου εργασία στην αγαπημένη μου κόρη Δαμιανίνα, ο
ερχομός της αποτέλεσε αφορμή να μελετήσω το συγκεκριμένο θέμα.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή μου κύριο Γεώργιο Παπανικολάου για τη συμβολή του στην μεταπτυχιακή μου εργασία και την οικογένειά μου για την ανιδιοτελή υποστήριξη.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περιεχόμενα

Περίληψη στα Ελληνικά	9
Abstract	10
Συντομογραφίες.....	11
Εισαγωγή.....	12
Κεφάλαιο 1^ο: Οι ενεργειακές και διατροφικές ανάγκες κατά τη διάρκεια της κύησης ...	13
1.1. Οι ανάγκες σε ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά.....	13
1.1.1. Ενέργεια	13
1.1.2. Πρωτεΐνη.....	14
1.1.3. Υδατάνθρακες.....	16
1.1.4. Λίπος.....	17
1.2. Οι ανάγκες σε μικροθρεπτικά συστατικά	19
1.2.1. Φυλλικό Οξύ	19
1.2.2. Βιταμίνη Α	20
1.2.3. Βιταμίνες του συμπλέγματος Β	20
1.2.4. Βιταμίνες C και E.....	21
1.2.5. Βιταμίνη D	22
1.2.6. Ασβέστιο.....	22
1.2.7. Ιώδιο	23
1.2.8. Σίδηρος.....	24
1.2.9. Χολίνη.....	25
1.2.10. Ψευδάργυρος.....	25
Κεφάλαιο 2^ο: Ορισμός και παθοφυσιολογία της μητρικής παχυσαρκίας	26
2.1. Ορισμός της μητρικής παχυσαρκίας.....	26
2.2. Συστάσεις πρόσληψης βάρους στην κύηση.....	27
2.3. Επιπτώσεις του υπερσιτισμού	29
2.3.1. Επιπτώσεις του υποσιτισμού.....	31
2.4. Η παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας	36
2.5. Η επίδραση της παχυσαρκίας στον πλακούντα.....	39

2.6. Η επίδραση του συμπλέγματος των βιταμινών B στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και την Παχυσαρκία	44
Κεφάλαιο 3ο: Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στους απογόνους και η επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στην υγεία τους.....	48
3.1. Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στους απογόνους στην ενδομήτρια ζωή	48
3.1.1. Συγγενείς ανωμαλίες	48
3.1.2. Εμβρυϊκή μακροσωμία	49
3.1.3. Ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη.....	50
3.1.4. Ενδομήτριος Θάνατος.....	51
3.2. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της παχυσαρκίας στους απογόνους.....	52
3.2.1. Διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης.....	52
3.2.2. Καρδιαγγειακή υγεία	53
3.2.3. Νευρολογική Ανάπτυξη	55
3.2.4 Αλλεργίες.....	57
3.3 Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας σε επιγενετικούς μηχανισμούς	59
3.3.1 Μικροθρεπτικά συστατικά και επιγενετική ρύθμιση	60
3.4. Η επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στην υγεία των απογόνων	61
3.4.1. Αλλεργία.....	62
3.4.2. Πρόωρη γέννηση και Παιδική παχυσαρκία.....	63
3.4.3. Καρδιομεταβολικοί Παράγοντες.....	64
3.4.4. Συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα.....	64
3.4.5 Μεθυλίωση DNA.....	64
Κεφάλαιο 4ο: Συζήτηση	65
Βιβλιογραφία	68

Περίληψη στα Ελληνικά

Τα τελευταία χρόνια η παχυσαρκία αποτελεί μείζων πρόβλημα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Ειδικότερα, ο επιπολασμός της μητρικής παχυσαρκίας στην Ευρώπη κυμαίνεται από 7% έως 25% και το 1/3 των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στην Αμερική είναι παχύσαρκες. Κατά τη διάρκεια της κύησης, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών για την έκβαση της κύησης και αρνητικές επιδράσεις που σχετίζονται με τη μακροχρόνια υγεία των απογόνων και της μητέρας. Οι πιο συχνές επιπλοκές είναι ο διαβήτης κύησης, η υπέρταση, η προεκλαμψία, η εμβρυϊκή μακροσωμία, γενετικές διαταραχές και μεταβολικές ασθένειες στα παιδιά. Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η εκτενής αναφορά των πρόσφατων επιστημονικών δεδομένων που συνδέουν τη μητρική παχυσαρκία με τις επιπτώσεις στους απογόνους και να αναδειχθεί ο ρόλος της διατροφής κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της μητρικής παχυσαρκίας στους απογόνους είναι οι συγγενείς ανωμαλίες, η εμβρυϊκή μακροσωμία, η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, ο ενδομήτριος θάνατος. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, προβλήματα στην καρδιαγγειακή υγεία και στη νευρολογική ανάπτυξη των παιδιών και η εμφάνιση αλλεργιών. Η διατροφή έχει σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της κύησης, παρέχοντας ενέργεια και όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για τη βέλτιστη ανάπτυξη του εμβρύου. Συνοψίζοντας, συνιστάται η πρόσληψη βάρους στην εγκυμοσύνη να είναι εντός των συστάσεων και η υιοθέτηση της Μεσογειακής Διατροφής κατά τη διάρκεια της κύησης έχει συσχετιστεί με την πρόληψη ορισμένων ασθενειών όπως της αλλεργίας, της παιδικής παχυσαρκίας και των συγγενών ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα.

Λέξεις-κλειδιά: παχυσαρκία, εγκυμοσύνη, απόγονοι, μεσογειακή διατροφή

Abstract

In the last years, obesity has been a major public health problem worldwide. Specifically, the prevalence of maternal obesity in Europe ranges from 7% to 25% and 1 out of 3 women of childbearing age in America are obese. Obesity during pregnancy has been associated with an increased risk of complications on pregnancy outcome and adverse effects associated with offspring and mother's health in the long term. Most common complications include gestational diabetes, hypertension, preeclampsia, fetal macrosomia, genetic disorders and metabolic diseases in children. The purpose of this review is to provide a comprehensive overview of recent scientific evidence regarding the effect of maternal obesity on offspring, as well as to highlight the role of nutrition during pregnancy. The long-term effects of maternal obesity on children are congenital anomalies, fetal macrosomia, intrauterine residual development, and endometrial death. Also, it has been observed that maternal obesity may be linked with disorders of glucose metabolism, problems with cardiovascular health and neurological development, and the occurrence of allergies. Nutrition plays an important role during pregnancy, providing energy and all the necessary nutrients for the optimal development of the fetus. In summary, weight gain during pregnancy should be within the recommended range, while the adoption of the Mediterranean Diet has been associated with the prevention of certain diseases of the offspring, such as allergies, childhood obesity and congenital neural tube defects.

Keywords: Obesity, pregnancy, offspring, Mediterranean diet

Συντομογραφίες

ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΜΔ	Μεσογειακή Διατροφή
ΣΗΔ	Συνιστώμενη Ημερήσια Δόση

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες η επιδημία της παχυσαρκίας αποτελεί ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Παρατηρείται, μία αυξανόμενη τάση της παχυσαρκίας τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η παχυσαρκία στις ενήλικες γυναίκες έχει αυξηθεί από 29,8% που ήταν το 1980 στο 38% το 2013 και φαίνεται να συνεχίζει αυτή η ανοδική τάση, τόσο στις χώρες με υψηλό εισόδημα όσο και στις χώρες με μεσαίο εισόδημα (Ng M. Et.al., 2013). Ειδικότερα, ο επιπολασμός της μητρικής παχυσαρκίας στην Ευρώπη κυμαίνεται από 7% έως 25% (Devlieger R., et.al. 2016). Ενώ, το 1/3 των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στην Αμερική είναι παχύσαρκες (ACOG, 2015).

Σύμφωνα, με επιδημιολογική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2018 υπάρχει ραγδαία αύξηση των υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης, τόσο σε χώρες με υψηλό εισόδημα όσο και σε χώρες με μεσαίο εισόδημα. Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν ότι η αυξημένη παροχή ενέργειας που αποδίδουν τα τρόφιμα, ο αυξημένος ρυθμός αστικοποίησης, το ακαθάριστο εθνικό εισόδημα και η αγροτική εργασία συσχετίζονται με το εύρος των υπέρβαρων και παχύσαρκων έγκυων γυναικών (Chen C. Et.al., 2018).

Η παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της κύησης, δηλαδή ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) πάνω από 30kg/m² πριν την έναρξη της κύησης, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών κατά την έκβαση της κύησης και αρνητικές επιδράσεις που σχετίζονται με την μακροχρόνια υγεία του απογόνου και της μητέρας. Οι επιπλοκές που προκαλούνται συνήθως είναι ο διαβήτης κύησης, η υπέρταση στην εγκυμοσύνη, η προεκλαμψία, η μειωμένη ενδομήτρια ανάπτυξη. (Marchi J. Et.al. 2015; Ijas H. Et.al. 2013). Επίσης, αυξάνεται ο κίνδυνος για περιγεννητική θνησιμότητα, εμβρυϊκή μακροσωμία, γενετικές διαταραχές και μεταβολικές ασθένειες στα παιδιά (Wang LF, et.al. 2015; Parnell SA et.al. 2017).

Μία εγκυμονούσα που υποσιτίζεται ή υπερσιτίζεται σε συνδυασμό με την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ενδεχομένως να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη του εμβρύου και να καθορίζεται ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης διάφορων ασθενειών στην ενήλικη ζωή του απογόνου όπως καρδιαγγειακές ασθένειες, διαβήτης και κακοήθειες (Daniels SR., 2016). Ορισμένες ασθένειες μπορεί να προέρχονται και να κληρονομούνται στις επόμενες γενιές μέσω της μητρικής ή πατρικής κληρονομικότητας με μηχανισμούς ήτοι επιγενετικές τροποποιήσεις του DNA, διαφοροποίηση της μετάφρασης του RNA και της έκφρασης των πρωτεϊνών (Zambrano E,

et.al. 2016). Επίσης, η παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της κύησης έχει φανεί ότι μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμες αλλαγές ορισμένων μεταβολικών διεργασιών στο έμβρυο όπως την αλληλεπίδραση της λεπτίνης στον υποθάλαμο και κατ'επέκταση στη ρύθμιση της όρεξης, στη φυσιολογία των β-κυττάρων του παγκρέατος (Godfrey KM, et.al. 2017).

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να αναφερθούν τα πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα που συνδέουν τη μητρική παχυσαρκία τόσο με βραχυχρόνιες όσο και με μακροχρόνιες επιπτώσεις στους απογόνους και να αναδειχθεί ο ρόλος της διατροφής κατά τη διάρκεια της κύησης.

Κεφάλαιο 1^ο: Οι ενεργειακές και διατροφικές ανάγκες κατά τη διάρκεια της κύησης

1.1. Οι ανάγκες σε ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά

1.1.1. Ενέργεια

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πολύ σημαντικό η διατροφή της μητέρας να παρέχει ενέργεια σε επαρκή ποσότητα προκειμένου να καλυφθούν τόσο οι καθημερινές απαιτήσεις της μητέρας (δηλαδή, βασικός μεταβολικός ρυθμός και φυσική δραστηριότητα) όσο και η βέλτιστη ανάπτυξη του εμβρύου. Τα επιπρόσθετα ποσά ενέργειας απαιτούνται για τη δημιουργία των νέων ιστών δηλαδή το έμβρυο, ο πλακούντας και το αμνιακό υγρό και για την αύξηση του στήθους, της μήτρας και του λιπώδους ιστού της μητέρας. Ωστόσο, οι ενεργειακές απαιτήσεις στο πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν διαφέρουν σε σύγκριση με πριν την κύηση αλλά αυξάνονται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης όπου η ανάπτυξη των ιστών του εμβρύου και της μητέρας μεγαλώνουν (Williamson, C.S. 2006; Mousa A, et.al. 2019).

Επίσης, οι ενεργειακές ανάγκες των γυναικών ποικίλλουν κατά τη διάρκεια της κύησης γιατί εξαρτώνται από τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, το ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη και το βασικό μεταβολικό ρυθμό επομένως είναι απαραίτητη η εξατομίκευση των ενεργειακών αναγκών. Επομένως, στην εγκυμοσύνη ο στόχος είναι η αύξηση των ενεργειακών αναγκών με σκοπό την κατάλληλη αύξηση του βάρους, ελαχιστοποιώντας τις δυσμενείς επιδράσεις της υπερβολικής πρόσληψης βάρους για τη μητέρα και το έμβρυο.

Η συνιστώμενη αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι 0,5 έως 2 κιλά σύμφωνα με το Ιατρικό Ινστιτούτο (Institute of Medicine, IOM) και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (American College of Obstetricians and Gynecologists) γι' αυτό

συνίσταται η διατήρηση της ενεργειακής πρόσληψης όπως πριν την εγκυμοσύνη αφού η αύξηση των ενεργειακών αναγκών λόγω εγκυμοσύνης θεωρούνται αμελητέες (IOM, 2009; ACOG, 2016; Most J, et.al. 2019). Για να επιτευχθεί, ο παραπάνω στόχος στην αύξηση βάρους μπορεί η ενεργειακή πρόσληψη να αυξηθεί κατά 100-200 θερμίδες/ημέρα με την προϋπόθεση ωστόσο ότι η φυσική δραστηριότητα της μητέρας δεν θα μειωθεί.

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου οι ενεργειακές απαιτήσεις αυξάνονται και το Ιατρικό Ινστιτούτο (IOM) συστήνει την αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 340 θερμίδες και 452 θερμίδες, αντίστοιχα για τις γυναίκες που είχαν φυσιολογικό ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συστήνει για τις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες να δίνονται λιγότερες θερμίδες χωρίς όμως να διευκρινίζει συγκεκριμένα πόσες θερμίδες χρειάζονται ανά τρίμηνο (IOM, 2009; ACOG, 2016; Most J, et.al. 2019). Όμως, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2019 φάνηκε ότι ο συνιστώμενος ρυθμός αύξησης βάρους επιτεύχθηκε όταν η ημερήσια πρόσληψη θερμίδων δεν υπερέβαινε από τις συνολικές ενεργειακές δαπάνες κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου (Most J., et.al. 2019). Στόχος είναι να αποφευχθεί η υπερβολική πρόσληψη βάρους είτε σε νορμοβαρείς ή υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες για την αποφυγή των δυσμενών επιδράσεων στη μητέρα και το έμβρυο.

Όπως προέκυψε και από μετα-ανάλυση, που συμπεριέλαβε 457 γυναίκες όπου ήταν υπέρβαρες ή είχαν μεγάλη πρόσληψη βάρους στην κύηση και ακολούθησαν πρόγραμμα διατροφής με μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη βρέθηκε σημαντική μείωση στην εβδομαδιαία πρόσληψη βάρους, ωστόσο δεν βρέθηκε καμία επίδραση στην προεκλαμψία ή στην υπέρταση κύησης (με ή χωρίς πρωτεϊνουρία) (Kramer et.al. 2003). Σε κάθε περίπτωση, ο ενεργειακός περιορισμός χρειάζεται να εξατομικεύεται με βάση το ΔΜΣ της γυναίκας πριν την κύηση, το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας και το στόχο αύξησης βάρους κατά της διάρκεια της κύησης (Mousa A, et.al. 2019).

1.1.2. Πρωτεΐνη

Η πρωτεΐνη αποτελεί βασικό δομικό συστατικό των πρωτεϊνών που παράγονται στον οργανισμό μας (όπως η κερατίνη και το κολλαγόνο) και έχει σημαντικό λειτουργικό ρόλο στις ορμόνες, τα ένζυμα και στις πρωτεΐνες μεταφορείς. Στη διατροφή μας οι πηγές όπου μπορούμε να προσλάβουμε πρωτεΐνη είναι το κόκκινο και λευκό κρέας, το ψάρι, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένων των τυριών και τα όσπρια. Επίσης, προσλαμβάνουμε πρωτεΐνες από τα δημητριακά και τα λαχανικά αλλά σε μικρότερες ποσότητες. Αξίζει να αναφερθεί ότι, η

ποιότητα της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης καθορίζεται από τη βιοδιαθεσιμότητα της και την ικανότητα της να καλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού μας σε άζωτο και να μας παρέχει όλα τα απαραίτητα αμινοξέα, δηλαδή αυτά που δεν μπορεί να συνθέσει ο ανθρώπινος οργανισμός και είναι σημαντικά για την ανάπτυξη, τη διατήρηση και την επιδιόρθωση των ιστών μας. Οι πρωτεΐνες ζωϊκής προέλευσης θεωρούνται πλήρεις γιατί παρέχουν και τα εννιά απαραίτητα αμινοξέα ενώ οι πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης θεωρούνται ατελείς αφού υπάρχει έλλειψη σε ένα ή περισσότερα αμινοξέα όπως είναι η λυσίνη και η θρεονίνη (IOM, 2006).

Κατά τη διάρκεια της κύησης η συνολική ποσότητα επιπρόσθετου αζώτου που συσσωρεύεται υπολογίζεται ότι είναι το 40% της μητρικής πρωτεΐνης για να καλυφθούν οι ανάγκες της ανάπτυξης του εμβρύου, του πλακούντα και του αμνιακού υγρού (Hytten FE. 1991; Kalhan SC. 2000; Elango R, et.al. 2016). Ενώ το υπόλοιπο 60% εναποτίθεται στη μήτρα, στο στήθος, στο λιπώδη ιστό, στην αύξηση του όγκου αίματος και στο εξωκυττάριο υγρό (Elango R, et.al. 2016). Έχει παρατηρηθεί αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης κατά 15% κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου και κατά 25% κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου (Duggleby SL, et.al. 2002; Elango R, et.al. 2016). Επίσης, οι συγκεντρώσεις διάφορων αμινοξέων στο πλάσμα αίματος της μητέρας (συμπεριλαμβανομένων των απαραίτητων και μη απαραίτητων αμινοξέων) μειώνονται στην αρχή της εγκυμοσύνης και παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα καθ' όλη τη διάρκεια της. Αυτή η μείωση είναι μεγαλύτερη στα γλυκογονικά αμινοξέα (αλανίνη, σερίνη, θρεονίνη, γλουταμίνη και γλουταμικό) και τα αμινοξέα που συμμετέχουν στον κύκλο της ουρίας (αργινίνη, ορνιθίνη, κιτρουλίνη) (Fitch WL, et.al. 1987; Elango R, et.al. 2016). Ταυτόχρονη μείωση, παρατηρείται στη σύνθεση της ουρίας της μητέρας και στην απέκκριση ουρίας στα ούρα από την αρχή της κύησης και καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Kalhan SC. 2000).

Επομένως, λαμβάνουν χώρα αρκετές μεταβολικές προσαρμογές όσον αφορά το μεταβολισμό των πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα άτομα που βρίσκονται σε καλή διατροφική κατάσταση, οι φυσιολογικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα συμβάλλουν στη διατήρηση της πρωτεΐνης και του αζώτου, προάγοντας τη συσσώρευση των πρωτεϊνών, διασφαλίζοντας έτσι την επαρκή παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο. Η Συνιστώμενη Ημερήσια Δόση (ΣΗΔ – Recommended Dietary Allowance, RDA) για την πρωτεΐνη κατά τη διάρκεια της κύησης είναι 1,1γρ./κιλό βάρους σώματος ανά ημέρα (Elango R, et.al. 2016). Ωστόσο, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2016 για τον υπολογισμό της πρωτεϊνικής πρόσληψης κατά τη διάρκεια της κύησης θεωρείται ότι η ΣΗΔ ίσως υποεκτιμά τις πρωτεϊνικές ανάγκες στην εγκυμοσύνη και σύμφωνα με τη μέθοδο του δείκτη οξείδωσης των αμινοξέων η μέση ανάγκη πρωτεϊνικής

πρόσληψης είναι 1,2γρ./κιλό βάρους σώματος στην αρχή της κύησης και 1,52γρ./κιλό βάρους σώματος στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης (Elango R, et.al. 2016).

Σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης που έχουν λάβει χώρα στην Ευρώπη έχει φανεί ότι η πρωτεϊνική πρόσληψη αυξάνει το βάρος γέννησης του νεογνού ανεξάρτητα από την ενεργειακή πρόσληψη, την ηλικία της μητέρας και το ΔΜΣ (CucÓ, G, et.al. 2006; Haste F.M, et.al. 1991; Mousa A, et.al. 2019). Ωστόσο, φαίνεται ότι είναι μέτρια η επίδραση αυτή για κάθε 1γρ. αύξησης στην πρωτεΐνη αυξάνεται 7-13γρ. το βάρος γέννησης του νεογνού. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και σε ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε 12 τυχαιοποιημένες δοκιμές, είχε παρατηρηθεί αυξημένο βάρος γέννησης, μειωμένος κίνδυνος θνησιγονίας και βρέφη με πολύ χαμηλό σωματικό βάρος σύμφωνα με την ηλικία κύησης τους, σε μητέρες που είχαν ακολουθήσει δίαιτα ισορροπημένη σε ενέργεια και με συμπλήρωμα πρωτεΐνης διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξαν αλλαγές στην πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης (Ota E, et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Ενώ, σε μία μελέτη που οι μητέρες ακολούθησαν δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη (>25% της συνολικής ενέργειας) διαπιστώθηκε ότι υπήρξε συσχέτιση και ο κίνδυνος ήταν σημαντικά αυξημένος για βρέφος με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης σύμφωνα με την ηλικία της κύησης του, χωρίς επίδραση στην πρόσληψη του βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης ή άλλες επιπτώσεις στην υγεία των νεογνών (Ota E, et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη παρατήρησης που συμμετείχαν 91.637 γυναίκες από την Ιαπωνία βρέθηκε ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης και η ανάπτυξη του εμβρύου παρουσιάζουν μια σχέση σχήματος U (Morisaki, N, et.al. 2018; Mousa A, et.al. 2019). Αυτό ίσως να συμβαίνει επειδή η πρωτεΐνη συμβάλλει στον κορεσμό και στα σήματα πείνας και όρεξης, με αποτέλεσμα σε μεγαλύτερη πρόσληψη πρωτεΐνης να έχει αυτό-περιοριστική επίδραση στην ενεργειακή πρόσληψη. Συνοψίζοντας, το εύρος της πρωτεϊνικής πρόσληψης στο 10 με 25% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης είναι ασφαλές (Mousa A, et.al. 2019), χωρίς να υπάρχουν επιπτώσεις στην εγκυμονούσα και το έμβρυο.

1.1.3. Υδατάνθρακες

Όσον αφορά στην πρόσληψη των υδατανθράκων, συστήνεται η πρόσληψη να κυμαίνεται από 45 έως και 64% των συνολικών θερμίδων, αντιστοιχεί περίπου σε 6-9 μερίδες δημητριακών ολικής αλέσεως την ημέρα (Kominiarek MA, et.al. 2016), δηλαδή ψωμί ολικής αλέσεως, ρύζι καστανό, ζυμαρικά ολικής αλέσεως. Εκτός από τη συνολική ποσότητα των υδατανθρακούχων τροφίμων που προσλαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας μεγάλη σημασία έχει και η ποιότητα των υδατανθράκων. Δηλαδή, τρόφιμα όπως το λευκό ψωμί, το λευκό ρύζι, οι πατάτες και τα επεξεργασμένα ζυμαρικά έχουν υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (ΓΔ) με αποτέλεσμα να προκαλούν

απότομη αύξηση της γλυκόζης του αίματος και απότομη μείωση. Ενώ, τρόφιμα όπως είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, το γιαούρτι και το γάλα έχουν χαμηλότερο ΓΔ και έχουν ως αποτέλεσμα χαμηλότερη απόκριση της μεταγευματικής γλυκόζης (Brouns, F, et.al. 2005; Mousa A, et.al. 2019). Επίσης, το Γλυκαιμικό Φορτίο (ΓΦ) ενός τροφίμου έχει σημαντικό ρόλο στη διατροφή της εγκυμονούσας και το οποίο προκύπτει από τον πολλαπλασιασμό του ΓΔ του τροφίμου με την περιεκτικότητα του τροφίμου σε υδατάνθρακες (Augustin, L.S, et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019).

Επίσης, στην ομάδα των υδατανθράκων ανήκουν και οι διαιτητικές ίνες οι οποίες δεν πέπτονται από τα ανθρώπινα πεπτικά ένζυμα. Στις διαιτητικές ίνες, συμπεριλαμβάνονται οι διαλυτές διαιτητικές ίνες (φρούτα, λαχανικά, όσπρια), αδιάλυτες ίνες (ξηροί καρποί, ψωμί ολικής αλέσεως) ή το ανθεκτικό άμυλο που βρίσκεται στη μαγειρεμένη πατάτα και στο ρύζι (Qiu C., et.al. 2008; Mousa A, et.al. 2019). Η σύσταση κατανάλωσης διαιτητικών ινών είναι 28γρ./ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης.

Από την έρευνα της βιβλιογραφίας, σε μελέτη παρατήρησης που συμμετείχαν 1.538 γυναίκες στην Αμερική φάνηκε ότι η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών 3 μήνες πριν την κύηση και στο πρώτο τρίμηνο της κύησης μείωσαν τον κίνδυνο προεκλαμψίας και δυσλιπιδαιμίας που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη (Qiu C., et.al. 2008; Mousa A, et.al. 2019). Επίσης, παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στη μελέτη Nurses' Health Study II που συμμετείχαν 13.110 γυναίκες, και παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος για διαβήτη κύησης μειώθηκε κατά 26% για κάθε 10γρ. αύξησης των διαιτητικών ινών πριν την εγκυμοσύνη ενώ η αυξημένη πρόσληψη τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού φορτίου συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη κύησης (Zhang C., et.al. 2006; Mousa A, et.al. 2019). Αξίζει να αναφερθεί ότι, σε επιδημιολογική μελέτη που συμμετείχαν 1.082 υγιείς εγκυμονούσες γυναίκες που ζούσαν σε πόλεις της Αμερικής με χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, οι δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη συσχετίστηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών και είχαν διπλάσιο κίνδυνο να γεννήσουν βρέφη με χαμηλό βάρος και χαμηλό ανάστημα κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση (Scholl T.O., et.al. 2004; Mousa A, et.al. 2019). Συμπερασματικά, απαιτείται εξατομίκευση στις διαιτητικές ανάγκες των γυναικών, λαμβάνοντας υπόψιν από τον επαγγελματία υγείας το ιατρικό ιστορικό της εγκυμονούσας και τους προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη προεκλαμψίας ή διαβήτη κύησης.

1.1.4. Λίπος

Όσον αφορά στην πρόσληψη λίπους στο διαιτολόγιο μιας εγκυμονούσας πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 20% έως 35% των συνολικών ενεργειακών αναγκών, όπως δηλαδή και στον υγιή

πληθυσμό πριν την κύηση. Η επαρκής πρόσληψη λίπους είναι ιδιαίτερα σημαντική προκειμένου να εξασφαλιστεί η κάλυψη όλων των απαραίτητων λιπαρών οξέων, τα οποία είναι το λινολεϊκό οξύ (ω -6) και α -λινολενικό οξύ (ω -3), καθώς και τα παράγωγά τους αραχιδονικό οξύ, εικοσιπεντανοϊκό οξύ και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (Williamson C.S. 2006; Mousa A, et.al. 2019). Τα παραπάνω λιπαρά οξέα, αποτελούν κύρια δομικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και έχουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό των ιστών. Οι κύριες διαιτητικές πηγές είναι τα ιχθυέλαια που περιέχονται στα λιπαρά ψάρια όπως ο σολωμός, η σαρδέλα, ο κολιός, το σκουμπρί και τα συμπληρώματα διατροφής που προέρχονται από ιχθυέλαια (Williamson C.S. 2006; Mousa A, et.al. 2019). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι συγκεντρώσεις των απαραίτητων λιπαρών οξέων μειώνονται περίπου 40% στο πλάσμα αίματος της μητέρας, το αραχιδονικό μειώνεται κατά 23% και το δοκοσαεξανοϊκό έως και 52% μέχρι τη γέννηση του εμβρύου (AI M.D., et.al. 1995; Mousa A, et.al. 2019). Το δοκοσαεξανοϊκό οξύ ίσως επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς του εμβρύου, ενώ το εικοσιπεντανοϊκό ενδεχομένως μειώνει τη σύνθεση θρομβοξάνης A2 από αραχιδονικό οξύ, μειώνοντας δυνητικά τον κίνδυνο προεκλαμψίας (Middleton P., et.al. 2018; Mousa A, et.al. 2019).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη συμπληρωματική λήψη ω -3 λιπαρών οξέων κατά τη διάρκεια της κύησης παραμένουν αντιφατικά. Σε μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 6 δοκιμές με συνολικό δείγμα 2.783 γυναίκες βρέθηκε ότι η χρήση συμπληρώματος ιχθυελαίου δεν αποτέλεσε πρόληψη για την υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης, την προεκλαμψία ή εκλαμψία, ενώ η επίδραση για το βάρος γέννησης και τη διάρκεια της κύησης παραμένει ασαφής (Makrides M., et.al. 2006; Mousa A, et.al. 2019). Επίσης, σε ανασκόπηση που συμπεριέλαβε 70 μελέτες και το συνολικό δείγμα ήταν 19.927 γυναίκες βρέθηκε ότι η συμπληρωματική πρόσληψη ω -3 λιπαρών οξέων κατά τη διάρκεια της κύησης μείωσε τον αριθμό των πρόωρων γεννήσεων αλλά ταυτόχρονα συνέβαλε στη διάρκεια της κύησης (>42 εβδομάδες) (Middleton P., et.al. 2018; Mousa A, et.al. 2019). Επιπρόσθετα, ορισμένα δεδομένα έδειξαν μείωση στις γεννήσεις με χαμηλό βάρος νεογνών, στον περιγεννητικό θάνατο και στην εισαγωγή των νεογνών στη μονάδα εντατικής θεραπείας σε γυναίκες που λάμβαναν συμπλήρωμα ω -3 λιπαρών και παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση σε νεογνά με υψηλό βάρος και υψηλό ανάστημα (Middleton P., et.al. 2018; Mousa A, et.al. 2019). Ωστόσο, σε άλλες μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν το 2015 η συμπληρωματική λήψη ω -3 δεν βρέθηκε να έχει επίδραση στον πρόωρο τοκετό ή στη μειωμένη ενδομήτρια ανάπτυξη (Saccone G., et.al. 2015; Saccone G., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019).

Συνοψίζοντας, το κοινό χαρακτηριστικό που έχει βρεθεί στις μελέτες από τη συμπληρωματική λήψη ω-3 είναι ενδεχομένως η πρόληψη που μπορεί να παρέχει έναντι του πρόωρου τοκετού αλλά έχει παρατηρηθεί και αύξηση της διάρκειας της κύησης και νεογνά με υψηλό βάρος και ανάστημα. Επειδή, μέχρι στιγμής δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση για τη συμπληρωματική λήψη ω-3 λιπαρών συνιστάται να υπάρχει εξατομίκευση ανάλογα με το διατροφολογικό ιστορικό της εγκυμονούσας. Οι διαιτητικές συστάσεις για λινολεϊκό οξύ (ω-6) είναι 13γρ./ημέρα και για α-λινολενικό οξύ (ω-3) είναι 1,4γρ./ημέρα.

1.2. Οι ανάγκες σε μικροθρεπτικά συστατικά

1.2.1. Φυλλικό Οξύ

Το φυλλικό οξύ ή βιταμίνη B9, είναι μία από τις πιο σημαντικές βιταμίνες τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της κύησης εξαιτίας της πρόληψης που παρέχει από τις διαμαρτίες του νευρικού σωλήνα. Ανήκει στις υδατοδιαλυτές βιταμίνες του συμπλέγματος B και βρίσκεται κυρίως στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, μπρόκολο, αρακά, στα εσπεριδοειδή φρούτα, στα όσπρια και σε δημητριακά που είναι εμπλουτισμένα. Το φυλλικό οξύ εμπλέκεται στο μεταβολισμό των αμινοξέων, στη σύνθεση των πρωτεϊνών, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, καθιστώντας το ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης και την περίοδο της εγκυμοσύνης όπου η κυτταρική διαίρεση και η ανάπτυξη των ιστών είναι ταχεία. Επίσης, το φυλλικό οξύ λειτουργεί και ως συνένζυμο στον κύκλο μεθυλίωσης ως δότης 1 ατόμου άνθρακα (De-Regil L.M., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Επομένως, αποτελεί αναπόσπαστο συστατικό για τη σύνθεση του DNA και των νευροδιαβιβαστών. Η έλλειψη του φυλλικού οξέος έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ομοκυστεΐνης, που μπορεί να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου προεκλαμψίας και των εμβρυϊκών ανωμαλιών (De-Regil L.M., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη διάρκεια της κύησης, η συγκέντρωση του φυλλικού οξέος μειώνεται στο πλάσμα αίματος λόγω των αυξημένων απαιτήσεων. Επειδή, αυξάνεται ο όγκος αίματος, αναπτύσσονται όργανα όπως η μήτρα και ο πλακούντας, μεγαλώνει το έμβρυο και λαμβάνουν χώρα ορμονικές αλλαγές (de Benoist B. 2008; Mousa A, et.al. 2019).

Επομένως, η συμπληρωματική λήψη φυλλικού οξέος πριν τη σύλληψη και στην αρχή της εγκυμοσύνης είναι σημαντική γιατί προλαμβάνει το 40-80% των διαμαρτιών του νευρικού σωλήνα (Berry R.J., et.al. 1999; Mousa A, et.al. 2019). Ο νευρικός σωλήνας αναπτύσσεται τις 4 πρώτες εβδομάδες της κύησης, η προστατευτική επίδραση του φυλλικού οξέος φαίνεται να μειώνεται μετά τη διαπίστωση της εγκυμοσύνης (Williamson, C.S. 2006; Mousa A, et.al. 2019). Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της κύησης είναι

600μg/ημέρα, ενώ για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συστήνεται η ημερήσια πρόσληψη να είναι 400μg/ημέρα. Για τις γυναίκες, αυξημένου κινδύνου όπως γυναίκες με ιστορικό στις διαμαρτίες του νευρικού σωλήνα, διαβήτη, αν λαμβάνει αντισπασμωδική φαρμακευτική αγωγή τότε συστήνονται υψηλότερες δόσεις φυλλικού οξέος (4-5mg) ενώ οι περιστασιακές δόσεις 5mg/εβδομάδα συστήνονται για γυναίκες που έχουν χαμηλή συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή, καταναλώνουν αλκοόλ, καπνίζουν (Institute of Medicine, 2003; Mousa A, et.al. 2019).

Σε πρόσφατη ανασκόπηση του 2015 που συμπεριέλαβε 5 μελέτες και το συνολικό δείγμα ήταν 7.391 γυναίκες, επιβεβαιώθηκε η επίδραση της συμπληρωματικής λήψης φυλλικού οξέος σε σχέση με τις διαμαρτίες του νευρικού σωλήνα αλλά δεν βρέθηκαν επιδράσεις σε αποβολές ή σε άλλες συγγενείς ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών ανωμαλιών, σχιστίας χείλους ή υπερώας (De-Regil L.M., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Επίσης, μία ανασκόπηση του 2013 που συμπεριέλαβε 31 μελέτες και το συνολικό δείγμα ήταν 17.771 γυναίκες, βρέθηκε ότι το φυλλικό οξύ βελτιώνει τα επίπεδα του φυλλικού οξέος στο πλάσμα του αίματος πριν τον τοκετό και τη μεγαλοβλαστική αναιμία αλλά δεν φαίνεται να υπάρχει επίδραση στις πρόωρες γεννήσεις, τη θνησιγονία ή το νεογνικό θάνατο, το βάρος γέννησης, την αιμογλοβίνη πριν τον τοκετό ή το φυλλικό οξύ των ερυθροκυττάρων (Lassi Z.S., et.al. 2013; Mousa A, et.al. 2019). Αξίζει να αναφερθεί ότι, η συμπληρωματική λήψη φυλλικού οξέος μπορεί να συγκαλύψει την ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 και ενδεχομένως να συνεισφέρει σε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου δίδυμες/πολύδυμες κυήσεις οι οποίες έχουν υψηλό κίνδυνο περιγεννητικών επιπλοκών.

1.2.2. Βιταμίνη Α

Επίσης, κατά τη διάρκεια της κύησης, η βιταμίνη Α συμβάλλει στην ανάπτυξη και τη διατήρηση των ιστών του εμβρύου. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη είναι 770μg/ημέρα. Τρόφιμα τα οποία είναι πλούσια σε βιταμίνη Α είναι τα αυγά, τα γαλακτοκομικά και τα ιχθυέλαια. Επίσης, το β-καροτένιο μετατρέπεται και αποθηκεύεται σε βιταμίνη Α, στο ήπαρ. Τρόφιμα πλούσια σε β-καροτένιο είναι η γλυκοπατάτα, τα καρότα, η κολοκύθα (McCauley M.E., et.al. 2015; Stipanuk M.H., et.al. 2013; Mousa A, et.al. 2019).

1.2.3. Βιταμίνες του συμπλέγματος Β

Όσον αφορά τις βιταμίνες του συμπλέγματος Β, που περιλαμβάνονται οι βιταμίνες Β1 (θειαμίνη), Β2 (ριβοφλαβίνη), Β3 (νιασίνη), Β6 (πυριδοξίνη) και Β12 (κυανοκοβαλαμίνη) ανήκουν στις

υδατοδιαλυτές βιταμίνες και είναι απαραίτητες για την παραγωγή και την απελευθέρωση ενέργειας στα κύτταρα και για το μεταβολισμό πρωτεΐνης, λίπους και υδατανθράκων. Οι συγκεκριμένες βιταμίνες, λειτουργούν ως συνένζυμα σε διάφορα ενδιάμεσα στάδια του μεταβολισμού για την παραγωγή ενέργειας και το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων (Ang, C.D., et.al. 2008; Mousa A, et.al. 2019). Η βιταμίνη B12 λειτουργεί συνεργιστικά με το φυλλικό οξύ για τη μετατροπή της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, μία διεργασία η οποία είναι απαραίτητη για τη μεθυλίωση των DNA, RNA, πρωτεϊνών, νευρομεταφορέων και φωσφολιπιδίων (Sukumar N., et.al. 2016; Mousa A, et.al. 2019). Η έλλειψη των παραπάνω βιταμινών μπορεί να επιδράσει στην κυτταρική ανάπτυξη και στην ανάπτυξη του νευρικού ιστού λόγω των υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων. Τα περισσότερα συμπληρώματα διατροφής που προτείνονται κατά την περίοδο πριν τη σύλληψη περιλαμβάνουν βιταμίνες του συμπλέγματος B (Mousa A, et.al. 2019).

Τρόφιμα τα οποία είναι πλούσια σε βιταμίνες του συμπλέγματος B είναι το κόκκινο και λευκό κρέας, το ψάρι, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα όσπρια και τα φυλλώδη πράσινα λαχανικά (Williamson, C.S. 2006; Mousa A, et.al. 2019). Οι ημερήσιες απαιτήσεις των βιταμινών του συμπλέγματος B είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω των αυξημένων ενεργειακών και πρωτεϊνικών αναγκών, ειδικότερα το τρίτο τρίμηνο της κύησης (Williamson, C.S. 2006; Mousa A, et.al. 2019).

1.2.4. Βιταμίνες C και E

Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι η βιταμίνες C και E λειτουργούν συνεργιστικά για να προάγουν την αντιοξειδωτική άμυνα και να αναστείλλουν το σχηματισμό των ελευθέρων ριζών προλαμβάνοντας το οξειδωτικό στρες (Rumbold, A., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Επιπρόσθετα, η βιταμίνη C εμπλέκεται στη σύνθεση κολλαγόνου και αποτελεί βασικό συστατικό του συνδετικού ιστού, έχει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά του σιδήρου από τις αποθήκες και ενισχύει την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου, προλαμβάνοντας τη σιδηροπενική και μεγαλοβλαστική αναιμία (Williamson, C.S. 2006; Rumbold, A., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Οι απαιτήσεις για βιταμίνη C κατά τη διάρκεια της κύησης είναι 85mg/ημέρα και οι ημερήσιες απαιτήσεις για βιταμίνη E είναι 15mg (Williamson, C.S. 2006; Roberts, D.C.K. 1990; Mousa A, et.al. 2019).

1.2.5. Βιταμίνη D

Σχετικά με τη βιταμίνη D, το έμβρυο για τη βέλτιστη ανάπτυξη του βασίζεται αποκλειστικά στις αποθήκες της μητέρας (De-Regil L.M., et.al. 2012; Mousa A, et.al. 2019). Η βιταμίνη D είναι μία ιδιαίτερα σημαντική βιταμίνη γιατί έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου και στην καλή υγεία των οστών. Επίσης, η βιταμίνη D έχει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αγγειογένεση, τη φλεγμονή και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού καθώς ρυθμίζει τη γονιδιακή μεταγραφή και έκφραση (Mousa A., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Η βιταμίνη D παράγεται κυρίως ενδογενώς στον υποδόριο ιστό με τη συμβολή της υπεριώδους ακτινοβολίας B (της ηλιακής έκθεσης) και βρίσκεται σε ορισμένα τρόφιμα όπως τα ιχθυέλαια και σε εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα (De-Regil L.M., et.al. 2012; Mousa A, et.al. 2019).

Στην αρχή της κύησης, τα επίπεδα της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D3 αυξάνονται δύο έως τρεις φορές μέχρι τον τοκετό (Hollis, B.W., et.al. 2017; Mousa A, et.al. 2019). Η έλλειψη της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με νεογνικό ραχιτισμό, διαβήτη κύησης, προεκλαμψία, πρόωρη γέννηση και χαμηλού βάρους και αναστήματος νεογνά (Kontic-Vucinic O., et.al. 2006; Aghajafari F., et.al. 2013; Mousa A., et.al. 2017; Wei S.-Q., et.al. 2013; Theodoratou E., et.al. 2014; Mousa A, et.al. 2019). Σε μετα-ανάλυση 15 μελετών που συμμετείχαν 2.833 γυναίκες και λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της κύησης φάνηκε ότι μειώθηκε ο κίνδυνος προεκλαμψίας, χαμηλού βάρους γέννησης και πρόωρου τοκετού. Όμως, όταν υπήρξε μαζί με συμπληρωματική λήψη ασβεστίου αυξήθηκε ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού (De-Regil L.M., et.al. 2012; Mousa A, et.al. 2019). Ενώ, σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε ότι τα επίπεδα 25-υδροξυ-D στο πλάσμα αίματος της μητέρας έχει μέτρια επίδραση στο βάρος γέννησης των απογόνων, την οστική μάζα και τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου στο πλάσμα αίματος (Harvey N.C., et.al. 2014; Mousa A, et.al. 2019). Επομένως, συμπεραίνουμε ότι η πρόληψη και η αποκατάσταση της πιθανής ανεπάρκειας ή ανεπάρκειας αντίστοιχα, στη βιταμίνη D κατά την κύηση είναι σημαντική για τη βέλτιστη υγεία των οστών της μητέρας και του εμβρύου και για τη βέλτιστη ανάπτυξη του εμβρύου.

1.2.6. Ασβέστιο

Όσον αφορά το ασβέστιο, οι ημερήσιες απαιτήσεις αυξάνονται κατά τη διάρκεια της κύησης και ειδικότερα στο τρίτο τρίμηνο. Στην κύηση, ο οργανισμός προσαρμόζεται για να αυξηθεί η απορρόφηση του. Αυτό ρυθμίζεται από ορμόνες (π.χ. οιστρογόνα, προλακτίνη) και ενισχύεται η

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΓΟΝΩΝ

ΘΕΩΝΗ ΚΑΠΕΡΩΝΗ

κατακράτηση του ασβεστίου από τους νεφρούς (Williamson, C.S. 2006; Mousa A, et.al. 2019). Οι ημερήσιες απαιτήσεις ασβεστίου στην κύηση είναι 1,2γρ./ημέρα η παραπάνω ποσότητα μπορεί να καλυφθεί πλήρως διατροφικά ωστόσο προτείνεται στις εγκυμονούσες συμπλήρωμα ασβεστίου από 0,3-2γρ./ημέρα για τη διατήρηση του ασβεστίου στο πλάσμα αίματος της μητέρας, για την οστική πυκνότητα και τη βέλτιστη ανάπτυξη του εμβρύου ειδικότερα σε εγκυμονούσες με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (Buppasiri P., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Οι κύριες διαιτητικές πηγές ασβεστίου είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα τυριά και εμπλουτισμένα ροφήματα φυτικής προέλευσης.

Η ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία, παραισθησία, μυϊκές κράμπες, τέτανο και τρόμο (τρέμουλο) στις εγκυμονούσες όπως επίσης καθυστερημένη ανάπτυξη και χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης (Hofmeyr G.J., et.al. 2014; WHO 2013; Mousa A, et.al. 2019). Σύμφωνα, με τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα φαίνεται ότι οι γυναίκες με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου έχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης. Σύμφωνα με αναφορά του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το 2013 (WHO 2013) που έλαβαν δεδομένα σε πάνω από 90.000 γυναίκες φάνηκε ότι η συμπληρωματική λήψη ασβεστίου μείωσε τον κίνδυνο προεκλαμψίας περισσότερο από 50% σε όλες τις γυναίκες ανεξάρτητα από την αρχική πρόσληψη ασβεστίου ή τον αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση (Buppasiri P., et.al. 2015; Hofmeyr G.J., et.al. 2014; Mousa A, et.al. 2019). Η προστατευτική επίδραση είναι περισσότερο εμφανής σε γυναίκες με χαμηλότερη διαιτητική πρόσληψη (<900mg/ημέρα) και σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (WHO 2013; Mousa A, et.al. 2019). Συνοψίζοντας, οι συστάσεις του ΠΟΥ είναι η διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου να ανέρχεται σε 1,5-2γρ. ασβεστίου/ημέρα σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης ή/και χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου (WHO 2013).

1.2.7. Ιώδιο

Ένα ακόμη σημαντικό μικροθρεπτικό συστατικό είναι το Ιώδιο, το οποίο συμβάλλει στη ρύθμιση της ανάπτυξης και του μεταβολισμού μέσω της βιοσύνθεσης των θυρεοειδικών ορμονών συμπεριλαμβάνοντας τη θυροξίνη (T4) και την τριωδοθυρονίνη (T3). Το ιώδιο το προσλαμβάνουμε κυρίως από το ιωδιούχο αλάτι, τα φύκια, τα θαλασσινά και από γαλακτοκομικά ή φυτικά τρόφιμα σε μέρη με ζωοτροφές εμπλουτισμένες με ιώδιο ή έδαφος πλούσιο σε ιώδιο (Harding K.B., et.al. 2017). Στην εγκυμοσύνη, οι μεταβολικές απαιτήσεις και οι τροποποιήσεις των ορμονών έχουν σαν αποτέλεσμα τις αυξημένες απαιτήσεις σε ιώδιο. Στην αρχή της κύησης, η παραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών αυξάνεται κατά 50% και η νεφρική απέκκριση του ιωδίου

αυξάνεται κατά 30-50%, ενώ μετέπειτα το ιώδιο διαπερνά τον πλακούντα για την παραγωγή των εμβρυϊκών θυρεοειδικών ορμονών (Glinioer D. 2017). Οι θυρεοειδικές ορμόνες της μητέρας και του εμβρύου ρυθμίζουν βασικές διεργασίες στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος του εμβρύου, όπως επίσης την ανάπτυξη των νευρικών κυττάρων και το σχηματισμό συνάψεων και μυελίνωσης (Prado E.L., et.al. 2014; Mousa A, et.al. 2019). Για την πρόληψη της ανεπάρκειας ιωδίου απαιτούνται μικρές ποσότητες ιωδίου μόλις 150-290μg/ημέρα, ωστόσο οι διαταραχές ανεπάρκειας ιωδίου παραμένουν η πιο κοινή αιτία εγκεφαλικών και γνωστικών διαταραχών που μπορεί να προληφθούν, παγκοσμίως. Οι διαταραχές ανεπάρκειας ιωδίου στο έμβρυο ποικίλλουν από ήπια νοητική διαταραχή σε πιο σοβαρή και μη αναστρέψιμη νευρολογική και σωματική καθυστέρηση της ανάπτυξης (ενδημικός κρετινισμός ή συγγενής υποθυρεοειδισμός) (Harding K.B., et.al. 2017; Mousa A, et.al. 2019).

Τα ερευνητικά δεδομένα είναι περιορισμένα σχετικά με τα οφέλη και τις δυσμενείς επιπτώσεις της συμπληρωματικής λήψης ιωδίου πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την εγκυμοσύνη. Σε ανασκόπηση που συμπεριέλαβε 11 μελέτες και το δείγμα ήταν πάνω από 2.700 γυναίκες βρέθηκε ότι σε γυναίκες με χαμηλή ή μέτρια ανεπάρκεια ιωδίου η συμπληρωματική λήψη ιωδίου κατά τη διάρκεια της κύησης αύξησε την πιθανότητα δυσανεξίας αλλά είχαν χαμηλότερες πιθανότητες να έχουν επιπτώσεις που να σχετίζονται με τον υπερθυρεοειδισμό μετά τη γέννα (Harding K.B., et.al. 2017). Η ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ιωδίου είναι 250μg/ημέρα κατά τη διάρκεια της κύησης (WHO/UNICEF 2007).

1.2.8. Σίδηρος

Επιπρόσθετα, στην εγκυμοσύνη αυξάνονται οι ανάγκες για σίδηρο από 18 σε 27-60mg/ημέρα. Οι αυξημένες απαιτήσεις οφείλονται στην παραγωγή ερυθροκυττάρων της μητέρας, στις ανάγκες του εμβρύου σε σίδηρο και να αντισταθμιστούν οι απώλειες σιδήρου λόγω της απώλειας αίματος στον τοκετό (Milman N. 2006). Υπολογίζεται ότι το 38,2% των έγκυων γυναικών παγκοσμίως έχει αναιμία (WHO, 2011). Η σιδηροπενία και η αναιμία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους ή/και χαμηλού αναστήματος βρέφη, μειωμένη άμυνα του οργανισμού σε λοιμώξεις και μη φυσιολογική ψυχοκινητική ανάπτυξη και γνωστική λειτουργία στη βρεφική ηλικία (Cairo G., et.al. 2006; Peña-Rosas J.P. et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Σε μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2015 και το συνολικό δείγμα ήταν 43.274 γυναίκες παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που λάμβαναν συμπλήρωμα σιδήρου σε σχέση με εκείνες που δεν λάμβαναν ή λάμβαναν placebo, είχαν 70% μείωση της αναιμίας της μητέρας και 57% μείωση της σιδηροπενίας. Ενώ, δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη νεογνική ή μητρική

θνησιμότητα, σε συγγενείς ανωμαλίες παρόλο που φάνηκε ότι κατά απόλυτο τιμή οι γυναίκες που λάμβαναν συμπλήρωμα σιδήρου είχαν χαμηλότερες πρόωρες γεννήσεις και ελλιποβαρή βρέφη (Peña-Rosas J.P. et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019).

Η ανεπάρκεια σιδήρου συνήθως οφείλεται σε χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ή μειωμένη απορρόφηση σιδήρου, ειδικά όταν οι ανάγκες είναι αυξημένες όπως στην εγκυμοσύνη, ή μέσω παρασιτικών λοιμώξεων, ή απώλειας αίματος (Peña-Rosas J.P. et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Τρόφιμα πλούσια σε σίδηρο είναι κυρίως το μοσχαρίσιο κρέας και το ψάρι λόγω του αιμικού σιδήρου, που περιέχουν έχουν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα και απορροφάται πιο αποτελεσματικά από τον οργανισμό σε σύγκριση με τον μη-αιμικό σίδηρο που περιέχεται στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης (π.χ. πράσινα φυλλώδη λαχανικά). Τελικά, κατά τη διάρκεια της κύησης συστήνεται η συμπληρωματική λήψη σιδήρου 30-60mg/ημέρα για πρόληψη της αναιμίας (WHO, 2016; Mousa A, et.al. 2019).

1.2.9. Χολίνη

Ένα ακόμη μικροθρεπτικό συστατικό που είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τη διάρκεια της κύησης είναι η χολίνη. Λόγω του υψηλού ποσοστού μεταφοράς από τη μητέρα στο έμβρυο. Η ανεπάρκεια της χολίνης στη μητέρα μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου (Academy of Nutrition and Dietetics, 2014). Κατά τη διάρκεια της κύησης, οι ημερήσιες απαιτήσεις σε χολίνη είναι 450mg/ημέρα, αν και η χολίνη βρίσκεται σε πληθώρα τροφίμων η πλειοψηφία των έγκυων γυναικών δεν μπορεί να καλύψει τις παραπάνω απαιτήσεις (Caudill MA, 2010). Τρόφιμα τα οποία είναι πλούσια σε χολίνη είναι το κρέας, τα πουλερικά, το ψάρι, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα αυγά (Zeisel SH, 2014; Hollenbeck CB, 2012; Leermakers ET, 2015; Sanders LM, et.al. 2007; Chester DN, et.al. 2011).

1.2.10. Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος αποτελεί ένα σημαντικό μικροθρεπτικό συστατικό αποτελεί σημαντικό συστατικό σε πάνω από 200 ένζυμα και είναι δομικό συστατικό των νουκλεοτιδίων, πρωτεϊνών και ορμονών. Επίσης, έχει σημαντικό ρόλο στην πρωτεϊνοσύνθεση, το μεταβολισμό των νουκλεϊνικών οξέων, στην κυτταρική διαίρεση, τη γονιδιακή έκφραση, την αντιοξειδωτική άμυνα, την επούλωση των πληγών, την όραση και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού και νευρολογικού συστήματος (Goldenberg R.L, et.al. 1995; Mousa A, et.al. 2019). Η ημερήσια απαίτηση ψευδαργύρου κατά τη διάρκεια της κύησης είναι 11mg/ημέρα. Τρόφιμα τα οποία είναι πλούσια σε ψευδάργυρο είναι το

κρέας, τα θαλασσινά, το γάλα και οι ξηροί καρποί. Ωστόσο, οι φυτικές ίνες και τα φυτικά οξέα μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου (Goldenberg R.L., et.al. 1995).

Πιο συγκεκριμένα, η ανεπάρκεια ψευδαργύρου στην εγκυμοσύνη έχει συσχετιστεί με εξασθενημένη ανοσία, παρατεταμένο τοκετό, πρόωρη γέννηση ή γέννηση μετά τις 40 εβδομάδες, μειωμένη ενδομήτρια ανάπτυξη, χαμηλό βάρος γέννησης και υπέρταση που προκαλείται από την εγκυμοσύνη (WHO, 2016; Ota E., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Σύμφωνα, με 2 μετα-αναλύσεις που διερεύνησαν τη συμπληρωματική λήψη ψευδαργύρου κατά τη διάρκεια της κύησης φάνηκε ότι οι γυναίκες που λάμβαναν συμπλήρωμα ψευδαργύρου στην κύηση μείωσαν την επίπτωση του πρόωρου τοκετού κατά 14% χωρίς όμως να υπάρχει επίδραση στο βάρος γέννησης, στις διαταραχές υπέρτασης ή στη νεογνική θνησιμότητα (Ota E., et.al. 2015; Chaffee, B.W., et.al. 2012). Ωστόσο, η μείωση του πρόωρου τοκετού παρατηρήθηκε κυρίως σε γυναίκες με χαμηλό εισόδημα όπου η συμπληρωματική λήψη ψευδαργύρου συνέβαλλε στην αποκατάσταση τυχόν διατροφικής έλλειψης. Αν και υπάρχει βιοχημικός μηχανισμός που εξηγεί το παραπάνω εύρημα ο ψευδάργυρος συμβάλλει στη μείωση των λοιμώξεων της μητέρας, που αποτελούν πρωταρχική αιτία για τον πρόωρο τοκετό (Ota E., et.al. 2015; Mousa A, et.al. 2019). Επομένως, επειδή τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη συμπληρωματική λήψη ψευδαργύρου παραμένουν ανεπαρκή και καθώς η ανεπάρκεια ψευδαργύρου πιθανόν να είναι απόρροια της κακής διατροφής χρειάζεται ολιστική βελτίωση της διατροφής. Ίσως, να υπάρχουν μεγαλύτερα οφέλη από τη συνολική βελτίωση της διατροφής της μητέρας σε σχέση με τη συμπληρωματική λήψη ψευδαργύρου (Mousa A, et.al. 2019).

Κεφάλαιο 2^ο: Ορισμός και παθοφυσιολογία της μητρικής παχυσαρκίας

2.1. Ορισμός της μητρικής παχυσαρκίας

Ο ΔΜΣ μπορεί εύκολα να υπολογιστεί γιατί είναι το πηλίκο του βάρους προς το τετράγωνο του ύψους (kg/m^2) και σύμφωνα με το αποτέλεσμα μπορεί να γίνει κατηγοριοποίηση στους ενήλικες ως: ελλιποβαρείς ($<18,5\text{kg/m}^2$), φυσιολογικού βάρους (νορμοβαρείς) ($18,5-24,9\text{kg/m}^2$), υπέρβαρους ($25-29,9\text{kg/m}^2$), παχύσαρκους 1ου επιπέδου ($30-34,9\text{kg/m}^2$), παχύσαρκους 2ου επιπέδου ($35-39,9\text{kg/m}^2$) και νοσογόνα παχύσαρκους ($>40\text{kg/m}^2$), σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) (World Health Organization, 2000). Το βασικότερο πλεονέκτημα του ΔΜΣ για την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας είναι ο εύκολος υπολογισμός του με τη χρήση μόνο μιας ζυγαριάς κι ενός αναστημόμετρου. Ωστόσο, η μέτρηση μόνο του ΔΜΣ δεν δίνει πληροφορίες για την κατανομή του σωματικού λίπους όπου

μπορεί να προκαλέσει δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία. Πιο συγκεκριμένα, η κοιλιακή παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και με μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σύγκριση με τη συσσώρευση του λίπους σε ισχία και μηρούς (Kate J Fitzsimons, et.al. 2009). Αξίζει να αναφερθεί ότι η μέτρηση του ΔΜΣ ή μόνο της απόλυτης τιμής του σωματικού βάρους δεν αποτελεί ένα αξιόπιστο κριτήριο γιατί η ποσότητα του σωματικού λίπους και η περιοχή εναπόθεσης λίπους αποτελούν δύο πολύ σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεια τόσο για τις μητέρες όσο και για τους απογόνους (Dulloo et al. 2010).

Παρ'όλα αυτά, ο ΔΜΣ παραμένει ο πιο δημοφιλής κι εύκολος τρόπος για την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η παχυσαρκία στην εγκυμοσύνη ορίζεται με το ΔΜΣ να είναι πάνω από 30kg/m^2 . Ένας άλλος ορισμός που θα μπορούσε να δοθεί για την παχυσαρκία στην εγκυμοσύνη είναι όταν το σωματικό βάρος ξεπερνάει το 110-120% του ιδανικού σωματικού βάρους ή το σωματικό βάρος είναι πάνω από 91kg (SOGC Clinical Practice Guideline, 2010).

Ωστόσο, για να υπάρχει μία πιο πλήρης εικόνα για το περιγεννητικό παχυσαρκιογόνο περιβάλλον πρέπει να ληφθεί υπόψιν εκτός από το ΔΜΣ και η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης (Neri C, et.al. 2016). Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, συμπεριλήφθηκαν μελέτες με γυναίκες που είχαν ΔΜΣ $>30\text{kg/m}^2$ στην αρχή της κύησης και γυναίκες που είχαν υψηλή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης μεγαλύτερη από τις συστάσεις.

2.2. Συστάσεις πρόσληψης βάρους στην κύηση

Ο αξιόπιστος τρόπος υπολογισμού για τη συνολική πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης είναι να υπολογιστεί η διαφορά του βάρους κατά την 1^η επίσκεψη στις πρώτες εβδομάδες της κύησης και της τελευταίας επίσκεψης πριν τον τοκετό. Ωστόσο, όταν η παρακολούθηση της εγκυμοσύνης ξεκινάει μετά το 1^ο τρίμηνο της κύησης τότε μπορεί να ληφθεί υπόψιν το βάρος αυτό-αναφοράς της μητέρας. Όλες οι μετρήσεις βάρους και ύψους που πραγματοποιούνται πρέπει να γίνονται με ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς παπούτσια.

Κατά τη διάρκεια της κύησης η επιθυμητή αύξηση του σωματικού βάρους καθορίζεται από το ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη. Για να επιτευχθεί η βέλτιστη αύξηση βάρους πρέπει το

σωματικό βάρος των γυναικών να είναι όσο το δυνατόν κοντά στο φυσιολογικό εύρος. Η έκβαση της κύησης σχετίζεται άμεσα με την πρόσληψη του σωματικού βάρους της μητέρας (Crane JMG, et.al. 2009; SOGC Clinical Practice Guideline, 2010). Η συνιστώμενη πρόσληψη σωματικού βάρους σύμφωνα με το ΔΜΣ φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συστάσεις πρόσληψης σωματικού βάρους στην κύηση σύμφωνα με το ΔΜΣ (SOGC Clinical Practice Guideline, 2010)		
	Εύρος ΔΜΣ	Προτεινόμενη πρόσληψη βάρους (kg)
Ελλιποβαρείς	<18,5	12,5 έως 18
Φυσιολογικού βάρους	18,5 έως 24,9	11,5 έως 16
Υπέρβαροι	25 έως 29,9	7 έως 11,5
Παχυσαρκία 1 ^{ου} επιπέδου	30 έως 34,9	7
Παχυσαρκία 2 ^{ου} επιπέδου	35 έως 39,9	7
Παχυσαρκία 3 ^{ου} επιπέδου	>40	7

Όσον αφορά στις δίδυμες κύσεις, οι συστάσεις για πρόσληψη βάρους θεωρούνται προσωρινές λόγω των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν σε σύγκριση με τις μονότοκες κύσεις. Επίσης, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις για πρόσληψη σωματικού βάρους στην κύηση σε υπο-πληθυσμούς όπως στις έφηβες, σε γυναίκες με χαμηλό ανάστημα, σε μειονότητες μεταξύ φυλών (π.χ. αθίγγανοι) (Kominiarek et.al., 2017).

Οι προτεινόμενες συστάσεις πρόσληψης βάρους στις δίδυμες κύσεις φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 2.

Πίνακας 2. Συστάσεις για πρόσληψη σωματικού βάρους σε δίδυμες κύσεις (Institute of Medicine, 2009)	
ΔΜΣ πριν την κύηση	Συνολική πρόσληψη βάρους (kg)
Ελλιποβαρείς (<18,5kg/m ²)	Μη επαρκή δεδομένα

Φυσιολογικού βάρους (18,5–24,9kg/m ²)	17-25
Υπέρβαρες (25-29,9kg/m ²)	14-23
Παχύσαρκες (>30kg/m ²)	11-19

2.3. Επιπτώσεις του υπερσιτισμού

Η αυξημένη κατανάλωση τροφής κατά της διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγεί σε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο. Συνεπώς, μπορεί να αυξηθεί πάρα πολύ το σωματικό βάρος κατά τη διάρκεια της κύησης περισσότερο σε σχέση με τις συστάσεις. Η υπερβολική αύξηση βάρους ενέχει κινδύνους όπως διαβήτη κύησης, προεκλαμψία, φλεβικές θρομβώσεις ακόμη και μητρικός θάνατος μπορεί να επέλθει (Fitzsimons K. Et.al., 2009). Επίσης, η υπερβολική αύξηση βάρους συμβάλλει σε αυξημένους τοκετούς με καισαρική τομή και σε υψηλό ποσοστό κατακράτησης βάρους μετά την εγκυμοσύνη (Institute of Medicine, 2009). Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν και μακροχρόνιες μεταβολικές επιπτώσεις όπως είναι ο διαβήτης τύπου 2, οι καρδιαγγειακές ασθένειες και το μεταβολικό σύνδρομο (Gilmore LA.et.al. 2015). Ειδικότερα, αν η πρόσληψη βάρους κατά την πρώτη κύηση είναι πολύ μεγάλη και δεν χαθεί το υπερβάλλον βάρος μετά τον τοκετό τότε είναι πολύ πιθανό να επηρεαστεί η έκβαση μελλοντικών κυήσεων (Kominiarek MA., et.al. 2017).

Μία μεγάλη αναδρομική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο όπου συμμετείχαν 287.213 εγκυμονούσες και διεξήχθη από το 1989 έως το 1997, φάνηκε ότι οι γυναίκες με ΔΜΣ >30kg/m² ήταν περισσότερο πιθανό να αναπτύξουν διαβήτη κύησης σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν ΔΜΣ 20-24,9kg/m² (Sebire NJ, et.al. 2001). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία και οι συμμετέχοντες ήταν 14.230 γυναίκες φάνηκε ότι οι παχύσαρκες εγκυμονούσες είχαν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη κύησης σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν φυσιολογικό βάρος (Callaway LK., et.al. 2006).

Οι υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό στη μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, όπου ήδη από την αρχή της κύησης έχουν υπερβάλλον βάρος με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος των επιπτώσεων και ίσως είναι ακόμη πιο σημαντικό για τις γυναίκες που ανήκουν στην κατηγορία με ΔΜΣ >25kg/m² (Kominiarek MA.,et.al. 2017). Στη μελέτη, του Swank και των συνεργατών του όπου συμμετείχαν

γυναίκες που κυοφορούσαν ένα έμβρυο και έλαβε χώρα στην Καλιφόρνια, αξιολόγησαν την αλλαγή στην κατηγορία του ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη και στο τέλος της κύησης σε σχέση με την έκβαση της κύησης. Από την εν λόγω μελέτη, φάνηκε ότι παρόλο που οι υπέρβαρες γυναίκες είχαν υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης υπέρτασης ή προεκλαμψίας, η μεγάλη αύξηση του ΔΜΣ στις γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ στην αρχή της κύησης είχαν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο για υπέρταση ή προεκλαμψία σε σχέση με τις γυναίκες που δεν αύξησαν κατά πολύ το ΔΜΣ τους (Swank ML., et.al. 2014). Σε παρόμοιες αναλύσεις, από την ίδια βάση δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για την παραπάνω μελέτη ο κίνδυνος για καισαρική τομή και μακροσωμία αυξήθηκε με την αλλαγή του ΔΜΣ για όλες τις κατηγορίες του ΔΜΣ (Swank ML., et.al. 2014). Άξιο αναφοράς, είναι το εξής εύρημα οι γυναίκες με φυσιολογικό βάρος στην αρχή της κύησης όταν αυξήθηκε κατά πολύ ο ΔΜΣ τους είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για να γεννήσουν νεογνά με μακροσωμία και κατά δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο για καισαρική τομή σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν είχαν αλλαγές στην κατηγορία του ΔΜΣ (Swank ML., et.al. 2014).

Αναμφισβήτητα, είναι δύσκολο να διακρίνουμε ποιος παράγοντας είναι περισσότερο επιβαρυντικός, ο ΔΜΣ στην αρχή της κύησης ή η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης; Συσχετίζεται με περισσότερες επιπλοκές στην κύηση. Τόσο ο ΔΜΣ στην αρχή της κύησης όσο και η αυξημένη πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο για τις ίδιες επιπλοκές, δηλαδή προεκλαμψία, διαβήτη κύησης, καισαρική τομή και μη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου (Gunatilake RP., et.al. 2011). Στη μελέτη του Magriples και των συνεργατών του μελετήθηκε η σχέση μεταξύ ΔΜΣ και πρόσληψης βάρους στην κύηση και η έκβαση του τοκετού σε γυναίκες με χαμηλό κίνδυνο, ηλικίας 14-25 ετών. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, βρέθηκε ότι ο ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη αποτελούσε μεγαλύτερο προγνωστικό δείκτη για τοκετό με καισαρική τομή σε σχέση με την πρόσληψη βάρους. Πιο αναλυτικά, ο σχετικός λόγος (odds ratio) για τοκετό με καισαρική τομή στις παχύσαρκες γυναίκες ήταν 2,3 σε σύγκριση με την αυξημένη πρόσληψη βάρους που ήταν 1,51 (Magriples U, et.al. 2015).

Όσον αφορά στο έμβρυο οι κίνδυνοι που ελλοχεύουν είναι η μακροσωμία, ο νεογνικός θάνατος, οι συγγενείς ανωμαλίες, το χαμηλό Apgar score, η επιληψία, η υπογλυκαιμία, η πολυκυτταραιμία και το σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου (Hedderson MM, et.al. 2006; Stotland NE, et.al. 2006). Υπάρχουν αρκετές θεωρίες, που υποστηρίζουν ότι η διατροφή κατά τη διάρκεια της κύησης ίσως επιδρά σε χρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, διάφορες μεταβολικές ασθένειες, νευρολογικές διαταραχές και διαταραχές στις γνωστικές λειτουργίες στη μετέπειτα ζωή του απογόνου (Lau C., et.al. 2011; Jensen ET. Et.al. 2017; Hocner H. Et.al. 2012).

Διάφορες μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν δείξει ότι σε παχύσαρκες γυναίκες ο κίνδυνος για λανθάνουσα δυσραφία, ομφαλοκήλη και καρδιακές δυσλειτουργίες τριπλασιάζεται (Cedergren MI, et.al. 2003; Watkins ML, et.al. 2003). Επίσης, τα δεδομένα από μεγάλη επιδημιολογική μελέτη όπου συμμετείχαν συνολικά 350,311 γυναίκες οι οποίες είχαν γεννήσει, έδειξε ότι σχεδόν το 1/5 των γυναικών με δείκτη μάζα σώματος $>30\text{kg/m}^2$ είχαν γεννήσει βρέφη με μακροσωμία (η οποία ορίζεται όταν το νεογνό ζυγίζει πάνω από 4 κιλά ή το βάρος γέννησης είναι πάνω από την 90^η εκατοστιαία θέση) (Jolly MC, et.al. 2003). Η αυξημένη επίπτωση της μακροσωμίας είναι ανεξάρτητη από το αν οι μητέρες έχουν εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη είτε πριν την κύηση ή κατά τη διάρκεια (Fitzsimons K.J., et.al. 2009).

Σύμφωνα, με τα παραπάνω δεδομένα συμπεραίνουμε ότι τόσο ο αυξημένος ΔΜΣ πριν την κύηση όσο και η υψηλή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνουν τις δυσμενείς επιπτώσεις για την έκβαση της κύησης, μεγιστοποιούνται οι πιθανότητες για επιπλοκές μετά τον τοκετό και φαίνεται ότι επηρεάζεται σε υψηλό βαθμό και η υγεία του εμβρύου-νεογνού. Για όλους τους παραπάνω λόγους, είναι πολύ σημαντική η παροχή υπηρεσιών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας όπου στοχεύει στην τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς και στη βελτιστοποίηση του τρόπου ζωής στις εγκυμονούσες γυναίκες, ειδικότερα σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με ΔΜΣ πάνω από 28kg/m^2 .

2.3.1. Επιπτώσεις του υποσιτισμού

Στην προηγούμενη ενότητα, αναφερθήκαν οι επιπτώσεις της υψηλής πρόσληψης θερμίδων και κατά συνέπεια της υπέρμετρης αύξησης βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης. Πως επηρεάζεται η ανάπτυξη του εμβρύου, οι βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες επιπτώσεις των απογόνων από παχύσαρκες μητέρες. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθούν οι επιπτώσεις του υποσιτισμού που μπορεί να λάβει χώρα κατά τη διάρκεια της κύησης και ποιες είναι οι επιπτώσεις στους απογόνους από την έλλειψη ενέργειας σε κρίσιμες περιόδους στην εγκυμοσύνη.

Στην Ολλανδία, το χειμώνα του 1944-1945 γνωστός και ως «Χειμώνας της Πείνας» (Hunger Winter). Τον Οκτώβριο, του 1944 οι γερμανικές αρχές εμποδίζαν τις αποστολές όλων των προμηθειών τροφίμων στη δυτική περιοχή της Ολλανδίας. Ο πληθυσμός αυτών των περιοχών ήταν περίπου 4,3 εκατομμύρια. Ενώ, μέχρι τον Οκτώβριο του 1944 οι προμήθειες των τροφίμων ήταν επαρκείς, στη συνέχεια οι προμήθειες συνεχώς λιγόστευαν (Trienekens GMT, 1985; Lumey LH, et.al. 2013). Πιο αναλυτικά, τον Οκτώβριο του 1944 επίσημα η μέση μερίδα των ανθρώπων ήταν κάτω από 1000 θερμίδες την ημέρα, και αποτελούνταν κυρίως από ψωμί και πατάτες. Από

τις 26 Νοεμβρίου 1944 έως τον Απρίλιο του 1945 ήταν χαμηλότερες από 500 θερμίδες την ημέρα (Burger GCE, et.al. 1948; Lumey LH, et.al. 2013).

Παρ'όλο που ορισμένοι άνθρωποι εξασφάλιζαν πρόσθετα τρόφιμα από τη μαύρη αγορά δεν ήταν επαρκή και παρατηρήθηκε εκτεταμένος λιμός στη δυτική Ολλανδία και σημειώθηκαν πάνω από 20.000 άνθρωποι νεκροί εξαιτίας του λιμού. Τα αποθέματα τροφίμων αποκαταστάθηκαν μετά την απελευθέρωση στις 5 Μαΐου 1945 (Burger GCE, et.al. 1948; Stein ZA, et.al. 1975; De Jong L., 1981; Lumey LH, et.al. 1994; Lumey LH, et.al. 2013).

Ο λιμός επηρέασε άμεσα τη γονιμότητα, την πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, την αρτηριακή πίεση και το μέγεθος των νεογνών κατά τη γέννηση (Lumey LH, et.al. 1993; Smith C., 1947; Smith C., 1947; Stein AD, et.al. 1995; Sindram IS, 1953; Lumey LH, et.al. 2013). Η μείωση της γονιμότητας ήταν μεγαλύτερη στα άτομα που έκαναν χειρωνακτική εργασία σε σχέση με άτομα που είχαν άλλα επαγγέλματα (Stein Z, et.al. 1975; Lumey LH, et.al. 2013). Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση στο μέσο όρο βάρους γέννησης κατά 300g στους απογόνους, που η μητέρα κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης υποσιτιζόνταν (Lumey LH, et.al. 1993; Smith C., 1947; Smith C., 1947; Stein AD, et.al. 1995; Sindram IS, 1953; Stein ZA, et.al. 1975; Lumey LH, et.al. 2013). Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια του λιμού αυξήθηκε η εμβρυϊκή θνησιμότητα (Stein Z, et.al. 1975; Lumey LH, et.al. 2013).

Μετά την απελευθέρωση και την αποκατάσταση των προμηθειών των τροφίμων, επανήλθε άμεσα το βάρος γέννησης των νεογνών και άλλες μετρήσεις στα επίπεδα πριν το λιμό και παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση στη γονιμότητα και τη σύλληψη (Stein ZA, et.al. 1975; Lumey LH, et.al. 2013). Το βάρος γέννησης και οι αναλογίες σώματος των νεογνών κατά τη γέννηση αποτελούσαν δείκτες χαμηλής προγνωστικότητας για τη διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια του λιμού. Ο λόγος είναι ότι οι αλλαγές σε αυτούς τους δείκτες εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το χρονικό διάστημα έκθεσης στο λιμό και το τρίμηνο της κύησης που διένυαν οι εγκυμονούσες (Stein AD, et.al. 2004; Lumey LH, et.al. 2013).

Για να εξαχθούν συμπεράσματα με αιτιολογική συσχέτιση, πραγματοποιήθηκαν μελέτες που συμμετείχαν αδέλφια (Bakketeig LS, et.al. 1979; Romundstad LB, et.al. 2008; Lumey LH, et.al. 2013). Γι'αυτό, σχεδιάστηκαν μελέτες παρακολούθησης, που συμμετείχαν αδέλφια, εκ των οποίων το ένα είχε εκτεθεί στο λιμό ενώ το άλλο παιδί όχι (Lumey LH, et.al. 2007; Lumey LH, et.al. 2013). Αξίζει να αναφερθεί, ότι καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν έχει επαρκή δεδομένα ώστε να αξιολογήσει τις επιπτώσεις από συνυπάρχουσες καταστάσεις που υπήρχαν στις αντίξοες

συνθήκες του πολέμου ή να αξιολογήσει αξιόπιστα το ρόλο των επιρροών της παιδικής ηλικίας μετά τη γέννα.

Οι πρώτοι ερευνητές που διερεύνησαν μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης στην πείνα και στην έκβαση της υγείας των ενηλίκων ανέλυσαν αρχεία από 400.000 άνδρες που εξετάστηκαν κατά τη στρατιωτική τους θητεία στην ηλικία των 18 ετών (Stein ZA, et.al. 1975; Stein Z, et.al. 1972; Lumey LH, et.al. 2013). Μελετήθηκε η έκβαση της υγείας των ενήλικων ατόμων σε σχέση με την έκθεση τους στο λιμό σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους της κύησης, σύμφωνα με την ημερομηνία γέννησης τους και τις περιοχές που είχαν προβλήματα με τη διαθεσιμότητα των τροφίμων. Η έκθεση στην πείνα δεν συσχετίστηκε με τα σκορ ευφυΐας (Stein Z, et.al. 1972) αλλά συσχετίστηκε με υψηλότερο σωματικό βάρος. Οι άνδρες που είχαν εκτεθεί στο λιμό στην αρχή και στη μέση της κύησης, ο επιπολασμός για υψηλό σωματικό βάρος αυξήθηκε από 1,5% σε 2,8% σε σύγκριση με τα μη εκτεθειμένα άτομα (Ravelli GP, et.al. 1976; Lumey LH, et.al. 2013). Ενώ, αποτελεί πλεονέκτημα το μεγάλο δείγμα από την κοορτή γέννησης, ωστόσο αυτές οι μελέτες περιορίστηκαν σε άνδρες και σε διαθέσιμες στρατιωτικές εξετάσεις δεν συμπεριλήφθησαν τα αρχεία γέννησης. Γι' αυτό, οι ερευνητές πρόσθεσαν συμπληρωματικές προσεγγίσεις. Για τις υποομάδες του πληθυσμού, συλλέχθηκαν επιπρόσθετα δεδομένα για το βάρος γέννησης, το μήκος, το βάρος του πλακούντα και το σωματικό βάρος της μητέρας μετά τη γέννα (Stein Z, et.al. 1975; Stein Z, et.al. 1975; Lumey LH, et.al. 2013).

Στο γενικό πληθυσμό, η έκθεση στο λιμό στην αρχή της κύησης συσχετίστηκε με συγγενείς ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων των διαμαρτιών του νευρικού σωλήνα, της ανεγκεφαλίας και της δισχιδούς ράχης (Stein ZA, et.al. 1976; Lumey LH, et.al. 2013). Μία δεύτερη προσέγγιση, εξετάστηκε αν οι ψυχιατρικοί ασθενείς ήταν πιο πιθανό να έχουν εκτεθεί στο λιμό κατά τη διάρκεια της κύησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Βρέθηκε ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος σχιζοφρένειας όταν η σύλληψη ήταν στο απόγειο του λιμού (Susser E, et.al. 1996; Susser E, et.al. 1998; Susser ES, et.al. 1992; Lumey LH, et.al. 2013). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και από μελέτες που βασίστηκαν στον κινέζικο λιμό το 1959-1961 (St Clair D, et.al. 2005; Xu MQ, et.al. 2009; Lumey LH, et.al. 2013). Επίσης, σε μελέτη που συμμετείχαν 1.067 κορίτσια που γεννήθηκαν από 1^η Αυγούστου 1944 έως και 15 Απριλίου 1946 σε νοσοκομείο της Ολλανδίας και διεξήχθη στις αρχές του 1990, που οι απόγονοι ήταν ηλικίας 43 ετών. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τη μείωση στο βάρος γέννησης όταν η έκθεση στο λιμό ήταν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και παρατηρήθηκε αύξηση στο βάρος γέννησης όταν η έκθεση στο λιμό ήταν στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (Lumey LH, et.al. 1993; Lumey LH, et.al. 2013). Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι

στην πλειοψηφία των μελετών η έκθεση στο λιμό πριν τη γέννηση ορίστηκε σύμφωνα με την ημερομηνία και το μέρος της γέννησης (Lumey LH, et.al. 1993; Stein Z, et.al. 1972; Ravelli GP, et.al. 1976; Susser E, et.al. 1996; Ravelli AC, et.al. 1998; Lumey LH, et.al. 2013).

Πιο αναλυτικά, παρατηρήθηκε αυξημένο σωματικό βάρος, ΔΜΣ και περίμετρος μέσης κυρίως σε γυναίκες μέσης ηλικίας μετά την προγεννητική έκθεση στο λιμό (Ravelli AC, et.al. 1999; Stein AD, et.al. 2007; Lumey LH, et.al. 2013). Στους άνδρες ήταν λιγότερο έντονη η παχυσαρκία με μία αύξηση από 1,5% σε 2,8% όταν προσήλθαν στο στρατό στην ηλικία των 18 ετών (Ravelli GP, et.al. 1976; Lumey LH, et.al. 2013). Όσον αφορά, στο μεταβολισμό της γλυκόζης, οι συμμετέχοντες ήταν ηλικίας 50 ετών και υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης βρέθηκε ότι τα άτομα που είχαν εκτεθεί στο λιμό είχαν μεγαλύτερες τιμές γλυκόζης ειδικότερα όταν εκτέθηκαν προς το τέλος της κύησης (Ravelli AC, et.al. 1998; Lumey LH, et.al. 2013). Στην ηλικία των 58 ετών, όταν οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν πάλι σε δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης, οι τιμές της γλυκόζης ήταν αυξημένες σε όλα τα άτομα που είχαν εκτεθεί στο λιμό είτε ήταν στην αρχή της κύησης ή στη μέση της κύησης ή στο τέλος της κύησης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Υπήρξαν και άλλες μελέτες που επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση της έκθεσης στον προγεννητικό λιμό με υψηλό επιπολασμό στο διαβήτη τύπου 2 σε οποιαδήποτε στιγμή της εγκυμοσύνης (Lumey LH, et.al. 2009; Lumey LH, et.al. 2013).

Σε μελέτες, που εξέτασαν την αρτηριακή πίεση, το λιπιδαιμικό προφίλ και το μεταβολικό σύνδρομο σε άντρες και γυναίκες μέσης ηλικίας δεν βρέθηκε συσχέτιση με την έκθεση στο λιμό προγεννητικά (Roseboom TJ, et.al. 1999; Roseboom TJ, et.al. 2001; Stein AD, et.al. 2006; Lumey LH, et.al. 2013). Ενώ σε μελέτες ενηλίκων που εξέτασαν το λιπιδαιμικό προφίλ έδειξαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (Roseboom TJ, et.al. 2000; Lumey LH, et.al. 2009; Lumey LH, et.al. 2013). Επίσης, σε μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της έκθεσης στον προγεννητικό λιμό και το μεταβολικό σύνδρομο δεν βρέθηκε συσχέτιση όταν τα οριζόμενα κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο ήταν αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη περίμετρος μέσης, και διαταραγμένη γλυκόζη αίματος ή δυσλιπιδαιμία (Alberti KG, et.al. 2009; Lumey LH, et.al. 2013). Ωστόσο τα ευρήματα ποικίλλουν ανάλογα με τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου που χρησιμοποιείται σε κάθε μελέτη (de Rooij SR, et.al. 2007; Lumey LH, et.al. 2009; Lumey LH, et.al. 2013).

Όσον αφορά στην καρδιαγγειακή υγεία, στις γεννήσεις κατά τη διάρκεια του λιμού αναφέρθηκε αύξηση στη στεφανιαία νόσο στα άτομα μέσης ηλικίας (Roseboom TJ, et.al. 2000; Painter RC, et.al. 2006; Lumey LH, et.al. 2013). Ωστόσο, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των αρτηριών της

καρωτίδας, που αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου στη στεφανιαία νόσο, ήταν πιο λεπτό στα άτομα που εκτέθηκαν στο λιμό κατά τη διάρκεια της κύησης (Painter RC, et.al. 2007; Lumey LH, et.al. 2013). Δεν υπήρξαν διαφορές στην ακαμψία ή στο μέγεθος της καρωτιδικής αρτηρίας (Painter RC, et.al. 2007; Lumey LH, et.al. 2013). Τόσο σε άλλες κοορτές γέννησης στην Ολλανδία όσο και σε πρόσφατες μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στο λιμό προγεννητικά και στην καρδιαγγειακή υγεία (Lumey LH, et.al. 2012; Lumey LH, et.al. 2013).

Όσον αφορά στις ψυχιατρικές επιπτώσεις, τη δεκαετία του 1970 σε μελέτες που εξέτασαν την έκθεση στο λιμό βρέθηκαν συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού συστήματος που σχετίζονταν με την έκθεση στο λιμό στην αρχή της κύησης (Stein ZA, et.al. 1975; Lumey LH, et.al. 2013). Περαιτέρω μελέτες, έδειξαν διπλάσια αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες (Susser E, et.al. 1996; Lumey LH, et.al. 2013) και στη σχιζοειδή διαταραχή προσωπικότητας σε νεοσύλλεκτους άνδρες στον στρατό στην ηλικία των 18-19 ετών (Hoek HW, et.al. 1996; Lumey LH, et.al. 2013). Παρόμοια αποτελέσματα, προέκυψαν και από 2 μελέτες που διερεύνησαν το λιμό στην Κίνα. Αυτές οι μελέτες έδειξαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας σε άνδρες και γυναίκες μετά την έκθεσή τους στο λιμό στην αρχή της κύησης (St Clair D, et.al. 2005; Xu MQ, et.al. 2009; Lumey LH, et.al. 2013). Ωστόσο, ο μηχανισμός των ευρημάτων δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη. Επίσης, η έκθεση στο λιμό προγεννητικά έχει συσχετιστεί και με άλλες ψυχιατρικές παθήσεις όπως η αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας (Neugebauer R, et.al. 1999; Lumey LH, et.al. 2013) και οι διαταραχές διάθεσής (Brown AS, et.al. 1995; Brown AS, et.al. 2000; Lumey LH, et.al. 2013). Ωστόσο, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα παραπάνω ευρήματα.

Συνοψίζοντας, ο λιμός στην Ολλανδία αποτέλεσε ένα «φυσικό πείραμα» που μεγάλος αριθμός ατόμων εκτέθηκε στην πείνα. Αυτή η κατάσταση, ευνόησε να πραγματοποιηθούν μελέτες που εξέτασαν την προγεννητική έκθεση στο λιμό και τις επιπτώσεις που έχει στην υγεία των απογόνων, δίνοντας μας τη δυνατότητα να εντοπίσουμε τις κρίσιμες περιόδους κατά τη διάρκεια της κύησης που είναι σημαντικές για την ανάπτυξη του εμβρύου και την υγεία του σε μακροχρόνιο επίπεδο. Επειδή για την εξαγωγή συμπερασμάτων συμπεριλήφθησαν κυρίως κοορτές γεννήσεων τείνουν να έχουν χαμηλή αξιοπιστία για την εκτίμηση νοσηρότητας ή θνησιμότητας. Επίσης, επειδή συμπεριλήφθησαν και μελέτες που συμμετείχαν αδέλφια όπου το ένα παιδί εκτέθηκε στο λιμό κατά την κύηση ενώ ο/η αδερφός/ή του/της δεν εκτέθηκε στο λιμό προγεννητικά υπάρχει κίνδυνος μεροληψίας γιατί τα αδέλφια στην πρώιμη παιδική ηλικία μοιράζονται το ίδιο

περιβάλλον που δυνητικά μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της υγείας των απογόνων ανεξάρτητα από την έκθεση στο λιμό προγεννητικά (Lumey LH, et.al. 2013).

2.4. Η παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πραγματοποιούνται πάρα πολλές αλλαγές στο σώμα της γυναίκας όσον αφορά στην ανατομία, στη φυσιολογία, στην παραγωγή ορμονών και το μεταβολισμό. Δηλαδή, προετοιμάζεται ο οργανισμός για την ανάπτυξη του εμβρύου και τον τοκετό, προκειμένου να παρέχει όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για τη βέλτιστη ανάπτυξη του. Ωστόσο, στις γυναίκες με παχυσαρκία όλες οι παραπάνω φυσιολογικές αλλαγές διαφέρουν σε σημαντικό βαθμό σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Η πλειοψηφία αυτών των διαφορών οφείλεται στην περίσσεια του λιπώδους ιστού, ο οποίος λειτουργεί σαν μεταβολικά ενεργό ενδοκρινικό όργανο (Stirrat L., et.al. 2014).

Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει σημαντικές ποσότητες προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNF-α, ιντερλευκίνη 6 (IL-6), λεπτίνη και αδιπονεκτίνη (Galic S. Et.al., 2010; Stirrat L., et.al. 2014). Η αυξημένη υπερπλασία και υπερτροφία των λιποκυττάρων κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απελευθέρωση αδιποκινών ορμονών, οι οποίες σχετίζονται με προφλεγμονώδη δράση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένο κίνδυνο μεταβολικής δυσλειτουργίας, αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα και άλλων φλεγμονωδών δεικτών (Avram MM., et.al. 2007; de Ferranti S, et.al. 2008). Η αδιπονεκτίνη, είναι μία ορμόνη που παράγεται αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα, ακόμη και τα χαμηλά επίπεδα σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από τον λιπώδη ιστό και άλλους συγγενικούς παράγοντες (Lacroix M., et.al. 2013; Retnakaran R, et.al. 2005). Ωστόσο, ο πλακούντας φαίνεται ότι αποτελεί σημαντική πηγή λεπτίνης, TNF-α και ιντερλευκίνης. Σε παχύσαρκες εγκυμονούσες όπου έχει γίνει ανάλυση του πλακούντα έχει βρεθεί αυξημένη διήθηση μακροφάγων και αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών δεικτών (Challier JC, et.al. 2008; Stirrat L., et.al. 2014). Λαμβάνοντας υπόψη τη σχετική αύξηση παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό και τον πλακούντα στις παχύσαρκες γυναίκες φαίνεται ότι υπερβαίνουν τις φυσιολογικές προσαρμογές που λαμβάνουν χώρα στην εγκυμοσύνη και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται η παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο. Επομένως, με βάση τα παραπάνω οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι οι απόγονοι των παχύσαρκων γυναικών εκτίθενται σε αυξημένη φλεγμονή κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής τους, με δυνητικές επιβλαβείς επιδράσεις.

Για τη βέλτιστη ανάπτυξη του εμβρύου απαιτείται συνεχής και σταθερή παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, τόσο στα μακροθρεπτικά συστατικά δηλαδή υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λιπαρά όσο και στα μικροθρεπτικά συστατικά βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία.

Όσον αφορά στο μεταβολισμό της γλυκόζης, λαμβάνουν χώρα διάφορες προσαρμογές με στόχο να διασφαλιστεί η επαρκής και όχι η υπερβολική παροχή γλυκόζης στο έμβρυο για τη βέλτιστη φυσιολογική ανάπτυξη του. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η επίτευξη της ισορροπίας στη ρύθμιση της γλυκόζης για την υγεία της μητέρας και του εμβρύου σε όλα τα τρίμηνα της κύησης. Έχει παρατηρηθεί ότι στην αρχή της εγκυμοσύνης, η γλυκόζη νηστείας μειώνεται αυτό απορρέει από την αύξηση του όγκου αίματος της μητέρας, παραμένει σταθερό στο δεύτερο τρίμηνο και μπορεί να υπάρξει περαιτέρω μείωση στο τρίτο τρίμηνο κύησης (Di Cianni G, et.al. 2003; Hadden DR, et.al. 2009; Angueira AR, et.al. 2015). Επομένως, κατά τη διάρκεια της κύησης, μειώνεται η ινσουλινο-ευαισθησία της μητέρας και αυξάνεται η κατανάλωση γλυκόζης από το έμβρυο. Για να αντισταθμιστούν αυτές οι αλλαγές, έχει παρατηρηθεί ότι λαμβάνουν χώρα οι εξής προσαρμογές: πρώτον, η αύξηση της ηπατικής γλυκονογένεσης και δεύτερον η αύξηση των λιπαρών οξέων (Di Cianni G, et.al. 2003). Ενώ, τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας παραμένουν χαμηλά σε σύγκριση με την περίοδο πριν την εγκυμοσύνη, ωστόσο τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης αυξάνονται σε σύγκριση με την περίοδο πριν την εγκυμοσύνη (Butte NF, 2000). Αυτή η αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης πιθανότατα οφείλεται στη διαταραχή της δράσης της ινσουλίνης, που οδηγεί σε μειωμένη χρήση της μεταγευματικής γλυκόζης από τη μητέρα. Στους συγγενικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η τροποποίηση της έκκρισης ινσουλίνης και η ηπατική γλυκονογένεση (Di Cianni G, et.al. 2003; Angueira AR, et.al. 2015). Επίσης, ένας ακόμη συγγενικός παράγοντας είναι ο ρόλος της ορμόνης ανθρώπινο πλακουντιακό γαλακτογόνο (Human Placental Lactogen, HPL), που μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος και αυξάνει τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της ινσουλίνης.

Στις παχύσαρκες εγκυμονούσες, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιο έντονη σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν ξεκινήσει την κύηση με φυσιολογικό βάρος (Zeyda M, et.al. 2009; Stirrat L., et.al. 2014). Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα TNF-α, Ιντερλευκίνης 6, λεπτίνης και αδιπονεκτίνης, όπου θεωρείται ότι συμβάλλουν σημαντικά στην αντίσταση στην ινσουλίνη και σε καταστάσεις πριν την κύηση (Hivert MF, et.al. 2008; Stirrat L., et.al. 2014). Επιπρόσθετα, η αδυναμία της ινσουλίνης να καταστείλει τη λιπόλυση του σώματος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των λιπαρών οξέων στο πλάσμα και την υπέρμετρη υπερλιπιδαιμία

(Sivan E, et.al. 1999; Ramsay JE, et.al. 2002). Όλες οι παραπάνω καταστάσεις αυξάνουν σημαντικά τη διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο των παχύσαρκων γυναικών.

Ακόμη, μία ορμόνη που παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι η κορτιζόλη, η οποία αυξάνεται εκθετικά κατά τη διάρκεια της κύησης ως αποτέλεσμα ενός μη ρυθμισμένου άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, που επιδρά στην αύξηση της ινσουλινοαντίστασης και στην αγγειοσυστολή (Duthie L, et.al. 2013; Stirrat L, et.al. 2014). Η συσσωρευτική επίδραση αυτών των παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη πρόσληψη της γλυκόζης από τον πλακούντα (Gangestad SW, et.al. 2012). Παρατηρείται λοιπόν, ότι λαμβάνουν χώρα πάρα πολλές αλλαγές στο μεταβολισμό της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της κύησης για τη βέλτιστη παροχή της γλυκόζης στο έμβρυο, ωστόσο στις παχύσαρκες εγκυμονούσες λόγω όλων των παραπάνω μεταβολικών αλλαγών είναι πιο δύσκολη η προσαρμογή τους μεταβολικά και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εμφανίζουν πιο αυξημένη ινσουλινοαντίσταση σε σχέση με τις εγκυμονούσες που έχουν φυσιολογικό βάρος.

Όσον αφορά στο μεταβολισμό, των πρωτεϊνών, κατά τη διάρκεια της κύησης λαμβάνει χώρα η πρωτεϊνοσύνθεση που οδηγεί σε εναπόθεση ιστών στη μητέρα και στο έμβρυο. Επίσης, συμβάλλει στη σύνθεση και άλλων μεταβολικά ενεργών συστατικών (π.χ. DNA, RNA και νευροδιαβιβαστές), επομένως οι πρωτεϊνικές απαιτήσεις είναι ιδιαίτερα αυξημένες στην εγκυμοσύνη για τη βέλτιστη ανάπτυξη του εμβρύου (Duggleby SL, et.al. 2001). Έχει παρατηρηθεί ότι στις παχύσαρκες εγκυμονούσες η αναβολική διαδικασία για τη σύνθεση ιστών είναι εξασθενημένη σε σύγκριση με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογικό βάρος. Ίσως, υπάρχουν μηχανισμοί που περιορίζουν σημαντικά την ανάπτυξη του εμβρύου λόγω του υπερινσουλιναϊμικού και πλούσιου σε γλυκόζη περιβάλλοντος (Nelson SM, et.al. 2010; Stirrat L, et.al. 2014). Σε πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι το σύστημα μεταφοράς αμινοξέων A στον πλακούντα συσχετίστηκε θετικά με το βάρος γέννησης (Jansson N, et.al. 2013). Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης 6 και TNF- α , επάγουν το σύστημα μεταφοράς αμινοξέων A (Jones HN, et.al. 2009). Σε παχύσαρκες εγκυμονούσες, τα αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 6 και TNF- α στον πλακούντα, επάγουν πιο έντονα το σύστημα μεταφοράς αμινοξέων A στο έμβρυο (Denison FC, et.al. 2010; Stirrat L, et.al. 2014). Συνοψίζοντας, λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω δεδομένα φαίνεται ότι στις παχύσαρκες εγκυμονούσες υπάρχει αυξημένη παροχή αμινοξέων στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, όπου συμβάλλει στην παθολογικά αυξημένη ανάπτυξη του εμβρύου (Stirrat L, et.al. 2014).

Όσον αφορά στο μεταβολισμό των λιπιδίων, κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης, τροποποιείται ο μεταβολισμός των λιπιδίων για να προαχθεί η συσσώρευση των αποθηκών λίπους της μητέρας κυρίως στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και ενισχύεται η κινητοποίηση του λίπους προς το τέλος της κύησης (Higa R, et.al. 2013; Stirrat L, et.al. 2014). Στην αρχή της εγκυμοσύνης, αυξάνονται σημαντικά οι εξής ορμόνες: οιστρογόνα, προγεστερόνη και ινσουλίνη, που ευνοεί την εναπόθεση λιπιδίων και αναστέλλει τη διαδικασία της λιπόλυσης. Ενώ, προς το τέλος της εγκυμοσύνης προάγεται η διαδικασία της λιπόλυσης και της κινητοποίησης του λίπους από τις αποθήκες. Τα αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων και γλυκερόλης στο πλάσμα παρατηρούνται λόγω της κινητοποίησης τους από τις λιποαποθήκες για την ανάπτυξη του εμβρύου (Stirrat L, et.al. 2014). Στην πρόσφατη μελέτη του Meyer (2013) και των συνεργατών του, διερευνήθηκε το μοτίβο αλλαγών στο λιπιδαιμικό προφίλ μεταξύ παχύσαρκων εγκύων και σε νορμοβαρείς εγκυμονούσες. Και στις δύο ομάδες, παρατηρήθηκε φυσιολογική αύξηση στην ολική χοληστερόλη, στα τριγλυκερίδια, στην πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL) και στη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) ως αποτέλεσμα της αυξημένης κινητοποίησης των λιπιδίων στη μητρική κυκλοφορία. Ωστόσο, στις παχύσαρκες εγκυμονούσες παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σχέση με τις εγκυμονούσες που είχαν φυσιολογικό βάρος στην αρχή της κύησης. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια έφτασαν στο ίδιο μέγιστο επίπεδο και στις δύο ομάδες, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι υπάρχει πολύ μικρότερη μεταβολική ευελιξία στις παχύσαρκες γυναίκες. Επιπρόσθετα, οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν έναν αθηρογόνο φαινότυπο στη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), η οποία είναι σημαντική τόσο για την υγεία των αγγείων της μητέρας όσο και της υγείας των απογόνων (Meyer BJ, et.al. 2013; Stirrat L, et.al. 2014).

Παρατηρείται λοιπόν, ότι η παχυσαρκία επηρεάζει σημαντικά την προσαρμογή του μεταβολισμού στις αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στον οργανισμό της γυναίκας κατά τη διάρκεια της κύησης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να επιδρά αρνητικά στην υγιή ανάπτυξη του εμβρύου και να αυξάνεται ο κίνδυνος επιπλοκών τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου.

2.5. Η επίδραση της παχυσαρκίας στον πλακούντα

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, η εγκυμοσύνη είναι μία κατάσταση που λαμβάνουν χώρα πολλές μεταβολικές αλλαγές και χαρακτηρίζεται από αυξημένη λιπώδη μάζα, ινσουλινοαντίσταση, παρατηρείται χαμηλού βαθμού φλεγμονή, ήπια υπερλιπιδαιμία, επίσης τα φωσφολιπίδια, η LDL,

η HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια αυξάνονται (Myatt L., et.al. 2016). Όλες αυτές οι αλλαγές επιδεινώνονται σε πολύ μεγάλο βαθμό όταν μία γυναίκα είναι παχύσαρκη πριν την έναρξη της κύησης (Catalano PM, et.al. 1999). Στις παχύσαρκες εγκυμονούσες, έχει παρατηρηθεί να έχουν αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο πλάσμα του αίματος, υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, αυξημένο οξειδωτικό στρες και μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης (Aviram A, et.al. 2011).

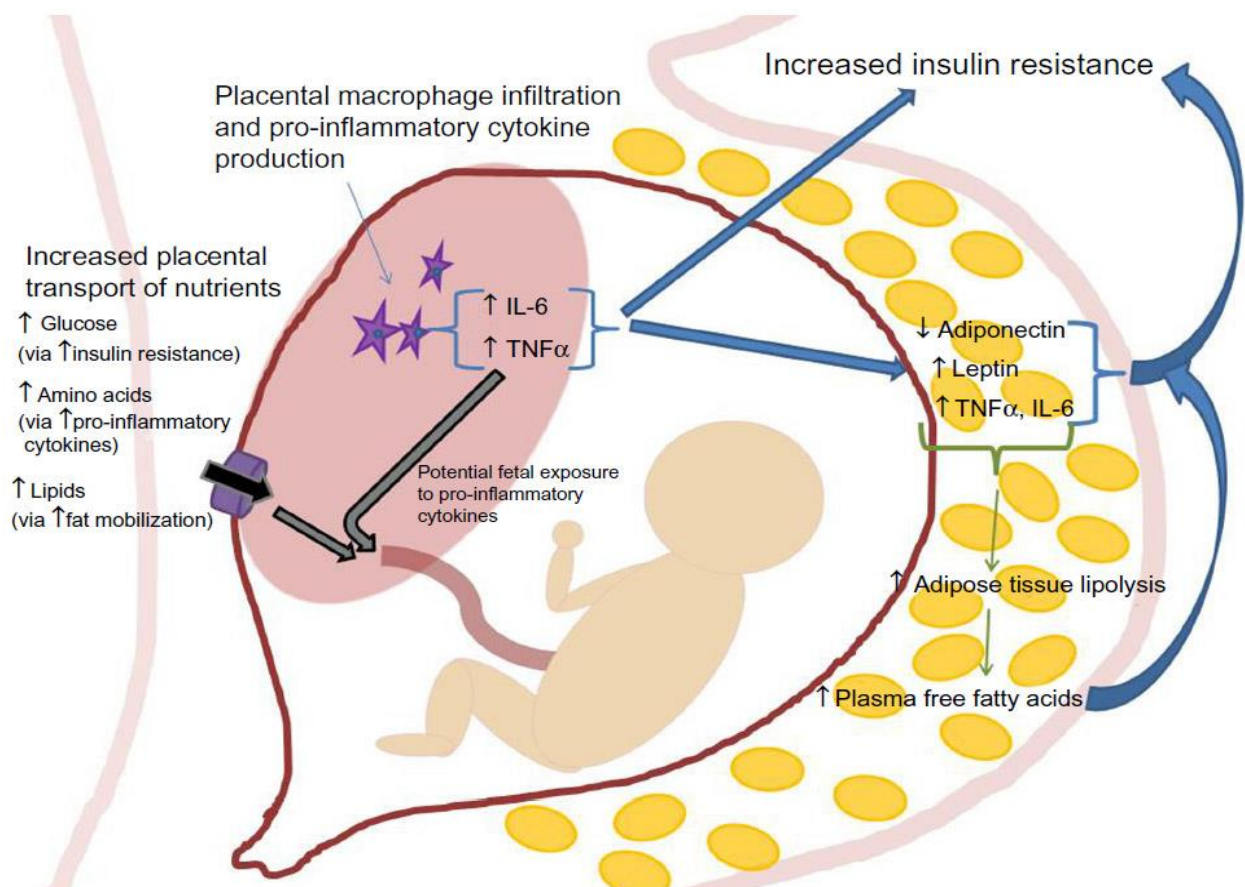
Ως επί το πλείστον, η υπεργλυκαιμία της μητέρας έχει συσχετιστεί με αυξημένη ανάπτυξη του εμβρύου, ωστόσο φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων επηρεάζουν σημαντικά την ανάπτυξη του εμβρύου όταν υπάρχει διαβήτης κύησης ακόμη και στην περίπτωση που ελέγχεται καλώς η γλυκόζη (Metzger BE, et.al. 2010; Myatt L., et.al. 2016). Όπως φάνηκε στη μελέτη του Whyte (2013) και των συνεργατών του, ύστερα από πολυμεταβλητή ανάλυση, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της υπερτριγλυκεριδαιμίας και του αυξημένου βάρους γέννησης στις γυναίκες με διαβήτη κύησης (Whyte K, et.al. 2013).

Επίσης, ο πλακούντας προσλαμβάνει ελεύθερα λιπαρά οξέα από την κυκλοφορία της μητέρας, τα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται στο μεταβολισμό του πλακούντα και μεταφέρονται στο έμβρυο (Xu Y., et.al. 2007). Στα κύτταρα που εμπλέκονται ενεργά με τη μεταφορά των λιπιδίων εκφράζονται πρωτεΐνες δέσμευσης λιπαρών οξέων (Fatty Acid Binding Proteins-FABP), οι οποίες εμπλέκονται στην κυτταρική πρόσληψη και στη μεταφορά των λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα να έχουν ενεργό ρόλο στο συντονισμό μεταβολικών και φλεγμονωδών μονοπατιών (Storch J, et.al. 2008; Furuhashi M., et.al. 2008). Όμως, στη μητρική παχυσαρκία έχει παρατηρηθεί ότι, μπορεί να τροποποιηθεί η συγκέντρωση των λιπιδίων και αυξάνεται η έκφραση της πρωτεΐνης δέσμευσης FABP4 στην τροφοβλάστη (Scifres CM, et.al. 2011).

Όπως προαναφέρθηκε, ο πλακούντας έχει τη δυνατότητα να παράγει ενέργεια από λιπαρά οξέα, μέσω της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και της παραγωγής ακετυλο-CoA (Shekhawat P, et.al. 2003). Όταν υπάρχει αυξημένη εναπόθεση λιπώδους ιστού στο σώμα της μητέρας, παρατηρείται σημαντική μείωση στη μιτοχονδριακή αναπνοή από την οξειδωτική φωσφορυλίωση και τη δημιουργία ATP στον πλακούντα και αυτό δεν φαίνεται να αντισταθμίζεται από τη γλυκόλυση (Mele J, et.al. 2014; Myatt L., et.al. 2016). Στις παχύσαρκες εγκυμονούσες, δεν είναι εφικτό να αυξηθεί η οξειδωτική φωσφορυλίωση στην τροφοβλάστη και φαίνεται ότι υπάρχει μία μεταβολική «δυσκαμψία» (Myatt L., et.al. 2016). Αυτό υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία διαταράσσει την παραγωγή ακετυλο-CoA από την οξείδωση των λιπαρών οξέων (Myatt L., et.al. 2016). Επιπρόσθετα, τα λιπαρά οξέα μειώνουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία και ίσως μέσω

προφλεγμονωδών κυτταροκινών ή/και αυξάνουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και άλλων δραστικών μορφών αζώτου (Lambertucci RH, et.al. 2008). Κατά συνέπεια, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη μιτοχονδριακή οξείδωση λιπαρών οξέων (Lowell BB, et.al. 2005; Myatt L., et.al. 2016). Επίσης, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (π.χ. παλμιτικό) ίσως να είναι πιο επιβλαβή σε σχέση με τα ακόρεστα λιπαρά οξέα (π.χ. ολεϊκό, DHA) ίσως να είναι πιο ωφέλιμα (Myatt L., et.al. 2016).

Όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα, η διήθηση των μακροφάγων στον πλακούντα θεωρείται ότι συνεισφέρει στην αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α και IL-6). Με αποτέλεσμα, να συμβάλλει στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και στην αυξημένη λιπόλυση. Η αύξηση των λιπαρών οξέων στο πλάσμα έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη λιπόλυση και την αυξημένη ινσουλινοαντίσταση. Η τροποποίηση της μεταφοράς των θρεπτικών συστατικών στην παχύσαρκτη εγκυμονούσα περιλαμβάνει την αυξημένη μεταφορά γλυκόζης (μέσω της ινσουλινοαντίστασης), την αυξημένη παροχή αμινοξέων (μέσω των προφλεγμονωδών κυτταροκινών) και την αυξημένη μεταφορά λιπιδίων (εξαιτίας της κινητοποίησης του λιπώδους ιστού) (Stirrat L., et.al. 2014).



Πιο αναλυτικά, στα μιτοχόνδρια, παράγεται το μεγαλύτερο μέρος ATP του κυττάρου το οποίο αποτελεί βασική πηγή ενέργειας, που συμβάλλει και σε ένα μεγάλο εύρος των λειτουργιών του κυττάρου όπως η κυτταρική διαφοροποίηση, η απόπτωση και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου και η κυτταρική ανάπτυξη, η ρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού και η σύνθεση των στεροειδών ορμονών (Myatt L., et.al. 2016). Οι βλάβες που μπορεί να προκληθούν στα μιτοχόνδρια και στη λειτουργική τους ικανότητα εμπλέκεται σε νευροεκφυλιστικές και καρδιαγγειακές ασθένειες, παχυσαρκία και διαβήτη (Pieczenik SR, et.al. 2007; Højlund K, et.al. 2003; Ritov VB, et.al. 2005; Myatt L., et.al. 2016). Επειδή, στην παχυσαρκία παρατηρείται, μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων και μεγαλύτερη εξάρτηση από τη γλυκόζη για σύνθεση ATP, συσσώρευση λιπιδίων στους σκελετικούς μύες, στο ήπαρ και σε άλλα κύτταρα και χαμηλές συγκεντρώσεις ATP (Zurlo F, et.al. 1990; Goodpaster BH, et.al. 2000; Kelley DE, et.al. 2002; Myatt L., et.al. 2016).

Επιπρόσθετα, στον πλακούντα των παχύσαρκων γυναικών έχουν παρατηρηθεί διαφοροποιήσεις στην αγγειακή λειτουργία του πλακούντα, αλλαγές στον κυτταρικό κύκλο και αύξηση της φλεγμονής της μητέρας (Stirrat L., et.al. 2014). Επίσης, έχει φανεί ότι το βάρος του πλακούντα αυξάνεται ανάλογα με τον αυξημένο ΔΜΣ της μητέρας (Swanson LD, et.al. 2008). Σύμφωνα, με τη μελέτη του Bar και των συνεργατών του, βρέθηκε από τις ιστολογικές εξετάσεις του πλακούντα των παχύσαρκων γυναικών υψηλότερο ποσοστό αλλοιώσεων λόγω φλεγμονώδους απόκρισης σε σύγκριση με τον πλακούντα από γυναίκες με φυσιολογικό σωματικό βάρος (43% vs 3,6%, $P<0.001$) (Bar J, et.al. 2012; Stirrat L., et.al. 2014). Επίσης, σε έρευνα που μελετήθηκε ο κύκλος των κυττάρων του πλακούντα βρέθηκε μειωμένη απόπτωση όταν ο ΔΜΣ της μητέρας ήταν αυξημένος και στον πλακούντα των βρεφών που ήταν μεγάλα για την ηλικία κύησης τους (large for gestational age). Το παραπάνω εύρημα, υποδηλώνει ότι η μειωμένη απόπτωση των κυττάρων του πλακούντα, από τα βρέφη τα οποία ήταν μεγάλα για την ηλικία της κύησης τους, επιδρά άμεσα στην ανάπτυξη του εμβρύου (Higgins L, et.al. 2013; Stirrat L., et.al. 2014).

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, να αναφερθεί πως η παχυσαρκία επηρεάζει επιγενετικά την ομαλή λειτουργία του πλακούντα. Καταρχάς, η επιγενετική ορίζεται ως την επιστήμη που μελετά την αλλαγή της γονιδιακής λειτουργίας που είναι κληρονομήσιμη αλλά χωρίς να μεταβάλλεται η αλληλουχία του DNA (Elnitski L, 2021). Διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν επιγενετικά τη ρύθμιση των γονιδίων όπως η ηλικία, ο τρόπος ζωής, η φλεγμονή, το φύλο, ο γονότυπος, το στρες, η διατροφή, ο μεταβολισμός, τα φάρμακα και οι λοιμώξεις (Alegría-Torres JA, et.al. 2011). Οι επιγενετικοί μηχανισμοί φαίνεται να έχουν ένα σημαντικό ρόλο στον

αναπτυξιακό προγραμματισμό της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2 στους απογόνους από το ενδομήτριο περιβάλλον και ενδεχομένως να συμβάλλουν στη ρύθμιση της λειτουργίας του πλακούντα (Smith CJ, et.al. 2015; Myatt L., et.al. 2016). Οι κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι οι εξής: η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση των ιστονών και τα μη κωδικοποιούντα RNAs.

Η γονιδιακή έκφραση μπορεί να τροποποιηθεί μέσω μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων της χρωματίνης από μεθυλίωση ή ακετυλίωση των ιστονών, που καθορίζει την πρόσβαση των μεταγραφικών παραγόντων οδηγώντας είτε σε καταστολή της μεταγραφής ή στη μεταγραφή της χρωματίνης (Weinmann AS, et.al. 2001; Kimura AP, et.al. 2004; Turner BM, 2002; Myatt L., et.al. 2016). Οι τροποποιήσεις των ιστονών που προκαλούν καταστολή φαίνεται ότι παρέχουν βραχυχρόνια και ευέλικτη σίγαση των γονιδίων, ενώ η μεθυλίωση του DNA ως μηχανισμός θεωρείται πιο σταθερός και παρέχει μακροχρόνια σίγαση γονιδίων (Boyer LA, et.al. 2006; Myatt L., et.al. 2016).

Η υπερμεθυλίωση του DNA στους υποκινητές συσχετίζεται με καταστολή της μεταγραφής των γονιδίων, ενώ η υπομεθυλίωση του DNA οδηγεί σε μεταγραφή των γονιδίων (Feinberg AP, et.al. 2004; Myatt L., et.al. 2016). Η συνολική μεθυλίωση του DNA στον πλακούντα αυξάνει προοδευτικά την ηλικία κύησης (Chavan-Gautam P, et.al. 2011). Επίσης, οι παραλλαγές στο προφίλ της μεθυλίωσης του DNA στον πλακούντα φαίνεται να σχετίζονται με την έκβαση της κύησης (Koukoura O, et.al. 2012; Myatt L., et.al. 2016). Στη μελέτη του Haycock και των συνεργατών του φάνηκε ότι η διατροφική κατάσταση της μητέρας ίσως τροποποιεί την επιγενετική κατάσταση του γονιδιώματος του εμβρύου και την αποτύπωση της γονιδιακής έκφρασης (Haycock PC, et.al. 2009; Myatt L., et.al. 2016). Η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την απομεθυλίωση της κυτοσίνης σε συγκεκριμένες θέσεις σε όλο το γονιδίωμα τροποποιώντας τη γονιδιακή έκφραση (Pirola L, et.al. 2011; Myatt L., et.al. 2016).

Επομένως, η ρύθμιση των επιγενετικών αλλαγών είναι πολύ σημαντική ιδιαίτερα στην πρώιμη φάση της κύησης όπου η καθολική απομεθυλίωση του DNA στο ζυγωτό φαίνεται πως ίσως επηρεάζεται από το μεταβολικό περιβάλλον της μητέρας. Τα ένζυμα που λαμβάνουν μέρος στην τροποποίηση της χρωματίνης συμπεριλαμβάνοντας τις μεθυλοτρασνφεράσες του DNA (DNMTs) μπορούν να αποκριθούν στις τροποποιήσεις του διατροφικού περιβάλλοντος μέσω της επίδρασής τους με τους ενδιάμεσους μεταβολίτες (Gut P, et.al. 2013; Myatt L., et.al. 2016). Διαφορές στη μεθυλίωση του DNA έχουν αναφερθεί σε άτομα που εκτέθηκαν σε πείνα κατά τη διάρκεια μιας χειμερινής περιόδου πείνας στην Ολλανδία (Heijmans BT, et.al. 2009; Tobi EW, et.al. 2009). Στη μετέπειτα ζωή αυτών των ατόμων, φαίνεται ότι το επιγονιδίωμα είναι ικανό να αποκριθεί στις

αλλαγές των θρεπτικών συστατικών συμπεριλαμβάνοντας τις ελλείψεις στους δωρητές μεθυλίων (methyl donors), τη συμπληρωματική λήψη του φυλλικού οξέος, του λίπους και τον θερμιδικό περιορισμό (Waterland RA, et.al. 2006; Keyes MK, et.al. 2007; Hoile SP, et.al. 2013; Hass BS, et.al. 1993). Οι δραματικές αλλαγές στη μεθυλίωση παρατηρούνται στην αρχή της κύησης και η υπομεθυλίωση του πλακούντα υποδηλώνει την ευαισθησία στις διαιτητικές επιδράσεις. Όπως φάνηκε και στη μελέτη του Chen (2013) και των συνεργατών του, ο ενδομήτριος θερμιδικός περιορισμός σε ποντίκια, επηρέασε τους αρσενικούς απογόνους σχετικά με την ανοχή στη γλυκόζη, την αυξημένη λιπώδη μάζα και την υπερχοληστερολαιμία, όπου είχε πραγματοποιηθεί μία σημαντική μείωση της μεθυλίωσης σε όλο το γονιδίωμα του πλακούντα (Chen PY, et.al. 2013; Myatt L., et.al. 2016). Τα επίπεδα απομεθυλίωσης ήταν υψηλότερα στον πλακούντα των αρσενικών ποντικών σε σχέση με τον πλακούντα των θηλυκών ποντικών και η γονιδιακή αποτύπωση φαίνεται ότι είναι περισσότερο ευαίσθητη στις αλλαγές της μεθυλίωσης (Myatt L., et.al. 2016).

2.6. Η επίδραση του συμπλέγματος των βιταμινών B στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και την Παχυσαρκία

Στην προηγούμενη ενότητα, παρουσιάστηκαν αναλυτικά οι επιδράσεις της παχυσαρκίας στον πλακούντα και αναφέρθηκε επιγραμματικά πώς η παχυσαρκία επηρεάζει επιγενετικά την ομαλή λειτουργία του πλακούντα. Κατά τη διάρκεια της κύησης, που το έμβρυο αναπτύσσεται στη μήτρα, η μεθυλίωση του DNA αποτελεί έναν καθοριστικό παράγοντα για τη λειτουργία των νευρώνων που ρυθμίζει τη φυσιολογία, το μεταβολισμό και τη συμπεριφορά. Η υπερβολική κατανάλωση βιταμινών του συμπλέγματος B κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί δυνητικά να συμβάλλει στην παχυσαρκία μέσω της επίδρασης αναπτυξιακά στη ρύθμιση της ομοιοστατικής και ηδονιστικής πρόσληψης τροφής και ίσως επιδρά στην εναπόθεση λίπους στους απογόνους. Επίσης, ορισμένοι νευροδιαβιβαστές όπως η ντοπαμίνη εμπλέκεται στην ηδονιστική και ομοιοστατική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής (Berridge KC, et.al. 2003; Meguid MM, et.al. 2000; Pannia E., et.al. 2016), και αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών και μπορούν να επηρεάσουν τη συμπεριφορά σίτισης και ομοιόστασης του σωματικού βάρους. Για παράδειγμα, η άμεση συμμετοχή στις αντιδράσεις μεθυλίωσης, το 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικό (5-MTHF) ρυθμίζει τη βιοσύνθεση σημαντικών συμπαραγόντων της τετραϋδροβιοπτερίνης, η οποία απαιτείται από το ρυθμιστικό ένζυμο υδροξυλάση της τυροσίνης που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης και η υδροξυλάση της τρυπτοφάνης είναι απαραίτητη για τη σύνθεση της σεροτονίνης (Stahl SM. 2008; Pannia E., et.al. 2016). Η υψηλή πρόσληψη 5-MTHF, δηλαδή της πρόδρομης ουσίας του φυλλικού οξέος, ενισχύει

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΓΟΝΩΝ

ΘΕΩΝΗ ΚΑΠΕΡΩΝΗ

τη σύνθεση της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης μέσω της τετραϋδροβιοπτερίνης και μπορεί να επηρεάσει την όρεξη και την ομοιόσταση του σωματικού βάρους. Η μακροχρόνια υπερπαραγωγή της τετραϋδροβιοπτερίνης έχει φανεί ότι εξασθενεί τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών μέσω της άμεσης ή/και έμμεσης δημιουργίας του οξειδωτικού στρες (Choi HJ, et.al. 2000; Pannia E., et.al. 2016) και θα μπορούσε δυνητικά να συμβάλλει στην υπολειτουργία του συστήματος των νευροδιαβιβαστών που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η βιταμίνη B6 είναι ανεξάρτητος συμπαράγοντας για την αποκαρβοξυλάση των αρωματικών L-αμινοξέων, ένα ένζυμο που καταλύει τις αντιδράσεις σεροτονίνης και ντοπαμίνης (Siow YL, et.al. 1985; Hellmann H, et.al. 2010; Pannia E., et.al. 2016). Επομένως, η υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης B6 ενισχύει την παραγωγή ντοπαμίνης και μπορεί να επιδρά στη ρύθμιση της σίτισης για την επιθυμία νόστιμων τροφίμων. Επίσης, η S-αδενοσυλομεθειονίνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη ρύθμιση της μεθυλίωσης και την αποδόμηση και κατά συνέπεια υπάρχει επίδραση στις συγκεντρώσεις της σεροτονίνης, ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης (Bottiglieri T, et.al. 1994; Pannia E., et.al. 2016). Η υπερβολική κατανάλωση βιταμινών που συμμετέχουν στη μεθυλίωση και έχουν ρυθμιστική επίδραση στην παραγωγή S-αδενοσυλομεθειονίνης (είτε ενισχύοντας ή μειώνοντας την παραγωγή S-αδενοσυλομεθειονίνης) μπορεί να επιδράσει αρνητικά ενισχύοντας την υπερφαγία και την ενεργειακή ανισορροπία (Pannia E., et.al. 2016).

Η παχυσαρκία μπορεί να αυξηθεί από την τροποποίηση του ρυθμιστικού συστήματος ως απόκριση από την υψηλή πρόσληψη βιταμινών που συμμετέχουν στη μεθυλίωση, που ευνοεί την εναπόθεση λίπους και πρόσληψης βάρους. Η βιταμίνη B6 επιδρά άμεσα στους ενεργοποιημένους υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων (Peroxisome Proliferator-Activator Receptor γ , PPAR- γ), που είναι κύριος ρυθμιστής του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων (Huq MD, et.al. 2007; Pannia E., et.al. 2016). Επίσης, έχει φανεί ότι η χορήγηση της ενεργούς μορφής της βιταμίνης B6 (5'-φωσφορική πυριδοξάλη) ρυθμίζει ανεξάρτητα τη δράση του PPAR- γ , παρόμοια με το αντιδιαβητικό φάρμακο θειαζολιδινεδιόνη, προάγοντας με αυτόν τον τρόπο τη λιπογένεση (Yanaka N, et.al. 2011; Pannia E., et.al. 2016). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν μία θετική συσχέτιση μεταξύ των μικροθρεπτικών συστατικών, του υψηλού σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας στον ανθρώπινο πληθυσμό (Pannia E., et.al. 2016).

Υπάρχουν λίγες μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης βιταμινών που εμπλέκονται στη μεθυλίωση και στην πρόσληψη βάρους στους απογόνους. Ακόμη λιγότερες

μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της υψηλής πρόσληψης των βιταμινών, την περίοδο μετά τη γέννα και το φαινότυπο της μητέρας.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, έχει φανεί ότι η πρόσληψη βάρους κατά την κύηση είναι μεγαλύτερη όταν λαμβάνονται συμπληρώματα βιταμινών που είναι ωφέλιμα για την υγεία, καθώς μειώνουν τον κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης και νεογνικού θανάτου. Επίσης, συμβάλλουν στην κάλυψη των διατροφικών ελλείψεων της μητέρας και βοηθούν στην αποκατάσταση μιας υγιούς αύξησης του σωματικού βάρους. Ωστόσο, στις γυναίκες της βόρειας Αμερικής, όπου η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης είναι υψηλότερη και η συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια είναι σε περίσσεια αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για παχυσαρκία (Gunderson EP. 2009; Pannia E., et.al. 2016), η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης που προκαλείται από τις βιταμίνες ίσως αποτελεί δυνητικά έναν ανησυχητικό παράγοντα μακροχρόνια για την υγεία της μητέρας ή του παιδιού. Παρακάτω, θα γίνει αναφορά σε 5 τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου, που έχουν πραγματοποιηθεί σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρώματα διατροφής είτε στις συνιστώμενες ημερήσιες ποσότητες ή σε υψηλότερες ποσότητες κατά τη διάρκεια της κύησης και δύο προοπτικές μελέτες, που παρακολουθούσαν τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που ζούσαν είτε σε αναπτυσσόμενες ή σε ανεπτυγμένες χώρες και λάμβαναν συμπληρώματα βιταμινών κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σε μελέτη που έλαβε χώρα στη Χιλή, με χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, οι ελλιποβαρείς εγκυμονούσες, οι οποίες λάμβαναν ένα προϊόν γάλακτος εμπλουτισμένο με θειαμίνη, νιασίνη, βιταμίνη Β6, φυλλικό οξύ και βιταμίνες Α, C και Ε είχαν μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά χωρίς καμία αλλαγή στο σωματικό βάρος μετά τη γέννα σε σύγκριση με εκείνες που δεν λάμβαναν εμπλουτισμένο προϊόν γάλακτος (Mardones-Santander F, et.al. 1988). Παρομοίως, το μέσο βάρος γέννησης των απογόνων, από τις μητέρες που σιτίζονταν με το εμπλουτισμένο γάλα, ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με τους απογόνους από τις μητέρες που σιτίζονταν με το μη εμπλουτισμένο γάλα. Τα βρέφη που σιτίζονταν με βρεφικό γάλα (φόρμουλα) είχαν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας (Owen CG, et.al. 2005; Davis JN, et.al. 2014) αλλά δεν υπήρχε αρνητική επίδραση στην ενεργειακή δαπάνη (Lubetzky R, et.al. 2003; Butte NF, et.al. 1990). Τα παραπάνω αποτελέσματα, υποδεικνύουν ότι οι επιπρόσθετες ποσότητες βιταμινών, σε σχέση με τη μειωμένη ενεργειακή δαπάνη, ίσως έχει ένα πρωταρχικό ρόλο η επίδραση των εμπλουτισμένων προϊόντων γάλακτος στην πρόσληψη βάρους και στις αλλαγές του σωματικού λίπους. Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με ομάδα placebo, που διεξήχθη στην Τανζανία σε γυναίκες που δεν είχαν HIV και λάμβαναν συμπληρώματα που είχαν 6 φορές μεγαλύτερη

συγκέντρωση σε σχέση με τη ΣΗΔ στις εξής βιταμίνες: φυλλικό οξύ, θειαμίνη, νιασίνη, βιταμίνη B6, C, E είχε ως αποτέλεσμα η ομάδα που λάμβανε τα συμπληρώματα να έχει αυξημένη μέση πρόσληψη βάρους κατά την κύηση και υψηλότερο βάρος γέννησης οι απόγονοι (Changamire FT, et.al. 2015).

Σε άλλη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο Ιράν σύγκρινε ένα πολυβιταμινούχο σκεύασμα με επαρκείς ποσότητες με ένα συνδυασμό σκευάσματος πολυβιταμινούχου και μετάλλων σε γυναίκες ηλικίας 18 έως 35 ετών. Στη μελέτη αυτή, φάνηκε ότι το πολυβιταμινούχο σκεύασμα με επαρκείς ποσότητες αύξησε τόσο την πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης στις 28 εβδομάδες και το βάρος της μητέρας στον τοκετό περισσότερο σε σχέση με το σκεύασμα με βιταμίνες και μέταλλα (Asemi Z, et.al. 2014). Ενώ τα νεογνά, είχαν μεγαλύτερο μέσο βάρος γέννησης, αυτών που οι μητέρες λάμβαναν το σκεύασμα βιταμινών και μετάλλων. Το παραπάνω εύρημα, υποδηλώνει ότι η ενδομήτρια επίδραση της διατροφής της μητέρας ίσως διαφοροποιείται από την επίδραση της μητέρας και των απογόνων. Ακόμη, μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που διεξήχθη στο Νεπάλ βρέθηκε ότι η λήψη συμπληρώματος βιταμινών και μετάλλων, που περιείχε τις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις 15 συνολικά βιταμινών και μετάλλων οδήγησε τα παιδιά να έχουν υψηλότερο σωματικό βάρος και μέγεθος στην ηλικία των 2,5 ετών (Vaidya A, et.al. 2008). Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψιν, ότι οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις από τις μητέρες αυτών των παιδιών δεν ήταν διαθέσιμες.

Επίσης, η ανισορροπία μεταξύ των βιταμινών μπορεί να έχει αρνητικές επιδράσεις στην υγεία μακροχρόνια. Στη μελέτη, Pune Maternal Nutrition Study, που έλαβε χώρα στην Ινδία, φάνηκε ότι τα παιδιά ηλικίας 6 ετών που γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν υψηλές συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος και χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης B12 στις 28 εβδομάδες κύησης είχαν υψηλότερο λιπώδη ιστό και ινσουλινοαντίσταση (Yajnik CS, et.al. 2008). Σε αντίθεση, με τα παραπάνω ευρήματα σε μία υποανάλυση από μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή στο Νεπάλ έδειξε ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε θετικά με κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά και η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από το φυλλικό οξύ ή άλλες συγκεντρώσεις μικροθρεπτικών συστατικών (Stewart CP, et.al. 2011).

Μία προοπτική μελέτη, που συμμετείχαν σε δυάδες μητέρα-κόρη από τη μελέτη Nurses' Health Study II βρέθηκε ότι η κατανάλωση συμπληρώματος βιταμινών πριν τη γέννηση, δεν είχε επίδραση στο σωματικό βάρος ή στην περίμετρο μέσης στις κόρες κατά τη διάρκεια της ζωής τους (Dougan MM, et.al. 2015). Επειδή, αυτές οι πληροφορίες για την ποσότητα, την ποιότητα και το χρονικό διάστημα που έχουν χρησιμοποιηθεί τα συγκεκριμένα συμπληρώματα κατά τη διάρκεια

της κύησης δεν έχουν αξιολογηθεί, τα αποτελέσματα αυτά ίσως υποεκτιμούν την επίδραση της υψηλής πρόσληψης των βιταμινών κατά τη διάρκεια της κύησης σε μακροχρόνιο επίπεδο (Pannia E., et.al. 2016). Επιπρόσθετα, δεν συλλέχθηκαν δεδομένα για το μετέπειτα φαινότυπο της μητέρας, με αποτέλεσμα να παραμένει ασαφής η επίδραση των βιταμινών στο βάρος της μητέρας (Pannia E., et.al. 2016).

Ωστόσο, σε μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2020 και διερεύνησε την πιθανή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος της μητέρας και του βάρους γέννησης των απογόνων, βρέθηκε ότι τα επίπεδα του φυλλικού οξέος στο πλάσμα αίματος της μητέρας είχαν θετική συσχέτιση με το βάρος γέννησης των απογόνων, που αντιστοιχεί σε αύξηση του βάρους γέννησης κατά 71gr. ανά 1 μονάδα τυπικής απόκλισης υψηλότερου φυλλικού οξέος. Ενώ, βρέθηκε μικρή αντίστροφη συσχέτιση για τα επίπεδα του φυλλικού οξέος στο έμβρυο για το βάρος γέννησης τους (-0,051 (-0,100-0,003)). Επίσης, δεν βρέθηκαν δεδομένα για αιτιολογική συσχέτιση με τα επίπεδα βιταμίνης B12 και το βάρος γέννησης των απογόνων (Moen GH, et.al. 2020).

Κεφάλαιο 3^ο: Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στους απογόνους και η επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στην υγεία τους

3.1. Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στους απογόνους στην ενδομήτρια ζωή

3.1.1. Συγγενείς ανωμαλίες

Στη μελέτη του Waller και των συνεργατών του, όπου ήταν μελέτη ασθενών-μαρτύρων βρέθηκε ότι για τις παχύσαρκες μητέρες ο κίνδυνος ήταν αυξημένος κατά 1.3-2.1 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους για εμφάνιση δισχιδής ράχης (spina bifida), καρδιακών ανωμαλιών, υποσπαδίαση, διαφραγματική κήλη ή ομφαλοκήλη (Waller DK, et.al. 2007). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στη μελέτη του Blomberg και των συνεργατών του (Blomberg MI, et.al. 2010; Chandrasekaran S., et.al. 2017). Ωστόσο, έχει βρεθεί σε μελέτες παρατήρησης ότι οι παχύσαρκες εγκυμονούσες έχουν μειωμένο κίνδυνο να εμφανίσει το νεογνό γαστρόσχιση (είναι η κατάσταση που το στομάχι και το έντερο βρίσκονται εκτός του κοιλιακού τοιχώματος του νεογνού) (Waller DK, et.al. 2007; Waller DK, et.al. 2003; Chandrasekaran S., et.al. 2017).

Σύμφωνα και με τις παραπάνω μελέτες, φαίνεται ότι η μητρική παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών (Stirrat L., et.al. 2014). Ορισμένοι δυνητικοί μηχανισμοί που ενδεχομένως να εμπλέκονται είναι η έλλειψη φυλλικού οξέος, η χρόνια υποξία και οι διάφορες

μεταβολικές αλλαγές όπως η μητρική υπεργλυκαιμία, η αυξημένη ινσουλινοαντίσταση και τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ουρικού οξέος. Ένας άλλος πιθανός παράγοντας που σχετίζεται με την αύξηση των συγγενών ανωμαλιών μπορεί να είναι η δυσκολία ανίχνευσης προγεννητικών ανωμαλιών. Επειδή, στις παχύσαρκες γυναίκες το υπερηχογράφημα μπορεί να μην αποδίδει οπτικά την πραγματική εικόνα της ανατομίας του εμβρύου (Hendler I, et.al. 2005). Επίσης, η παχυσαρκία καθορίζει μία κατάσταση χρόνιου οξειδωτικού στρες και αυξημένης φλεγμονής, δύο πολύ βασικοί παράγοντες που μπορεί να τροποποιήσουν τη γονιδιακή έκφραση και να προάγουν τη μη φυσιολογική κυτταρική απόπτωση (Loeken MR, et.al. 2004; Chandrasekaran S., et.al. 2017).

Για να κατανοήσουμε καλύτερα τη σχέση μεταξύ της μητρικής παχυσαρκίας και των συγγενών ανωμαλιών απαιτούνται περισσότερες μακροχρόνιες μελέτες παρατήρησης ή μελέτες διδύμων. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό η πολιτεία να μεριμνήσει και να ενθαρρύνει τόσο τις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία όσο και τις εγκυμονούσες να έχουν έναν υγιεινό τρόπο ζωής με ένα ισορροπημένο πλάνο διατροφής και να ασκούνται σε καθημερινή βάση.

3.1.2. Εμβρυϊκή μακροσωμία

Η παχυσαρκία πριν τη σύλληψη αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο το έμβρυο να έχει μακροσωμία ή το βάρος γέννησης του νεογνού να είναι πάνω από το 90% του βάρους για την ηλικία κύησης του. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο κατά 2-3 φορές να εμφανίσει το έμβρυο μακροσωμία σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογικό βάρος κύησης και επιδρά περίπου στο 20% των γεννήσεων. Επίσης, φαίνεται ότι όσο αυξάνει ο βαθμός της παχυσαρκίας αυξάνει αναλογικά και ο κίνδυνος για εμβρυϊκή μακροσωμία ή μεγάλο νεογνό για την ηλικία κύησης του (ACOG, 2015; Athukorala C, et.al. 2010; Schummers L, et.al. 2015).

Τα τελευταία χρόνια, έχει τεκμηριωθεί επιστημονικά ότι η μητρική παχυσαρκία συσχετίζεται με διαβήτη κύησης και ο διαβήτης κύησης συσχετίζεται θετικά με την εμβρυϊκή υπερανάπτυξη. Ωστόσο, ο κίνδυνος για μακροσωμία εξακολουθεί να υπάρχει ακόμη και σε μη διαβητικές παχύσαρκες εγκυμονούσες. Όπως έχουμε αναφέρει και παραπάνω, τα έμβρυα των παχύσαρκων γυναικών εκτίθενται σε υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλότερα επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) χοληστερόλης, παράγοντες δηλαδή που συσχετίζονται με το αυξημένο βάρος γέννησης όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες παρατήρησης. Στη μελέτη του Tytrell και των συνεργατών του συμμετείχαν μητέρες μαζί με τα νεογέννητα βρέφη τους και εξέτασαν τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs). Συνολικά

συμμετείχαν 30.487 γυναίκες και νεογνά σε Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Αυστραλία με σκοπό να καθοριστεί ο γονότυπος και να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ της μητέρας και του βάρους γέννησης του νεογνού. Επιλέχθηκαν πολυμορφισμοί, οι οποίοι έχουν ισχυρή συσχέτιση με το ΔΜΣ και τα χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας (π.χ. υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερλιπιδαιμία). Ακόμη και οι γυναίκες που δεν είχαν εκδηλώσει κλινικά διαβήτη κύησης βρέθηκαν γενετικά δεδομένα από τον υπολογισμό ενός σταθμισμένου γενετικού σκορ ότι ανά 1 μονάδα τυπικής απόκλισης (0,04mmol/L) υψηλότερης γλυκόζης αίματος συσχετίστηκε με 114 γραμμάρια υψηλότερο βάρος γέννησης, επομένως υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της υπεργλυκαιμίας της μητέρας και του βάρους γέννησης. Όμως, δεν βρέθηκε σημαντική αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των τριγλυκεριδίων ή της HDL χοληστερόλης και του αυξημένου βάρους γέννησης. Επομένως, στην παραπάνω μελέτη φαίνεται ότι ακόμη και στις παχύσαρκες γυναίκες που δεν έχει εκδηλωθεί διαβήτης κύησης υπάρχουν αλλαγές που επηρεάζουν τον κίνδυνο υπερανάπτυξης του εμβρύου (Tyrrell J, et.al. 2016; Chandrasekaran S., et.al. 2017).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, τα βρέφη που έχουν πιο αυξημένη ανάπτυξη σε σχέση με την ηλικία της κύησης τους έχουν προδιάθεση για διάφορες μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές λόγω των δυναμικών δυσκολιών κατά τη διάρκεια του τοκετού όπως η δυστοκία των ώμων και τον τραυματισμό του βραχιόνιου πλέγματος (Baskett TF, et.al. 1995; Walsh JM, et.al. 2011; Stirrat L., et.al. 2014). Κατά τη νεογνική περίοδο, τα βρέφη με μακροσωμία έχουν αυξημένη προδιάθεση για ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές όπως υπογλυκαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπερχολερυθριναιμία (Nold JL, et.al. 2004; Stirrat L., et.al. 2014). Ενώ, μακροπρόθεσμα τα βρέφη αυτά έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν παχυσαρκία στην παιδική ηλικία, στην εφηβεία ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή τους και έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές και μεταβολικές επιπλοκές στη μετέπειτα ζωή τους (Boney CM, et.al. 2005; Hermann GM, et.al. 2010; Ormoy A. 2011; Stirrat L., et.al. 2014).

3.1.3. Ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη

Παράδοξο, αποτελεί το γεγονός ότι η μητρική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί και με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, υπάρχουν αναφορές σχετικά με τους απογόνους των παχύσαρκων γυναικών φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης, που δεν σχετίζεται με την προεκλαμψία (Rajasingam D, et.al. 2009; Stirrat L., et.al. 2014). Σύμφωνα, με την προοπτική μελέτη Danish National Birth Cohort βρέθηκε μειωμένος ο μέσος όρος του βάρους γέννησης των θανόντων βρεφών σε σύγκριση με τα βρέφη εν ζωή στις παχύσαρκες γυναίκες. Αυτό υποδηλώνει ότι η περιορισμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη ενδεχομένως να προκαλεί

επιπλοκές στην κύηση σε ορισμένες παχύσαρκες γυναίκες (Nohr EA, et.al. 2005; Stirrat L., et.al. 2014).

Επομένως, η μητρική παχυσαρκία πριν τη σύλληψη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και ελλιποβαρή βρέφη (Small for gestational age-SGA), δηλαδή το βάρος της γέννησης τους να είναι κάτω από το 10% του βάρους για την ηλικία κύησης. Οι παχύσαρκες γυναίκες με βαθμό παχυσαρκίας 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} επιπέδου έχουν διπλάσιο και τριπλάσιο κίνδυνο αντίστοιχα να γεννήσουν ελλιποβαρές νεογνό (Stang J, et.al. 2016; Li N, et.al. 2013; Shin D, et.al. 2015). Θεωρείται ότι, Παράδοξο, αποτελεί το γεγονός ότι η μητρική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί και με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη. Ωστόσο, η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως στις συνθήκες της παχυσαρκίας (Higgins L, et.al. 2011; Chandrasekaran S, et.al. 2017). Επίσης, ο αυξημένος κίνδυνος για τη γέννηση ελλιποβαρούς νεογνού σχετίζεται άμεσα και με τον πρόωρο τοκετό που εμπλέκονται ιατρικές καταστάσεις όπως η υπέρταση της μητέρας και η καρδιακή νόσος (Chandrasekaran S, et.al. 2017).

3.1.4. Ενδομήτριος Θάνατος

Σύμφωνα, με τα δεδομένα μετα-ανάλυσης απο εννέα μελέτες βρέθηκε ότι οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο γέννησης θνησιγενούς εμβρύου σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογικό βάρος. Ο κίνδυνος για ενδομήτριο θάνατο αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση του ΔΜΣ της μητέρας (Chu SY, et.al. 2007; Stirrat L., et.al. 2014). Πολλές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συσχέτιση της μητρικής παχυσαρκίας με τον ενδομήτριο θάνατο είναι ανεξάρτητη από τους δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της εθνικότητας, της ηλικίας της μητέρας, του καπνίσματος και του ιστορικού προϋπάρχοντος διαβήτη ή υπερτασικών διαταραχών (Stirrat L., et.al. 2014). Μία πιθανή εξήγηση είναι η εμβρυϊκή υποξία που σχετίζεται με την άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου της μητέρας και την αθηροσκλήρωση του πλακούντα που προκύπτει δευτερογενώς από μεταβολικές διαταραχές της μητέρας (Chu SY, et.al. 2007; Stirrat L., et.al. 2014).

Μία άλλη πιθανή εξήγηση, είναι η μη φυσιολογική διείσδυση της τροφοβλάστης, με μη φυσιολογική αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μονότοκες κύσεις και συμπεριλήφθησαν 1.534 εγκυμονούσες ανέλυσαν τον πλακούντα και βρέθηκε ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με ΔΜΣ πάνω από 30kg/m² είχαν κατά 1,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μη φυσιολογικής αναδιαμόρφωσης των σπειροειδών αρτηριών και ο ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος ήταν σημαντικά αυξημένος (18% έναντι 2.2%; OR 8.2, 95% CI 3.8–18.0)

(Avagliano L, et.al. 2011; Stirrat L., et.al. 2014). Η μη φυσιολογική ανάπτυξη του πλακούντα μπορεί να οδηγήσει σε ενδομήτριο θάνατο ή να οδηγήσει σε άλλες επιπλοκές της κύησης που οδηγούν σε ενδομήτριο θάνατο όπως είναι η περιορισμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη ή η αποκόλληση του πλακούντα (Avagliano L, et.al. 2011; Stirrat L., et.al. 2014).

Επιπρόσθετα, η συσχέτιση της μητρικής παχυσαρκίας και του ενδομήτριου θανάτου μπορεί εν μέρει να σχετίζεται με διαφορετικά πρότυπα διαθεσιμότητας και ποιότητας της προγεννητικής παρακολούθησης της υγείας για τις παχύσαρκες και υπέρβαρες γυναίκες έναντι των μη υπέρβαρων γυναικών. Η αξιολόγηση της βέλτιστης ανάπτυξης του εμβρύου όπως η μέτρηση του ύψους και η ανίχνευση των εμβρυϊκών κινήσεων ίσως να είναι λιγότερο αξιόπιστη στις παχύσαρκες γυναίκες. Ίσως, η ενίσχυση της προγεννητικής παρακολούθησης ενδεχομένως να μειώνει σημαντικά αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα στις παχύσαρκες εγκυμονούσες. Ωστόσο, η μητρική παχυσαρκία παραμένει να είναι ένας τροποποιήσιμος δυνητικός παράγοντας κινδύνου για τη δυσμενή έκβαση της κύησης (Stirrat L., et.al. 2014). Με την ενίσχυση της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και εκπαιδεύοντας τις εγκυμονούσες γυναίκες να υιοθετήσουν έναν υγιεινό τρόπο ζωής με ισορροπημένη διατροφή και ήπια άσκηση πολλές από τις δυσμενείς επιπτώσεις της παχυσαρκίας θα εξαλείφονταν.

3.2. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της παχυσαρκίας στους απογόνους

3.2.1. Διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης

Η μητρική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με ινσουλινοαντίσταση στους απογόνους, η οποία αποτελεί μία πρόδρομη κατάσταση για διαβήτη τύπου 2, έως και την ηλικία των 20 ετών. Με βάση τα δεδομένα πολυκεντρικής μελέτης (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study), βρέθηκε ότι ο αυξημένος ΔΜΣ της μητέρας συσχετίζεται με την εμβρυϊκή υπερινσουλιναίμία ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης της μητέρας (Group HSCR, 2008; Stirrat L., et.al. 2014). Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι αυτή η διαταραχή μπορεί να εμφανιστεί στους απογόνους στην ηλικία των 11 και 20 ετών (Boney CM, et.al. 2005; Mingrone G, et.al. 2008).

Η γλυκόζη αποτελεί το κυρίαρχο ενεργειακό υπόστρωμα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Η συνήθης ινσουλινοαντίσταση στην εγκυμοσύνη βελτιστοποιεί την παροχή γλυκόζης και τη χρήση της από το έμβρυο και τον πλακούντα (Herrera E., 2000; Metzger BE, et.al. 2010; Chandrasekaran S., et.al. 2017). Στη μελέτη της Catalano (2009) και των συνεργατών της βρέθηκε ότι τα έμβρυα των παχύσαρκων γυναικών ίσως αναπτύσσουν ινσουλινοαντίσταση στη μήτρα ύστερα από την αξιολόγηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης και ινσουλίνης στον ομφάλιο λώρο

(Catalano PM, et.al. 2009; Chandrasekaran S., et.al. 2017). Είναι πιθανό, η ενδομήτρια έκθεση στην ινσουλινοαντίσταση να προδιαθέτει στους απογόνους παχυσαρκία και αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 κατά τη διάρκεια της εφηβείας και της ενήλικης ζωής (Chandrasekaran S., et.al. 2017).

Λαμβάνοντας υπόψιν, όλα τα παραπάνω δεδομένα από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί παρατηρούμε ότι η μητρική παχυσαρκία συσχετίζεται άμεσα με την ινσουλινοαντίσταση και την προδιάθεση για διαβήτη τύπου 2 στους απογόνους.

3.2.2. Καρδιαγγειακή υγεία

Πλήθος επιδημιολογικών μελετών έχουν αποδείξει ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας πριν την κύηση και την ανάπτυξη της παιδικής παχυσαρκίας, της υψηλότερης λιπώδους μάζας και περιμέτρου μέσης στην παιδική ηλικία, αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια της εφηβείας και μπορεί να προκληθούν μακροχρόνιες καρδιαγγειακές παθήσεις στους απογόνους (Gaillard R. 2015). Επίσης, από μελέτες παρατήρησης έχει φανεί ότι οι απόγονοι των παχύσαρκων γυναικών τείνουν να έχουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπερλιπιδαιμία, ινσουλινοαντίσταση και αυξημένους δείκτες φλεγμονής κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (Catalano PM, et.al. 2009; Gaillard R, et.al. 2014; Yu Z, et.al. 2013). Ωστόσο, η τροποποίηση της μητρικής διαίτας και η έκθεση στο μητρικό γάλα μπορεί να τροποποιήσει αυτό τον κίνδυνο στην παιδική και ενήλικη ζωή (Wen LM, et.al. 2017; Yang Z, et.al. 2013; Chandrasekaran S., et.al. 2017).

Επίσης, σε μελέτη παρατήρησης έχει φανεί ότι οι απόγονοι των παχύσαρκων γυναικών στην ενήλικη ζωή τους είχαν υψηλότερο ΔΜΣ, περίμετρο μέσης, αρτηριακή πίεση, αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων και χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης (Gaillard R. 2015; Chandrasekaran S., et.al. 2017). Ωστόσο, λόγω του σχεδιασμού της μελέτης παρατήρησης υπάρχουν περιορισμοί και συγχυτικοί παράγοντες όπως είναι η γενετική ποικιλομορφία, κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά και ο τρόπος ζωής (Chandrasekaran S., et.al. 2017). Για να ελεγχθούν οι συγχυτικοί παράγοντες, ο Kral (2006) και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μία μελέτη σύγκρισης αδελφών από μητέρες με μεγάλη απώλεια βάρους που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση. Μέσα από αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για παχυσαρκία και δυσλειτουργίας καρδιομεταβολικών παραγόντων ήταν υψηλότερος στα αδέλφια που γεννήθηκαν από τις ίδιες μητέρες πριν τη βαριατρική επέμβαση, υποστηρίζοντας έτσι την υπόθεση

ότι η απώλεια βάρους της μητέρας επιδρά άμεσα στην εμβρυϊκή και νεογνική υγεία (Kral JG, et.al. 2006; Chandrasekaran S., et.al. 2017).

Επιπρόσθετα, η μητρική παχυσαρκία θεωρείται ότι μεταβάλλει ενδομήτρια τη μορφολογία των λιποκυττάρων στους απογόνους και αυξάνει την έκτοπη εναπόθεση λιπιδίων στο ήπαρ και το πάγκρεας (Alfaradhi MZ, et.al. 2014; Martin-Gronert MS, et.al. 2010; Chandrasekaran S., et.al. 2017). Αυτή η μη φυσιολογική εναπόθεση λίπους επηρεάζει άμεσα τους απογόνους προκαλώντας χρόνια φλεγμονή, αυξημένο οξειδωτικό στρες, τροποποίηση της έκφρασης ηπατικών πρωτεϊνών και του λιπιδαιμικού προφίλ και αυξάνει τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα όλη αυτή η παθοφυσιολογία να αυξάνει τον κίνδυνο καρδιομεταβολικής ασθένειας.

Ευρήματα από αναδρομική μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε στο Ελσίνκι εμπλέκουν τη μητρική παχυσαρκία στην εγκυμοσύνη ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα στους απογόνους. Μία εκτενής μελέτη που συμπεριέλαβε 37.709 γεννήσεις στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι ο υψηλός ΔΜΣ της μητέρας συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (HR 1.35, 95% CI 1.17-1.55) και εισαγωγές στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακές επιπλοκές στην ενήλικη ζωή των απογόνων (HR 1.29, 95% CI 1.06-1.57) (Reynolds RM, et.al. 2013; Godfrey KM, et.al. 2017). Οι παραπάνω συσχετίσεις είναι ανεξάρτητες της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης και της ηλικίας. Παρόμοια ευρήματα, έχουν αναφερθεί στη μελέτη κοορτής του Ελσίνκι (Helsinki Birth Cohort Study) όπου συμπεριέλαβε γεννήσεις από το 1934-44 και συνεχίστηκαν μεταξύ των ετών 1971-2010 (Eriksson JG, et.al. 2010; Godfrey KM, et.al. 2017). Οι καρδιαγγειακές ασθένειες, η στεφανιαία νόσος, ο διαβήτης τύπου 2 και το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελούν κοινές παθήσεις των απογόνων από τις παχύσαρκες μητέρες.

Ενώ, ορισμένες μελέτες είχαν ως σκοπό να εντοπίσουν κρίσιμες περιόδους πρόσληψης βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αν υπάρχουν δυσμενείς επιδράσεις στην παιδική ηλικία των απογόνων. Σύμφωνα, με μελέτη που είχε διεξαχθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο και είχαν συμπεριληφθεί 5.000 μητέρες-παιδιά έδειξε ότι η πρόσληψη βάρους τις πρώτες 14 εβδομάδες της κύησης είχε θετική συσχέτιση με το ποσοστό του λίπους των απογόνων στην ηλικία των 9 ετών (Fraser A, et.al. 2010; Godfrey KM, et.al. 2017). Επίσης, σε μελέτη που έγινε στην Ολλανδία και συμμετείχαν 6.000 μητέρες-παιδιά φάνηκε ότι η πρόσληψη βάρους στις πρώτες εβδομάδες της κύησης συσχετίστηκε με δυσμενές καρδιο-μεταβολικό προφίλ (OR: 1,2 CI: 1,07-1,35) κατά την παιδική ηλικία και αυτό το εύρημα ήταν ανεξάρτητο από την πρόσληψη βάρους της μητέρας πριν την κύηση και στο τέλος της κύησης (Gaillard R, et.al. 2015; Godfrey KM, et.al.

2017). Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη βάρους στην αρχή της κύησης, ειδικότερα όταν η συσσώρευση του λίπους αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό της αύξησης του βάρους, ίσως αποτελεί μία κρίσιμη περίοδο για τη μετέπειτα ζωή του απογόνου όπως είναι το δυσμενές καρδιο-μεταβολικό προφίλ του απογόνου στην παιδική ηλικία (Clapp JF, et.al. 1988; Godfrey KM, et.al. 2017).

Συνοψίζοντας, η παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη και η πρόσληψη βάρους στην κύηση, ειδικότερα στην αρχή της εγκυμοσύνης αυξάνουν τον κίνδυνο αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους και καρδιαγγειακών παθήσεων τόσο στην παιδική ηλικία όσο και στην ενήλικη ζωή των απογόνων.

3.2.3. Νευρολογική Ανάπτυξη

Μέσα από την εκτενή αναζήτηση της βιβλιογραφίας βρέθηκαν μελέτες όπου έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ της μητρικής παχυσαρκίας και της νευρολογικής ανάπτυξης των απογόνων. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη Διαταραχών στο φάσμα του αυτισμού στα παιδιά όπου οι μητέρες τους ήταν παχύσαρκες πριν ή/και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή είχαν υπερβολική πρόσληψη βάρους στην εγκυμοσύνη, ενώ άλλες προσεγγίσεις προτείνουν μία ισχυρή συσχέτιση με την υπερβολική πρόσληψη βάρους στην κύηση (Jo H, et.al. 2015; Li YM, et.al. 2016; Gardner RM, et.al. 2015; Godfrey KM, et.al. 2017). Επίσης, τα τελευταία 10 χρόνια έχουν γίνει μεγάλες μελέτες κι έχουν βρεθεί θετικές συσχετίσεις μεταξύ της μητρικής παχυσαρκίας και της εγκεφαλικής παράλυσης των απογόνων (Mehta SH, et.al. 2014; Godfrey KM, et.al. 2017). Ενώ, σύμφωνα με τη μελέτη του Casas (2013) και των συνεργατών του από δύο ομάδες γέννησης βρέθηκε μειωμένο σκορ στη γνωστική ανάπτυξη βρεφών μεταξύ των γυναικών με παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη (Casas M, et.al. 2013; Chandrasekaran S., et.al. 2017).

Κάποιοι σημαντικοί περιορισμοί που εντοπίζονται στις παραπάνω μελέτες που εξετάζουν τη μητρική παχυσαρκία και τη νευρολογική ανάπτυξη των απογόνων είναι η δυσκολία της διαφοροποίησης των ενδομήτριων επιδράσεων από συγγενικούς παράγοντες. Επίσης, η νευρολογική ανάπτυξη σχετίζεται και με άλλους παράγοντες όπως είναι ο δείκτης ευφυΐας της μητέρας, η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, ο θηλασμός, η ψυχική υγεία της μητέρας, η ποιότητα και η σύσταση της διατροφής της μητέρας και άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής μετά τη γέννηση του παιδιού. Άλλοι παράγοντες, είναι η μεροληψία στην επιλογή του δείγματος, οι διαφορετικές ηλικίες και οι διαφορετικοί ορισμοί που δίνονται για την παχυσαρκία. Ορισμένες

αναδρομικές μελέτες που χρησιμοποιούν στη μεθοδολογία τους αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια σχετικά με το βάρος πριν την κύηση ή αναφορές της μητέρας για τους απογόνους ενδεχομένως να είναι λιγότερο αξιόπιστα (Basatemur E, et.al. 2013; Brion MJ, et.al. 2011; Godfrey KM, et. al. 2017).

Σε μελέτες που έχουν λάβει χώρα σε ανθρώπους είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιολογική συσχέτιση ή να προσδιορίσουμε τους βιολογικούς μηχανισμούς που συνδέονται με τη μητρική παχυσαρκία και τη νευρολογική ανάπτυξη των απογόνων. Ωστόσο, μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα φαίνεται ότι ίσως υπάρχουν 3 πιθανά βιοχημικά «μονοπάτια», αρχικά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και λιπαρών οξέων που παρατηρούνται κυρίως στις παχύσαρκες γυναίκες, δεύτερον, τα υψηλά επίπεδα των ορμονών λεπτίνης και ινσουλίνης, και τρίτον οι φλεγμονώδεις ουσίες, όπως οι ιντερλευκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (tumor necrosis factor alpha) (Mehta SH, et.al. 2014; Rivera HM, et.al. 2015; Godfrey KM, et. al. 2017). Τα θρεπτικά συστατικά, τα επίπεδα των ορμονών στο πλάσμα του αίματος της μητέρας και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα και επιδρούν άμεσα στην ανάπτυξη του νευροενδοκρινικού συστήματος του εμβρύου, στην αύξηση των κυττάρων των νευρώνων και στην ανάπτυξη του εγκεφάλου (Mehta SH, et.al. 2014; Rivera HM, et.al. 2015; Godfrey KM, et. al. 2017). Αξίζει να αναφερθεί ότι, μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα, υποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αλλάξει την ομοιοστάση του εγκεφάλου και τη συμπεριφορά των απογόνων μέσω επιγενετικών μηχανισμών, εμπλέκοντας τα βιοχημικά «μονοπάτια» της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης, της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και την έκφραση των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών (Sullivan EL, et.al. 2014; Kang SS, et.al. 2014; Godfrey KM, et. al. 2017). Ακόμη, και ο τρόπος ζωής των γονιών πριν και κατά τη σύλληψη επιδρά σημαντικά στον επιγενετικό προγραμματισμό των απογόνων (Lane M, et.al. 2015; Godfrey KM, et. al. 2017).

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, που ο τρόπος ζωής της μητέρας μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την έκβαση της υγείας του παιδιού είναι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το κάπνισμα προκαλεί υπομεθυλίωση του DNA σε περιοχές του γονιδιώματος που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συριγμού. Με αποτέλεσμα, η απώλεια της μεθυλίωσης των περιοχών του DNA που σχετίζονται με την εμφάνιση του συριγμού, να αυξάνει έως και 400 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων συριγμού στη μετέπειτα ζωή των απογόνων (Bauer T, et.al. 2016).

Είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες προκειμένου να εξετάσουμε αν η ποιότητα της διατροφής της μητέρας ή αν η παχυσαρκία έχει άμεση επίδραση στον προγραμματισμό της νευρολογικής ανάπτυξης των απογόνων. Επίσης, για να κατανοήσουμε σε βάθος τους βιολογικούς μηχανισμούς πρέπει να πραγματοποιηθούν μελέτες γενετικής και επιγενετικής (Godfrey KM, et.al. 2017).

3.2.4 Αλλεργίες

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, όπου συμπεριέλαβε 14 μελέτες και οι συμμετέχοντες συνολικά ήταν 108.321 μητέρες-παιδιά βρέθηκε ότι η μητρική παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παιδικού άσθματος ή συριγμού, αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά 1,3 φορές (OR 1.31, 95%CI 1.16-1.49) ανεξάρτητα από το ΔΜΣ των απογόνων (Forno E, et.al. 2014; Godfrey KM, et.al. 2017). Ενώ, στη μελέτη κοορτής Danish National Birth Cohort βρέθηκε ότι η επίδραση της μητρικής παχυσαρκίας ήταν κυρίως στο άσθμα και στο συριγμό και δεν αυξανόταν ο κίνδυνος στο έκζεμα, στην ευαισθητοποίηση (κυρίως από αερο-αλλεργιογόνα) και αλλεργική ρινίτιδα, υποδηλώνοντας συγκεκριμένες επιδράσεις στους ιστούς (Harpsoe MC, et.al. 2013; Godfrey KM, et.al. 2017). Επίσης, από ανάκτηση δεδομένων Σουηδικής μελέτης που συμπεριέλαβε τους απογόνους γυναικών που ήταν παχύσαρκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αναδείχθηκε μία ξεκάθαρη δοσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ του βαθμού της μητρικής παχυσαρκίας στην αρχή της κύησης και τον αυξημένο κίνδυνο άσθματος των παιδιών έως την ηλικία των 13 ετών, αλλά όχι στα αγόρια άνω των 13 ετών (Lowe A, et.al. 2011; Stirrat LI, et.al. 2014). Σε Φινλανδική μελέτη κοορτής, που συμμετείχαν 6.945 έφηβοι βρέθηκε ότι ο ΔΜΣ της μητέρας αποτελούσε σημαντικό προγνωστικό δείκτη για το άσθμα των απογόνων στην ηλικία των 15-16 ετών (Patel SP, et.al. 2012; Stirrat LI, et.al. 2014).

Είναι σημαντικό, να αναφερθεί ότι οι αλλεργικές ασθένειες είναι αποτέλεσμα τόσο της συστημικής δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος όσο και των επιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στους ιστούς κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων ανάπτυξης. Αν και τα βιοχημικά «μονοπάτια» που συνδέουν τη μητρική παχυσαρκία με την αλλεργία και την ατοπική δερματίτιδα στους απογόνους είναι πολυπαραγοντικά, η συμβολή της μειωμένης μικροβιακής ποικιλομορφίας και ειδικότερα η εντερική δυσβίωση έχει αναδειχθεί ως κεντρικός παράγοντας κινδύνου. Η μεταβαλλόμενη μικροβιακή έκθεση εμπλέκεται στη δραματική αύξηση των πρώιμων φλεγμονωδών, μη μεταδοτικών ασθενειών όπως είναι η αλλεργία και το άσθμα. Ωστόσο, η σημαντικότητα αυτών των πολύπλοκων μικροβιολογικών οικοσυστημάτων γίνεται συνεχώς πιο εμφανής στην ανοσολογική και μεταβολική δυσλειτουργία που παρατηρείται στην παχυσαρκία

(West CE, et.al. 2015; Godfrey KM, et.al. 2017). Τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι πολυσυστημικές επιδράσεις της συνεχώς μειωμένης μικροβιακής ποικιλομορφίας ξεκινά από τη μήτρα, συμπεριλαμβάνοντας και τις επιγενετικές επιδράσεις (Martino D, et.al. 2011; Godfrey KM, et.al. 2017).

Είναι γνωστό, ότι η διαταραχή της ισορροπίας του μικροβιώματος του εντέρου, συσχετίζεται με τη μητρική παχυσαρκία, παρέχοντας έναν επιπρόσθετο μηχανισμό τόσο για το ανοσοποιητικό όσο και για τις μεταβολικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου (Gohir W, et.al. 2015; Godfrey KM, et.al. 2017). Σε μελέτες που έχουν λάβει χώρα σε ανθρώπους, υπάρχουν ενδείξεις ότι η διαιτητική διαχείριση του μικροβιώματος του εντέρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με πρεβιοτικές ίνες έχει ωφέλιμη επίδραση στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και του μεταβολισμού των απογόνων (Thorburn AN, et.al. 2014; Godfrey KM, et.al. 2017). Επιπρόσθετα, υπάρχουν ορισμένα επιστημονικά δεδομένα που δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίζονται με λιγότερες ιατρικές επισκέψεις με αιτιολογία το βήχα και το συριγμό στους απογόνους (Thorburn AN, et.al. 2015; Godfrey KM, et.al. 2017). Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου είναι μεταβολίτες, οι οποίοι παράγονται κατά τη ζύμωση των διαιτητικών ινών από τα βακτήρια του εντέρου και αποτελούν εξαιρετική πηγή ενέργειας για τα εντεροκύτταρα. Επομένως, μπορούμε να διαπιστώσουμε γιατί ένα πρότυπο διατροφής δυτικού τύπου, όπου περιλαμβάνει τρόφιμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, επεξεργασμένους υδατάνθρακες, κυρίως προϊόντα ζωϊκής προέλευσης, αρκετό κόκκινο κρέας, συσχετίζεται με την παχυσαρκία και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος, ενώ το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής (που περιλαμβάνει κυρίως ψάρι, φρούτα, λαχανικά και ξηρούς καρπούς) αποτελεί έναν προστατευτικό παράγοντα ανάπτυξης συριγμού και άσθματος στην παιδική ηλικία (Netting MJ, et.al. 2014; Godfrey KM, et.al. 2017). Αυτή η επίδραση της Μεσογειακής διατροφής είναι αποτέλεσμα του μικροβιώματος και των μεταβολικών επιδράσεων στην ανοσολογική απόκριση και τη λειτουργία των ιστών.

Σύμφωνα, με όλα τα παραπάνω στοιχεία παρατηρούμε τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των εξελισσόμενων μεταβολικών και ανοσολογικών αποκρίσεων και πως μπορεί να υπάρξει τροποποίηση από την υιοθέτηση της υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής της μητέρας, το ποσοστό του σωματικού λίπους και της μικροβιακής ποικιλομορφίας για να τροποποιηθεί η ευαισθησία σε φλεγμονώδεις ασθένειες καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής (Prescott SL. 2013).

3.3 Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας σε επιγενετικούς μηχανισμούς

Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς, με τον οποίο το ενδομήτριο περιβάλλον διαμορφώνει έναν καινούργιο οργανισμό είναι μέσω των επιγενετικών τροποποιήσεων. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις είναι μόνιμες και κληρονομήσιμες τροποποιήσεις στο γονιδίωμα χωρίς όμως να αλλάζει η αλληλουχία του DNA. Τα τελευταία χρόνια, οι ευρυγονιδιωματικές μελέτες (GWAS Studies) έχουν ταυτοποιήσει αρκετούς γενετικούς τόπους που συσχετίζονται με την παχυσαρκία, θεωρείται ότι αυτοί οι γενετικοί τόποι συμβάλλουν σε λιγότερο από το 2% της ποικιλομορφίας μεταξύ του ΔΜΣ και του βάρους των ατόμων (Loos 2009). Αυτό υποδηλώνει ότι οι επιγενετικές τροποποιήσεις παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στον προγραμματισμό των απογόνων. Οι μηχανισμοί που περιλαμβάνονται στις επιγενετικές τροποποιήσεις είναι η μεθυλίωση του DNA, οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών και τα μη κωδικοποιούντα RNAs. Η ενδομήτρια έκθεση σε ένα περιβάλλον παχυσαρκίας έχει φανεί ότι προκαλούνται επιγενετικές τροποποιήσεις στους απογόνους, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σε ασθένειες όπως διαβήτη τύπου 2, υπέρταση, παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο στη μετέπειτα ζωή (Ganu RS, et al. 2012; Ross and Desai 2013; Neri C and Edlow AG 2016).

Σε μελέτες που έχουν εξετάσει τη μεθυλίωση του DNA έχει βρεθεί ότι υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ του εμβρυϊκού προγραμματισμού και του κινδύνου που έχουν οι απόγονοι για μεταβολικές ασθένειες από μητέρες με παχυσαρκία. Για να εξεταστεί η καθολική γονιδιακή έκφραση πραγματοποιήθηκε ανάλυση του αμνιακού υγρού σε παχύσαρκες και νορμοβαρείς γυναίκες και ταυτοποιήθηκαν 205 γονίδια που ήταν σημαντικά διαφοροποιημένα η έκφραση τους στα έμβρυα των παχύσαρκων γυναικών. Η μη σωστή ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων, τη φλεγμονή και τη νευρολογική ανάπτυξη (Edlow et al. 2014; Neri C and Edlow AG 2016). Η αξιολόγηση της γονιδιακής μεθυλίωσης στον ομφάλιο λώρο, σε παχύσαρκες μητέρες έχει δείξει σημαντική επίδραση στη γονιδιακή έκφραση στο έμβρυο (Gemma et al. 2009; Godfrey et al. 2011; Thakali et al. 2014; Neri C and Edlow AG 2016). Ο ΔΜΣ των γυναικών πριν την εγκυμοσύνη βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τη μεθυλίωση των ενεργοποιημένων υποδοχέων των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων (peroxisome proliferator-activated receptor gamma-PPAR γ) στον υποκινητή C1A στον ομφάλιο λώρο των νεογνών (Gemma et al. 2009; Neri C and Edlow AG 2016). Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων εμπλέκονται στην κυτταρική αφομοίωση των λιπιδίων μέσω αναβολικών οδών και υπάρχουν παραλλαγές του συγκεκριμένου γονιδίου που σχετίζονται με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και των υδατανθράκων όπως χαρακτηρίζεται το

μεταβολικό σύνδρομο (Semple et al. 2006, Neri C and Edlow AG 2016). Από τη μεταγραφομική ανάλυση του ομφάλιου λώρου φάνηκε ότι υπήρξε διαφορά στο μεταβολισμό των λιπιδίων, της γλυκόζης και των πρωτεϊνών, στην κυτταρική σηματοδότηση ινσουλίνης και φλεγμονής και στην αγγειακή λειτουργία των τελειόμηνων εμβρύων σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες (Thakali et al. 2014; Neri C and Edlow AG 2016). Σε άλλη μελέτη, που έγινε εξέταση των λευκών αιμοσφαιρίων του ομφάλιου λώρου όπου είχε εξαχθεί το DNA μελετήθηκε η μεθυλίωση του σε νεογέννητα βρέφη που γεννήθηκαν από παχύσαρκες και φυσιολογικού βάρους μητέρες βρέθηκε ότι τόσο η μητρική όσο και η πατρική παχυσαρκία συσχετίζεται με τροποποιημένη μεθυλίωση στους απογόνους (Soubry et al. 2013; Neri C and Edlow AG 2016).

Επιπρόσθετα, σε μελέτη, που εξετάστηκε το αίμα του ομφάλιου λώρου και η εναπόθεση λίπους στα νεογνά βρέθηκε ότι τα νεογνά που γεννήθηκαν από παχύσαρκες γυναίκες είχαν υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους, ινσουλινοαντίσταση, υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και προφλεγμονωδών κυτταροκινών σε σύγκριση με τις γυναίκες που είχαν φυσιολογικό βάρος (Catalano et al. 2009; Neri C and Edlow AG 2016). Ενώ αξίζει να αναφερθεί, ότι σε μελέτη που εξέτασε την έκφραση του miRNA στα έμβρυα παχύσαρκων γυναικών σε σύγκριση με γυναίκες που είχαν φυσιολογικό βάρος δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκφραση του miRNA στο αίμα του ομφάλιου λώρου (Ghaffari et al. 2014; Neri C and Edlow AG 2016). Ωστόσο, οι ερευνητές κατέληξαν ότι υπάρχουν άλλοι μηχανισμοί εκτός από το miRNA που συσχετίζονται με τη μητρική παχυσαρκία και τον εμβρυϊκό προγραμματισμό ανάπτυξης.

3.3.1 Μικροθρεπτικά συστατικά και επιγενετική ρύθμιση

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, η διατροφή στην πρώιμη ζωή μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ανάπτυξη μέσω της τροποποίησης του επιγονιδιώματος (Lilleycrop K, et.al. 2015; Li S., et.al. 2019). Ενδιαφέρον, παρουσιάζουν ορισμένα βιοενεργά διαιτητικά συστατικά που μπορούν να προκαλέσουν τροποποιήσεις στο επιγονιδίωμα (Park J-H, et.al. 2017).

Το φυλλικό οξύ, αποτελεί ένα από τα μικροθρεπτικά συστατικά, που συνεργιστικά με τη βιταμίνη B12 έχουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό ενός άνθρακα και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ως δότης μεθυλίου, το φυλλικό συμμετέχει στον κύκλο της μεθειονίνης και παρέχει μεθύλια για τη μεθυλίωση του DNA και των πρωτεϊνών, αλλάζοντας τη δομή της χρωματίνης και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (Li S, et.al. 2016). Η χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης B12 και τα υψηλά επίπεδα φυλλικού οξέος στο πλάσμα αίματος της μητέρας έχει φανεί ότι αυξάνει την επίπτωση της παχυσαρκίας και της ινσουλινοαντίστασης στους απογόνους (Yajnik C, et.al. 2008).

Παρομοίως, με το φυλλικό οξύ, η χολίνη αποτελεί ένα πρόδρομο μόριο που μπορεί να τροποποιήσει την S-αδενοσυλομεθειονίνη, σε διαδικασίες μεθυλίωσης συμπεριλαμβάνοντας τη μεθυλίωση της κυτοσίνης του DNA, τη λυσίνη των ιστονών, την αδερίνη στο RNA καθώς και άλλα μόρια (Stover PJ, 2009; Zeisel S, 2017). Η επαρκής κατανάλωση χολίνης από εγκυμονούσες μητέρες είναι απαραίτητη για την εμβρυϊκή και βρεφική ανάπτυξη, ειδικότερα για την ανάπτυξη του εγκεφάλου (Li S, et.al. 2019).

Επίσης, το σελήνιο είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο που βρίσκεται κυρίως στα δημητριακά, τους ξηρούς καρπούς και τα λαχανικά. Η επαρκής πρόσληψη σεληνίου κατά τη διάρκεια της κύησης προάγει την υγιή έκβαση της κύησης, προστατεύοντας από το οξειδωτικό στρες (Mariath AB, et.al. 2011). Οι ερευνητές έχουν συνδέσει τις ιδιότητες του σεληνίου με τη ρύθμιση επιγενετικών μηχανισμών, ειδικότερα της μεθυλίωσης του DNA (Li S, et.al. 2019).

3.4. Η επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στην υγεία των απογόνων

Η διατροφή της μητέρας πριν τη σύλληψη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει μακροπρόθεσμη επίδραση τόσο στην υγεία της μητέρας όσο και στην υγεία των απογόνων, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του πλακούντα (Reijnders, I.F., et.al. 2019) τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη (Kampmann U., et.al. 2015), επιπλοκές στη γέννηση (Kind K.L., et.al. 2006), στο βάρος γέννησης (Zerfu T.A., et.al. 2018) και στον κίνδυνο ανάπτυξης αλλεργιών στην παιδική ηλικία (Sewell D.A., et.al. 2013; Seyedrezazadeh E., et.al. 2014; Nurmatov U., et.al. 2011; Venter C., et.al. 2017). Η έκθεση σε ένα μη ευνοϊκό περιβάλλον στην αρχή της κύησης είναι γνωστό ότι αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ασθενειών στην ενήλικη ζωή. Αυτή η κατάσταση είναι γνωστή ως «early life programming» και ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες είναι η διατροφή της μητέρας (Moody L., et.al. 2017; Amati F., et.al. 2019).

Η διατροφή της μητέρας αποτελεί έναν σημαντικό πρώιμο οριζόντιο για το πρότυπο διατροφής που θα ακολουθήσουν τα παιδιά στην εφηβεία. Ως επί το πλείστον, αυτό οφείλεται στο ότι οι μητέρες είναι υπεύθυνες για τη διατροφή των παιδιών τους.

Το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ) χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, όσπρια, ψάρι και ξηρούς καρπούς, χαμηλή με μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και μικρές ποσότητες κόκκινου κρέατος και κόκκινου κρασιού. Το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένο λίπος και υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά, φυτικές ίνες, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που προέρχονται κυρίως από το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο και τα [H ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΓΟΝΩΝ](#) [ΘΕΩΝΗ ΚΑΠΕΡΩΝΗ](#)

λιπαρά ψάρια που είναι πλούσια σε ω-3. Η ΜΔ έχει μελετηθεί εκτενώς από τους ερευνητές και έχει αποδειχθεί ότι έχει πολλά οφέλη στη μακροζωία και στην πρόληψη ασθενειών (Estruch R., et.al. 2006; Jacobs D.R., et.al. 2009; Widmer R.J., et.al. 2013; Amati F., et.al. 2019).

Η έρευνα σχετικά με την επίδραση της διατροφής στην έκβαση της υγείας έχει επικεντρωθεί και σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά όπως το φυλλικό οξύ ή η ΜΔ για την επίδρασή της στην έκβαση συγκεκριμένων ασθενειών όπως τις διαμαρτίες του νευρικού σωλήνα (Fischer M., et.al. 2017) ή της λευχαιμίας (Dessypris N., et.al. 2017). Τα ερευνητικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα για την επίδραση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών στην εγκυμοσύνη για την υγεία των απογόνων είναι πιο ισχυρά σε σχέση με τα διατροφικά πρότυπα. Ωστόσο, τα διατροφικά πρότυπα αποτελούν έναν χρήσιμο τρόπο να μελετήσουμε την επίδραση της έκθεσης σε ένα συγκεκριμένο πρότυπο διατροφής και να δημιουργήσουμε διαιτητικές συστάσεις για τη δυνητική βελτίωση της υγείας και παράλληλα με τα κατάλληλα συμπληρώματα βιταμινών και μετάλλων στην εγκυμοσύνη (Amati F., et.al. 2019).

Η ΜΔ έχει καθιερωθεί από την επιστημονική βιβλιογραφία ως ωφέλιμη για την υγεία (Sofi F., et.al. 2010). Σύμφωνα, με προηγούμενες ανασκοπήσεις έχει φανεί ότι το διατροφικό πρότυπο που ακολουθεί η μητέρα έχει σημαντική επίδραση στο «early life programming». Το πρότυπο της ΜΔ έχει δείξει ότι έχει χαμηλότερο κίνδυνο αλλεργιών στα παιδιά (Netting M.J., et.al. 2014), βάρος γέννησης εντός των φυσιολογικών ορίων (Grieger J.A., et. al. 2014), χαμηλότερο κίνδυνο προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού (Chen X., et.al. 2016) και προστατευτική επίδραση έναντι της ανάπτυξης στα παιδιά (Bacopoulou F., et.al. 2017; Mistretta A., et.al. 2017; Tognon G., et.al. 2014).

3.4.1. Αλλεργία

Σύμφωνα, με συστηματική ανασκόπηση που διεξήχθη το 2019 (Amati F., et.al. 2019) συμπεριέλαβε 4 έρευνες που μελέτησαν την επίδραση της ΜΔ κατά τη διάρκεια της κύησης και το άσθμα και την ατοπία στη νεογνική και παιδική ηλικία. Σε προοπτική μελέτη, βρέθηκε ότι η συμμόρφωση στη ΜΔ κατά τη διάρκεια της κύησης είχε προστατευτική επίδραση έναντι των συμπτωμάτων του άσθματος και της ατοπίας στα παιδιά ηλικίας 6,5 ετών (Chatzi L., et.al. 2008). Ενώ, σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η συμμόρφωση στη ΜΔ δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο άσθματος και εκζέματος, ωστόσο σε όλες τις ομάδες φάνηκε ότι η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος κατά τη διάρκεια της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο άσθματος τον πρώτο χρόνο ζωής του παιδιού (Chatzi L., et.al. 2009). Σε επιδημιολογική μελέτη, βρέθηκε ότι το άσθμα, η ρινίτιδα ή η

δερματίτιδα είχε αρνητική επίδραση από την υψηλή κατανάλωση πατάτας, ζυμαρικών από τη μητέρα και χαμηλή κατανάλωση φρούτων και υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος από το παιδί (Castro-Rodriguez J.A., et.al. 2016). Στη μελέτη του Lange (2010) και των συνεργατών του, που μελέτησε 1.376 μητέρες-παιδιά βρέθηκε ότι το διατροφικό πρότυπο δεν συσχετίζεται με το επαναλαμβανόμενο άσθμα (Lange N.E., et.al. 2010).

Επίσης, σε συγχρονική μελέτη που συμμετείχαν 1.476 παιδιά βρέθηκε ότι η συμμόρφωση της μητέρας στο πρότυπο της ΜΔ κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο άσθματος στα παιδιά (de Batlle J., et.al. 2008). Επιπρόσθετα, σε άλλες δύο μελέτες που διερεύνησαν τη συμμόρφωση της μητέρας στο πρότυπο της ΜΔ και της ανάπτυξης του συριγμού ή του εκζέματος στην ηλικία των 15 μηνών δεν βρέθηκαν συσχετίσεις (Chatzi L., et.al. 2013; Alvarez Zallo N., et.al. 2018).

3.4.2. Πρόωρη γέννηση και Παιδική παχυσαρκία

Όσον αφορά στις μελέτες, που εξέτασαν την επίδραση της διατροφής στην πρόωρη γέννηση, το βάρος γέννησης και την παιδική παχυσαρκία. Στη μελέτη της Parlapani (2017) και των συνεργατών της βρέθηκε ότι τα νεογνά, που οι μητέρες τους είχαν χαμηλή συμμόρφωση στη ΜΔ είχαν σημαντικά υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη και χαμηλότερο βάρος γέννησης (Parlapani E., et.al. 2017). Επίσης, σε μελέτη παρατήρησης βρέθηκε ότι η χαμηλή συμμόρφωση στη ΜΔ στην αρχή της κύησης συσχετίστηκε με μικρό μέγεθος εμβρύου ενδομήτρια και χαμηλότερο βάρος γέννησης σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν υψηλή συμμόρφωση στη ΜΔ (Timmermans S., et.al. 2012). Στη μελέτη του Haugen (2008) και των συνεργατών του, εξέτασαν τις γυναίκες που είχαν συμμόρφωση στη ΜΔ και σε εκείνες που δεν είχαν. Οι γυναίκες που ήταν συμμορφωμένες με το πρότυπο της ΜΔ δεν είχαν χαμηλότερο κίνδυνο πρόωρης γέννησης σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν ακολουθούσαν τη ΜΔ (Haugen M., et.al. 2008). Σε προοπτική μελέτη, του Smith (2015) και των συνεργατών του, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που δεν ακολουθούσαν το πρότυπο της ΜΔ είχαν διπλάσιες πιθανότητες να έχουν πρόωρο τοκετό σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν υψηλότερη συμμόρφωση (Smith L.K., et.al. 2015). Επίσης, στη μελέτη του Fernandez-Barres (2016) και των συνεργατών του, βρέθηκε ότι η συμμόρφωση στη ΜΔ κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο για παχυσαρκία στην παιδική ηλικία αλλά συσχετίστηκε με χαμηλότερη περίμετρο μέσης, που αποτελεί δείκτη της κοιλιακής παχυσαρκίας και είναι σημαντικός δείκτης υγείας (Fernandez-Barres S., et.al. 2016). Σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι η χαμηλή συμμόρφωση στη ΜΔ θα μπορούσε να συνεπάγεται με χαμηλό βάρος γέννησης (Saunders L., et.al. 2014).

3.4.3. Καρδιομεταβολικοί Παράγοντες

Σε μελέτη που συμμετείχαν 997 μητέρες-παιδιά, βρέθηκε ότι οι μητέρες που είχαν υψηλότερη συμμόρφωση στη ΜΔ κατά τη διάρκεια της κύησης, είχαν χαμηλότερη συστολική και διαστολική πίεση και ίσως έχει προστατευτική δράση στους απογόνους έναντι του καρδιομεταβολικού κινδύνου (Chatzi L., et.al. 2017). Επίσης, στη μελέτη του Botto και των συνεργατών του, φάνηκε ότι η ποιότητα της διατροφής αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα στη μείωση των κολπικών καρδιακών ανωμαλιών και του κολπικού διαφράγματος (Botto L.D., et.al. 2016).

3.4.4. Συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα

Στη μελέτη του Vujkovic (2009) και των συνεργατών του βρέθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα φυλλικού και βιταμίνης B12 και χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα λόγω της ΜΔ, οι απόγονοι έχουν μειωμένο κίνδυνο να εμφανίσουν δισχιδής ράχη (Vujkovic M., et.al. 2009). Επίσης, σε πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που διεξήχθη από το 1997 έως το 2005 βρέθηκε ότι η ομάδα που είχε υψηλότερη συμμόρφωση στη ΜΔ είχε μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών και με ισχυρότερη συσχέτιση για ανεγκεφαλία (Carmichael S.L., et.al. 2012).

3.4.5 Μεθυλίωση DNA

Σε μελέτη που διερεύνησε και μελέτησε τη συσχέτιση μεταξύ της συμμόρφωσης της μητέρας στη ΜΔ και της μεθυλίωσης του DNA βρέθηκε ότι η χαμηλή συμμόρφωση στη ΜΔ είχαν αυξημένο κίνδυνο υπομεθυλίωσης, στην διαφοροποιημένη μεθυλιωμένη περιοχή MEG3-IG, που συνδέεται με τους θηλυκούς απογόνους (Gonzalez-Nahm S., et.al. 2017). Επίσης, στη μελέτη του House (2018) και των συνεργατών του βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συμμόρφωσης της μητέρας στη ΜΔ και τη μεθυλίωση που συνδέεται με τους θηλυκούς απογόνους στις περιοχές MEG3, IGF2 και SGCE/PEG10 σε διαφοροποιημένες μεθυλιωμένες περιοχές και προσδιορίζεται μία συσχέτιση μεταξύ της ΜΔ και των νευροσυμπεριφορικών αποτελεσμάτων στην παιδική ηλικία (House J.S., et.al. 2018).

Επομένως, συμπεραίνεται ότι η υψηλή συμμόρφωση της μητέρας στη μεσογειακή διατροφή έχει προστατευτική επίδραση από εμφάνιση αλλεργίας στους απογόνους, μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικών ανωμαλιών, χαμηλότερη αρτηριακή πίεση. Ενώ, η χαμηλή συμμόρφωση της μητέρας

στη μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό, υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη και αυξημένη περίμετρο μέσης.

Κεφάλαιο 4ο: Συζήτηση

Μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση παρατηρήθηκε ότι τόσο ο αυξημένος ΔΜΣ πριν την κύηση όσο και η υψηλή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει άμεσα στην έκβαση της κύησης και την υγεία της μητέρας προκαλώντας επιπλοκές όπως προεκλαμψία, διαβήτη κύησης, καισαρική τομή. Επίσης, μπορεί να επηρεάσει άμεσα την υγεία των απογόνων τόσο σε βραχυχρόνιο επίπεδο, στην ενδομήτρια ζωή όσο και σε μακροχρόνιο επίπεδο. Κατά τη διάρκεια της κύησης, λαμβάνουν χώρα διάφορες φυσιολογικές μεταβολές όπως είναι η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών που συσχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση, αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης εμβρυϊκής υπερινσουλιναιμίας, αυξημένη εμβρυϊκή λιπογένεση και μακροπρόθεσμα αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο (Stirrat LI, et.al. 2014).

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, συμπεριλήφθηκαν κυρίως μελέτες παρατήρησης που προσφέρουν έγκυρα αποτελέσματα και βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μητρικής παχυσαρκίας και αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης για παχυσαρκία, στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό, διαβήτη τύπου 2 και άσθματος στους απογόνους. Επίσης, τα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι η μητρική παχυσαρκία συσχετίζεται με χαμηλότερη γνωστική ικανότητα και αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής παράλυσης, στους απογόνους. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αυξάνεται παγκοσμίως, γεγονός που θα αυξήσει τον πληθυσμό των παιδιών που εκτίθενται σε ένα ενδομήτριο περιβάλλον με τα χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας, διαιωνίζοντας τον φαύλο κύκλο παχυσαρκίας και χρόνιων ασθενειών (Godfrey KM, et.al. 2017).

Γι' αυτό, η διατροφή της μητέρας, ειδικότερα κατά τη διάρκεια της κύησης έχει καταλυτικό ρόλο ως περιβαλλοντικός παράγοντας στην επίδραση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η συστηματική ανασκόπηση της Biagi και των συνεργατών της (Biagi C., et.al. 2019) και η ανασκόπηση της Amati και των συνεργατών της (Amati F., et.al. 2019) επιβεβαίωσαν ότι η καλή ποιότητα της διατροφής της μητέρας και ειδικότερα η υψηλή συμμόρφωση της στη ΜΔ συσχετίστηκε με λιγότερες αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία των απογόνων. Για παράδειγμα, χαμηλότερος κίνδυνος εμφάνισης αλλεργιών στους απογόνους, το βάρος γέννησης των νεογνών ήταν εντός των

φυσιολογικών ορίων, μειωμένος κίνδυνος πρόωρης γέννησης και παιδικής παχυσαρκίας, και χαμηλότερη επίπτωση στις συγγενείς ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Γι' αυτό είναι αναγκαίο, οι φορείς της δημόσιας υγείας να στοχεύσουν στην προώθηση του προτύπου της ΜΔ στις γυναίκες που κυοφορούν γιατί συμβάλλει σημαντικά στη μείωση του επιπολασμού ορισμένων παιδικών ασθενειών με χαμηλό κόστος και χωρίς παρενέργειες.

Όσον αφορά στις μελέτες, που εξέτασαν την πιθανή συσχέτιση της συμπληρωματικής λήψης των βιταμινών του συμπλέγματος Β και την επίδρασή τους στην παχυσαρκία, στην πλειοψηφία τους ήταν μελέτες που διεξήχθησαν σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και το επίπεδο εκπαίδευσης των ανθρώπων διαφέρει σημαντικά και είναι χαμηλότερο σε σχέση με τις ανεπτυγμένες χώρες. Επομένως, στις αναπτυσσόμενες χώρες αυξάνεται ο κίνδυνος οι εγκυμονούσες να έχουν περισσότερες διατροφικές ελλείψεις σε σχέση με τις εγκυμονούσες στις ανεπτυγμένες χώρες και τα ευρήματα αυτών των μελετών να μην ανταποκρίνονται στις ανεπτυγμένες χώρες. Επίσης, στη μελέτη του Changamire και των συνεργατών του (Changamire FT, et.al. 2015) ένας περιορισμός της μελέτης ήταν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα έκαναν την εγγραφή τους στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, να περιορίσει τη δυνατότητα να εξεταστεί η επίδραση των πολυβιταμινών στην αρχή της σύλληψης έως το πρώτο τρίμηνο, και να μελετήσουν τις αλλαγές του βάρους στο πρώτο τρίμηνο και στις αρχές του δεύτερου τριμήνου.

Επειδή, οι περισσότερες μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που εξέτασαν τη συσχέτιση των βιταμινών του συμπλέγματος Β και της παχυσαρκίας, υπάρχει ένας ακόμη περιορισμός που είναι η δυσκολία να προσδιοριστεί ακριβώς η σύσταση της δίαιτας και να ποσοτικοποιηθούν ακριβώς οι καταναλισκόμενες ποσότητες. Επίσης, σε προοπτική μελέτη που έλαβε χώρα στην Ινδία, ένας σημαντικός περιορισμός είναι ότι οι συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της μελέτης μπορεί να αποχωρήσουν από μία αιτία που δεν έχει μελετηθεί και αυτό να επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματα.

Ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός στη μετα-ανάλυση της Moen και των συνεργατών της (Moen GH, et.al. 2020) που διερεύνησε την πιθανή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης Β12 στο βάρος γέννησης των απογόνων, είναι ότι τα επίπεδα φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β12, χρησιμοποιήθηκε η έκθεσή τους από ευρυγονιδιωματικές μελέτες, που προέρχονταν από μη εγκυμονούσες γυναίκες καθώς και άντρες. Ωστόσο, με τα κατάλληλα στατιστικά εργαλεία μπόρεσαν να εξαχθούν συμπεράσματα για τις έγκυες γυναίκες.

Η πλειοψηφία των μελετών που αναφέρθηκαν επιβεβαιώνουν ότι η υψηλή πρόσληψη των βιταμινών του συμπλέγματος Β επιδρά στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών που σχετίζονται με την όρεξη και την ομοιόσταση του σωματικού βάρους. Φάνηκε ότι, επιδρούν αρνητικά ενισχύοντας συμπεριφορές όπως είναι η υπερφαγία. Επομένως, η σύσταση για συμπληρωματική πρόσληψη βιταμινών του συμπλέγματος Β συμπεριλαμβανομένου και του φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα τη συνήθη διατροφική πρόσληψη της εγκυμονούσας, και οι ποσότητες που συστήνονται να μην υπερβαίνουν τη συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Επιπρόσθετα, μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση φάνηκε ότι εκτός από την υπερβολική πρόσληψη ενέργειας που μπορεί να επιφέρει αρνητικές επιδράσεις στην υγεία των απογόνων. Είναι εφικτό, να επιφέρει αρνητικές επιδράσεις και ο υποσιτισμός των έγκυων γυναικών, ειδικά αν λαμβάνουν λιγότερες από 1000 θερμίδες/ημέρα, παρομοίως μπορεί να εμφανιστούν επιπτώσεις όπως διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακά νοσήματα, νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Ο λιμός στην Ολλανδία μεταξύ 1944-1945 επιβεβαίωσε τις αρνητικές επιπτώσεις στους απογόνους όταν οι εγκυμονούσες μητέρες τους εκτέθηκαν στην πείνα (Lumey LH, et.al. 2013).

Συνοψίζοντας, είναι ιδιαίτερα σημαντικό οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας να διατηρούν ένα φυσιολογικό σωματικό βάρος και να αρχίζουν την εγκυμοσύνη με φυσιολογικό ΔΜΣ. Η πρόσληψη βάρους καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης συστήνεται να παρακολουθείται συστηματικά και να βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων ανάλογα με το ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη. Επειδή, η υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης επιφέρει σημαντικές ορμονικές και μεταβολικές αλλαγές όπως και η παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη, έχει αρνητικές επιδράσεις τόσο στη μητέρα όσο και στην έκβαση της υγείας του εμβρύου και της μετέπειτα ζωής των απογόνων. Η υιοθέτηση της ΜΔ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δρα προστατευτικά για την υγεία της μητέρας και των απογόνων.

Βιβλιογραφία

Academy of Nutrition and Dietetics (2014). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *J Acad Nutr Diet*. 114:1099-1103

ACOG (2015). Practice Bulletin No 156: obesity in pregnancy. *Obstetr Gynecol*. 126:e112–e126

Aghajafari, F.; Nagulesapillai, T.; Ronksley, P.E.; Tough, S.C.; O’Beirne, M.; Rabi, D.M. (2013). Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 346, f1169

Al, M.D.; van Houwelingen, A.C.; Kester, A.D.; Hasaart, T.H.; de Jong, A.E.; Hornstra, G. (1995). Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status. *Br. J. Nutr*. 74, 55–68

Alegria-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. (2011). Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*; 3(3): 267–277

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, & International Association for the Study of Obesity (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

Alfaradhi, M. Z., Fernandez-Twinn, D. S., Martin-Gronert, M. S., Musial, B., Fowden, A., & Ozanne, S. E. (2014). Oxidative stress and altered lipid homeostasis in the programming of offspring fatty liver by maternal obesity. *American journal of physiology. Regulatory*,

integrative and comparative physiology, 307(1), R26–R34.

<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00049.2014>

Alvarez Zallo, N.; Aguinaga-Ontoso, I.; Alvarez-Alvarez, I.; Marin-Fernandez, B.; Guillen-Grima, F.; Azcona-San Julian, C. (2018). Influence of the Mediterranean diet during pregnancy in the development of wheezing and eczema in infants in Pamplona, Spain. *Allergol. Immunopathol. (Madr)* 46, 9–14

Amati F., Hassounah S., Swaka A. (2019). The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. *Nutrients*, 11, 1098; doi:10.3390/nu11051098

American College of Obstetricians and Gynecologists (2016). Nutrition in pregnancy. In *Your Pregnancy and Childbirth: Month to Month*, 6th ed.; ACOG: Washington, DC, USA, pp. 313–327

Ang, C.D.; Alviar, M.J.M.; Dans, A.L.; Bautista-Velez, G.G.P.; Villaruz-Sulit, M.V.C.; Tan, J.J.; Co, H.U.; Bautista, M.R.M.; Roxas, A.A. (2008). Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.*

Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL Jr, Layden BT. (2015). New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes*. 64 (2):327-334. doi:10.2337/db14-0877

Asemi, Z., Samimi, M., Tabassi, Z., & Ahmad, E. (2014). Multivitamin Versus Multivitamin-mineral Supplementation and Pregnancy Outcomes: A Single-blind Randomized Clinical Trial. *International journal of preventive medicine*, 5(4), 439–446.

Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. (2010). The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth*. 10:56. [PubMed: 20849609]

Augustin, L., Kendall, C., Jenkins, D., Willett, W. C., Astrup, A., Barclay, A. W., Björck, I., Brand-Miller, J. C., Brighenti, F., Buyken, A. E., Ceriello, A., La Vecchia, C., Livesey, G., Liu, S., Riccardi, G., Rizkalla, S. W., Sievenpiper, J. L., Trichopoulou, A., Wolever, T., Baer-Sinnott, S., Poli, A. (2015). Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium

(ICQC). *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 25(9), 795–815.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.05.005>

Avagliano L, Bulfamante GP, Morabito A, Marconi AM. (2011). Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation. *Journal Clinical Pathology*. 64(12): 1064–1068

Aviram A, Hod M, Yogev Y. (2011). Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition. *International Journal Gynaecology Obstetrics* 115(Suppl 1):S6–S10

Avram MM, Avram AS, James WD. (2007). Subcutaneous fat in normal and diseased states 3. Adipogenesis: from stem cell to fat cell. *Journal American Academy Dermatology*. 56(3):472–492

Bacopoulou, F.; Landis, G.; Rentoumis, A.; Tsitsika, A.; Efthymiou, V. (2017). Mediterranean diet decreases adolescent waist circumference. *European Journal Clinical Investigation*. 47, 447–455

Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. (1979). The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *American Journal Obstetrics Gynecology* 135(8):1086-103

Bar J, Schreiber L, Saruhanov E, Ben-Haroush A, Golan A, Kovo M. (2012). Placental histopathological findings in obese and nonobese women with complicated and uncomplicated pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 286(6):1343–1347

Basatemur E, Gardiner J, Williams C, Melhuish E, Barnes J, Sutcliffe A. (2013). Maternal prepregnancy BMI and child cognition: a longitudinal cohort study. *Pediatrics*. 131:56–63. [PubMed: 23230067]

Baskett TF, Allen AC. (1995). Perinatal implications of shoulder dystocia. *Obstetrics Gynecology*. 86(1):14–17

Bauer T, Trump S, Ishaque N, Thürmann L, Gu L, Bauer M, Bieg M, Gu Z, Weichenhan D, Mallm JP, Röder S, Herberth G, Takada E, Mücke O, Winter M, Junge KM, Grützmann K, Rolle-Kampczyk U, Wang Q, Lawerenz C, Borte M, Polte T, Schlesner M, Schanne M, Wiemann S, Georg C, Stunnenberg HG, Plass C, Rippe K, Mizuguchi J, Herrmann C, Eils R,

Lehmann I. (2016, March 24). Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children. *Molecular Systems Biology*. 12(3):861. doi: 10.15252/msb.20156520. PMID: 27013061; PMCID: PMC4812527

Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. (2003). *Trends Neuroscience*. 26:507–513

Berry, R. J., Li, Z., Erickson, J. D., Li, S., Moore, C. A., Wang, H., Mulinare, J., Zhao, P., Wong, L. Y., Gindler, J., Hong, S. X., & Correa, A. (1999). Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *The New England journal of medicine*, 341(20), 1485–1490.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199911113412001>

Blomberg MI, Kallen B. (2010). Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Research A part Clinical and Molecular Teratology*. 88:35–40. [PubMed: 19711433]

Boehm M, Slack FJ. (2006). MicroRNA word space control of lifespan and metabolism. *Cell Cycle* 5: 837–840.

Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 115(3):e290–e296

Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. (1994). The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs*. 48:137–152

Botto, L.D.; Krikov, S.; Carmichael, S.L.; Munger, R.G.; Shaw, G.M.; Feldkamp, M.L. (2016). Lower rate of selected congenital heart defects with better maternal diet quality: A population-based study. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 101, 43–49

Boyer, L. A., Plath, K., Zeitlinger, J., Brambrink, T., Medeiros, L. A., Lee, T. I., Levine, S. S., Wernig, M., Tajonar, A., Ray, M. K., Bell, G. W., Otte, A. P., Vidal, M., Gifford, D. K., Young, R. A., & Jaenisch, R. (2006). Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature*, 441(7091), 349–353. <https://doi.org/10.1038/nature04733>

Tanda, R., Salsberry, P. J., Reagan, P. B., & Fang, M. Z. (2013). The impact of prepregnancy obesity on children's cognitive test scores. *Maternal and child health journal*, 17(2), 222–229. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-0964-4>

Brouns, F.; Bjorck, I.; Frayn, K.N.; Gibbs, A.L.; Lang, V.; Slama, G.; Wolever, T.M. (2005) Glycaemic index methodology. *Nutrition Research Reviews*. 18, 145–171

Brown AS, Susser ES, Lin SP, Neugebauer R, Gorman JM. (1995). Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944-45. *British Journal Psychiatry*, 166(5):601-6

Brown AS, van Os J, Driessens C, Hoek HW, Susser ES. (2000). Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *American Journal Psychiatry*, 157(2):190-5

Buppasiri, P.; Lumbiganon, P.; Thinkhamrop, J.; Ngamjarus, C.; Laopaiboon, M.; Medley, N. (2015). Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Systematic Review*.

Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, Phillips ES, Hanson MA, Lillycrop KA. (2007). Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *British Journal Nutrition* 97: 435–439

Burger GCE, Drummond JC, Sandstead HR. (1948). *Malnutrition and Starvation in Western Netherlands, September 1944 to July 1945, Parts I and II*. 's-Gravenhage, the Netherlands: Staatsuitgeverij

Butte NF. (2000). Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *American Journal Clinical Nutrition* 71(Suppl.):1256S–1261S

Butte, N. F., Wong, W. W., Ferlic, L., Smith, E. O., Klein, P. D., & Garza, C. (1990). Energy expenditure and deposition of breast-fed and formula-fed infants during early infancy. *Pediatric research*, 28(6), 631–640. <https://doi.org/10.1203/00006450-199012000-00019>

Cairo, G.; Bernuzzi, F.; Recalcati, S. (2006). A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutrition*. 1, 25–39

Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. (2006). The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Medical Journal of Australia* 184:56–9

Carmichael, S.L.; Yang, W.; Feldkamp, M.L.; Munger, R.G.; Siega-Riz, A.M.; Botto, L.D.; Shaw, G. (2012). Reduced risks of neural tube defects and orofacial clefts with higher diet quality. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*. 166, 121–126

Casas, M., Chatzi, L., Carsin, A. E., Amiano, P., Guxens, M., Kogevinas, M., Koutra, K., Lertxundi, N., Murcia, M., Rebagliato, M., Riaño, I., Rodríguez-Bernal, C. L., Roumeliotaki, T., Sunyer, J., Mendez, M., & Vrijheid, M. (2013). Maternal pre-pregnancy overweight and obesity, and child neuropsychological development: two Southern European birth cohort studies. *International journal of epidemiology*, 42(2), 506–517.

<https://doi.org/10.1093/ije/dyt002>

Castro-Rodriguez, J.A.; Ramirez-Hernandez, M.; Padilla, O.; Pacheco-Gonzalez, R.M.; Pérez-Fernández, V.; Garcia-Marcos, L. (2016). Effect of foods and Mediterranean diet during pregnancy and first years of life on wheezing, rhinitis and dermatitis in preschoolers. *Allergology and Immunopathology*. (Madr) 44, 400–409

Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. (2009). Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*. 32:1076–1080. [PubMed: 19460915]

Caudill MA. (2010). Pre- and postnatal health: Evidence of increased choline needs. *Journal American Dietetic Association*. 110(8):1198-1206

Cedergren MI, Kallen BAJ. (2003). Maternal obesity and infant heart defects. *Obesity Research* 11:1065-71

Chaffee, B.W.; King, J.C. (2012). Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: A systematic review. *Paediatric Perinatal Epidemiology*. 26 (Suppl. 1), 118–137

Challier, J. C., Basu, S., Bintein, T., Minium, J., Hotmire, K., Catalano, P. M., & Hauguel-de Mouzon, S. (2008). Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*, 29(3), 274–281.

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.12.010>

Chandrasekaran S, Neal-Perry G. (2017, June). Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Current Opinion Obstetric Gynecology*. 29(3): 180–187

Changamire, F. T., Mwiru, R. S., Peterson, K. E., Msamanga, G. I., Spiegelman, D., Petraro, P., Urassa, W., & Fawzi, W. W. (2015). Effect of multivitamin supplements on weight gain during pregnancy among HIV-negative women in Tanzania. *Maternal & child nutrition*, 11(3), 297–304. <https://doi.org/10.1111/mcn.12018>

Chatzi, L.; Torrent, M.; Romieu, I.; Garcia-Esteban, R.; Ferrer, C.; Vioque, J.; Kogevinas, M.; Sunyer, J. (2008). Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax*, 63, 507–513

Chatzi, L.; Kogevinas, M. (2009). Prenatal and childhood Mediterranean diet and the development of asthma and allergies in children. *Public Health Nutrition*. 12, 1629–1634

Chatzi, L.; Garcia, R.; Roumeliotaki, T.; Basterrechea, M.; Begiristain, H.; Iniguez, C.; Vioque, J.; Kogevinas, M.; Sunyer, J. (2013). Mediterranean diet adherence during pregnancy and risk of wheeze and eczema in the first year of life: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother-child cohort studies. *British Journal Nutrition*. 110, 2058–2068

Chatzi, L., Rifas-Shiman, S. L., Georgiou, V., Joung, K. E., Koinaki, S., Chalkiadaki, G., Margioris, A., Sarri, K., Vassilaki, M., Vafeiadi, M., Kogevinas, M., Mantzoros, C., Gillman, M. W., & Oken, E. (2017). Adherence to the Mediterranean diet during pregnancy and offspring adiposity and cardiometabolic traits in childhood. *Pediatric obesity*, 12 Suppl 1(Suppl 1), 47–56. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12191>

Chavan-Gautam P, Sundrani D, Pisal H, Nimbargi V, Mehendale S, Joshi S. (2011). Gestation-dependent changes in human placental global DNA methylation levels. *Molecular Reproduction and Development* 78(3):150

Chen C, Xu X, Yan Y. (2018). Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS ONE* 13(8):e0202183
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202183>

Chen, P. Y., Ganguly, A., Rubbi, L., Orozco, L. D., Morselli, M., Ashraf, D., Jaroszewicz, A., Feng, S., Jacobsen, S. E., Nakano, A., Devaskar, S. U., & Pellegrini, M. (2013). Intrauterine

calorie restriction affects placental DNA methylation and gene expression. *Physiological genomics*, 45(14), 565–576. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00034.2013>

Chen, X.; Zhao, D.; Mao, X.; Xia, Y.; Baker, P.N.; Zhang, H. (2016). Maternal Dietary Patterns and Pregnancy Outcome. *Nutrients*, 8, 351

Choi, H. J., Jang, Y. J., Kim, H. J., & Hwang, O. (2000). Tetrahydrobiopterin is released from and causes preferential death of catecholaminergic cells by oxidative stress. *Molecular pharmacology*, 58(3), 633–640.

Chu, S. Y., Kim, S. Y., Lau, J., Schmid, C. H., Dietz, P. M., Callaghan, W. M., & Curtis, K. M. (2007). Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197(3), 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.03.027>

Clapp JF 3rd, Seaward BL, Sleamaker RH, Hiser J. (1988). Maternal physiologic adaptations to early human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 159:1456–60. [PubMed: 3207124]

Crane JMG, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. (2009). The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 31:28–35

CucÓ, G.; Arija, V.; Iranzo, R.; VilÀ, J.; Prieto, M.T.; FernÁNdez-Ballart, J. (2006). Association of maternal protein intake before conception and throughout pregnancy with birth weight. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 85, 413–421

Daniels SR. (2016). The Barker hypothesis revisited. *Journal of Pediatrics*. 173:1–3

Davis, J. N., Koleilat, M., Shearrer, G. E., & Whaley, S. E. (2014). Association of infant feeding and dietary intake on obesity prevalence in low-income toddlers. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(4), 1103–1111. <https://doi.org/10.1002/oby.20644>

de Batlle, J.; Garcia-Aymerich, J.; Barraza-Villarreal, A.; Anto, J.M.; Romieu, I. (2008). Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. *Allergy* 63, 1310–1316

de Benoist, B. (2008). Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food and Nutrition Bulletin*. 29, S238–S244

de Ferranti S, Mozaffarian D. (2008). The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry*. 54(6): 945–955

De Jong L. (1981). *Het Koninkrijk der Nederlanden in de Tweede Wereldoorlog 1939-1945*. 's-Gravenhage, the Netherlands: Staatsuitgeverij

Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE. (2010). Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction*. 140(3): 373–385

de Rooij SR, Painter RC, Holleman F, Bossuyt PM, Roseboom TJ. (2007). The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *American Journal Clinical Nutrition*, 86(4):1219-24

De-Regil, L.M.; Palacios, C.; Ansary, A.; Kulier, R.; Pena-Rosas, J.P. (2012). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Systematic Review*, 2,CD008873

De-Regil, L.M.; Peña-Rosas, J.P.; Fernández-Gaxiola, A.C.; Rayco-Solon, P. (2015). Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Systematic Review*

Dessypris, N.; Karalexi, M.A.; Ntouvelis, E.; Diamantaras, A.-A.; Papadakis, V.; Baka, M.; Polychronopoulou, S.; Sidi, V.; Stiakaki, E.; Petridou, E.T. (2017). Association of maternal and index child's diet with subsequent leukemia risk: A systematic review and meta analysis. *Cancer Epidemiology*. 47, 64–75

Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Van Assche A, Mathieu C, Mahmood T, Dunne F, Bogaerts A. (2016, June). Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *European Journal Obstetrics Gynecology Reproductive Biology*. 201:203-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.005. PMID: 27160501.

Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. (2003). Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, 19:259–270

Dougan MM, Willett WC, Michels KB. (2015). Prenatal vitamin intake during pregnancy and offspring obesity. *International Journal Obesity*. 39:69–74

Duggleby SL, Jackson AA. (2001). Relationship of maternal protein turnover and lean body mass during pregnancy and birth length. *Clinical Science (Lond)*. 101(1):65–72

Duggleby SL, Jackson AA. (2002). Protein, amino acid and nitrogen metabolism during pregnancy: how might the mother meet the needs of her fetus? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5:503–9

Dulloo AG, Jacquet J, Solinas G, Montani JP, Schutz Y. (2010). Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *International Journal Obesity (Lond)* 34: S4–S17

Duthie L, Reynolds RM. (2013). Changes in the maternal hypothalamic–pituitary–adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology*. 98(2): 106–115

Edlow AG, Vora NL, Hui L, Wick HC, Cowan JM, Bianchi DW. (2014). Maternal obesity affects fetal neurodevelopmental and metabolic gene expression: A pilot study. *PLoS ONE* 9: e88661

Elango R, Ball RO. (2016). Protein and Amino Acid Requirements during Pregnancy. *American Society for Nutrition. Advances in Nutrition* 7(Suppl):839S–44S; doi:10.3945/an.115.011817.

Elnitski L. (2021, August 14). Epigenetics. National Human Genome Research Institute. [NIH]. Ανακτήθηκε από <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Epigenetics>

Eriksson JG, Sandboge S, Salonen MK, Kajantie E, Osmond C. (2014). Long-term consequences of maternal overweight in pregnancy on offspring later health: findings from the Helsinki Birth Cohort Study. *Annals of Medicine*. 46:434–8. [PubMed: 24910160]

Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ruiz-Gutiérrez, V., Covas, M. I., Fiol, M., Gómez-Gracia, E., López-Sabater, M. C., Vinyoles, E., Arós, F., Conde, M., Lahoz, C., Lapetra, J., Sáez, G., Ros, E., & PREDIMED Study Investigators (2006). Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 145(1), 1–11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004>

Feinberg AP, Tycko B. (2004). The history of cancer epigenetics. *Nature Reviews Cancer*, 4(2):143–153

Fernández-Barrés, S., Romaguera, D., Valvi, D., Martínez, D., Vioque, J., Navarrete-Muñoz, E. M., Amiano, P., Gonzalez-Palacios, S., Guxens, M., Pereda, E., Riaño, I., Tardón, A., Iñiguez, C., Arija, V., Sunyer, J., Vrijheid, M., & INMA Project (2016). Mediterranean dietary pattern in pregnant women and offspring risk of overweight and abdominal obesity in early childhood: the INMA birth cohort study. *Pediatric obesity*, 11(6), 491–499. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12092>

Fischer, M.; Stronati, M.; Lanari, M. (2017). Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects. *Journal Pediatrics*. 43, 74

Fitch WL, King JC. (1987). Plasma amino acid, glucose, and insulin responses to moderate-protein and high-protein test meals in pregnant, nonpregnant, and gestational diabetic women. *American Journal Clinical Nutrition*, 46:243–9.

Fitzsimons K.J., Modder Jo, and Greer I.A. (2009). Obesity in pregnancy: risks and management. *Obstetric Medicine*, 2: 52–62. DOI: 10.1258/om.2009.090009

Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedon JC. (2014). Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 134:e535–46. [PubMed: 25049351]

Fraser, A., Tilling, K., Macdonald-Wallis, C., Sattar, N., Brion, M. J., Benfield, L., Ness, A., Deanfield, J., Hingorani, A., Nelson, S. M., Smith, G. D., & Lawlor, D. A. (2010). Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*, 121(23), 2557–2564. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906081>

Gaillard, R., Steegers, E. A., Duijts, L., Felix, J. F., Hofman, A., Franco, O. H., & Jaddoe, V. W. (2014). Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 63(4), 683–691. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02671>

Gaillard R. (2015). Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *European Journal of Epidemiology*. 30:1141–1152. Recent review

addressing the relationship between maternal obesity and offspring cardiovascular development.
[PubMed: 26377700]

Gaillard R, Steegers EA, Franco OH, Hofman A, Jaddoe VW. (2015). Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. *International Journal of Obesity*. 39:677–85

Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 316(2):129–139

Ganu RS, Harris RA, Collins K, Aagaard KM. (2012). Early origins of adult disease: Approaches for investigating the programmable epigenome in humans, nonhuman primates, and rodents. *ILAR Journal* 53: 306–321

Gardner, R. M., Lee, B. K., Magnusson, C., Rai, D., Frisell, T., Karlsson, H., Idring, S., & Dalman, C. (2015). Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: Results from a Swedish total population and discordant sibling study. *International journal of epidemiology*, 44(3), 870–883. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv081>

Gangestad SW, Caldwell Hooper AE, Eaton MA. (2012). On the function of placental corticotropin-releasing hormone: a role in maternal-fetal conflicts over blood glucose concentrations. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*. 87(4):856–873

Gauthier BR, Wollheim CB. (2006). MicroRNAs: ‘Ribo-regulators’ of glucose homeostasis. *Natural Medicine* 12: 36–38

Gemma C, Sookoian S, Alvarinas J, Garcia SI, Quintana L, Kanevsky D, Gonzalez CD, Pirola CJ. (2009). Maternal pregestational BMI is associated with methylation of the PPARGC1A promoter in newborns. *Obesity (Silver Spring)* 17: 1032–1039

Ghaffari N, Parry S, Elovitz MA, Durnwald CP. (2014). The effect of an obesogenic maternal environment on expression of fetal umbilical cord blood miRNA. *Reproductive Sciences* doi:10.1177/1933719114565032

Gilmore LA, Klempel-Donchenko M, Redman LM. (2015). Pregnancy as a window to future health: Excessive gestational weight gain and obesity. *Seminars in Perinatology*. 39(4):296–303.
[PubMed: 26096078]

Glinos, D. (2007). The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutrition*. 10, 1542–1546

Godfrey, K. M., Sheppard, A., Gluckman, P. D., Lillycrop, K. A., Burdge, G. C., McLean, C., Rodford, J., Slater-Jefferies, J. L., Garratt, E., Crozier, S. R., Emerald, B. S., Gale, C. R., Inskip, H. M., Cooper, C., & Hanson, M. A. (2011). Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes*, 60(5), 1528–1534. <https://doi.org/10.2337/db10-0979>

Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe V M.V., Eriksson JG, and Birit F.P Broekman B F.P. (2017, January). Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 5(1): 53–64. doi:10.1016/S2213-8587(16)30107-3

Gohir W, Ratcliffe EM, Sloboda DM. (2015). Of the bugs that shape us: maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk. *Pediatric Research*. 77:196–204. [PubMed: 25314580]

Goldenberg, R.L.; Tamura, T.; Neggers, Y.; Copper, R.L.; Johnston, K.E.; DuBard, M.B.; Hauth, J.C. (1995). The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *Journal of the American Medical Association*, 274, 463–468

Gonzalez-Nahm, S.; Mendez, M.; Robinson, W.; Murphy, S.K.; Hoyo, C.; Hogan, V.; Diane, R. (2017). Low maternal adherence to a Mediterranean diet is associated with increase in methylation at the MEG3-IG differentially methylated region in female infants. *Environmental Epigenetics*, 3

Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE. (2000). Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism* 49(4):467–472

Grieger, J.A.; Clifton, V.L. (2014). A Review of the Impact of Dietary Intakes in Human Pregnancy on Infant Birthweight. *Nutrients* 7, 153–178

HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., Hadden, D. R., McCance, D. R., Hod, M., McIntyre, H. D., Oats, J. J., Persson, B., Rogers, M. S., & Sacks, D. A. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*, 358(19), 1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>

Gunatilake RP, Perlow JH. (2011). Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 204:106–119. [PubMed: 21284965]

Gunderson EP. (2009). Childbearing and obesity in women: weight before, during, and after pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinic of North America*. 36:317–332

Gut P, Verdin E. (2013). The nexus of chromatin regulation and intermediary metabolism. *Nature*. 502(7472):489–498

Hadden DR, McLaughlin C. (2009). Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 14:66–71

Harding, K.B.; Peña-Rosas, J.P.; Webster, A.C.; Yap, C.M.Y.; Payne, B.A.; Ota, E.; De-Regil, L.M. (2017). Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Systematic Review*

Harpsøe, M. C., Basit, S., Bager, P., Wohlfahrt, J., Benn, C. S., Nøhr, E. A., Linneberg, A., & Jess, T. (2013). Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 131(4), 1033–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.008>

Harvey, N. C., Holroyd, C., Ntani, G., Javaid, K., Cooper, P., Moon, R., Cole, Z., Tinati, T., Godfrey, K., Dennison, E., Bishop, N. J., Baird, J., & Cooper, C. (2014). Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 18(45), 1–190. <https://doi.org/10.3310/hta18450>

Hass BS, Hart RW, Lu MH, Lyn-Cook BD. (1993). Effects of caloric restriction in animals on cellular function, oncogene expression, and DNA methylation in vitro. *Mutation Research*, 295(4–6), 281–289

Haste, F.M.; Brooke, O.G.; Anderson, H.R.; Bland, J.M. (1991). The effect of nutritional intake on outcome of pregnancy in smokers and non-smokers. *British Journal of Nutrition*. 65, 347–354

Haugen, M.; Meltzer, H.M.; Brantsaeter, A.L.; Mikkelsen, T.; Osterdal, M.L.; Alexander, J.; Olsen, S.F.; Bakketeig, L. (2008). Mediterranean-type diet and risk of preterm birth among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa): A prospective cohort study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 87, 319–324

Haycock PC, Ramsay M. (2009). Exposure of mouse embryos to ethanol during preimplantation development: effect on DNA methylation in the h19 imprinting control region. *Biology of Reproduction* 81(4): 618–627

Hedderson, M. M., Weiss, N. S., Sacks, D. A., Pettitt, D. J., Selby, J. V., Quesenberry, C. P., & Ferrara, A. (2006). Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications: macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. *Obstetrics and gynecology*, 108(5), 1153–1161. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000242568.75785.68>

Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. (2010). Maternal obesity and fetal metabolic programming: A fertile epigenetic soil. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 299: R711–R722.

Heijmans BT, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. (2009). The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics* 4(8): 526–531

Hellmann H, Mooney S. (2010). Vitamin B6: a molecule for human health? *Molecules*. 15:442–459

Hendler, I., Blackwell, S. C., Bujold, E., Treadwell, M. C., Mittal, P., Sokol, R. J., & Sorokin, Y. (2005). Suboptimal second-trimester ultrasonographic visualization of the fetal heart in obese women: should we repeat the examination?. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 24(9), 1205–1211. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.9.1205>

Herrera E. (2000). Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *European Journal of Clinical Nutrition*. 54(Suppl 1):S47–S51. [PubMed: 10805038]

Hermann GM, Dallas LM, Haskell SE, Roghair RD. (2010). Neonatal macrosomia is an independent risk factor for adult metabolic syndrome. *Neonatology*. 98(3):238–244

Higa R, Jawerbaum A. (2013). Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 20(18):2338–2350

Higgins L, Mills TA, Greenwood SL, Cowley EJ, Sibley CP, Jones RL. (2013). Maternal obesity and its effect on placental cell turnover. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 26(8):783–788.

Hivert, M. F., Sullivan, L. M., Fox, C. S., Nathan, D. M., D'Agostino, R. B., Sr, Wilson, P. W., & Meigs, J. B. (2008). Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(8), 3165–3172.
<https://doi.org/10.1210/jc.2008-0425>

Hochner, H., Friedlander, Y., Calderon-Margalit, R., Meiner, V., Sagy, Y., Avgil-Tsadok, M., Burger, A., Savitsky, B., Siscovick, D. S., & Manor, O. (2012). Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation*, 125(11), 1381–1389.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070060>

Hoek HW, Susser E, Buck KA, Lumey LH, Lin SP, Gorman JM. (1996). Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *American Journal of Psychiatry*, 153(12):1637-9

Hofmeyr, G.J.; Lawrie, T.A.; Atallah, Á.N.; Duley, L.; Torloni, M.R. (2014). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Systematic Review*.

Hoile, S. P., Irvine, N. A., Kelsall, C. J., Sibbons, C., Feunteun, A., Collister, A., Torrens, C., Calder, P. C., Hanson, M. A., Lillycrop, K. A., & Burdge, G. C. (2013). Maternal fat intake in rats alters 20:4n-6 and 22:6n-3 status and the epigenetic regulation of Fads2 in offspring liver. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(7), 1213–1220.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.09.005>

Hollenbeck CB. (2012). An introduction to the nutrition and metabolism of choline. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 12:100-13

Hollis, B.W.;Wagner, C.L. (2017). New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Research*. 5, 17030

House, J.S.; Mendez, M.; Maguire, R.L.; Gonzalez-Nahm, S.; Huang, Z.; Daniels, J.; Susan KMurphy, B.; Fuemmeler, F.A.; Wright, C.H. (2018). Periconceptional Maternal Mediterranean

Diet Is Associated with Favorable Offspring Behaviors and Altered CpG Methylation of Imprinted Genes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 6

Huq, M. D., Tsai, N. P., Lin, Y. P., Higgins, L., & Wei, L. N. (2007). Vitamin B6 conjugation to nuclear corepressor RIP140 and its role in gene regulation. *Nature chemical biology*, 3(3), 161–165. <https://doi.org/10.1038/nchembio861>

Hytten FE. (1991). Weight gain in pregnancy. In: Hytten FE, Chamberlain G, editors. *Clinical physiology in obstetrics*. Oxford (United Kingdom): Blackwell Scientific, 173–203

Institute of Medicine (US). (2003). Committee on Improving Birth Outcomes. *Reducing Birth Defects: Meeting the Challenge in the Developing World*; Bale, J.R., Stoll, B.J., Lucas, A.O., Eds.; National Academies Press (US). Copyright 2003 by the National Academy of Sciences: Washington, DC, USA.

Institute of Medicine. (2006). *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 1344

Institute of Medicine. (2009). *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington, DC.

Ijäs, H., Morin-Papunen, L., Keränen, A. K., Bloigu, R., Ruukonen, A., Puukka, K., Ebeling, T., Raudaskoski, T., & Vääräsmäki, M. (2013). Pre-pregnancy overweight overtakes gestational diabetes as a risk factor for subsequent metabolic syndrome. *European journal of endocrinology*, 169(5), 605–611. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0412>

Jacobs, D.R.; Gross, M.D.; Tapsell, L.C. (2009). Food synergy: An operational concept for understanding nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 89, 1543S–1548S

Jansson, N., Rosario, F. J., Gaccioli, F., Lager, S., Jones, H. N., Roos, S., Jansson, T., & Powell, T. L. (2013). Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(1), 105–113. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2667>

Jensen, E. T., van der Burg, J. W., O'Shea, T. M., Joseph, R. M., Allred, E. N., Heeren, T., Leviton, A., Kuban, K., & Extremely Low Gestational Age Newborns Study Investigators (2017). The Relationship of Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Pregnancy Weight Gain to

Neurocognitive Function at Age 10 Years among Children Born Extremely Preterm. *The Journal of pediatrics*, 187, 50–57.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.064>

Jo H, Schieve LA, Sharma AJ, Hinkle SN, Li R, Lind JN. (2015). Maternal prepregnancy body mass index and child psychosocial development at 6 years of age. *Pediatrics*. 135:e1198–1209. [PubMed: 25917989]

Johnson, J., Clifton, R. G., Roberts, J. M., Myatt, L., Hauth, J. C., Spong, C. Y., Varner, M. W., Wapner, R. J., Thorp, J. M., Jr, Mercer, B. M., Peaceman, A. M., Ramin, S. M., Samuels, P., Sciscione, A., Harper, M., Tolosa, J. E., Saade, G., Sorokin, Y., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network* (2013). Pregnancy outcomes with weight gain above or below the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Obstetrics and gynecology*, 121(5), 969–975. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828aea03>

Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. (2003). Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 111: 9–14

Jones HN, Jansson T, Powell TL. (2009). IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT3 and increased expression of SNAT2. *American Journal Physiology Cell Physiology*. 297(5): C1228–C1235

Kalhan SC. (2000). Protein metabolism in pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71 (Suppl):1249S–55S

Kampmann, U.; Madsen, L. R.; Skajaa, G.O.; Iversen, D.S.; Moeller, N.; Ovesen, P. (2015). Gestational diabetes: A clinical update. *World Journal of Diabetes*, 6, 1065–1072.

Kang SS, Kurti A, Fair DA, Fryer JD. (2014). Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring. *Journal of Neuroinflammation*. 11:156. [PubMed: 25212412]

Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. (2002). Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(10):2944–2950

Keyes, M. K., Jang, H., Mason, J. B., Liu, Z., Crott, J. W., Smith, D. E., Friso, S., & Choi, S. W. (2007). Older age and dietary folate are determinants of genomic and p16-specific DNA methylation in mouse colon. *The Journal of nutrition*, 137(7), 1713–1717. <https://doi.org/10.1093/jn/137.7.1713>

Kimura AP, Liebhaber SA, Cooke NE. (2004). Epigenetic modifications at the human growth hormone locus predict distinct roles for histone acetylation and methylation in placental gene activation. *Molecular Endocrinology*, 18(4):1018–1032

Kind, K.L.; Moore, V.M.; Davies, M.J. (2006). Diet around conception and during pregnancy – effects on fetal and neonatal outcomes. *Reproductive Biomedicine Online*, 12, 532–541

Kominiarek MA, Rajan P. (2016, November). Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Medical Clinics of North America*. 100(6): 1199–1215. doi:10.1016/j.mcna.2016.06.004.

Kominiarek MA., Peaceman AM. (2017, December). Gestational weight gain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 217(6): 642–651. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.040.

Kontic-Vucinic, O.; Sulovic, N.; Radunovic, N. (2006). Micronutrients in women’s reproductive health: Ii. Minerals and trace elements. *International Journal of Fertility and Women’s Medicine*, 51, 116–124

Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA. (2012). DNA methylation in the human placenta and fetal growth [review]. *Molecular Medicine Reports*, 5(4):883–889

Kral, J. G., Biron, S., Simard, S., Hould, F. S., Lebel, S., Marceau, S., & Marceau, P. (2006). Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*, 118(6), e1644–e1649. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1379>

Kramer, M.S.; Kakuma, R. (2003). Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Systematic Review*.

Lacroix M, Battista MC, Doyon M, et al. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1577–1583

Lambertucci RH, Hirabara SM, Silveira LdosR, Levada-Pires AC, Curi R, Pithon-Curi TC. (2008). Palmitate increases superoxide production through mitochondrial electron transport chain and NADPH oxidase activity in skeletal muscle cells. *Journal Cell Physiology*, 216(3):796–804

Lane M, Zander-Fox DL, Robker RL, McPherson NO. (2015). Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 26:84–90. [PubMed: 25523615]

Lange, N.E.; Rifas-Shiman, S.L.; Camargo, C.A.; Gold, D.R.; Gillman, M.W.; Litonjua, A.A. (2010). Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 126, 250–255.

Lassi, Z.S.; Salam, R.A.; Haider, B.A.; Bhutta, Z.A. (2013). Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Systematic Review*.

Lau C, Rogers JM, Desai M, Ross MG. (2011). Fetal programming of adult disease: implications for prenatal care. *Obstetrics of Gynecology*. 117(4):978–985. [PubMed: 21422872]

Leermakers, E. T., Moreira, E. M., Kiefte-de Jong, J. C., Darweesh, S. K., Visser, T., Voortman, T., Bautista, P. K., Chowdhury, R., Gorman, D., Bramer, W. M., Felix, J. F., & Franco, O. H. (2015). Effects of choline on health across the life course: a systematic review. *Nutrition reviews*, 73(8), 500–522. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv010>

Lewis BP, Shih IH, Jones-RhoadesMW, Bartel DP, Burge CB. (2003). Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 115: 787–798

Li, N., Liu, E., Guo, J., Pan, L., Li, B., Wang, P., Liu, J., Wang, Y., Liu, G., & Hu, G. (2013). Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on offspring overweight in early infancy. *PloS one*, 8(10), e77809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077809>

Li S, Chen M, Li Y, Tollefsbol1 T.O. (2019). Prenatal epigenetics diets play protective roles against environmental pollution. *Clinical Epigenetics*. 11:82

Li, S., Zhi, L., Liu, Y., Shen, J., Liu, L., Yao, J., & Yang, X. (2016). Effect of in ovo feeding of folic acid on the folate metabolism, immune function and epigenetic modification of immune effector molecules of broiler. *The British journal of nutrition*, 115(3), 411–421. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004511>

Li YM, Ou JJ, Liu L, Zhang D, Zhao JP, Tang SY. (2016). Association Between Maternal Obesity and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 46:95–102

Lillicrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. (2005). Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *Journal of Nutrition*, 135: 1382–1386

Lillicrop K, Burdge G. (2015). Maternal diet as a modifier of offspring epigenetics. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 6(2):88–95

Loeken MR. (2004). Free radicals and birth defects. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 15:6–14. [PubMed: 15101606]

Loos RJ. (2009). Recent progress in the genetics of common obesity. *The British Journal of Clinical Pharmacology*, 68: 811-829.

Lowe A, Braback L, Ekeus C, Hjern A, Forsberg B. (2011). Maternal obesity during pregnancy as a risk for early-life asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 128(5):1107–1109. e1–e2.

Lowell BB, Shulman GI. (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*, 307(5708):384–387

Lumey LH, Van Poppel FW. (1994). The Dutch famine of 1944-45: mortality and morbidity in past and present generations. *Social History of Medicine*, 7(2):229-46

Lumey LH, Ravelli AC, Wiessing LG, Koppe JG, Treffers PE, Stein ZA. (1993). The Dutch famine birth cohort study: design, validation of exposure, and selected characteristics of subjects after 43 years follow-up. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 7(4):354-67

Lumey, L. H., Stein, A. D., Kahn, H. S., van der Pal-de Bruin, K. M., Blauw, G. J., Zybert, P. A., & Susser, E. S. (2007). Cohort profile: the Dutch Hunger Winter families study. *International journal of epidemiology*, 36(6), 1196–1204. <https://doi.org/10.1093/ije/dym126>

Lumey LH, Stein AD, Kahn HS. (2009). Food restriction during gestation and impaired fasting glucose or glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus in adulthood: evidence from the Dutch

Hunger Winter Families Study. *The Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1(S1):S164

Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, Romijn JA. (2009). Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: the Dutch Hunger Winter Families Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6):1737-43

Lumey LH, Martini LH, Myerson M, Stein AD, Prineas RJ. (2012). No relation between coronary artery disease and electrocardiographic markers of disease in middle-age after prenatal exposure to the Dutch famine of 1944-1945. *Heart*, 98 (22): 1653-9

Lumey LH, van Poppel FWA. *The Dutch Famine of 1944-45 as a Human Laboratory: Changes in the Early Life Environment and Adult Health*. Chapter III

Magriples, U., Boynton, M. H., Kershaw, T. S., Lewis, J., Rising, S. S., Tobin, J. N., Epel, E., & Ickovics, J. R. (2015). The impact of group prenatal care on pregnancy and postpartum weight trajectories. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(5), 688.e1–688.e6889. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.066>

Makrides, M.; Duley, L.; Olsen, S.F. (2006). Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Systematic Review*. 3, CD003402

Mardones-Santander, F., Rosso, P., Stekel, A., Ahumada, E., Llaguno, S., Pizarro, F., Salinas, J., Vial, I., & Walter, T. (1988). Effect of a milk-based food supplement on maternal nutritional status and fetal growth in underweight Chilean women. *The American journal of clinical nutrition*, 47(3), 413–419. <https://doi.org/10.1093/ajcn/47.3.413>

Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. (2015). Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obesity Reviews*. 16(8):621±638. <https://doi.org/10.1111/obr.12288> PMID: 26016557

Mariath, A. B., Bergamaschi, D. P., Rondó, P. H., Tanaka, A. C., Hinnig, P., Abbade, J. F., & Diniz, S. G. (2011). The possible role of selenium status in adverse pregnancy outcomes. *The British journal of nutrition*, 105(10), 1418–1428. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005866>

Martin-Gronert MS, Fernandez-Twinn DS, Poston L, Ozanne SE. (2010). Altered hepatic insulin signalling in male offspring of obese mice. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 1:184–191. [PubMed: 25141786]

Martino D, Prescott SL. (2011). Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest*. 139:640–7. [PubMed: 21362650]

McCauley, M.E.; van den Broek, N.; Dou, L.; Othman, M. (2015). Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Systematic Review*.

Meguid, M. M., Fetissov, S. O., Varma, M., Sato, T., Zhang, L., Laviano, A., & Rossi-Fanelli, F. (2000). Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 16(10), 843–857. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00449-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00449-4)

Mehta SH, Kerver JM, Sokol RJ, Keating DP, Paneth N. (2014). The association between maternal obesity and neurodevelopmental outcomes of offspring. *Journal Pediatrics*. 165:891–896. [PubMed: 25155965]

Mele J, Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. (2014). Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 307(5):E419–E425

Metzger, B. E., Persson, B., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Cruickshank, J. K., Deerochanawong, C., Halliday, H. L., Hennis, A. J., Liley, H., Ng, P. C., Coustan, D. R., Hadden, D. R., Hod, M., Oats, J. J., Trimble, E. R., & HAPO Study Cooperative Research Group (2010). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics*, 126(6), e1545–e1552. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2257>

Meyer, B. J., Stewart, F. M., Brown, E. A., Cooney, J., Nilsson, S., Olivecrona, G., Ramsay, J. E., Griffin, B. A., Caslake, M. J., & Freeman, D. J. (2013). Maternal obesity is associated with the formation of small dense LDL and hypoadiponectinemia in the third trimester. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(2), 643–652. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3481>

Middleton, P.; Gomersall, J.C.; Gould, J.F.; Shepherd, E.; Olsen, S.F.; Makrides, M. (2018). Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Systematic Review*.

- Milman, N. (2006). Iron and pregnancy—A delicate balance. *Annals of Hematology*. 85, 559
- Mingrone, G., Manco, M., Mora, M. E., Guidone, C., Iaconelli, A., Gniuli, D., Leccesi, L., Chiellini, C., & Ghirlanda, G. (2008). Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes care*, 31(9), 1872–1876. <https://doi.org/10.2337/dc08-0432>
- Mistretta, A.; Marventano, S.; Antoci, M.; Cagnetti, A.; Giogianni, G.; Nolfo, F.; Rametta, S.; Pecora, G.; Marranzano, M. (2017). Mediterranean diet adherence and body composition among Southern Italian adolescents. *Obesity Research and Clinical Practice*. 11, 215–226
- Moen GH, Beaumont RN, Grarup N, Sommer C, Shields BM, Lawlor DA, Freathy RM, Evans DM, Warrington NM. (2021). Investigating the causal effect of maternal vitamin B12 and folate levels on offspring birthweight. *International Journal of Epidemiology*, Vol. 50, No. 1, p. 179-189
- Moody, L.; Chen, H.; Pan, Y.-X. (2017). Early-Life Nutritional Programming of Cognition—The Fundamental Role of Epigenetic Mechanisms in Mediating the Relation between Early-Life Environment and Learning and Memory Process¹². *Advances in Nutrition*. 8, 337–350
- Morisaki, N., Nagata, C., Yasuo, S., Morokuma, S., Kato, K., Sanefuji, M., Shibata, E., Tsuji, M., Senju, A., Kawamoto, T., Ohga, S., Kusuhaara, K., & Japan Environment and Children's Study Group (2018). Optimal protein intake during pregnancy for reducing the risk of fetal growth restriction: the Japan Environment and Children's Study. *The British journal of nutrition*, 120(12), 1432–1440. <https://doi.org/10.1017/S000711451800291X>
- Most J, Dervis S, Haman F, Adamo KB, Redman LM. (2019). Energy Intake Requirements in Pregnancy. *Nutrients*, 11, 1812; doi:10.3390/nu11081812
- Most J, Amant MS, Hsia DS, Altazan AD, Thomas DM, Gilmore LA, Vallo PM, Beyl RA, Ravussin E, Redman LM. (2019, 1st August). Evidence-based recommendations for energy intake in pregnant women with obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 129(11):4682-4690. doi: 10.1172/JCI130341. PMID: 31369400; PMCID: PMC6819141
- Mousa, A.; Naderpoor, N.; Teede, H.J.; De Courten, M.P.; Scragg, R.; De Courten, B. (2015). Vitamin D and cardiometabolic risk factors and diseases. *Minerva Endocrinology*, 40, 213–230
- Mousa, A.; Abell, S.K.; Shorakae, S.; Harrison, C.L.; Naderpoor, N.; Hiam, D.; Moreno-Asso, A.; Stepto, N.K.; Teede, H.J.; de Courten, B. (2017). Relationship between vitamin D and gestational

diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61

Mousa A, Naqash A, Lim S. (2019). Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*, 11, 443; doi:10.3390/nu11020443

Myatt L, Maloyan A. (2016). Obesity and Placental function. *Seminars in Reproductive Medicine*, 34:42–49

Nelson SM, Matthews P, Poston L. (2010). Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Human Reproduction Update*. 16(3):255–275

Neri C and Edlow AG. (2016). Effects of maternal obesity on fetal programming: molecular approaches. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6:a026591

Netting MJ, Middleton PF, Makrides M. (2014). Does maternal diet during pregnancy and lactation affect outcomes in offspring? A systematic review of food-based approaches. *Nutrition*. 30:1225–41. [PubMed: 25280403]

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M., Achoki, T., AlBuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., Ammar, W., ... Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England), 384(9945), 766–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)

Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. (2005). Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstetrics of Gynecology*. 106(2):250–259

Nold JL, Georgieff MK. (2004). Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics of North America*, 51(3):619–637, viii

Nurmatov, U.; Devereux, G.; Sheikh, A. (2011). Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127, 724–733

Oakley EJ, Van Zant G. (2007). Unraveling the complex regulation of stem cells: Implications for aging and cancer. *Leukemia* 21: 612–621

Ornoy A. (2011). Prenatal origin of obesity and their complications: gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reproductive Toxicology*, 32(2): 205–212

Ota E., Hori H, Mori R. Tobe-Gai, R.; Farrar, D. (2015). Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Systematic Review*.

Ota, E.; Mori, R.; Middleton, P.; Tobe-Gai, R.; Mahomed, K.; Miyazaki, C.; Bhutta, Z.A. (2015). Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Systematic Review*.

Owen, C. G., Martin, R. M., Whincup, P. H., Smith, G. D., & Cook, D. G. (2005). Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*, 115(5), 1367–1377. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1176>

Painter, R. C., de Rooij, S. R., Bossuyt, P. M., Simmers, T. A., Osmond, C., Barker, D. J., Bleker, O. P., & Roseboom, T. J. (2006). Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *The American journal of clinical nutrition*, 84(2), 322–467. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.322>

Painter, R. C., de Rooij, S. R., Hutten, B. A., Bossuyt, P. M., de Groot, E., Osmond, C., Barker, D. J., Bleker, O. P., & Roseboom, T. J. (2007). Reduced intima media thickness in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Atherosclerosis*, 193(2), 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.009>

Painter, R. C., de Rooij, S. R., Bossuyt, P. M., de Groot, E., Stok, W. J., Osmond, C., Barker, D. J., Bleker, O. P., & Roseboom, T. J. (2007). Maternal nutrition during gestation and carotid arterial compliance in the adult offspring: the Dutch famine birth cohort. *Journal of hypertension*, 25(3), 533–540. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328012135b>

Pannia, E., Cho, C. E., Kubant, R., Sánchez-Hernández, D., Huot, P. S., & Harvey Anderson, G. (2016). Role of maternal vitamins in programming health and chronic disease. *Nutrition reviews*, 74(3), 166–180. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv103>

Park J-H, Kim S-H, Lee MS, Kim M-S. (2017). Epigenetic modification by dietary factors: implications in metabolic syndrome. *Molecular Aspects of Medicine*. 54:58–70

Parlapani, E.; Agakidis, C.; Karagiozoglou-Lampoudi, T.; Sarafidis, K.; Agakidou, E.; Athanasiadis, A.; Diamanti, E. (2017). The Mediterranean diet adherence by pregnant women delivering prematurely: Association with size at birth and complications of prematurity. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 13, 1–8

Parnell AS, Corea A, Reece EA. (2017). Pre-pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review. *Maternal and Child Health Journal*, 21(5):1105±1120. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2209-4> PMID: 28120287

Patel, S. P., Rodriguez, A., Little, M. P., Elliott, P., Pekkanen, J., Hartikainen, A. L., Pouta, A., Laitinen, J., Harju, T., Canoy, D., & Järvelin, M. R. (2012). Associations between pre-pregnancy obesity and asthma symptoms in adolescents. *Journal of epidemiology and community health*, 66(9), 809–814. <https://doi.org/10.1136/jech.2011.133777>

Peña-Rosas, J.P.; De-Regil, L.M.; Garcia-Casal, M.N.; Dowswell, T. (2015). Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Systematic Review*.

Pieczenik SR, Neustadt J. (2007). Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Experimental and Molecular Pathology*, 83(1):84–92

Pirola, L., Balcerczyk, A., Tothill, R. W., Haviv, I., Kaspi, A., Lunke, S., Ziemann, M., Karagiannis, T., Tonna, S., Kowalczyk, A., Beresford-Smith, B., Macintyre, G., Kelong, M., Hongyu, Z., Zhu, J., & El-Osta, A. (2011). Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells. *Genome research*, 21(10), 1601–1615. <https://doi.org/10.1101/gr.116095.110>

Prado, E.L.; Dewey, K.G. (2014). Nutrition and brain development in early life. *Nutrition Reviews*, 72, 267–284.

Prescott SL. (2013). Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131:23–30. [PubMed: 23265694]

Qiu, C.; Coughlin, K.B.; Frederick, I.O.; Sorensen, T.K.; Williams, M.A. (2008). Dietary fiber intake in early pregnancy and risk of subsequent preeclampsia. *American Journal of Hypertension*, 21, 903–909

Rajasingam D, Seed PT, Briley AL, Shennan AH, Poston L. (2009). A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(4):395. e1–e9

Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. (2002). Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(9): 4231–4237

Ravelli, A. C., van der Meulen, J. H., Michels, R. P., Osmond, C., Barker, D. J., Hales, C. N., & Bleker, O. P. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* (London, England), 351(9097), 173–177. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07244-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07244-9)

Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. (1999). Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70(5):811-6

Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *New England Journal of Medicine*, 295(7):349-53

Reijnders, I.F.; Mulders, A.G.M.G.J.; van der Windt, M.; Steegers, E.A.P.; Steegers-Theunissen, R.P.M. (2019). The impact of periconceptional maternal lifestyle on clinical features and biomarkers of placental development and function: A systematic review. *Human Reproductive Update*, 25, 72–94

Retnakaran, R., Hanley, A. J., Raif, N., Hirning, C. R., Connelly, P. W., Sermer, M., Kahn, S. E., & Zinman, B. (2005). Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia*, 48(5), 993–1001. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1710-x>

Reynolds, R. M., Allan, K. M., Raja, E. A., Bhattacharya, S., McNeill, G., Hannaford, P. C., Sarwar, N., Lee, A. J., Bhattacharya, S., & Norman, J. E. (2013). Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ (Clinical research ed.)*, 347, f4539. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4539>

Ritov VB, Menshikova EV, He J, Ferrell RE, Goodpaster BH, Kelley DE. (2005). Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 54(1):8–14

Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. (2015). The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 9:194. [PubMed: 26150767]

Roberts, D.C.K. Vitamin, E. (1990). In *Recommended Nutrient Intakes, Australian Papers*; Truswell, A.S., Dreosti, I.E., English, R.M., Palmer, N., Rutishauser, I.H.E., Eds.; Australian Professional Publications: Sydney, Australia, pp. 158–173

Romundstad, L. B., Romundstad, P. R., Sunde, A., von Düring, V., Skjaerven, R., Gunnell, D., & Vatten, L. J. (2008). Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet (London, England)*, 372(9640), 737–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61041-7)

Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Ravelli, A. C., van Montfrans, G. A., Osmond, C., Barker, D. J., & Bleker, O. P. (1999). Blood pressure in adults after prenatal exposure to famine. *Journal of hypertension*, 17(3), 325–330. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917030-00004>

Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., van Montfrans, G. A., Ravelli, A. C., Osmond, C., Barker, D. J., & Bleker, O. P. (2001). Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *Journal of hypertension*, 19(1), 29–34. <https://doi.org/10.1097/00004872-200101000-00004>

Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. (2000). Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5):1101-6

Ross MG, Desai M. (2013). Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 56: 529–536

Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., Ravelli, A. C., Schroeder-Tanka, J. M., van Montfrans, G. A., Michels, R. P., & Bleker, O. P. (2000). Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart (British Cardiac Society)*, 84(6), 595–598. <https://doi.org/10.1136/heart.84.6.595>

Rumbold, A.; Ota, E.; Hori, H.; Miyazaki, C.; Crowther, C.A. (2015). Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Systematic Review*

Saccone, G.; Berghella, V. (2015). Omega-3 supplementation to prevent recurrent preterm birth: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 213, 135–140

Saccone, G.; Berghella, V.; Maruotti, G.M.; Sarno, L.; Martinelli, P. (2015). Omega-3 supplementation during pregnancy to prevent recurrent intrauterine growth restriction: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*, 46, 659–664

Scholl, T.O.; Chen, X.; Khoo, C.S.; Lenders, C. (2004). The dietary glycemic index during pregnancy: Influence on infant birth weight, fetal growth, and biomarkers of carbohydrate metabolism. *American Journal of Epidemiology*, 159, 467–474

Schummers, L., Hutcheon, J. A., Bodnar, L. M., Lieberman, E., & Himes, K. P. (2015). Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstetrics and gynecology*, 125(1), 133–143. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000591>

Sebire, N. J., Jolly, M., Harris, J. P., Wadsworth, J., Joffe, M., Beard, R. W., Regan, L., & Robinson, S. (2001). Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(8), 1175–1182. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801670>

Sewell, D.A.; Hammersley, V.S.; Devereux, G.; Robertson, A.; Stoddart, A.; Weir, C.; Worth, A.; Sheikh, A. (2013). Investigating the effectiveness of the Mediterranean diet in pregnant women for the primary prevention of asthma and allergy in high-risk infants: Protocol for a pilot randomised controlled trial. *Trials Electron Resource*, 14, 173

Semple RK, Chatterjee VK, O’Rahilly S. (2006). PPARγ and human metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation* 116: 581–589

Seyedrezazadeh, E.; Moghaddam, M.P.; Ansarin, K.; Vafa, M.R.; Sharma, S.; Kolahdooz, F. (2014). Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 72, 411–428

Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y, Nelson DM, Rakheja D, Strauss AW. (2003). Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284(6):E1098–E1105

Shin D, Song WO. (2015). Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants. *Journal Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 28:1679–1686. [PubMed: 25211384]

Sindram IS. (1953). De invloed van ondervoeding op de groei van de vrucht. *Nederlandsch tijdschrift voor verloskunde en gynaecologie*, (53):30-48

Siow YL, Dakshinamurti K. (1985). Effect of pyridoxine deficiency on aromatic L-amino acid decarboxylase in adult rat brain. *Experimental Brain Research*, 59:575–581

Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. (1999). Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes*. 48(4):834–838

Smith CJ, Ryckman KK. (2015). Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 8:295–302

Smith, L.K.; Draper, E.S.; Evans, T.A.; Field, D.J.; Johnson, S.J.; Manktelow, B.N.; Seaton, S.E.; Marlow, N.; Petrou, S.; Boyle, E.M. (2015). Associations between late and moderately preterm birth and smoking, alcohol, drug use and diet: A population-based case-cohort study. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 100, F486–F491

Smith C. (1947). Effects of Maternal Undernutrition upon the Newborn Infant in Holland (1944-1945). *Journal of Pediatrics*, 30(3):14

Smith C. (1947). The Effect of Wartime Starvation in Holland upon Pregnancy and its Product. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 53:10

Sofi, F.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 1189–1196

Soubry, A., Murphy, S. K., Wang, F., Huang, Z., Vidal, A. C., Fuemmeler, B. F., Kurtzberg, J., Murtha, A., Jirtle, R. L., Schildkraut, J. M., & Hoyo, C. (2015). Newborns of obese parents have

altered DNA methylation patterns at imprinted genes. *International journal of obesity* (2005), 39(4), 650–657. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.193>

Stahl SM. (2008). L-methylfolate: a vitamin for your monoamines. *Journal Clinical of Psychiatry*, 69:1352–1353

Stang J, Huffman LG. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: obesity, reproduction, and pregnancy outcomes. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116:677–691. Comprehensive review of reproductive risks associated with obesity, and suggests behavioral counseling methods and approaches to lifestyle modification. [PubMed: 27017177]

Stein ZA, Susser MW, Sturmans F. (1975). Famine and mortality. *Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde*, 53:134-41

Stein ZA, Susser M, Saenger G, Marolla F. (1975). *Famine and Human Development: The Dutch Hunger Winter of 1944-1945*. New York: Oxford University Press; 1975

Stein ZA, Susser MW. (1976). Maternal starvation and birth defects. In: Kelly S, Hook EB, Janerich DT, I.H. P, editors. *Birth Defects: Risks and Consequences*. New York: Academic Press, p. 205-220

Stein AD, Ravelli AC, Lumey LH. (1995). Famine, third-trimester pregnancy weight gain, and intrauterine growth: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Human Biology*, 67(1): 135-50

Stein AD, Zybert PA, van de Bor M, Lumey LH. (2004). Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter, *International Journal of Epidemiology*, 33(4): 831-6

Stein AD, Kahn HS, Rundle A, Zybert PA, van der Pal-de Bruin K, Lumey LH. (2007). Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(3):869-76

Stein Z, Susser M. (1975). Fertility, fecundity, famine: food rations in the dutch famine 1944/5 have a causal relation to fertility, and probably to fecundity. *Human Biology*, 47(1):131-54

Stein Z, Susser M. (1975). The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. I. Effects or six indices at birth. *Pediatric Research*, 9(2):70-6

Stein Z, Susser M. (1975). The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. II. Interrelations of caloric rations and six indices at birth. *Pediatric Research*, 9(2):76-83

Stein Z, Susser M, Saenger G, Marolla F. (1972). Nutrition and mental performance. *Science*, 178(62):708-13

Stewart, C. P., Christian, P., Schulze, K. J., Arguello, M., LeClerq, S. C., Khatry, S. K., & West, K. P., Jr (2011). Low maternal vitamin B-12 status is associated with offspring insulin resistance regardless of antenatal micronutrient supplementation in rural Nepal. *The Journal of nutrition*, 141(10), 1912–1917. <https://doi.org/10.3945/jn.111.144717>

Stipanuk, M.H.; Caudill, M.A. (2013). *Biochemical, Physiological and Molecular Aspects of Human Nutrition*, 3rd ed.; Saunders: St Louis, MO, USA

Stirrat L and Reynolds R. (2014). Effects of maternal obesity on early and long-term outcomes for offspring. *Research and Reports in Neonatology*, 4 43–53

Stotland NE, Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. (2006). Gestational weight gain and adverse neonatal outcome among term infants. *Obstetrics of Gynecology*, 108(3 Pt 1):635–643. [PubMed: 16946225]

Stover PJ. (2009). One-carbon metabolism–genome interactions in folate-associated pathologies. *Journal of Nutrition*, 139(12):2402–5

St Clair, D., Xu, M., Wang, P., Yu, Y., Fang, Y., Zhang, F., Zheng, X., Gu, N., Feng, G., Sham, P., & He, L. (2005). Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA*, 294(5), 557–562. <https://doi.org/10.1001/jama.294.5.557>

Sukumar, N.; Rafnsson, S.B.; Kandala, N.-B.; Bhopal, R.; Yajnik, C.S.; Saravanan, P. (2016). Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 103, 1232–1251

Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. (2014). Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiology and Behavior*, 123:236–42. [PubMed: 23085399]

Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J. M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. Archives of general psychiatry, 53(1), 25–31. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830010027005>

Susser E, Hoek HW, Brown A. (1998). Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: The story of the Dutch Famine Study. American Journal of Epidemiology, 147(3):213-6

Susser ES, Lin SP. (1992). Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. Archives of General Psychiatry, 49(12):983-8

Swank, M. L., Caughey, A. B., Farinelli, C. K., Main, E. K., Melsop, K. A., Gilbert, W. M., & Chung, J. H. (2014). The impact of change in pregnancy body mass index on the development of gestational hypertensive disorders. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association, 34(3), 181–185. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.168>

Swank, M. L., Caughey, A. B., Farinelli, C. K., Main, E. K., Melsop, K. A., Gilbert, W. M., & Chung, J. H. (2014). The impact of change in pregnancy body mass index on macrosomia. Obesity (Silver Spring, Md.), 22(9), 1997–2002. <https://doi.org/10.1002/oby.20790>

Swank, M. L., Caughey, A. B., Farinelli, C. K., Main, E. K., Melsop, K. A., Gilbert, W. M., & Chung, J. H. (2014). The impact of change in pregnancy body mass index on cesarean delivery. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 27(8), 795–800. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.845657>

Swanson LD, Bewtra C. (2008). Increase in normal placental weights related to increase in maternal body mass index. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 21(2):111–113

Thakali KM, Saben J, Faske JB, Lindsey F, Gomez-Acevedo H, Lowery CL Jr, Badger TM, Andres A, Shankar K. (2014). Maternal pregravid obesity changes gene expression profiles toward greater inflammation and reduced insulin sensitivity in umbilical cord. Pediatric Research, 76: 202–210

Theodoratou, E.; Tzoulaki, I.; Zgaga, L.; Ioannidis, J.P.A. (2014). Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ British Medical Journal*, 348, g2035

Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. (2014). Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity*, 40:833–42. [PubMed: 24950203]

Thorburn, A. N., McKenzie, C. I., Shen, S., Stanley, D., Macia, L., Mason, L. J., Roberts, L. K., Wong, C. H., Shim, R., Robert, R., Chevalier, N., Tan, J. K., Mariño, E., Moore, R. J., Wong, L., McConville, M. J., Tull, D. L., Wood, L. G., Murphy, V. E., Mattes, J., Mackay, C. R. (2015). Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nature communications*, 6, 7320. <https://doi.org/10.1038/ncomms8320>

Timmermans, S., Steegers-Theunissen, R. P., Vujkovic, M., den Breeijen, H., Russcher, H., Lindemans, J., Mackenbach, J., Hofman, A., Lesaffre, E. E., Jaddoe, V. V., & Steegers, E. A. (2012). The Mediterranean diet and fetal size parameters: the Generation R Study. *The British journal of nutrition*, 108(8), 1399–1409. <https://doi.org/10.1017/S000711451100691X>

Tobi, E. W., Lumey, L. H., Talens, R. P., Kremer, D., Putter, H., Stein, A. D., Slagboom, P. E., & Heijmans, B. T. (2009). DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Human molecular genetics*, 18(21), 4046–4053. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp353>

Tognon, G., Hebestreit, A., Lanfer, A., Moreno, L. A., Pala, V., Siani, A., Tornaritis, M., De Henauw, S., Veidebaum, T., Molnár, D., Ahrens, W., & Lissner, L. (2014). Mediterranean diet, overweight and body composition in children from eight European countries: cross-sectional and prospective results from the IDEFICS study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 24(2), 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.013>

Trienekens GMT. (1985). Tussen ons volk en de honger. De voedselvoorziening 1940 - 1945. Utrecht

Turner BM. (2002). Cellular memory and the histone code. *Cell*, 111(3):285–291

Turner, C. L., Mackay, D. M., Callaway, J. L., Docherty, L. E., Poole, R. L., Bullman, H., Lever, M., Castle, B. M., Kivuva, E. C., Turnpenny, P. D., Mehta, S. G., Mansour, S., Wakeling, E. L., Mathew, V., Madden, J., Davies, J. H., & Temple, I. K. (2010). Methylation analysis of 79 patients with growth restriction reveals novel patterns of methylation change at imprinted loci. *European journal of human genetics : EJHG*, 18(6), 648–655. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.246>

Tyrrell, J., Richmond, R. C., Palmer, T. M., Feenstra, B., Rangarajan, J., Metrustry, S., Cavadino, A., Paternoster, L., Armstrong, L. L., De Silva, N. M., Wood, A. R., Horikoshi, M., Geller, F., Myhre, R., Bradfield, J. P., Kreiner-Møller, E., Huikari, V., Painter, J. N., Hottenga, J. J., Allard, C., ... Early Growth Genetics (EGG) Consortium (2016). Genetic Evidence for Causal Relationships Between Maternal Obesity-Related Traits and Birth Weight. *JAMA*, 315(11), 1129–1140. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1975>

Vaidya, A., Saville, N., Shrestha, B. P., Costello, A. M., Manandhar, D. S., & Osrin, D. (2008). Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on children's weight and size at 2 years of age in Nepal: follow-up of a double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 371(9611), 492–499. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60172-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60172-5)

van Straten EM, Bloks VW, Huijkman NC, Baller JF, van Meer H, Lutjohann D, Kuipers F, Plosch T. (2010). The liver X-receptor gene promoter is hypermethylated in a mouse model of prenatal protein restriction. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298: R275–R282

Venter, C.; Brown, K.R.; Maslin, K.; Palmer, D.J. (2017). Maternal dietary intake in pregnancy and lactation and allergic disease outcomes in offspring. *Pediatric Allergy and Immunology*, 28, 135–143

Vujkovic, M.; Steegers, E.A.; Looman, C.W.; Ocké, M.C.; Spek, P.; van der Steegers-Theunissen, R.P. (2009). The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of spina bifida in the offspring. *BJOG International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 116, 408–415

Waller DK, Tita AT, Werler MM, Mitchell AA. (2003). Association between prepregnancy maternal body mass index and the risk of having an infant with a congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Research A Clinical Molecular Teratology*, 67:73–76. [PubMed: 12749387]

Shaw, G. M., & Carmichael, S. L. (2008). Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology* (Cambridge, Mass.), 19(4), 616–620. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181761fa3>

Walsh JM, Kandamany N, Ni Shuibhne N, Power H, Murphy JF, O’Herlihy C. (2011). Neonatal brachial plexus injury: comparison of incidence and antecedents between 2 decades. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 204(4):324. e1–e6

Wang LF, Wang HJ, Ao D, Liu Z, Wang Y, Yang HX. (2015). Influence of pre-pregnancy obesity on the development of macrosomia and large for gestational age in women with or without gestational diabetes mellitus in Chinese population. *Journal of Perinatology*, 35(12):985±990. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.119> PMID:26401753

Waterland RA, Lin JR, Smith CA, Jirtle RL. (2006). Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Human Molecular Genetics*, 15(5):705–716

Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. (2003). Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*, 111(5 Part 2):1152–8

Wei, S.-Q.; Qi, H.-P.; Luo, Z.-C.; Fraser, W.D. (2013). Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 26, 889–899

Weinmann AS, Bartley SM, Zhang T, Zhang MQ, Farnham PJ. (2001). Use of chromatin immunoprecipitation to clone novel E2F target promoters. *Molecular Cell Biology*, 21(20):6820–6832

Wen, L. M., Rissel, C., Baur, L. A., Hayes, A. J., Xu, H., Whelan, A., Hua, M., Shaw, M., & Phongsavan, P. (2017). A 3-Arm randomised controlled trial of Communicating Healthy Beginnings Advice by Telephone (CHAT) to mothers with infants to prevent childhood obesity. *BMC public health*, 17(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-4005-x>

West, C. E., Renz, H., Jenmalm, M. C., Kozyskyj, A. L., Allen, K. J., Vuillermine, P., Prescott, S. L., & in-FLAME Microbiome Interest Group (2015). The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 135(1), 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.012>

Widmer, R.J.; Flammer, A.J.; Lerman, L.O.; Lerman, A. (2015). The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Medicine*, 128, 229–238

WHO. (2011). Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity; Department of Nutrition for Health and Development (NHD), World Health Organization: Geneva, Switzerland

WHO. (2013). Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2013

WHO. (2016). WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience; World Health Organisation: Geneva, Switzerland

WHO/UNICEF. (2007). Reaching Optimal Iodine Nutrition in Pregnant and Lactating Women and Young Children; World Health Organization and United Nations Children's Fund: Geneva, Switzerland

Whyte K, Kelly H, O'Dwyer V, Gibbs M, O'Higgins A, Turner MJ. (2013). Offspring birth weight and maternal fasting lipids in women screened for gestational diabetes mellitus (GDM). *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 170(1):67–70

Wienholds E, Plasterk RH. (2005). MicroRNA function in animal development. *FEBS Lett* 579: 5911–5922

Williamson, C.S. (2006). Nutrition in pregnancy. *Nutrition Bulletin*, 31, 28–59

World Health Organization. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization

Xu Y, Wang Q, Cook TJ, Knipp GT. (2007). Effect of placental fatty acid metabolism and regulation by peroxisome proliferator activated receptor on pregnancy and fetal outcomes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(10):2582–2606

Xu, M. Q., Sun, W. S., Liu, B. X., Feng, G. Y., Yu, L., Yang, L., He, G., Sham, P., Susser, E., St Clair, D., & He, L. (2009). Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 568–576.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn168>

Yajnik, C. S., Deshpande, S. S., Jackson, A. A., Refsum, H., Rao, S., Fisher, D. J., Bhat, D. S., Naik, S. S., Coyaji, K. J., Joglekar, C. V., Joshi, N., Lubree, H. G., Deshpande, V. U., Rege, S. S., & Fall, C. H. (2008). Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*, 51(1), 29–38. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0793-y>

Yanaka, N., Kanda, M., Toya, K., Suehiro, H., & Kato, N. (2011). Vitamin B6 regulates mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor- γ target genes. *Experimental and therapeutic medicine*, 2(3), 419–424. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.238>

Yang Z, Huffman SL. (2013). Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. *Maternal and Child Nutrition*, 9(Suppl 1):105–119. [PubMed: 23167588]

Yu, Z., Han, S., Zhu, J., Sun, X., Ji, C., & Guo, X. (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 8(4), e61627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061627>

Zambrano, E., Ibáñez, C., Martínez-Samayoa, P. M., Lomas-Soria, C., Durand-Carbajal, M., & Rodríguez-González, G. L. (2016). Maternal Obesity: Lifelong Metabolic Outcomes for Offspring from Poor Developmental Trajectories During the Perinatal Period. *Archives of medical research*, 47(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.01.004>

Zamore PD, Haley B. (2005). Ribo-gnome: The big world of small RNAs. *Science* 309: 1519–1524

Zeisel SH. (2014). Choline. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 416-26

Zeisel S. (2017). Choline, other methyl-donors and epigenetics. *Nutrients*, 9(5):445

Zerfu, T.A.; Pinto, E.; Baye, K. (2018). Consumption of dairy, fruits and dark green leafy vegetables is associated with lower risk of adverse pregnancy outcomes (APO): A prospective cohort study in rural Ethiopia. *Nutrition and Diabetes*, 8, 52

Zeyda M, Stulnig TM. (2009). Obesity, inflammation, and insulin resistance –a mini-review. *Gerontology*, 55(4):379–386

Zhang, C.; Liu, S.; Solomon, C.G.; Hu, F.B. (2006). Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 29, 2223–2230

Zurlo, F., Lillioja, S., Esposito-Del Puente, A., Nyomba, B. L., Raz, I., Saad, M. F., Swinburn, B. A., Knowler, W. C., Bogardus, C., & Ravussin, E. (1990). Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ. *The American journal of physiology*, 259(5 Pt 1), E650–E657. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1990.259.5.E650>