



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

*Περιγεννητικοί παράγοντες και εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά
ηλικίας 9-13 ετών : Μελέτη Healthy Growth*

ΛΙΛΩΡΙΚΗ ΕΙΡΗΝΗ Α.Μ.: 4421114



Υπεύθυνος καθηγητής: Μανιός Ιωάννης

Τριμελής Επιτροπή: Κοντογιάννη Μερόπη

Δεδούσης Γιώργος

Μανιός Ιωάννης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ.Μανιό, τον κ. Μοσχώνη και όλους όσοι συνέβαλαν στην εκπόνηση της παρούσας Μεταπτυχιακή διατριβής.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ	8
1.1.1 Ορισμός ινσουλινοαντίστασης.....	8
1.1.2 Παθογένεση	9
1.2 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ	11
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ	13
1.3.1 Παγκόσμια δεδομένα.....	13
1.3.2 Ελληνικά δεδομένα	13
1.4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	15
1.4.1 Οικογενειακό Ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2.....	15
1.4.2 Φυλή.....	15
1.4.3 Φύλο.....	15
1.4.4 Γονιδιακό Υπόβαθρο	16
1.4.5 Ηλικία	16
1.4.6 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.....	16
1.4.7 Φυσική Δραστηριότητα.....	17
1.4.8 Παχυσαρκία.....	18
1.4.9 Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες	19
1.4.10 Διατροφή.....	19
1.5. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	22
1.5.1 Βάρος Γέννησης Παιδιού	22
1.5.2 Βάρος μητέρας προ κύησης – Πρόσληψη βάρους μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης	25
1.5.3 Ηλικία μητέρας κατά την κύηση	26
1.5.4 Σειρά Κύησης.....	26
1.5.5 Σακχαρώδης διαβήτης κύησης	27

1.5.6 Αρτηριακή υπέρταση κυήσεως	27
1.5.7 Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη ή/και το θηλασμό	28
1.5.8 Κατανάλωση αλκοόλ κατά την εγκυμοσύνη ή/και κατά το θηλασμό	29
1.5.9 Ταχύτητα ανάπτυξης βρέφους	30
1.5.10 Θηλασμός	32
1.5.11 Ηλικία εμμηναρχής μητέρας	33
1.5.12 Καισαρική τομή	33
1.5.13 Εξωσωματική γονιμοποίηση	33
1.5.14 Προωρότητα	34
1.5.15 Εισαγωγή στερεών τροφών	34
1.6 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ	35
1.6.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II	35
1.6.2 Δυσλιπιδαιμία	35
1.6.3 Αρτηριακή Υπέρταση	35
1.6.4 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία – Αθηροσκλήρωση	36
1.6.5 Μεταβολικό Σύνδρομο	37
1.6.6 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών	37
1.6.7 Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση Ήπατος	37
2. ΣΚΟΠΟΣ	39
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	40
3.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	40
3.2. ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΣΧΟΛΕΙΩΝ- ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ	40
3.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	41
3.3.1 Ύψος & Βάρος	42
3.3.2 Κλινική εξέταση	42
3.4 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	42
3.4.1 Γλυκόζη & Ινσουλίνη Νηστείας	43

3.5. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ	44
3.6. ΟΡΙΣΜΟΙ-ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΕΙΣ	46
3.6.1 Κατηγοριοποίηση βάρους μητέρας προ κυήσεως.....	46
3.6.2 Ορισμός επιθυμητής πρόσληψης βάρους κατά την εγκυμοσύνη	46
3.6.3 Κατηγοριοποίηση βάρους γέννησης παιδιού	47
3.6.4 Κατηγοριοποίηση ταχύτητας ανάπτυξης βρέφους	47
3.6.5 Κατηγοριοποίηση σίτισης βρέφους.....	47
3.6.6 Ορισμός ινσουλινοαντίστασης.....	48
3.6.7 Κατηγοριοποίηση βάρους του παιδιού	48
3.7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	48
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	50
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	71
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των περιγεννητικών παραγόντων που σχετίζονται ανεξάρτητα με την ινσουλινοαντίσταση, λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς συγγιτικούς παράγοντες αναφορικά με κοινωνικο-δημογραφικούς δείκτες και γονεϊκά χαρακτηριστικά.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Αντιπροσωπευτικό δείγμα 2195 παιδιών σχολικής ηλικίας (9-13 χρονών) με πλήρη δεδομένα για την τρέχουσα ανάλυση, συμμετείχε στη μελέτη «Healthy Growth Study», η οποία συνιστά μια συγχρονική έρευνα με αναδρομική συλλογή πληροφοριών. Η ινσουλινοαντίσταση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης (φυσιολογικό HOMA-IR<3.16). Τα γονεϊκά κοινωνικο-οικονομικά, δημογραφικά και ανθρωπομετρικά δεδομένα, όπως επίσης και τα περιγεννητικά δεδομένα των παιδιών, συλλέχθηκαν μέσω τυποποιημένων διαδικασιών και ερωτηματολογίων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης για το σύνολο του δείγματος υπολογίσθηκε σε 28.4%, με υψηλότερη συχνότητα στα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια (34.2% έναντι 22.7%, $P<0.05$). Το γυναικείο φύλο (Σ.Λ.: 1.79, 95% Δ.Ε.: 1.46-2.19), τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που ήταν παχύσαρκες, είτε τη στιγμή της μέτρησης (Σ.Λ.: 2.02, 95% Δ.Ε.: 1.52-2.67) είτε πριν από την εγκυμοσύνη (Σ.Λ.: 2.44, 95% Δ.Ε.: 1.60-3.73), καθώς και τα παιδιά που εμφάνισαν γρήγορη πρόσληψη βάρους κατά τους έξι πρώτους μήνες της ζωής τους (Σ.Λ.: 1.46, 95% Δ.Ε.: 1.20-1.79) είχαν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ινσουλινοαντίστασης στην όψιμη παιδική ηλικία. Αντιθέτως, παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που ήταν ελλιποβαρείς πριν την εγκυμοσύνη (Σ.Λ.: 0.62, 95% Δ.Ε.: 0.41-0.95) και αυτά που γεννήθηκαν μεγάλοςωμα για την ηλικία γέννησής τους (Σ.Λ.: 0.68, Δ.Ε.: 0.46-1.01) είχαν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση στην όψιμη παιδική ηλικία. Το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο του πατέρα (Σ.Λ.: 0.66, Δ.Ε.: 0.47-0.92) και το υψηλότερο ετήσιο οικογενειακό εισόδημα (Σ.Λ.: 0.63, Δ.Ε.: 0.48-0.83) φαίνεται πως ασκούν προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στα αγόρια και τα κορίτσια. Επιπλέον, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην όψιμη παιδική ηλικία ήταν το γυναικείο φύλο (Σ.Λ. 1.67, Δ.Ε.: 1.30-2.13) και η γέννηση μικρόσωμου για την ηλικία γέννησης παιδιού (Σ.Λ. 1.41, Δ.Ε.: 1.03-2.01), ενώ ανεξάρτητοι προστατευτικοί παράγοντες ήταν το υψηλότερο ετήσιο οικογενειακό εισόδημα (Σ.Λ. 0.68, Δ.Ε.: 0.48-0.96) και η γέννηση παιδιού μεγάλοςωμου για την ηλικία γέννησής του (Σ.Λ.: 0.54, Δ.Ε.: 0.34-0.87).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Παρατηρούμε πως ποικίλοι περιγεννητικοί παράγοντες σχετίζονται με την εκδήλωση ή όχι ινσουλινοαντίστασης στην όψιμη παιδική ηλικία, όπως επίσης και κοινωνικο-δημογραφικοί και οικονομικές παράμετροι. Επομένως, κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη τροποποίηση των περιγεννητικών παραγόντων ούτως ώστε να προληφθούν πιθανές επιπτώσεις στην ινσουλινοευσθησία των παιδιών.

Λέξεις κλειδιά: παιδιά, γονείς, παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, περιγεννητικός, μεταγεννητικός

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ινσουλινοαντίσταση συνιστά μείζον πρόβλημα στη σημερινή κοινωνία και η εκδήλωσή της συνδέεται ιδιαίτερα με το σύγχρονο τρόπο διαβίωσης και διατροφής. Πιο συγκριμένα, η δυτικού τύπου δίαιτες σε συνδυασμό με την καθιστική ζωή συμβάλλουν στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης ήδη από την παιδική ηλικία (Centers for Disease Control and Prevention 2011). Αν λάβει κανείς υπόψη την πληθώρα ερευνών που δεικνύουν τη στενή σχέση της με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Sinha et al. 2002; Lee 2006; Chiarelli. and Marcovecchio 2008), θα κατανοήσει γιατί είναι αδήριτη η ανάγκη έγκαιρης ανίχνευσης των παιδιών και των εφήβων που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Δεδομένου πως το γενετικό υπόβαθρο- το οποίο συμβάλλει στην εκδήλωση της ινσουλινοαντίστασης- δεν είναι τροποποιήσιμο, η προσοχή στρέφεται στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι ξεκινούν ήδη από την ενδομήτρια ζωή του ανθρώπου. Κατ' αυτόν τον τρόπο θα είναι εφικτή η ελαχιστοποίηση των περιστατικών παιδικής ινσουλινοαντίστασης, αλλά και των συνοδών επιπτώσεών της, όπως επί παραδείγματι η υπέρταση, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων αλλά και η κεντρική παχυσαρκία, όλα συνδεδεμένα με το επονομαζόμενο Μεταβολικό Σύνδρομο (Einhorn 2003; Grundy 2004; Eckel 2005).

1.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

1.1.1 Ορισμός ινσουλινοαντίστασης

Η ινσουλίνη συνιστά μία εκ των βασικότερων ορμονών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών μέσω της δράσης της σε τρία επίπεδα : στο ήπαρ, τους μυς και το λιπώδη ιστό. Η μείωση της αποτελεσματικότητας της ινσουλίνης οδηγεί στην ινσουλινοαντίσταση. Ως ινσουλινοαντίσταση ορίζεται η κατάσταση, στην οποία δεδομένη ποσότητα ινσουλίνης ενδογενώς ή και εξωγενώς χορηγούμενη, έχει ως αποτέλεσμα ανεπαρκή βιολογική απόκριση (McPhee 2000; Draznin 2008; Vander 2001).

Λεπτομερέστερα, η ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να επάγει τη χρήση της γλυκόζης από τους μυς, το λιπώδη ιστό και να καταστείλει την ηπατική γλυκονεογένεση. Επίσης, συνυπάρχει μειωμένη ικανότητα δράσης της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των λιπιδίων, στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και στην

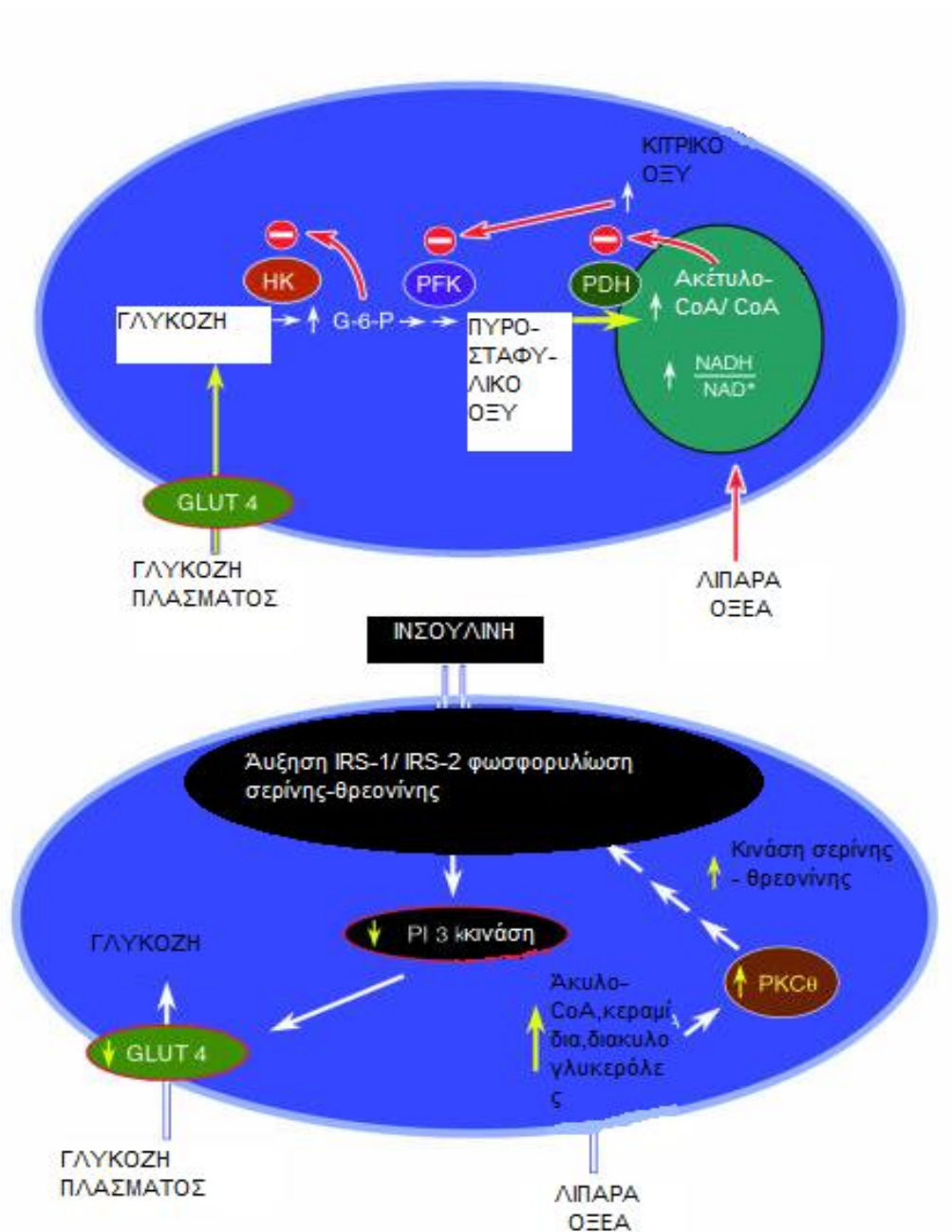
έκφραση γονιδίων. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκειμένου να επιτευχθεί ομοιόσταση της γλυκόζης στον οργανισμό και να επιτευχθούν οι φυσιολογικές δράσεις της ινσουλίνης, η παραγωγή της από τον οργανισμό θα πρέπει να συντελείται σε υψηλότερα επίπεδα με απόρροια την υπερινσουλιναιμία (Chiarelli and Marcovecchio 2008).

1.1.2 Παθογένεση

Η ινσουλिनoαντίσταση είναι πολύ στενά συνδεδεμένη με την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ή αλλιώς μη ινσουλινoεξαρτώμενου διαβήτη (NIDDM) ή διαβήτη ενηλίκων, όπως δηλαδή ορίζεται η χρόνια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού και οδηγεί σε υπεργλυκαιμία. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης από τα β- κύτταρα των νησιδίων του Langerhans στο πάγκρεας, στην ινσουλινoαντίσταση στα περιφερικά κύτταρα και στην ανεπαρκή καταστολή της παραγωγής γλυκαγόνης. Το αποτέλεσμα είναι η ανεπαρκής πρόσληψη, αποθήκευση και διαθεσιμότητα γλυκόζης από τα κύτταρα και σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, προκαλείται υπεργλυκαιμία (Spellman 2010, Nathan and Mulder 2008; Musso et al. 2004; Tsiodras et al.2000).

Τα νησίδια του Langerhans βρίσκονται στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και αποτελούνται από δύο τύπους κυττάρων, τον α και τον β τύπο. Τα β κύτταρα παράγουν την ινσουλίνη και την αμυλίνη και την ινσουλίνη, η οποία εκκρίνεται ως απάντηση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Αντίστοιχα, τα α κύτταρα διεγείρονται όταν μειώνονται τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος και εκκρίνουν τη γλυκαγόνη. Όταν αναφέρεται ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη, συνήθως σημαίνει ελάττωση της ενεργοποίησης του μεταβολισμού της γλυκόζης ως απάντηση μιας δεδομένης συγκέντρωσης ινσουλίνης (American Diabetes Association 2000; Gropper 2007; Matthaei et al. 2000; Bajaj. and Defronzo 2003). Η ινσουλινoαντίσταση είναι στενά συνδεδεμένη με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία και βάσει των υπάρχοντων δεδομένων, ο λιπώδης ιστός θεωρείται πως αποτελεί όργανο παραγωγής μορίων με ενδοκρινική και παρακρινική δράση που προάγουν την ινσουλινoαντίσταση των περιφερικών ιστών (TNF-α, ιντερλευκίνη-6) ή αυξάνουν την ινσουλινoευαισθησία (αντιπoνεκτίνη, λεπτίνη). Τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν υψηλά επίπεδα TNF-α και ιντερλευκίνης-6 και μειωμένα επίπεδα αντιπoνεκτίνης (Bulcao et al. 2006; Ahima and Flier 2000). Τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από την υδρόλυση του σπλαχνικού λίπους προκαλούν αντίσταση του γραμμωτού μυϊκού ιστού στη δράση της ινσουλίνης. Σε μοριακό επίπεδο παρατηρούνται διαταραχές της μεταγωγής σήματος που φυσιολογικά λαμβάνουν χώρα μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης και αφορούν στη μεταβολική οδό της πρωτεϊνικής κινάσης C καθώς και στη μεταφορά των πρωτεϊνών GLUT-4 από το

κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη (Boden et al. 2001, Shulman 2000), όπως φαίνεται λεπτομερώς στην εικόνα 1.



Εικόνα 1.1: Κυτταρικός μηχανισμός ινσουλινοαντίστασης (HK: εξοκινάση, PFK: φωσφοφρουκτοκινάση, PDH: αφυδρογονάση του πυροσταφυλικού, PI 3 κινάση: κινάση φωσφατιδυλinoσιτόλης, PKCθ: πρωτεϊνική κινάση Cθ (Προσαρμοσμένη από Shulman 2000)).

Επιπρόσθετα, η ινσουλινοαντίσταση έχει συσχετισθεί και με τη χρόνια φλεγμονή. Δείκτες

φλεγμονής, όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) βάσει πρόσφατων δεδομένων φαίνεται πως παρεμβαίνουν στη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης (Pradhan et al. 2001). Το οξειδωτικό στρες έχει προταθεί επίσης για την πρόκληση ινσουλινοαντίστασης, καθώς αποτελέσματα μετα-ανάλυσης του 2004 έδειξαν πως η υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της καταστροφής των β κυττάρων του παγκρέατος (Ceriello and Motz 2004, Biddinger and Kahn 2006).

1.2 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Έως τώρα δε θεωρείται πως υπάρχει επαρκής ορισμός για την ινσουλινοαντίσταση στα παιδιά. Αυτό οφείλεται, ως ένα βαθμό, στην πληθώρα τεχνικών για τη μέτρηση της ινσουλινοευαισθησίας, στην έλλειψη επαρκούς πληθυσμιακού δείγματος στις μελέτες, καθώς και στην έλλειψη επαρκών προοπτικών μελετών που να συσχετίζουν τους διαφόρους ορισμούς της ινσουλινοαντίστασης με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις αυτής.

Κλινικά στοιχεία, όπως η μελανίζουσα ακάνθωση θεωρούνται ενδεικτικά της ινσουλινοαντίστασης, αλλά δε συνιστούν διάγνωση (Levy-Marchal, Arslanian et al. 2010).

Μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης είναι το υπερινσουλιναιμικό-ευγλυκαιμικό clamp, ενώ αποδεκτή μέθοδος θεωρείται και η ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (frequently sampled intravenous glucose tolerance test, FSIVGTT). Μάλιστα, με τη χρήση ιχνηθετημένων μορίων γλυκόζης οι μέθοδοι αυτές καθιστούν δυνατή και τη διαφοροποίηση μεταξύ ηπατικής και μυϊκής ινσουλινοαντίστασης (Borai, Livingstone et al. 2007). Εντούτοις, το γεγονός πως συνιστούν μεθόδους επεμβατικές, υψηλού κόστους και χρονοβόρες, δεν επιτρέπει την εφαρμογή τους σε μεγάλες επιδημιολογικές έρευνες. Λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι βασιζόμενες στην μέτρηση της ινσουλίνης (fasting Insulin, If) ή/και γλυκόζης (fasting Glucose, Gf) νηστείας έχουν προταθεί σαν εναλλακτικές. Στις υποκατάστατες αυτές μεθόδους συγκαταλέγονται οι εξής (Chiarelli and Marcovecchio 2008):

- το Ομοιοστατικό Μοντέλο Εκτίμησης της Ινσουλινοαντίστασης (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR= $[If \times Gf]/22.5$)
- το Πηλίκιο Γλυκόζης Νηστείας προς Ινσουλίνη Νηστείας (Fasting Glucose to Fasting Insulin Ratio, FGIR= Gf / If)

- ο Ποσοτικός Δείκτης Ελέγχου της Ινσουλινοευαισθησίας (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, QUICKI= $1/[\log If + \log Gf]$)
- η τιμή Ινσουλίνης Νηστείας (If)

Έρευνες ελέγχου εγκυρότητας έχουν δείξει πως οι παραπάνω δείκτες είναι αξιόπιστοι για την χρήση τους ως εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση της ινσουλινοαντίστασης όχι μόνο μεταξύ ενηλίκων (Borai, Livingstone et al. 2007), αλλά και σε παιδιά και εφήβους, δίνοντας πολύ καλούς συντελεστές συσχέτισης συγκρινόμενοι με τα αποτελέσματα των αντίστοιχων μεθόδων αναφοράς (Conwell, Trost et al. 2004; Gungor, Saad et al. 2004; Yeckel, Weiss et al. 2004). Ωστόσο, μερικές πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πως οι δείκτες HOMA-IR, FGIR και QUICKI δεν πλεονεκτούν έναντι της μέτρησης της If για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης σε ευγλυκαιμικά παιδιά (Allard, Delvin et al. 2003; Schwartz, Jacobs et al. 2008). Αυτό συμβαίνει, διότι η γλυκόζη νηστείας παραμένει σε στενό εύρος ακόμα και σε παχύσαρκα παιδιά, ενώ παρατηρείται μεγάλη διακύμανση στην ινσουλίνη νηστείας. Ωστόσο η αξιοπιστία όλων των προαναφερόμενων δεικτών περιορίζεται σε περιπτώσεις φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης νηστείας, καθώς για παιδιά με δυσανοχή στη γλυκόζη (IGT) ή Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II (ΣΔ II) απαιτείται περεταίρω έρευνα. Η ινσουλίνη νηστείας όμως δε θεωρείται επαρκής για την εκτίμηση της περιφερικής ινσουλινοαντίστασης, αλλά μπορεί να παρέχει πληροφορίες αναφορικά με την αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία και τον ηπατικό μεταβολισμό της ινσουλίνης. Λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη τον πληθυσμό της μελέτης, η ινσουλίνη νηστείας δε συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ινσουλινοαντίσταση στα παιδιά (Schwartz, Jacobs et al. 2008), ωστόσο η χρήση της μπορεί να ενδείκνυται υπό την προϋπόθεση πως πρόκειται για επιδημιολογικές μελέτες με μεγάλο αριθμό δείγματος και όχι στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Η μέτρηση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης δε θεωρείται επαρκώς μελετημένη στα παιδιά. Υποκατάστατες μέθοδοι βασιζόμενες στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) όπως ο δείκτης ολικής ινσουλινοευαισθησίας σώματος και ο δείκτης ινσουλινοευαισθησίας, έχουν επίσης αναπτυχθεί για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά, δίνοντας πολύ καλές συσχετίσεις συγκρινόμενες με το ευγλυκαιμικό clamp (Matsuda and DeFronzo 1999; Yeckel, Weiss et al. 2004). Οι μέθοδοι αυτές, πλεονεκτούν έναντι των προαναφερόμενων, διότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη διάγνωση της IGT και του προδιαβήτη, να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ έκκρισης ινσουλίνης

και ευαισθησίας στην ινσουλίνη, καθώς και να ανιχνεύουν πιο έγκαιρα μειώσεις στην ινσουλिनοευαισθησία (Yeckel, Weiss et al. 2004). Ωστόσο απευθύνονται κυρίως σε παιδιά με πολύ αυξημένο σωματικό βάρος ή με άλλους παράγοντες σχετιζόμενους με την παχυσαρκία όπως το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ ΙΙ και καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα οποία ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου όχι μόνο για ανάπτυξη ινσουλिनoαντίστασης αλλά και διαταραγμένης λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος και IGT (Sinha, Fisch et al. 2002).

Πρόσφατα ένας ακόμα δείκτης στο αίμα έχει προταθεί για την εκτίμηση της ινσουλινoαντίστασης, η πρωτεΐνη πρόσδεσης του IGF-1 (Insulin Growth Factor Binding Protein 1, IGFBP-1), δίνοντας καλές συσχετίσεις συγκρινόμενη με την FSIVGTT, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας < 10 ετών (Motaghedhi, Gujral et al. 2007).

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

1.3.1 Παγκόσμια δεδομένα

Η έλλειψη συγκεκριμένων κατωφλικών τιμών για τον ορισμό της ινσουλινoαντίστασης στα παιδιά και τους εφήβους φαίνεται στις διάφορες μελέτες που έχουν διεξαχθεί, όπου και χρησιμοποιούνται διαφορετικές τιμές για τον υπολογισμό του επιπολασμού της ινσουλινoαντίστασης. Επί παραδείγματι, επιδημιολογικές έρευνες που έλαβαν χώρα στις Η.Π.Α (Brener, Pejavara et al. 2006) έδειξαν πως ο επιπολασμός της ινσουλινoαντίστασης ήταν 3.1%, 15% και 52.1% σε νορμοβαρείς, υπέρβαρους και παχύσαρκους εφήβους αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας ως κατώφλι την τιμή HOMA-IR > 4.39 (που αντιστοιχεί στο 97.5ο εκατοστημόριο των νορμογλυκαιμικών φυσιολογικού σωματικού βάρους εφήβων του δείγματος). Μια ακόμη έρευνα στο Ιράν, στην οποία έλαβαν μέρος 110 παχύσαρκα άτομα ηλικίας 4-18 ετών, έδειξε πως η ινσουλινoαντίσταση (HOMA-IR > 4) εντοπίστηκε στο 31.8% των εφήβων και στο 23.8% των παιδιών που συμμετείχαν (Ghergherechi and Tabrizi 2010).

1.3.2 Ελληνικά δεδομένα

Τα μόνα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση της ινσουλινoαντίστασης σε Έλληνες προεφήβους προέρχονται από τη μελέτη Children στην Κρήτη (Manios, Moschonis et al. 2008). Οι ερευνητές εξέτασαν (Οκτώβριος 2005-Μάρτιος 2006) 481 παιδιά (♂ 48%, ♀ 52%) ηλικίας 10-12 ετών (11.3 ± 0.5) που φοιτούσαν σε δημοτικά σχολεία του νησιού. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ένας ευρέως αποδεκτός αριθμητικός ορισμός της ινσουλινoαντίστασης στην

ηλικιακή αυτή ομάδα (Eyzaguirre and Mericq 2009), χρησιμοποιήθηκαν διάφορες κατωφλικές τιμές που προτείνονται από τη βιβλιογραφία, παρουσιάζοντας τα εξής αποτελέσματα:

	HOMA-IR > 2.10 [†]	HOMA-IR > 3.16	QUICKI < 0.35	FGIR > 7
	9.18%	3.06%	12.76%	17.35%
Φύλο				
<i>Αγόρια</i>	9.20%	4.60%	10.34%	13.79%
<i>Κορίτσια</i>	9.17%	1.83%	14.68%	20.18%
Σωματικό Βάρος				
<i>Φυσιολογικό</i>	2.91%	1.94%	3.88%	6.80%
<i>Υπέρβαρο</i>	10.53%	1.75%	16.22%	22.8%
<i>Παχυσαρκία</i>	31.03%	10.34%	41.38%	45.94%

[†] 97.5^ο εκατοστημόριο των παιδιών του δείγματος με φυσιολογικό ΣΒ

Πίνακας 1.1. Επιπολασμός ινσουλινοαντίστασης (Children Study)

1.4. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην παιδική και εφηβική ηλικία εμπερικλείουν τόσο περιβαλλοντικά αίτια, όσο και γονιδιακά (Matthaei, Stumvoll et al. 2000; Lee 2006; Lutsey, Steffen et al. 2008). Παρακάτω ακολουθεί συνοπτική παράθεση των κυριότερων εξ' αυτών, καθώς και του τρόπου με τον οποίο συσχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση.

1.4.1 Οικογενειακό Ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2

Το οικογενειακό ιστορικό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην παιδική ηλικία. Λεπτομερέστερα, σε πρόσφατη έρευνα τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 42% των παιδιών, των οποίων ο ένας ή και οι δύο γονείς είχαν διαβήτη τύπου 2, παρουσίαζαν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, ενώ μόνο ένα 14% των παιδιών χωρίς οικογενειακό ιστορικό παρουσίαζε τα ίδια ευρήματα (Shahid, Saeed et al. 2012). Ακόμη, υγιή παιδιά με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να έχουν υψηλότερη ινσουλινοαντίσταση, με το πρόβλημα να εντοπίζεται τόσο στην ινσουλινοευαισθησία, όσο και στην έκκριση της ορμόνης (Goran, Bergman et al. 2004; Arslanian, Bacha et al. 2005).

1.4.2 Φυλή

Ένας άλλος παράγοντας που έχει φανεί πως επιδρά στην εμφάνιση ή όχι ινσουλινοαντίστασης είναι η φυλή. Μάλιστα, υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που δείχνουν ότι τα παιδιά της Αφρο-αμερικάνικης φυλής εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη, συγκρινόμενα με τα παιδιά της Καυκάσιας φυλής, ακόμα και μετά τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες, όπως η σύσταση σώματος, η κατανομή του λίπους, η καρδιοαναπνευστική ευρωστία και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (Arslanian 1998; Moran, Jacobs et al. 1999; Ku, Gower et al. 2000; Li, Johnson et al. 2001; Reimann, Schutte et al. 2007). Οι παρατηρούμενες διαφορές δεν έχει αποσαφηνισθεί ακόμα εάν οφείλονται κατά κύριο λόγο σε περιβαλλοντικές επιδράσεις (φυσική δραστηριότητα, ενεργειακό ισοζύγιο) ή στο γενετικό υπόβαθρο.

1.4.3 Φύλο

Αναφορικά με την επίδραση του φύλου στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην παιδική ηλικία, αναφέρεται σε έρευνες τόσο από την Ελλάδα (Children Study) (Manios, Moschonis et al.

2008), όσο και από τις Η.Π.Α (Moran, Jacobs et al. 1999) και την Ιταλία (Valerio, Licenziati et al. 2006) πως τα κορίτσια εμφανίζουν υψηλότερες μέσες τιμές HOMA-IR και ινσουλίνης νηστείας συγκρινόμενα με τα συνομήλικά τους αγόρια, ακόμα και μετά τη διόρθωση για πιθανούς συγκριτικούς παράγοντες όπως ο Δ.Μ.Σ. Η εν λόγω επίδραση του φύλου μπορεί να είναι ανεξάρτητη ή να οφείλεται και στο γεγονός πως η εφηβεία στα κορίτσια ξεκινά σε μικρότερη ηλικία (όπως αυτή ορίζεται από το Tanner stage), άρα νωρίτερα παρατηρείται και η αύξηση της λιπώδους μάζας του σώματός τους (Travers, Jeffers et al. 1995).

1.4.4 Γονιδιακό Υπόβαθρο

Το γονιδιακό υπόβαθρο, όπως και σε πληθώρα άλλων ασθενειών, έτσι και εδώ φαίνεται πως σχετίζεται με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης. Για παράδειγμα, ο πολυμορφισμός Pro12Ala στον PPAR- γ σχετίζεται με υψηλότερη ινσουλινοευαισθησία στα παιδιά της καυκάσιας φυλής (Buzzetti, Petrone et al. 2005; Willer, Speliotes et al. 2009). Ακόμη, ο πολυμορφισμός rs10830963 του γονιδίου *MTNR1B* σχετίστηκε με μειωμένο HOMA-B και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά (Holzapfel, Siegrist et al. 2011).

1.4.5 Ηλικία

Με την πάροδο της ηλικίας αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης, και όσον αφορά την παιδική ηλικία είναι γνωστό πως κατά την εφηβική ηλικία (στάδια κατά Tanner 2-4, με το μέγιστο στο στάδιο 3) παρατηρείται μια μείωση της ινσουλινοευαισθησίας σε επίπεδα που μπορεί να αγγίζουν το 25-50% (Goran et al. 2001). Η εξήγηση του εν λόγω φαινομένου έγκειται εν μέρει στο γεγονός πως αυξάνεται το σωματικό λίπος, καθώς και ο ΔΜΣ (Caprio, Bronson et al. 1996), αλλά κυρίως σε ορμονικές αλλαγές όπως αυτές εκδηλώνονται με αύξηση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης και του IGF-1 στον ορό υγιών εφήβων (Levy-Marchal, Arslanian et al. 2010; Khadgawat, Thomas et al. 2012).

1.4.6 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχει συνδεθεί και αυτό με τη σειρά του με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης. Έφηβα κορίτσια με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή ινσουλινοαντίσταση σε συνδυασμό με αυξημένο κίνδυνο για διαταραγμένη

ανοχή γλυκόζης και ΣΔ 2. Οι διαταραχές αυτές είναι περισσότερο εμφανείς όταν συνοδεύονται και από υπερβάλλον σωματικό βάρος (Silfen, Denburg et al. 2003).

1.4.7 Φυσική Δραστηριότητα

Η φυσική δραστηριότητα έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ινσουλινοαντίσταση χωρίς ωστόσο να έχει γίνει ακόμα σαφές αν η επίδρασή της αυτή στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας στα παιδιά και τους εφήβους είναι ανεξάρτητη από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου και ιδιαίτερα της παχυσαρκίας (Ku, Gower et al. 2000; Bunt, Salbe et al. 2003; Ahn, Song et al. 2004; Ball, Shaibi et al. 2004; Brage, Wedderkopp et al. 2004; Carrel, Clark et al. 2005; Imperatore, Cheng et al. 2006; Krekoulia, Nassis et al. 2007; Manios, Moschonis et al. 2008; Rizzo, Ruiz et al. 2008). Η ασυμφωνία αυτή μεταξύ των ερευνητών οφείλεται ως ένα βαθμό και στις διαφορετικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση τόσο του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας όσο και της ινσουλινοαντίστασης. Ο αριθμός των ερευνών που μελετούν την επίδραση της άσκησης και τον μηχανισμό μέσω του οποίου επιδρά στην ινσουλινοαντίσταση στα παιδιά και τους εφήβους, είναι μικρός. Ωστόσο, έρευνες που αξιολόγησαν την επίδραση δομημένης άσκησης σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά, στο πλαίσιο γενικότερων αλλαγών στον τρόπο ζωής, έδειξαν πως τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας βελτιώθηκαν προτού παρατηρηθεί μείωση στο σωματικό βάρος (Ferguson, Gutin et al. 1999; Carrel, Clark et al. 2005). Επιπροσθέτως, αρκετές έρευνες υποστηρίζουν πως δε χρειάζεται να παρατηρηθεί μείωση στο ΔΜΣ των παιδιών και των εφήβων προκειμένου να παρατηρηθεί βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, δεικνύοντας πως η φυσική δραστηριότητα καθεαυτή συμβάλλει στην αντιμετώπιση της κατάστασης (Allen, Nemeth et al. 2007).

Όσον αφορά τη βέλτιστη μορφή άσκησης για τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας στις προαναφερθείσες ηλικιακές ομάδες, τα στοιχεία κρίνονται ανεπαρκή. Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση μιας συνεδρίας άσκησης ή την επίδραση διαφορετικής έντασης άσκησης είναι πολύ λίγες, εν αντιθέσει με τη συστηματική άσκηση. Επομένως τα μέχρι τώρα αποτελέσματα, προτείνουν πως η συστηματική αερόβια άσκηση ή ο συνδυασμός αυτής με ασκήσεις αντιστάσεων είναι οι πλέον κατάλληλες μορφές άσκησης. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η άσκηση βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία είναι ποικίλοι, όπως επί παραδείγματι μέσω της αύξησης της μεταφοράς γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα ανεξάρτητα από τη δράση της ινσουλίνης, καθώς και μέσω της έκφρασης των γονιδίων των υποδοχέων της γλυκόζης GLUT-4, αλλά και της μετατόπισής τους προς την επιφάνεια των μυϊκών κυττάρων (Short, Vittone et al. 2003;

Christ-Roberts and Mandarinino 2004). Βέβαια, η φυσική δραστηριότητα επιδρά και έμμεσα στην ινσουλινοαντίσταση, καθώς προωθεί την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στη μείωση του ποσοστού του σωματικού λίπους (Ruiz, Rizzo et al. 2006).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως μετά από οριστική διακοπή της άθλησης, η ινσουλινοαντίσταση επανέρχεται, και σε ορισμένες περιπτώσεις σε μεγαλύτερο βαθμό (Nassis, Papantakou et al. 2005; Bell, Watts et al. 2007).

1.4.8 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία θεωρείται μια εκ των κυρίαρχων αιτιών εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά και τους εφήβους. Πληθώρα ερευνών έχει δείξει πως τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ινσουλινοαντίστασης από εκείνα με φυσιολογικό σωματικό βάρος, ανεξαρτήτως διαφόρων γνωστών συγχυτικών παραγόντων, όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και το στάδιο εφηβείας (Weiss and Caprio 2006; Cali and Caprio 2008; Chiarelli and Marcovecchio 2008; Nathan and Moran 2008). Μάλιστα, περίπου το 55% της διαφοράς της ινσουλινοευαισθησίας στα παιδιά μπορεί να ερμηνευθεί με βάση το ποσό του ολικού σωματικού λίπους (Sesti 2006; Cali and Caprio 2008). Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία εμπλέκεται στη μείωση της ινσουλινοευαισθησίας περιλαμβάνει την απελευθέρωση από τον λιπώδη ιστό αυξημένων ποσοτήτων μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, γλυκερόλης, ορμονών, αλλά και προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Stumvoll, Goldstein et al. 2005). Λεπτομερέστερα, η λεπτίνη, σχετίζεται θετικά τόσο με το BMI όσο και με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας. Υπάρχουν κάποιες μελέτες σε παιδιά και εφήβους που υποστηρίζουν πως η σχέση αυτή είναι ανεξάρτητη συγχυτικών παραγόντων (όπως το σωματικό βάρος και το λίπος σώματος), μέσω μηχανισμών που παραμένουν όμως ακόμα αδιευκρίνιστοι. (Arslanian, Suprasongsin et al. 1998; Chu, Wang et al. 2000; Steinberger, Steffen et al. 2003; Valle, Gascon et al. 2003; Huang, Lin et al. 2004). Επιπλέον, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF, IL-6, IL-1), τα επίπεδα των οποίων είναι αναλογικά του λίπους σώματος παιδιών και εφήβων (Fraser, Brockert et al. 1995; Bryan and Hindmarsh 2006), επιδρούν αρνητικά στον καταρράκτη των σημάτων που διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα της ινσουλίνης, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης (Chiarelli and Marcovecchio 2008; Nathan and Moran 2008). Έχει επίσηςδειχθεί, πως σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους, χαμηλότερα επίπεδα αντιγονεκτίνης σχετίζονται με μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση, ακόμα και μετά τη διόρθωση για το ΔΜΣ (Lee, Bacha et al.

2006; Winer, Zern et al. 2006), κάτι που πιθανώς εξηγεί τη διαφοροποίηση στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης μεταξύ παχύσαρκων ατόμων (Weiss, Taksali et al. 2005).

Η κατανομή του λίπους είναι επίσης δεόντως σημαντική, καθώς το σπλαχνικό λίπος σχετίζεται ισχυρά και ανεξάρτητα από το ΔΜΣ με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους (Lee, Gungor et al. 2007). Η παρατήρηση αυτή αποδίδεται στο γεγονός ότι το σπλαχνικό λίπος εμφανίζει συγκριτικά μεγαλύτερη ευαισθησία σε λιπολυτικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα την παραγωγή και απελευθέρωση στην κυκλοφορία περισσότερων ελεύθερων λιπαρών οξέων, με τις προαναφερόμενες αρνητικές επιδράσεις τους στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης (Matthaei, Stumvoll et al. 2000). Αναφέρεται επίσης πως η μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης διήθηση του ήπατος ευθύνεται σε ένα μεγάλο βαθμό για την ανάπτυξη τόσο ηπατικής όσο και περιφερικής ινσουλινοαντίστασης (Deivanayagam, Mohammed et al. 2008).

1.4.9 Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο φαίνεται πως σχετίζεται με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην παιδική και εφηβική ηλικία. Αποτελέσματα έρευνας που έλαβε χώρα στη Μ.Βρετανία σε παιδιά ηλικίας 9 έως 10 ετών, έδειξαν πως το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο σχετίστηκε με την ινσουλινοαντίσταση, αν και οι συσχετίσεις αυτές δεν ήταν εμφανείς σε όλες τις επιμέρους φυλετικές ομάδες (Thomas, Nightingale et al. 2012). Παιδιά οικογενειών με χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλινοαντίστασης συγκρινόμενα με παιδιά υψηλότερου κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου.

Σε συμφωνία βρίσκονται τα αποτελέσματα αρκετών ερευνών, οι οποίες δεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία και συνοδές μεταβολικές διαταραχές, όπως η ινσουλινοαντίσταση, σε παιδιά χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου σε αρκετές ανεπτυγμένες χώρες (Knafl, Lobstein et al. 2012).

1.4.10 Διατροφή

Αναντίρρητα η διατροφή συνιστά βασικό παράγοντα για την εμφάνιση ή όχι ινσουλινοαντίστασης στους ενήλικες. Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα προτείνουν πως σχετίζεται και με την ινσουλινοαντίσταση στην παιδική και εφηβική ηλικία. Εντούτοις, οι περισσότερες έρευνες διεξάγονται σε ενήλικο πληθυσμό, ενώ όσες απευθύνονται σε νεαρότερες

ηλικίες είναι περιορισμένες και δεν εστιάζουν σε διατροφικά πρότυπα, παρά σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά. Ξεκινώντας από τους *υδατάνθρακες*, μελέτες σε παιδιά και εφήβους έχουν δείξει μία θετική ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή πρόσληψη απλών υδατανθράκων από πηγές όπως τα ροφήματα πλούσια σε ζάχαρη και τις τιμές ινσουλίνης νηστείας και HOMA-IR (Davis, Ventura et al. 2005; Manios, Moschonis et al. 2008; Bremer, Auinger et al. 2009), επίδραση που παρατηρείται και σε περιπτώσεις υπερκατανάλωσης των πλούσιων σε φρουκτόζη χυμών φρούτων (Vos, Kimmons et al. 2008). Όσον αφορά το *γλυκαιμικό δείκτη/φορτίο* κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως η κατανάλωση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη επιδεινώνει την αντίσταση των ιστών των παχύσαρκων παιδιών στην ινσουλίνη (Canete, Gil-Campos et al. 2007). Ανεξαρτήτως όμως του σωματικού βάρους, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι αντικρουόμενα και περιορίζονται κυρίως σε μελέτες σε ενήλικες (McKeown, Meigs et al. 2004; Liese, Schulz et al. 2005). Αναφορικά με τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς φαίνεται πως περιλαμβάνουν τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, την υπερινσουλιναιμία και τη διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος (Augustin, Franceschi et al. 2002). Εντούτοις, δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με το αν πρέπει να συστήνονται δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη/φορτίου καθώς άλλες έρευνες δείχνουν πως δεν πλεονεκτούν στην απώλεια βάρους και στη μείωση της ινσουλिनoαντίστασης συγκριτικά με δίαιτες χαμηλές σε λίπος (Mirza, Palmer et al. 2012), ενώ άλλες έρευνες υποστηρίζουν πως είναι αποτελεσματικότερες από τις κλασσικές χαμηλές σε λίπος δίαιτες (Bagchi; Ebbeling, Leidig et al. 2003).

Συνεχίζοντας με τις *φυτικές ίνες*, φαίνεται πως ασκούν ευεργετική δράση στην ινσουλिनoευαισθησία, καθώς ευρήματα σε παιδιά δείχνουν πως η κατανάλωσή τους σχετίζεται με μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη (Steffen, Jacobs et al. 2003). Η μείωση αυτή αποδίδεται σε πολλούς παράγοντες, όπως η μειωμένη ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων που τις περιέχουν, η πρόκληση του αισθήματος κορεσμού, η μείωση του γλυκαιμικού δείκτη των τροφίμων ή ακόμη και μέσω της συνεργιστικής δράσης με άλλα θρεπτικά συστατικά όπως τα φυτοχημικά, η βιταμίνη E και το μαγνήσιο (Murtaugh, Jacobs et al. 2003). Όσον αφορά το *διαιτητικό λίπος*, έχει βρεθεί στο στόχαστρο αρκετών ερευνών σε παιδιά και εφήβους, αλλά τα αποτελέσματα είναι συγκεχυμένα. Υπάρχουν μελέτες παιδιών και προεφήβων που δεν καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (Manios, Moschonis et al. 2008), με μία μελέτη σε παιδιά και εφήβους στις Η.Π.Α. να καταφέρνει να συσχετίσει την υψηλή πρόσληψη λίπους (>AMDR) με μειωμένη ινσουλινoευαισθησία, ανεξαρτήτως παραγόντων όπως το σωματικό λίπος, το φύλο και το στάδιο εφηβείας, παρατήρηση όμως που περιορίστηκε μόνο στους Αфро-Αμερικανούς του συγκεκριμένου δείγματος (Weigensberg, Ball et al. 2005).

Επίσης, κάποιες έρευνες μελετούν τον λόγο «λίπος/υδατάνθρακες» της δίαιτας, και προτείνεται αρνητική ανεξάρτητη συσχέτιση του παραπάνω λόγου με την ινσουλινοευαισθησία παιδιών και εφήβων, αλλά όχι των προεφήβων (Arslanian, Saad et al. 2002; Sunehag, Toffolo et al. 2002; Kaitosaari, Ronnema et al. 2006). Λεπτομερέστερα, έχει δειχθεί στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της μείωσης του προσλαμβανόμενου κορεσμένου λίπους μετά από 2ετή διαιτητική παρέμβαση και των τιμών του HOMA-IR 9χρονων παιδιών (Kaitosaari, Ronnema et al. 2006), ενώ σε μία άλλη ανασκόπηση εμπλέκονται τόσο τα κορεσμένα λιπαρά οξέα όσο και τα trans λιπαρά οξέα στην παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης σε παχύσαρκα παιδιά (Canete, Gil-Campos et al. 2007).

Το ασβέστιο και η βιταμίνη D έχουν συσχετισθεί με την ινσουλινοαντίσταση στην παιδική και εφηβική ηλικία. Αναφορικά με το ασβέστιο, οι μελέτες σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα είναι λίγες και αφορούν κυρίως ενήλικες. Ωστόσο, στην παιδική ηλικία έχει βρεθεί πως η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, συμβάλλει στη μείωση του σωματικού βάρους, και κατ' αυτόν τον τρόπο εξαλείφεται ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης. Μάλιστα, κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων κατά τη διάρκεια της προσχολικής ηλικίας χαμηλότερη της συνιστώμενης, σχετιζόταν εκτός από μεγαλύτερες αυξήσεις στο σωματικό βάρος των παιδιών, και αργότερα των εφήβων, και με διαφορές στο υποδόριο λίπος (άθροισμα δερματικών πτυχών), διαφορές που ήταν πολύ εντονότερες στην εφηβική σε σχέση με την παιδική ηλικία (Moore, Bradlee et al. 2006). Η 25-υδροξυβιταμίνη D3 του ορού φαίνεται πως προάγει την ινσουλινοευαισθησία ανεξάρτητα από το ποσό του σωματικού λίπους (Harkness and Bonny 2005; Alemzadeh, Kichler et al. 2008), καθώς μειωμένα επίπεδα αυτής στον ορό σχετίστηκαν με αυξημένη ινσουλινοαντίσταση (Pacifico, Anania et al. 2011). Η παρατηρούμενη αυτή συσχέτιση φαίνεται να οφείλεται στην επίδραση της βιταμίνης στην ομοιόσταση του ενδοκυττάριου ασβεστίου (Harkness and Bonny 2005), ενός παράγοντα-κλειδιού στις σχετιζόμενες με την παχυσαρκία και ινσουλινοαντίσταση μεταβολικές διαταραχές (Nicklas 2003).

Εν κατακλείδι, η διερεύνηση διατροφικών προτύπων και εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά και στους εφήβους είναι πολύ περιορισμένη. Ωστόσο, αναφέρεται πως από πρόσφατη μελέτη στο Μεξικό σε παιδιά και εφήβους 7 έως 18 ετών, προέκυψε πως οι συμμετέχοντες που βρίσκονταν στο υψηλότερο πεμπτημόριο της Δυτικού τύπου δίαιτας είχαν 92% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση, συγκρινόμενοι με αυτούς που βρίσκονταν στο χαμηλότερο πεμπτημόριο (Romero-Polvo, Denova-Gutierrez et al. 2012).

1.5. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.5.1 Βάρος Γέννησης Παιδιού

Το βάρος γέννησης ενός παιδιού συνιστά έναν περιγεννητικό παράγοντα ιδιαίτερης σημασίας, δεδομένου πως έχει συνδεθεί με εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης τόσο στην παιδική όσο και στην ενήλικη ζωή (Kanaka-Gantenbein 2010). Τα παιδιά, ανάλογα με το βάρος γέννησής τους, κατηγοριοποιούνται σε τρεις κατηγορίες:

- μικρόσωμα για την ηλικία γέννησης (Small for Gestational Age, SGA)
- μεγαλόσωμα για την ηλικία γέννησης (Large for Gestational Age, LGA)
- φυσιολογικά για την ηλικία γέννησης (Appropriate for Gestational Age, AGA)

Στην πρώτη κατηγορία (SGA) εμπίπτουν νεογνά των οποίων το βάρος ή/και μήκος κατά τη γέννηση είναι ≤ 2 SD από το μέσο για την ηλικία γέννησης και το φύλο του (Saenger, Czernichow et al. 2007), αν και κατά καιρούς έχουν υιοθετηθεί και άλλοι ορισμοί όπως βάρος ή/και ύψος γέννησης κάτω από το 3ο, 5ο ή 10ο εκατοστημόριο για την ηλικία γέννησης του κάθε νεογνού (Soto, Bazaes et al. 2003; Jiang, Brosi et al. 2004; McCowan, Harding et al. 2005). Επιδημιολογικά δεδομένα υπολογίζουν πως τα SGA παιδιά ανέρχονται σε 2.3-10% επί του συνόλου των γεννήσεων (Alkalay, Graham et al. 1998; Hediger, Overpeck et al. 1998; Rapaport and Tuvemo 2005; Gluckman and Hanson 2006). Τα παιδιά αυτά με το πέρασμα του χρόνου, ως έφηβοι και ενήλικες, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, διαταραγμένης αναπαραγωγικής λειτουργίας, πνευμονοπάθειας και νεφρικής ανεπάρκειας (Barker, Godfrey et al. 1991; Hales, Barker et al. 1991; Hinchliffe, Lynch et al. 1992; Osmond, Barker et al. 1993; Ibanez, Potau et al. 2002), καθώς και ινσουλινοαντίστασης (Ros, Lichtenstein et al. 2001; Veening, Van Weissenbruch et al. 2002; Lee, Chernausk et al. 2003; Lawlor, Riddoch et al. 2005; Tanaka, Kikuchi et al. 2005; Ibanez, Ong et al. 2006; Saenger, Czernichow et al. 2007; Nathan and Moran 2008; Nobili, Alisi et al. 2008). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης ήδη από την παιδική – εφηβική ηλικία, μπορούν να συνοψισθούν στους κάτωθι:

- **The “thrifty genotype” hypothesis:** Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, τα γονίδια που προωθούν την εμβρυική επιβίωση και ανάπτυξη σε δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον, προωθούν και την ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης σε ευνοϊκό μεταγεννητικό

περιβάλλον. Τα γονίδια αυτά φαίνεται να είναι τα υπεύθυνα για την κωδικοποίηση της ινσουλίνης και του υποδοχέα της (Neel 1962).

● **The “thrifty phenotype” hypothesis:** Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, το έμβρυο προσαρμόζεται σε ένα δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον προωθώντας τα περιορισμένα θρεπτικά συστατικά προς τα υψηλής σημασίας ζωτικά όργανα, όπως ο εγκέφαλος, εις βάρος δευτερευόντων για την επιβίωσή του οργάνων όπως το πάγκρεας, αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτό την πλήρη ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπλέον, παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση του Υποθαλαμο-Υποφυσιακο-Επινεφριδιακού άξονα (HPA-axis). Αυτή η διαδικασία δίνει το έναυσμα για αλλαγές στη μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος και την ινσουλινοευαισθησία, αλλαγές απαραίτητες για την επιβίωση του εμβρύου, οι οποίες -αν και βραχυπρόθεσμα δε διαταράσσουν τη φυσιολογική ομοιοστασία της γλυκόζης- αργότερα σε ένα διατροφικά πλούσιο περιβάλλον προδιαθέτουν για ανάπτυξη ΣΔ II (Hales and Barker 1992).

● **The “match–mismatch principle”:** Εάν το ενδομήτριο περιβάλλον βρίσκεται σε αρμονία με το εξωμήτριο, οι φυσιολογικές προσαρμογές που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας πλαστικότητας έχουν προετοιμάσει τον οργανισμό για να αντεπεξέλθει επιτυχώς στα μεταγεννητικά ερεθίσματα. Εάν όμως υπάρχει δυσαρμονία μεταξύ ενδομήτριου και εξωμήτριου περιβάλλοντος, τότε ο οργανισμός είναι περισσότερο ευαίσθητος για εκδήλωση ασθενειών στην μετέπειτα ζωή (Godfrey, Lillycrop et al. 2007).

Ο όρος μεγαλόσωμο για την ηλικία γέννησης (Large for Gestational Age, LGA) χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα νεογνό το οποίο βρίσκεται πάνω από το 90ο εκατοστημόριο του αντίστοιχου βάρους, αν και συχνά υιοθετούνται και άλλοι ορισμοί όπως βάρος γέννησης > 4000 ή 4500 g (Viswanathan, Siega-Riz et al. 2008). Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (Center for Disease Control and Prevention, CDC), τα LGA παιδιά στις Η.Π.Α. ανέρχονται στο 9% επί του συνόλου των γεννήσεων (μονές κήσεις), ποσοστό που διαφοροποιείται ανάλογα με τα επιμέρους φυλετικά χαρακτηριστικά. Τα LGA παιδιά, αντιμετωπίζουν διάφορες επιπλοκές τόσο κατά την περιγεννητική περίοδο (δύσκολη και επίπονη εξώθηση του εμβρύου από τη μήτρα, παρατεταμένη παραμονή στον κόλπο της μητέρας κατά τη γέννηση, αυξημένη πιθανότητα καισαρικής τομής, νεογνική υπογλυκαιμία, ίκτερος και αναπνευστικές δυσκολίες) (Groenendaal, Elferink-Stinkens et al. 2006; Liaquat 2007; Van Howe and Storms 2008), όσο και αργότερα στη

ζωή τους, με αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν στην παιδική-εφηβική ηλικία ινσουλινοαντίσταση (Boney, Verma et al. 2005; Giapros, Evagelidou et al. 2007; Vela-Huerta, San Vicente-Santoscoy et al. 2008; Darendeliler F 2009, Epub 2008 Aug 28), παχυσαρκία (Péter S 2008) και μεταβολικό σύνδρομο (Boney, Verma et al. 2005). Αυτό αποδίδεται στη σύσταση σώματος των LGA παιδιών κατά τη γέννηση, με αυξημένη λιπώδη έναντι της άλιπης μάζας σώματος, η οποία διατηρείται και στη μεταγεννητική περίοδο (Hammami, Walters et al. 2001). Έχει επίσης παρατηρηθεί πως τα LGA παιδιά έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και χαμηλότερα αντιπονεκτίνης στην παιδική-προεφηβική ηλικία σε σχέση με τους AGA συνομηλίκους τους του ίδιου BMI, γεγονός που υπαγορεύει έναν ακόμα μηχανισμό για την ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά αυτά (Giapros, Evagelidou et al. 2007; Darendeliler, Poyrazoglu et al. 2009).

Συμπερασματικά, το βάρος γέννησης ενός παιδιού σχετίζεται άμεσα με την ενδομήτριο ανάπτυξή του, στην οποία εμπλέκονται κυρίως η μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα -διαμέσου του πλακούντα- στο έμβρυο. Ποικίλοι προγεννητικοί παράγοντες επιδρούν στην ενδομήτριο ανάπτυξη, όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Bryan and Hindmarsh 2006):

Παράγοντες που σχετίζονται με την ενδομήτριο ανάπτυξη				
Ιατρικά Προβλήματα	Κοινωνικοοικονομικό Περιβάλλον Εγκύου	Εμβρυικές Διαταραχές	Περιβαλλοντικά Αίτια	Διαταραχές του Πλακούντα
Υπέρταση χρόνια ή κύησης	Υποσιτισμός/ υπερσιτισμός	Χρωμοσωμικές διαταραχές	Υψηλό υψόμετρο	Μειωμένη αιματική ροή
Προεκλαμψία	BMI προ κύησης	Πολλαπλή Κύηση	Τοξικές ουσίες	Περιορισμένη περιοχή ανταλλαγής ουσιών (μερική αποκόλληση πλακούντα, αιμάτωμα κ.α.)
Σακχαρώδης διαβήτης κύησης	Πρόσληψη βάρους στην κύηση	Ενδομήτριες μολύνσεις		
PCOS	Ηλικία κυοφορίας	Δυσμορφίες		
Αναιμία	Κάπνισμα	Εγγενείς μεταβολικές διαταραχές		
Αιμορροΐδες	Κατανάλωση αλκοόλ			
Σοβαρή χρόνιας ασθένειες	Χρήση ναρκωτικών ουσιών			
Σοβαρές χρόνιες μολύνσεις	Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο			
Κακοήθεια				
Διαταραχές μήτρας				

Πίνακας 1.2: Παράγοντες που σχετίζονται με την ενδομήτριο ανάπτυξη

1.5.2 Βάρος μητέρας προ κύησης – Πρόσληψη βάρους μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης

Το βάρος της μητέρας πριν τη σύλληψη, καθώς και η πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στο παιδί για ποικίλους λόγους. Εν πρώτοις, επιδρούν στην έκβαση της κύησης καθώς αυξάνουν την πιθανότητα για σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση κύησης, προεκλαμψία και καισαρική τομή. Επιπλέον σχετίζονται με το βάρος γέννησης παιδιού, τον εμβρυικό/νεογνικό θάνατο αλλά και με την παιδική παχυσαρκία και ινσουλινοαντίσταση (Waller, Shaw et al. 2007; Viswanathan, Siega-Riz et al. 2008).

Όσον αφορά το βάρος γέννησης, η υπέρβαρη ή παχύσαρκη υπονήφια έχει αυξημένη πιθανότητα απόκτησης παιδιού μεγάλωσμου για την ηλικία γέννησής του (LGA) (Neggers, Goldenberg et al. 1995; Baeten, Bukusi et al. 2001; Sebire, Jolly et al. 2001; Jensen, Damm et al. 2003; Orskou, Henriksen et al. 2003; Rosenberg, Garbers et al. 2003; Clausen, Burski et al. 2005), η οποία μπορεί να είναι και διπλάσια (Whitaker 2004), δεικνύοντας την άμεση επίδραση του βάρους της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη στη μελλοντική ανάπτυξη παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης στο παιδί.

Επιπροσθέτως, το προ κύησης βάρος της μητέρας φαίνεται να αυξάνει και έμμεσα τον κίνδυνο εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στο παιδί. Η έμμεση αυτή επίδραση διαμεσολαβείται από την απουσία της σχετικής προστατευτικής δράσης του αποκλειστικού θηλασμού, δεδομένου ότι λειτουργικοί και ψυχολογικοί παράγοντες δυσχεραίνουν την προσπάθεια μιας υπέρβαρης ή παχύσαρκης μητέρας να θηλάσει το παιδί της, ενώ μπορεί να καθυστερήσουν την έναρξη του θηλασμού ή να επισπεύσουν το χρόνο απογαλακτισμού (Rasmussen and Kjolhede 2004; Amir and Donath 2007; Jevitt, Hernandez et al. 2007).

Προκειμένου να ερευνηθεί η επίδραση των προγεννητικών παραγόντων στην έκβαση της κύησης και το βάρος γέννησης του παιδιού, χρησιμοποιείται η κατηγοριοποίηση που προτείνει το διεθνές Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine, IOM) αναφορικά με την επιθυμητή -με βάση το προ κύησης BMI- πρόσληψη βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεδομένου ότι οι σχετικές συστάσεις έχουν σχεδιαστεί αποβλέποντας στην βελτιστοποίηση της εμβρυικής ανάπτυξης και του βάρους γέννησης του παιδιού, οι αντίστοιχες συσχετίσεις που προτείνονται από τη βιβλιογραφία είναι πολύ ισχυρές. Ειδικότερα, πρόσληψη βάρους μικρότερη της επιθυμητής -τόσο σε απόλυτες τιμές όσο και σε κατηγορίες- αυξάνει τον κίνδυνο απόκτησης παιδιού μικρόσωμου για την ηλικία γέννησής του (SGA), ανεξάρτητα από διάφορους πιθανούς συγκριτικούς παράγοντες. Αντίστοιχη ανεξάρτητη συσχέτιση έχει δειχθεί και μεταξύ της

μεγαλύτερης από την επιθυμητή αύξησης βάρους της μητέρας και της απόκτησης παιδιού μεγαλόσωμου για την ηλικία γέννησής του (LGA) (Viswanathan, Siega-Riz et al. 2008).

1.5.3 Ηλικία μητέρας κατά την κύηση

Η ηλικία της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει το βάρος γέννησης του παιδιού και κατ' επέκταση την εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων στο μέλλον, όπως η ινσουλινοαντίσταση. Αναφέρεται πως τόσο το νεαρό της ηλικίας, όσο και η μεγάλη ηλικία συνιστούν παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην απόκτηση παιδιών με χαμηλό βάρος γέννησης. Πιο λεπτομερώς, οι έφηβες μητέρες (<17 ετών) έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο να γεννήσουν πρόωρα ή να αποκτήσουν παιδί με χαμηλό βάρος γέννησης ή ακόμα και SGA, δηλαδή με βάρος < 10ου εκατοστημορίου για την ηλικία γέννησής του. Μάλιστα ο κίνδυνος αυτός είναι ανεξάρτητος της οικογενειακής κατάστασης, του μορφωτικού επιπέδου και του βαθμού περιγεννητικής φροντίδας της μέλλουσας μητέρας, εμπλέκοντας έτσι πιθανούς βιολογικούς αιτιολογικούς μηχανισμούς (Fraser, Brockert et al. 1995; Gortzak-Uzan, Hallak et al. 2001; Smith and Pell 2001; Conde-Agudelo, Belizan et al. 2005; Bryan and Hindmarsh 2006; Chen, Wen et al. 2007).

Αντιστοίχως, όταν η ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη είναι μεγαλύτερη των 35 ή 40 ετών, η πιθανότητα γέννησης παιδιού με χαμηλό βάρος ή SGA είναι ανεξάρτητη από άλλες επιπλοκές που συνοδεύουν τέτοιες κυήσεις όπως η προεκλαμψία, η αρτηριακή υπέρταση, η αποκόλληση πλακούντα κ.α. και αντανακλούν κυρίως τη βιολογική γήρανση των ιστών της μητέρας (Bryan and Hindmarsh 2006; Montan 2007; Jahromi BN 2008; Lamminpaa, Vehvilainen-Julkunen et al. 2012).

1.5.4 Σειρά Κύησης

Η πρώτη εγκυμοσύνη φαίνεται να συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα απόκτησης παιδιού με χαμηλό βάρος για την ηλικία γέννησής του. Αυτό αποδίδεται στην περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου. Εντούτοις, το φαινόμενο αυτό δε φαίνεται να λαμβάνει χώρα στις επόμενες κυήσεις, καθώς δεν παρατηρείται διαφοροποίηση στο ύψος και την περιφέρεια κεφαλής συγκρινόμενο με τα μικρότερα (από την ίδια μητέρα) αδέρφια του (Ong and Dunger 2004; Saenger, Czernichow et al. 2007).

1.5.5 Σακχαρώδης διαβήτης κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία εκ των κυριοτέρων διαταραχών κατά την εγκυμοσύνη με συχνότητα εμφάνισης 2-17% (Hunt and Schuller 2007). Η πιο κοινή επιπλοκή αφορά το βάρος γέννησης του παιδιού, με το 20-35% των νεογνών αυτών να είναι μεγαλόσωμα για την ηλικία γέννησής τους (LGA) (Reece and Homko 1994; Okun, Verma et al. 1997; Dang, Homko et al. 2000; Langer 2000; Ornoy 2005; Stella, O'Brien et al. 2008). Πέραν του διαβήτη καθεαυτού, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα μία μητέρα με ΣΔ κύησης να αποκτήσει LGA παιδί, όπως το υπερβάλλον σωματικό της βάρος, το ατομικό ιστορικό γέννησης LGA παιδιού, καθώς και ανάγκες εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης >80 μονάδες/ημέρα (Reece and Homko 1994).

Ο μηχανισμός που εμπλέκεται στη γέννηση μεγαλόσωμου παιδιού φαίνεται πως εμπερικλείει την υπεργλυκαιμία της διαβητικής μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης ως αποτέλεσμα της αντίστασης των ιστών της στην ινσουλίνη. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το έμβρυο εκτίθεται σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης, τα οποία εκείνο δε δύναται να διαχειριστεί εξαιτίας της ανωριμότητας της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατός του, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση εμβρυικής υπεργλυκαιμίας. Μετά την 20η εβδομάδα της κύησης όμως, το έμβρυο αποκτά λειτουργικό πάγκρεας κι έτσι -μέσω αυτόνομης παραγωγής ινσουλίνης- ρυθμίζει μόνο του την ομοιοστασία της γλυκόζης, αφού τα ποσά ινσουλίνης της μητέρας που μπορούν να περάσουν διαμέσου του πλακούντα στο έμβρυο δεν επαρκούν.

Σε περίπτωση που ο διαβήτης κύησης παραμείνει αρρύθμιστος, προκαλείται στο έμβρυο υπερτροφία των νησιδίων του παγκρέατος και υπερινσουλιναιμία (Nold and Georgieff 2004). Η υπερινσουλιναιμία (αναβολική ορμόνη) και η υπεργλυκαιμία έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη γλυκογονογένεση, λιπογένεση και πρωτεϊνοσύνθεση και εν τέλει ανάπτυξη μακροσωμίας και οργανομεγαλίας στο έμβρυο (ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, καρδιομεγαλία) (Schwartz, Gruppuso et al. 1994; Nold and Georgieff 2004, Szymanska, Bomba-Opon et al. 2008).

1.5.6 Αρτηριακή υπέρταση κύησης

Η υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστά και αυτή μια σχετικώς συχνή διαταραχή, καθώς εντοπίζεται σε ποσοστό 6-8% του συνόλου των κύσεων στις Η.Π.Α (Zamorski and Green 2001). Η αρτηριακή υπέρταση κύησης ελλοχεύει κινδύνους για την ίδια τη μητέρα, αλλά μπορεί να επιδράσει και στην υγεία του εμβρύου. Μολονότι ένας μεγάλος αριθμός γυναικών με υψηλή αρτηριακή πίεση κατά την εγκυμοσύνη αποκτά υγιή παιδιά, η

αρτηριακή υπέρταση της κύησης σχετίζεται με αυξημένη μητρική και νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα (Zamorski and Green 2001; Leeman and Fontaine 2008; Marik 2009). Επιπροσθέτως, η παραμονή του εμβρύου σε ενδομήτριο περιβάλλον υψηλής αρτηριακής πίεσης της μητέρας, επιδρά στη διάρκεια της κύησης και το βάρος γέννησής τους (Zamorski and Green 2001). Παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, όπως και απόκτησης παιδιού μικρόσωμου (SGA) ή μεγαλόσωμου (LGA) για την ηλικία γέννησής του (Chen, Wen et al. 2007; Catov, Nohr et al. 2008; Stella, O'Brien et al. 2008).

1.5.7 Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη ή/και το θηλασμό

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή/και η έκθεση της μητέρας σε παθητικό κάπνισμα θεωρείται δεόντως επιβλαβή, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο. Εντυπωσιακό είναι το γεγονός πως στις Η.Π.Α το 12 % των γυναικών συνεχίζει να καπνίζει κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγώντας στη γέννηση τουλάχιστον 400.000 παιδιών που έχουν εκτεθεί στον καπνό (Lisboa, de Oliveira et al. 2012). Το κάπνισμα έχει συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα αποβολών, προωρότητα αλλά και μικρότερη διάρκεια θηλασμού (Einarson and Riordan 2009). Επιπλέον, θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου για περιγεννητική θνησιμότητα, χαμηλό βάρος γέννησης και νευρολογικές ανωμαλίες (DiFranza and Lew 1995).

Η νικοτίνη διαπερνά τον πλακούντα και δρα ως αγγειοσυσπαστική ουσία, μειώνοντας την παροχή οξυγόνου στο έμβρυο και κατ' επέκταση επηρεάζεται η ανάπτυξή του, όπως αυτή εκδηλώνεται με μειωμένη μάζα σώματος, μήκος και περιφέρεια κεφαλής σε ηλικία 3 μηνών (Fenercioglu, Tamer et al. 2009). Το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίζεται και με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου στο παιδί, συσχέτιση που ωστόσο δεν είναι ανεξάρτητη των προαναφερόμενων συνεπειών του καπνίσματος (Ino 2009). Επι παραδείγματι, σε έρευνα που έλαβε χώρα στην Κίνα, η έκθεση του εμβρύου στο μητρικό κάπνισμα, σχετίστηκε με υπερτριγλυκεριδαιμία, κεντρικού τύπου παχυσαρκία, και αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας σε νεαρούς ενήλικες (Xie, Palmer et al. 2010). Οι παθογενετικοί μηχανισμοί αφορούν τόσο λέπτυνση της τροφοβλάστης, αύξηση της περιεκτικότητας των χοριακών λαχνών σε κολλαγόνο και μείωση της παροχής αίματος στα παρακείμενα τριχοειδή αγγεία (παράγοντες που συμβάλλουν στον περιορισμό της ενδομήτριας εμβρυικής ανάπτυξης), αλλά και στην πρόκληση χρωμοσωμικών ανωμαλιών και διαταραχή του εμβρυικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης.

Όσον αφορά την επίδραση του καπνίσματος κατά τον θηλασμό, η νικοτίνη μεταφέρεται μέσω του μητρικού γάλακτος στο παιδί. Για παράδειγμα η μέση περιεκτικότητά του σε νικοτίνη έχει υπολογιστεί πως είναι 7 $\mu\text{g/kg/d}$ (2-20 τσιγάρα/ημέρα) και είναι συγκριτικά αυξημένη όσο μικρότερο είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στο κάπνισμα και το θηλασμό (Dahlstrom, Ebersjo et al. 2004). Αναφορικά με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στη σχέση καπνίσματος και θηλασμού, παρατηρείται αλλαγή στη σύσταση του μητρικού γάλακτος, καθώς εντοπίζεται χαμηλότερο περιεχόμενο σε λιπίδια στους 6 πρώτους μήνες του θηλασμού, ενώ φαίνεται πως τα αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης που παρατηρούνται στην καπνίστρια μητέρα επάγουν μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης τη μείωση της εκκρινόμενης από την πρόσθια υπόφυση προλακτίνης, άρα τελικά και τη μείωση του όγκου του παραγόμενου γάλακτος (Anderson 1982; Anderson 1982; Jansson, Andersson et al. 1992). Η μειωμένη αυτή ποσότητα του μητρικού γάλακτος που μπορεί να αγγίζει και τα 200-300 mL (Hopkinson, Schanler et al. 1992), έχει ως αποτέλεσμα το βρέφος να αδυνατεί να καλύψει τις ενεργειακές του ανάγκες και έτσι να επιβραδύνεται ο ρυθμός ανάπτυξής του (Vio, Salazar et al. 1991). Οι καπνιστικές συνήθειες της μητέρας φαίνεται να συμβάλλουν στη μη φυσιολογική ανάπτυξη του βρέφους που θηλάζει και μέσω πρόκλησης διαταραχών ύπνου στο βρέφος, διαταραχές που μειώνουν την έκκριση/δράση της αυξητικής ορμόνης (Mennella, Yourshaw et al. 2007). Ακόμη, αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας λόγω θυρεοειδικών και επινεφριδιακών διαταραχών που προκαλούνται από το κάπνισμα κατά το θηλασμό (Lisboa, de Oliveira et al. 2012).

Η προκαλούμενη λοιπόν μειωμένη παραγωγή γάλακτος με τις προαναφερόμενες συνέπειές της, οδηγεί πολλές καπνίστριες μητέρες σε συγχορήγηση υποκατάστατου γάλακτος ή και πλήρη διακοπή του μητρικού γάλακτος, με αποτέλεσμα το παιδί να στερείται των προστατευτικών επιδράσεων του αποκλειστικού θηλασμού έναντι της ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης, είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω μείωσης του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας, ενός ισχυρότατου μεσολαβητή της αντίστασης στην ινσουλίνη.

1.5.8 Κατανάλωση αλκοόλ κατά την εγκυμοσύνη ή/και κατά το θηλασμό

Η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγεί πολύ συχνά στην εμφάνιση του εμβρυικού αλκοολικού συνδρόμου, διαταραχής που προκαλεί ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες στο έμβρυο. Η αιθανόλη φαίνεται να επιδρά και στην ενδομήτρια εμβρυική ανάπτυξη, αυξάνοντας την πιθανότητα γέννησης παιδιού με χαμηλότερο του αναμενόμενου βάρος γέννησης (Krulwich 2005; Bryan and Hindmarsh 2006). Δεν υπάρχουν όμως επαρκή ερευνητικά στοιχεία που να συσχετίζουν την προγεννητική έκθεση του παιδιού στην

καταναλισκόμενη από τη μητέρα του αιθανόλη με βάρος γέννησης ≤ 100 εκατοστημορίου για το αντίστοιχο φύλο και ηλικία, δηλαδή με γέννηση SGA παιδιού.

Αναλύοντας την κατανάλωση αλκοόλης από τη μητέρα κατά τη διάρκεια του θηλασμού, παρατηρούνται ποικίλες επιπτώσεις στο νεογνό, άμεσες (καθυστερημένη ανάπτυξη κινητικών δεξιοτήτων, βραχύτερο χρονικό διάστημα ύπνου, διαταραχές συμπεριφοράς), αλλά και έμμεσες (αλλαγές της ποσότητας και σύστασης του μητρικού γάλακτος) (Mennella and Beauchamp 1991; Mennella and Beauchamp 1993; Heil and Subramanian 1998; Mennella 2001; de Araujo Burgos, Bion et al. 2004; Giglia, Binns et al. 2008; Mennella and Pepino 2008).

Πιο λεπτομερώς, η προσλαμβανόμενη από τη θηλάζουσα αιθανόλη επηρεάζει αρνητικά τη δράση των ορμονών που εμπλέκονται με την παραγωγή (προλακτίνη) και εξώθηση (ωκυτοκίνη) του γάλακτος από το μαστικό αδέν, με τελικό αποτέλεσμα το νεογνό να προσλαμβάνει μικρότερη (περίπου κατά 20%) ποσότητα γάλακτος η οποία δεν επαρκεί για να καλύψει τις ανάγκες του σε θρεπτικά συστατικά (Mennella and Beauchamp 1993; Heil and Subramanian 1998; Mennella 2001; de Araujo Burgos, Bion et al. 2004; Giglia, Binns et al. 2008; Mennella and Pepino 2008; Chien, Huang et al. 2009). Επιπλέον, η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια του θηλασμού προκαλεί αλλαγές και στη σύσταση του μητρικού γάλακτος (αυξημένο pH, λιπίδια και πρωτεΐνες και μειωμένη περιεκτικότητα σε λακτόζη), οι οποίες υποβαθμίζουν και τη διατροφική του αξία (Sanchis and Guerri 1986; Vilaro, Vinas et al. 1987; Tavares-do-Carmo and Nascimento-Curi 1990; Heil, Hungund et al. 1999).

1.5.9 Ταχύτητα ανάπτυξης βρέφους

Η ταχύτητα ανάπτυξης ενός παιδιού μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις κατηγορίες: σε φυσιολογική, καθυστερημένη ή γρήγορη. Η τελευταία λαμβάνει χώρα σε περίπτωση που έχει προηγηθεί μία περίοδος περιορισμένης ανάπτυξης, και ορίζεται από τη βιβλιογραφία ως catch-up growth. Ο ορισμός αυτός αντιστοιχεί σε ταχύτητα ανάπτυξης κάποιας ανθρωπομετρικής παραμέτρου του παιδιού (βάρος, ύψος ή/και περιφέρεια κεφαλής) μεγαλύτερης από τη μέση για την ηλικία και το φύλο του για ένα δεδομένο χρονικό διάστημα (Saenger, Czernichow et al. 2007). Το catch-up growth απαντάται συχνά στα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία γέννησής τους, ήτοι το catch-up growth του Δείκτη Μάζας Σώματός τους (BMI) είναι αντιστρόφως ανάλογο του BMI γέννησης. Η ταχεία αυτή αποκατάσταση της ανάπτυξης ξεκινά στην άμεση μεταγεννητική περίοδο και συνήθως έχει ολοκληρωθεί μέχρι την ηλικία των 2 ετών, όπου και το βάρος/ύψος/περιφέρεια κεφαλής ≥ 2 SD για την αντίστοιχη ηλικία και φύλο. Μάλιστα, για το

περισσότερο από το 80% των SGA παιδιών, το catch-up growth παρατηρείται μέσα στους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους (Saenger, Czernichow et al. 2007).

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε catch-up growth παραμένουν άγνωστοι, είναι πιθανό πως στη διαδικασία του catch-up growth εμπλέκονται τόσο συστηματικοί όσο και τοπικοί (κέντρο οστέωσης) παράγοντες, με την παράλληλη συμμετοχή του άξονα αυξητικής ορμόνης-θυρεοειδή αδένος- IGF-1 (Boersma and Wit 1997; Wi and Boersma 2002; Kay's and Hindmarsh 2006). Ο συνδυασμός SGA παιδιού με catch-up growth έχει συνδεθεί ισχυρά και ανεξάρτητα με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης από την παιδική-προεφηβική ακόμα ηλικία (Bavdekar, Yajnik et al. 1999; Veening, Van Weissenbruch et al. 2002; Soto, Bazaes et al. 2003; Ibanez, Ong et al. 2006; Sancakli, Darendeliler et al. 2008), καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδη διαβήτη II στην ενήλικη ζωή (Eriksson, Forsen et al. 2003; Barker, Osmond et al. 2005).

Ο μηχανισμός που έχει προταθεί για να ερμηνεύσει την παραπάνω αιτιολογική συσχέτιση, είναι ο εξής: ένα παιδί που γεννιέται SGA ακολουθεί συνήθως το πρότυπο ανάπτυξης του catch-up growth, προκειμένου να επιτύχει το μέγιστο γενετικά προκαθορισμένο βάρος ή/και ύψος του (Dulloo and Jacquet 2001). Μάλιστα τα SGA παιδιά αποκτούν σταδιακά περισσότερο σωματικό και κοιλιακό λίπος εν συγκρίσει με τα παιδιά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος κατά τις ηλικίες 2-4 ετών.

Συγκεκριμένα, η μείωση/εξάντληση των αποθεμάτων λίπους που ακολουθεί μία περίοδο περιορισμένης ανάπτυξης, πυροδοτεί άμεσα την καταστολή της θερμογένεσης στους σκελετικούς μύες και έμμεσα την επιτάχυνση της συσσώρευσης λίπους (Dulloo 2006), ακόμα κι αν το παιδί ακολουθεί μία δίαιτα ενεργειακού ισοζυγίου (Dulloo, Jacquet et al. 2002). Η μείωση της θερμογένεσης, της χρησιμοποιούμενης γλυκόζης από τους μύες και η υπερινσουλιναίμία είναι καταστάσεις που προωθούν από κοινού τη de novo λιπογένεση (Saenger, Czernichow et al. 2007). Με τον τρόπο αυτό προκαλείται δυσανάλογη της μυϊκής μάζας αύξηση του λιπώδους ιστού (Dulloo, Jacquet et al. 2002), η οποία με τη σειρά της αυξάνει την τάση για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στο παιδί (Dulloo 2006), προδιαθέτοντάς το τελικά για εμφάνιση κεντρικής παχυσαρκίας, ΣΔ II και καρδιαγγειακών νοσημάτων (Colle, Schiff et al. 1976; Soto, Bazaes et al. 2003; Ong and Dunger 2004; Dulloo 2006).

1.5.10 Θηλασμός

Ο θηλασμός αδιαμφισβήτητα ασκεί ποικίλες προστατευτικές δράσεις τόσο στη μητέρα, όσο και στο παιδί. Τα παιδιά γυναικών που θήλασαν έχουν, ανάμεσα στα άλλα, μικρότερη πιθανότητα εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά και παχυσαρκίας (Ip, Chung et al. 2007). Εντούτοις, όσον αφορά την παχυσαρκία τα υπάρχοντα στοιχεία είναι αντιφατικά, δεδομένου πως υφίστανται ανασκοπήσεις στις οποίες η πλειονότητα των υπό μελέτη ερευνών δεν κατάφερε να δείξει μία προστατευτική δράση του θηλασμού έναντι της παχυσαρκίας, ενώ σε αυτές που ο θηλασμός φάνηκε να είναι προστατευτικός, τα αποτελέσματα επηρεάζονταν ισχυρά από συγχυτικούς παράγοντες (προ κύησης ΔΜΣ της μητέρας, καπνιστικές της συνήθειες στην εγκυμοσύνη, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο) (Butte 2001; Owen, Martin et al. 2005; Owen, Martin et al. 2005; Ryan 2007). Υπάρχουν ωστόσο και έρευνες ανασκόπησης που υποστηρίζουν πως ο θηλασμός μειώνει -λιγότερο ή περισσότερο- τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας τόσο στην παιδική/εφηβική ηλικία, όσο και στη ενήλικη ζωή (Dewey 2003; Arenz, Ruckerl et al. 2004; Grummer-Strawn and Mei 2004; Moschonis, Grammatikaki et al. 2008).

Ο θηλασμός φαίνεται πως μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά, είτε έμμεσα μέσω της αμφιλεγόμενης προστατευτικής του δράσης στην παχυσαρκία, είτε άμεσα αφού τα άτομα που θήλασαν ως βρέφη να έχουν στατιστικά σημαντικά μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ινσουλινοαντίσταση ή/και ΣΔ II (Owen, Martin et al. 2006; Schack-Nielsen and Michaelsen 2007; Mayer-Davis, Dabelea et al. 2008).

Τα εν λόγω οφέλη αποδίδονται στο γεγονός πως το μητρικό γάλα - περιέχει εκτός από θρεπτικά συστατικά και βιολογικά ενεργούς παράγοντες όπως ορμόνες και κυτταροοκίνες. Οι ουσίες αυτές (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, γκρελίνη, ρεξιστίνη, ομπεστατίνη), προερχόμενες τόσο από το μαστικό αδέννα όσο και από το αίμα της μητέρας, εμπλέκονται ποικιλοτρόπως στην ταχύτητα ανάπτυξης του νεογνού αλλά και στη ρύθμιση της ενεργειακής του ισορροπίας τόσο στην άμεση μεταγεννητική περίοδο, όσο και αργότερα, στην παιδική ηλικία και ενήλικη ζωή, μέσω ρύθμισης του αισθήματος όρεξης-κορεσμού (Savino, Fissore et al. 2009). Επιπλέον, η υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη των υποκατάστατων γάλακτος, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας μακροπρόθεσμα τόσο στα παιδιά που δε θήλασαν καθόλου όσο και σε εκείνα που απογαλακτίστηκαν πρόωρα (Hoppe, Molgaard et al. 2005; Savino, Fissore et al. 2009), αφενός μεν προκαλώντας πρόωμη μεγάλη αύξηση του λιπώδους ιστού (Taylor, Grant et al. 2005), αφετέρου διεγείροντας την αύξηση των επιπέδων του IGF-1 στο αίμα του νεογνού (Hoppe, Molgaard et al. 2005).

1.5.11 Ηλικία εμμηναρχής μητέρας

Η ηλικία εμμηναρχής της μητέρας φαίνεται πως σχετίζεται με το μέγεθος του παιδιού, καθώς διάφορες έρευνες υποστηρίζουν πως όταν η ηλικία εμμηναρχής της μητέρας είναι μικρότερη από τα 12 έτη, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα το παιδί να είναι ψηλότερο και να έχει υψηλότερο ΔΜΣ στα 9 του χρόνια, συγκρινόμενο με παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν εμμηναρχή μετά τα 15 τους έτη (Ong, Northstone et al. 2007). Η παρατήρηση αυτή ήταν εμφανής τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια, και έχει συναχθεί το συμπέρασμα πως η ηλικία εμμηναρχής της μητέρας είναι ενδεικτική ενός γρηγορότερου ρυθμού ανάπτυξης του παιδιού και προδιαθέτει για κοντύτερο ανάστημα στην ενήλικη ζωή καθώς και για παχυσαρκία τόσο στην παιδική όσο και στην ενήλικη ζωή. Κατ' αυτόν τον τρόπο αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης από την παιδική ακόμη ηλικία (Basso, Pennell et al. 2010)

1.5.12 Καισαρική τομή

Ο αριθμός των γεννήσεων με καισαρική τομή έχει αυξηθεί ραγδαίως τα τελευταία έτη με χαρακτηριστικό το παράδειγμα των Η.Π.Α όπου το 32,9% των παιδιών είχαν γεννηθεί με αυτόν τον τρόπο γέννησης. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που συνδέουν τη γέννηση με καισαρική τομή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας, και άρα και αυξημένο κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης, αλλά επειδή το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο συνδέεται άρρηκτα με τον τρόπο γέννησης, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να είναι ξεκάθαρα (Goldani, Bettiol et al. 2011; Barros, Matijasevich et al. 2012).

1.5.13 Εξωσωματική γονιμοποίηση

Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί σε αρκετά μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια στο κατά πόσον παρατηρούνται δυσμενείς μεταβολές σε διάφορους καρδιομεταβολικούς δείκτες σε παιδιά που γεννήθηκαν με εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι έρευνες, έως τώρα, δεν έχουν κατορθώσει να συνάγουν ασφαλή συμπεράσματα, φαίνεται όμως πως βάσει των υπάρχοντων στοιχείων, τα παιδιά αυτά γεννιούνται μικρόσωμα για την ηλικία γέννησής τους και υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους συγκρινόμενο με παιδιά γεννημένα με μη υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, και ιδίως στα έφηβα κορίτσια (Jackson, Gibson et al. 2004; Ceelen, van Weissenbruch et al. 2007; Belva, Painter et al. 2012). Επιπλέον, μελέτη η οποία εξέτασε τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε παιδιά ηλικίας 8 έως 18 ετών που είχαν γεννηθεί με εξωσωματική γονιμοποίηση, βρήκε πως ήταν υψηλότερα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Ceelen, van Weissenbruch et al. 2008).

1.5.14 Προωρότητα

Η προωρότητα θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας για εκδήλωση διαβήτη τύπου 2. Με τον όρο προωρότητα νοείται η γέννηση παιδιού μικρότερου των 37 εβδομάδων κύησης. Μάλιστα πρεσβεύεται πως ανεξαρτήτως του μεγέθους του παιδιού για την ηλικία γέννησής του υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης και δυσανοχής στη γλυκόζη ήδη από την προεφηβεία, που συνεχίζεται στην εφηβική και ενήλικη ζωή (Kanaka-Gantenbein 2010). Μάλιστα ο συνδυασμός προωρότητα και μικροσωμία για την ηλικία γέννησης αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο για μειωμένη ινσουλινοευαισθησία στα μετέπειτα χρόνια (Irving, Belton et al. 2000; Rotteveel, van Weissenbruch et al. 2008).

1.5.15 Εισαγωγή στερεών τροφών

Η εισαγωγή στερεών τροφών κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας είναι απαραίτητη για την κάλυψη διατροφικών αναγκών και για την ανάπτυξη του βρέφους. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics-AAP), ως στερεές τροφές θεωρούνται τροφές που περιέχουν ενέργεια, αντικαθιστούν το μητρικό γάλα και μειώνουν τη συχνότητα του μητρικού θηλασμού. Μάλιστα, βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, συστήνεται αποκλειστικός θηλασμός (επιτρέπονται μόνο μητρικό γάλα, συμπληρώματα βιταμινών και φάρμακα) για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής και σταδιακή εισαγωγή στερεών τροφών μετά το διάστημα αυτό, χωρίς να σταματάει η χορήγηση του μητρικού γάλακτος (2001). Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ εισαγωγής στερεάς τροφής πριν από τους 4 μήνες και την ανάπτυξη παχυσαρκίας ή/και ινσουλινοαντίστασης. Η πλειονότητα αυτών, βγάζει κάποια αδρή θετική συσχέτιση, η οποία όμως δεν πληροί πάντοτε τα κριτήρια στατιστικής σημαντικότητας (Baker, Michaelsen et al. 2004; Brophy, Cooksey et al. 2009). Μία μελέτη σε πειραματόζωα, έδειξε ότι εκείνα που απογαλακτίστηκαν πρόωρα είχαν μεγαλύτερο βαθμό ινσουλινοαντίστασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Lima Nda, de Moura et al. 2011). Ωστόσο δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και απαιτείται η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών που θα αποσαφηνίσουν την ύπαρξη ή όχι θετικής συσχέτισης.

1.6 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

1.6.1 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II

Η ινσουλινοαντίσταση συνδέεται άρρηκτα με τη μετέπειτα εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Ο ανθρώπινος οργανισμός, προσπαθώντας να αντισταθμίσει την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, αυξάνει σημαντικά την παραγωγή και έκκρισή της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, προκαλώντας υπερινσουλιναιμία, χωρίς ωστόσο να διαταράσσεται η ανοχή των ιστών στη γλυκόζη. Η κατάσταση αυτή διαρκεί για κάποιο χρονικό διάστημα, έως ότου το πάγκρεας αδυνατεί πλέον να ανταποκριθεί στις ανάγκες για υπερέκκριση ινσουλίνης, με συνέπεια να παρατηρείται μείωση της ανοχής στη γλυκόζη (IGT) και έπειτα εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔ II) (Ferreira, Oliveira et al. 2007). Μάλιστα, σε εφήβους με ινσουλινοαντίσταση, η μείωση στη λειτουργία των β-κυττάρων υπολογίζεται περί το 15% τον χρόνο (Matthews, Cull et al. 1998).

1.6.2 Δυσλιπιδαιμία

Η ινσουλίνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, καθώς προωθεί την ηπατική παραγωγή και έκκριση των VLDLs, την κάθαρση των τριγλυκεριδίων (TG), ενώ αναστέλλει τη διαδικασία της λιπόλυσης. Σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης μειώνεται, οδηγώντας σε συσσώρευση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDLs στην αιματική κυκλοφορία. Οι VLDLs αλληλεπιδρούν με τις HDLs ανταλλάσσοντας τριγλυκερίδια με εστέρες χοληστερόλης. Η συγκέντρωση των TG στις HDLs αυξάνεται, με συνέπεια την αύξηση του καταβολισμού τους και τελικά τη μείωση των επιπέδων της ευεργετικής για τον οργανισμό HDL χοληστερόλης (Pykalisto, Smith et al. 1975; Patsch, Miesenbock et al. 1992). Η ινσουλινοαντίσταση επηρεάζει αντιστοίχως και τη δράση της ενδοκυττάριας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, με αποτέλεσμα την αυξημένη υδρόλυση τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό και τελικά την αυξημένη απελευθέρωσή τους στο αίμα (Arner 1995).

1.6.3 Αρτηριακή Υπέρταση

Αρκετές έρευνες έχουν προσπαθήσει να προσεγγίσουν τη σχέση της ινσουλινοαντίστασης με την αρτηριακή υπέρταση τόσο σε παιδιά όσο και σε εφήβους (Sinaiko, Steinberger et al. 2002; Sinaiko, Steinberger et al. 2005). Σύμφωνα με τον επικρατέστερο μηχανισμό, παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη προκαλείται υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού

συστήματος, δυσλειτουργία των τασοϋποδοχέων των αγγείων και αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου, με συνολικό αποτέλεσμα την αδυναμία του οργανισμού να διατηρήσει την αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα (DeFronzo 1981; Landsberg 1999; Lurbe, Torro et al. 2008). Ωστόσο, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως αν η σχέση μεταξύ υπέρτασης και ινσουλινοαντίστασης είναι ανεξάρτητη ή οφείλεται στην παρουσία της παχυσαρκίας στους παιδιατρικούς αυτούς ασθενείς (Sinaiko, Steinberger et al. 2006; Nathan and Moran 2008).

1.6.4 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία – Αθηροσκλήρωση

Η ινσουλίνη πέρα από το ρόλο της στις μεταβολικές διεργασίες, ασκεί και αιμοδυναμικές επιδράσεις. Συγκεκριμένα, αφότου διαπεράσει τον ενδοθηλιακό φραγμό, προωθεί τη χάλαση του προτριχοειδικού μυϊκού τόνου και την τριχοειδική διαστολή, με αποτέλεσμα τη διεύρυνση του τριχοειδικού δικτύου και τελικά την αύξηση της αιματικής ροής περιφερικά των ιστών στόχων της. Κατά συνέπεια, διαχέεται μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης στο διάμεσο χώρο, οι ιστοί-στόχοι εκτίθενται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις της ορμόνης, με επακόλουθο την ενίσχυση των ινσουλινοεξαρτώμενων αναβολικών διεργασιών (Cersosimo and DeFronzo 2006).

Η ινσουλίνη ασκεί τις παραπάνω επιδράσεις στα αγγεία πρωτίστως μέσω αύξησης της ενδοθηλιακής παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO). Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει πως σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, η διαμεσολαβούμενη από την ινσουλίνη αγγειακή χάλαση διαταράσσεται. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη αδυνατεί να διεγείρει τη δράση της συνθάσης του NO (NOS) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής NO και κατ' επέκταση την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Zeng and Quon 1996; Shaul 2002; Vincent, Barrett et al. 2003). Στην μείωση του διαθέσιμου NO φαίνεται να συμβάλλει και η αυξημένη «κατανάλωσή» του από τις ελεύθερες ρίζες (ROS, RNS) που υπερπαράγονται εξαιτίας των προκαλούμενων από την ινσουλινοαντίσταση διαταραχών και στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό των υδατανθράκων και λιπιδίων (Cersosimo and DeFronzo 2006).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνεπάγεται την εγκατάσταση μιας προθρομβωτικής-προφλεγμονώδους κατάστασης στα αγγεία άρα και την επιτάχυνση της αθηρωματικής διαδικασίας, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

1.6.5 Μεταβολικό Σύνδρομο

Η ινσουλινοαντίσταση, μέσω των προαναφερόμενων μηχανισμών, οδηγεί μεταξύ άλλων στην ανάπτυξη διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, δυσλιπιδαιμίας και αρτηριακής υπέρτασης, καταστάσεων που εμπεριέχονται σε όλους τους διεθνώς αποδεκτούς ορισμούς του Μεταβολικού Συνδρόμου (IDF, NCEP, WHO, EGIR) (Baldridge, Perez-Atayde et al. 1995; Panagiotakos, Pitsavos et al. 2004; Alberti, Zimmet et al. 2006).

1.6.6 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Η ινσουλινοαντίσταση, σε συνδυασμό με την διαταραγμένη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων, προωθεί μία κατάσταση υπερανδρογονισμού σε επίπεδο ωοθηκών και επινεφριδίων (Arslanian, Lewy et al. 2002; Ehrmann 2005). Η ινσουλίνη αναστέλλει επίσης την παραγωγή των σφαιρινών σύνδεσης των ορμονών του φύλου (τεστοστερόνης και οιστραδιόλης), με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ελεύθερης τεστοστερόνης (Nathan and Moran 2008). Αν και η πλειοψηφία των θηλέων με PCOS εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση σαν αποτέλεσμα του αυξημένου σωματικού τους βάρους, η ύπαρξη και αδύνατων γυναικών εμπλέκει παράγοντες πέραν της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης στις ασθενείς αυτές (Nathan and Moran 2008).

1.6.7 Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση Ήπατος

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), είναι μία νοσογόνος κατάσταση που απαντάται συχνά σε παχύσαρκα παιδιά (Baldridge, Perez-Atayde et al. 1995), και πιθανόν συνδέεται και με την ινσουλινοαντίσταση (D'Adamo, Impicciatore et al. 2008) και μάλιστα με τρόπο ανεξάρτητο από την παρουσία του υπερβάλλοντος λίπους στο σώμα (Tiikkainen, Tamminen et al. 2002; Kelley, McKolanis et al. 2003).

Πιο λεπτομερώς, σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, μειώνεται η ικανότητα της ινσουλίνης να καταστείλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό (μέσω απενεργοποίησης της ενδοκυττάριας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης), με αποτέλεσμα την μεγάλη εισροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Αυτό, σε συνδυασμό με την αυξημένη -λόγω της υπερινσουλιναϊμίας- ηπατική λιπογένεση, οδηγούν στη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα και τελικά την ανάπτυξη στεάτωσης (Browning and Horton 2004; de Piano, Prado et al. 2007). Πρόσφατα

ερευνητικά δεδομένα προτείνουν την ινσουλινοαντίσταση και ως ένα ισχυρό παράγοντα αύξησης των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και συγκεκριμένα της αμινοτρανφεράσης της αλανίνης (ALT) (Burgert, Taksali et al. 2006; Pacifico, Celestre et al. 2007).

2. ΣΚΟΠΟΣ

Αναντίρρητα, οι περιγεννητικοί παράγοντες συνιστούν εντατικό πεδίο μελέτης από τη σύγχρονη επιστημονική κοινότητα, καθώς ολοένα και περισσότερο αναδεικνύεται η σχέση αυτών με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, ήδη από την παιδική ηλικία. Μάλιστα, αρκετοί εξ' αυτών των παραγόντων συνδέονται στενά με ποικίλους κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες και γι' αυτόν ακριβώς τον λόγο, η διερεύνησή τους κρίνεται σημαντική. Έως τώρα, δεν έχει λάβει χώρα στον ελληνικό χώρο κάποια εκτεταμένη μελέτη που να ερευνά τη συσχέτιση μεγάλου αριθμού περιγεννητικών παραγόντων σε συνδυασμό με κοινωνικο-οικονομικά και δημογραφικά στοιχεία της οικογένειας στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβική ηλικία.

Η συγχρονική μελέτη Healthy Growth Study αποσκοπεί στην κάλυψη του εν λόγω κενού καθώς σκοπός της είναι η διερεύνηση των περιγεννητικών παραγόντων που σχετίζονται ανεξάρτητα με την ινσουλινοαντίσταση, ελέγχοντας πιθανούς συγχιτικούς παράγοντες όσον αφορά κοινωνικο-δημογραφικούς δείκτες και χαρακτηριστικά της οικογένειας. Για τη διεξαγωγή της μελέτης, έλαβε μέρος αντιπροσωπευτικό δείγμα 2.195 παιδιών ηλικίας 9 έως 13 ετών, από τα οποία και συλλέχθηκαν αναδρομικά οι πληροφορίες. Η ινσουλινοαντίσταση εκτιμήθηκε μέσω της χρήσης του ομοιοστατικού μοντέλου εκτίμησης (φυσιολογικό HOMA-IR<3.16).

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη Healthy Growth Study είναι μία συγχρονική (cross-sectional) επιδημιολογική μελέτη που επιπλέον συνδυάζει την αναδρομική συλλογή πληροφοριών από παιδιά σχολικής-προεφηβικής ηλικίας 9 έως 13 ετών και τους γονείς τους. Η μελέτη ξεκίνησε τον Μάιο του 2007 με την εφαρμογή ενός πρώτου πιλοτικού σταδίου, το οποίο ολοκληρώθηκε στα μέσα Ιουνίου του 2007 και είχε ως στόχο τον ποιοτικό έλεγχο των παρατηρήσεων και του τρόπου συλλογής τους. Από τα μέσα Σεπτεμβρίου του 2007, με την έναρξη της νέας σχολικής χρονιάς (2007-2008), ξεκίνησε το κυρίως στάδιο της μελέτης, το οποίο ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 2009. Η επιλογή των υπό-μελέτη σχολείων έγινε μετά από τη λήψη σχετικής έγκρισης από το Τμήμα Αγωγής Υγείας και Περιβαλλοντικής Αγωγής του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων (Αριθμός Πρωτοκόλλου: 7055/Γ7-Αθήνα, 19-01-2007), μετά την γνωμοδότηση του Τμήματος Ερευνών Τεκμηρίωσης και Εκπαιδευτικής Τεχνολογίας του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου. Επιπλέον, έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης ελήφθη από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Στη μελέτη κλήθηκε να συμμετάσχει ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός τυχαία επιλεγμένων δημόσιων και ιδιωτικών δημοτικών σχολείων από τέσσερεις νομούς της ελληνικής επικράτειας (Αττικής, Αιτωλοακαρνανίας, Ηρακλείου Κρήτης και Θεσσαλονίκης). Μετά την θετική ανταπόκριση των σχολείων που επιλέχθηκαν για να συμμετάσχουν στη μελέτη, όλοι οι γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών που φοιτούσαν στις Ε΄ και ΣΤ΄ τάξεις των σχολείων αυτών έλαβαν ένα εκτενές ενημερωτικό γράμμα που περιέγραφε αναλυτικά τους σκοπούς, τα στάδια και τις μετρήσεις που θα ελάμβαναν χώρα στα πλαίσια της μελέτης. Όσοι γονείς ή κηδεμόνες συναίνεσαν για την συμμετοχή του παιδιού τους στην μελέτη υπέγραψαν και επέστρεψαν στην ερευνητική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου το σχετικό συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής που υπήρχε στο τέλος του ενημερωτικού γράμματος. Υπογεγραμμένα συμφωνητικά συλλέχθηκαν από 2.656 εκ των 4.145 παιδιών (response rate 64.1 %).

3.2. ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΣΧΟΛΕΙΩΝ- ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η δειγματοληψία των σχολείων ήταν τυχαία, πολυσταδιακή (multi-stage sampling) και διαστρωματοποιημένη (stratified) βάσει του μέσου επιπέδου εκπαίδευσης (χρόνια εκπαίδευσης) του ενήλικου πληθυσμού ηλικίας 25-65 ετών, καθώς και του αριθμού του μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9 έως 13 ετών στους αντίστοιχους Δήμους των τεσσάρων υπό-μελέτη νομών. Από την

εν λόγω δειγματοληπτική μέθοδο προέκυψαν 77 στο σύνολο σχολεία, τα οποία και είχαν απαντήσει θετικά για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Συγκεκριμένα η δειγματοληψία περιλάμβανε τα ακόλουθα βήματα:

- Λήψη από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος (ΕΣΥΕ, Απογραφή 2001) πληροφοριών σχετικά με το εκπαιδευτικό επίπεδο ατόμων ηλικίας 25 έως 65 ετών και με το μέγεθος του μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9 έως 13 ετών ανά αστική/ ημι-αστική/ αγροτική περιοχή σε κάθε ένα από τους 4 υπό-μελέτη νομούς.
- Σύμφωνα με τα στοιχεία που ελήφθησαν από την ΕΣΥΕ σχετικά με το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης του πληθυσμού των ενηλίκων 25 έως 65 ετών, οι δήμοι σε κάθε νομό χωρίστηκαν σε τρεις ισομεγέθεις ομάδες. Με τη διαδικασία αυτή ελήφθησαν τελικά 2 κατωφλικές τιμές επιπέδου εκπαίδευσης, βάσει των οποίων οι δήμοι σε κάθε νομό κατανεμήθηκαν σε 3 κατηγορίες-στρώματα (strata) διαφορετικού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου (ΚΟΕ), και συγκεκριμένα σε δήμους Υψηλότερου, Μέσου και Χαμηλότερου ΚΟΕ.
- Εν συνεχεία ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός σχολείων επελέχθη τυχαία από κάθε κατηγορία δήμων με διαφορετικό ΚΟΕ, αναλογικά με το μέγεθος του μαθητικού πληθυσμού σε κάθε κατηγορία δήμων με το διαφορετικό ΚΟΕ. Επιπλέον στην κατηγορία των δήμων με Υψηλότερο ΚΟΕ ο αριθμός των δημόσιων και ιδιωτικών σχολείων επελέχθη τυχαία, αναλογικά με τον αριθμό των εγγεγραμμένων μαθητών σε δημόσια και ιδιωτικά σχολεία.
- Όταν ένα τυχαία επιλεγμένο σχολείο αρνήθηκε συμμετοχή στη μελέτη ή απορρίφθηκε λόγω χαμηλής συμμετοχής (<70%) υπήρχαν εναλλακτικές επιλογές σχολείων, τέτοιες ώστε να μην διαταραχθεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

3.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Σε όλες τις περιοχές που διεξήχθη η μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια ακριβή εξεταστικά όργανα και η ίδια μεθοδολογία μετρήσεων. Η πραγματοποίηση των μετρήσεων και η καταγραφή των τιμών ελάμβανε χώρα από δύο καλά εκπαιδευμένα μέλη της ερευνητικής ομάδας καθένα από τα οποία κατείχε το ρόλο του κύριου και του βοηθού ερευνητή, αντίστοιχα. Ο ρόλος του βοηθού ερευνητή ήταν να βοηθά στη σωστή τοποθέτηση των υποκειμένων στα όργανα μέτρησης, ενώ ο κύριος ερευνητής κατέγραφε τις μετρήσεις.

3.3.1 Ύψος & Βάρος

Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 10 g. Οι συμμετέχοντες ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελαχίστη δυνατή ένδυση.

Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurt plane). Η μέτρηση του ύψους έγινε με την χρήση ενός αναστημόμετρου (Leicester Height Measure) με ακρίβεια $\pm 0,1$ cm.

Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) των εξεταζομένων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2), ήτοι $BMI = \text{Βάρος (kg)} / [\text{Ύψος (m)}]^2$.

3.3.2 Κλινική εξέταση

Το στάδιο εφηβείας όλων των συμμετεχόντων εκτιμήθηκε από γυναίκα παιδίατρο σε κάθε νομαρχία. Τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τα πέντε στάδια κατά Tanner έπειτα από οπτικό έλεγχο της ανάπτυξης του στήθους στα κορίτσια και της ανάπτυξης των γεννητικών οργάνων στ αγόρια (Tanner 1955).

3.4 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Μία ημέρα πριν τη διεξαγωγή των αιματολογικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε επίσκεψη στο κάθε σχολείο που συμμετείχε στη μελέτη, κατά την οποία οι εθελοντές έλαβαν σαφείς οδηγίες, ώστε να τηρήσουν μία 12ωρη νηστεία από το βράδυ της προηγούμενης ημέρας έως το επόμενο πρωινό.

Μετά από τη 12-ωρη ολονύχτια νηστεία ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος από τους συμμετέχοντες στη μελέτη νωρίς το πρωί της επόμενης ημέρας (από 8:15 έως 10:00 π.μ.). Εκπαιδευμένο προσωπικό, πραγματοποίησε φλεβοκεντήσεις για τη συλλογή συνολικά 23 ml αίματος. Το αίμα τοποθετήθηκε σε τέσσερα διαφορετικού όγκου σωληνάρια, δύο των 2,6 ml και δύο των 9 ml. Τα 3 σωληνάρια περιείχαν αιθυλενοδιάμινοτετραοξικό οξύ (EDTA) ως αντιπηκτικό ενώ το τέταρτο δεν είχε αντιπηκτικό. Τα δύο σωληνάρια EDTA των 2,6 ml χρησιμοποιήθηκαν για τη συλλογή ολικού αίματος. Το υπόλοιπο δείγμα αίματος που συγκεντρώθηκε στα σωληνάρια με EDTA χρησιμοποιήθηκε για την απομόνωση πλάσματος. Το

εναπομένον αίμα που συγκεντρώθηκε στα σωληνάρια των 9 ml χωρίς πρόσθετο αντιπηκτικό, διατηρήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για δύο ώρες, όπου αφέθηκε να πήξει, καθώς το δείγμα αυτό προοριζόταν για διαχωρισμό και παραλαβή του ορού.

Η φυγοκέντρωση για τον διαχωρισμό των δειγμάτων ορού και πλάσματος πραγματοποιήθηκε στο χώρο του σχολείου στις 4000 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά της ώρας με τη χρήση μίας φορητής φυγοκέντρου (Hermle Z200A, Wehingen, Germany). Ειδικά για τα δείγματα πλάσματος η φυγοκέντρωση των δειγμάτων του αίματος πραγματοποιήθηκε μέσα στα επόμενα 10 min από την χρονική στιγμή της φλεβοκέντησης, με στόχο τη μείωση του χρόνου δράσης των πρωτεολυτικών και γλυκολυτικών ενζύμων. Ένα μέρος του ορού (1,5 ml) και του πλάσματος (0,5 ml) χρησιμοποιήθηκαν απευθείας για βιοχημικές αναλύσεις, ενώ τα εναπομένοντα δείγματα ορού και πλάσματος διαμοιράστηκαν σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorfs), σε ποσότητα ~0,5ml στο καθένα και αποθηκεύτηκαν στη βαθιά κατάψυξη σε θερμοκρασία -80°C. Η αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε στο «Εργαστήριο Διατροφής και Μεταβολισμού» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

3.4.1 Γλυκόζη & Ινσουλίνη Νηστείας

Στα παραπάνω δείγματα πραγματοποιήθηκαν διάφοροι βιοχημικοί προσδιορισμοί μεταξύ των οποίων η Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (GF) και η Ινσουλίνη νηστείας (IF) με τη χρήση φωτομετρικών και ραδιοανοσοενζυμικών μεθόδων αντίστοιχα. Για την εκτίμηση της ινσουλिनoαντίστασης χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης:

Ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της ινσουλινoαντίστασης

$$\text{HOMA-IR} = [\text{IF} (\mu\text{units/ml}) \times \text{GF} (\text{mmol/L})] / 22.5$$

Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση της ινσουλινoαντίστασης στα μη διαβητικά παιδιά και εφήβους. Από έρευνες έχουν προκύψει συσχετίσεις της τάξεως του 0.91 μεταξύ του HOMA-IR και του υπερινσουλιναιμικού-ευγλυκαιμικού clamp (Conwell, Trost et al. 2004, Keskin, Kurtoglou et al. 2005).

3.5.ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ

Τα κοινωνικο-δημογραφικά και περιγεννητικά δεδομένα, όπως και το βάρος της μητέρας ήταν είτε δηλούμενα από τους γονείς είτε από τα βιβλιάρια γέννησης, τα οποία οι γονείς είχαν κληθεί να φέρουν στις προγραμματισμένες συνεντεύξεις τους στο χώρο του σχολείου. Εάν οι γονείς δεν ήτο εφικτό να παρευρεθούν στις συναντήσεις (περίπου το 5% του δείγματος), τα στοιχεία συλλέγονταν μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων. Όλες οι συνεντεύξεις διεξάγονταν με τη χρήση ενός τυποποιημένου ερωτηματολογίου από τους ερευνητές, οι οποίοι είχαν εκπαιδευθεί διεξοδικά ούτως ώστε να ελαχιστοποιούν την επίδραση του ερευνητή (interviewer's effect.).

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αναφορικά με τους κοινωνικο-οικονομικούς και δημογραφικούς παράγοντες ήταν οι κάτωθι:

- (i) έτη εκπαίδευσης μητέρας/ πατέρα τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής: λιγότερο από 9 χρόνια, που συνιστά τα έτη υποχρεωτικής εκπαίδευσης στην Ελλάδα και οδηγεί σε απολυτήριο Γυμνασίου, 9 έως 12 έτη που αντιστοιχεί σε απολυτήριο Λυκείου, και περισσότερο από 9 έτη που αντιστοιχεί σε δίπλωμα Πανεπιστημίου, Κολλεγίου ή/και μεταπτυχιακό δίπλωμα ή/και διδακτορικό δίπλωμα.
- (ii) εθνικότητα
- (iii) περιοχή κατοικίας
- (iv) ηλικία πατέρα και μητέρας
- (v) οικογενειακή κατάσταση
- (vi) υπηκοότητα
- (vii) οικογενειακό εισόδημα
- (viii) τρέχουσα εργασιακή κατάσταση μητέρας
- (ix) μέγεθος νοικοκυριού
- (x) κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο σχολείου

Οι μητέρες κλήθηκαν να ανακαλέσουν και να αναφέρουν τις ακόλουθες περιγεννητικές πληροφορίες:

- (i) ηλικία εμμηναρχής μητέρας
- (ii) βάρος και ύψος πατέρα και μητέρας εκ του οποίου υπολογίσθηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος ώστε να κατηγοριοποιήσει κάθε γονέα ως νορμοβαρή, υπέρβαρο και παχύσαρκο βάσει των κατωφλικών τιμών του IOTF (World Health Organization 2000).

- (iii) σύνηθες βάρους της μητέρας 2 έως 3 μήνες πριν τη σύλληψη του παιδιού της και πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βάσει της προτεινόμενης κατάταξης του Institute of Medicine (IOM) (Institute of Medicine 2009)
- (iv) είδος σύλληψης, επί παραδείγματι φυσιολογική ή τεχνητή γονιμοποίηση
- (v) καπνιστικές συνήθειες κατά την εγκυμοσύνη
- (vi) χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων κατά την εγκυμοσύνη
- (vii) ιατρικό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης καθώς και υπέρτασης
- (viii) είδος τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική τομή)
- (iv) σειρά κύησης
- (x) πρακτικές σίτισης του παιδιού από τη γέννηση έως και την ηλικία των 6 μηνών
- (xi) ρυθμός ανάπτυξης του παιδιού κατά τους 6 πρώτους μήνες της ζωής του. Το βάρος γέννησης και η διάρκεια κύησης προσπελάσθηκαν από τα βιβλιάρια γέννησης των παιδιών και χρησιμοποιήθηκαν για την κατάταξη των παιδιών σε μικρά για την ηλικία γέννησης (SGA, <10^ο εκατοστημόριο), φυσιολογικά για την ηλικία γέννησης (AGA, 10-89^ο εκατοστημόριο) και μεγάλα για την ηλικία γέννησης (LGA, ≥ 90^ο εκατοστημόριο).

3.6. ΟΡΙΣΜΟΙ-ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

3.6.1 Κατηγοριοποίηση βάρους μητέρας προ κήσεως

Οι μητέρες ανάλογα με το αυτοδηλούμενο βάρους τους 2-3 μήνες πριν τη σύλληψη του παιδιού και το αυτοδηλούμενο ύψος τους, κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής:

Πίνακας 3.1 Κατηγορίες Δείκτη Μάζας Σώματος

	BMI (kg/m^2)
Ελλιποβαρείς	< 18.5
Φυσιολογικές	≥ 18.5 και ≤ 24.9
Υπέρβαρες	≥ 25 και ≤ 29.9
Παχύσαρκες	≥ 30

3.6.2 Ορισμός επιθυμητής πρόσληψης βάρους κατά την εγκυμοσύνη

Η συνολική επιθυμητή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθορίστηκε από το Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) κάθε μητέρας πριν τη σύλληψη του παιδιού και από το είδος της κύησης (μονόδυμη, δίδυμη κ.ο.κ.) ως εξής (Institute of Medicine 2009):

Πίνακας 3.2 Πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη

		Επιθυμητή πρόσληψη βάρους (kg)†
BMI (kg/m^2)	$< 19.8 \text{ kg/m}^2$	12.5-18
	≥ 19.8 και ≤ 26	11.5-16
	≥ 26.1 και ≤ 29	7-11.5
	≥ 29	5-9

† Σε περίπτωση δίδυμης κύησης, για τις γυναίκες φυσιολογικού Δείκτη Μάζας Σώματος η επιθυμητή πρόσληψη βάρους αντιστοιχεί σε 17-25 kg, για τις υπέρβαρες σε 14-23 kg και για τις παχύσαρκες σε 11-19 kg

3.6.3 Κατηγοριοποίηση βάρους γέννησης παιδιού

Σύμφωνα με τις καμπύλες ανάπτυξης του Center of Disease Control and Prevention (CDC) (2000) πραγματοποιήθηκε η ακόλουθη κατηγοριοποίηση ανάλογα με το βάρος γέννησης των παιδιών, με τη χρήση της εφαρμογής Nutstat του λογισμικού Epi Info (2004).

- Μικρόσωμα για την ηλικία γέννησης (*Small for Gestational Age, SGA*) θεωρούνται τα νεογνά που έχουν γεννηθεί κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο των καμπυλών βάρους σε σχέση με την ημέρα γέννησής τους.
- Μεγαλόσωμα για την ηλικία γέννησης (*Large for Gestational Age, LGA*) θεωρούνται τα νεογνά που έχουν γεννηθεί στο 90^ο ή σε μεγαλύτερο εκατοστημόριο των καμπυλών βάρους σε σχέση με την ημέρα γέννησής τους.
- Φυσιολογικά για την ηλικία γέννησης (*Appropriate for Gestational Age, AGA*) θεωρούνται τα νεογνά που έχουν γεννηθεί μεταξύ του 10^{ου} και 89^{ου} εκατοστημορίου των καμπυλών βάρους σε σχέση με την ημέρα γέννησής τους.

3.6.4 Κατηγοριοποίηση ταχύτητας ανάπτυξης βρέφους

Η ταχύτητα ανάπτυξης του παιδιού κατά τη διάρκεια της 1^{ης} βρεφικής ηλικίας προσδιορίστηκε με βάση τις τιμές των z-scores που προκύπτουν από τη σχέση βάρους-ύψους του παιδιού - ανάλογα και με το φύλο του- μεταξύ της γέννησής του και των πρώτων 6 μηνών της ζωής του, δηλαδή (WHO 2009):

- Καθυστερημένη ανάπτυξη (*Retarded growth, Reg*) έχουν τα παιδιά των οποίων η τιμή z-score για τη σχέση βάρους-ύψους για το φύλο τους είναι < -1 SD.
- Γρήγορη ανάπτυξη (*Rapid growth, Rag*) έχουν τα παιδιά των οποίων η τιμή z-score για τη σχέση βάρους-ύψους για το φύλο τους είναι $> +1$ SD.
- Φυσιολογική ανάπτυξη (*Normal growth, Ng*): έχουν τα παιδιά των οποίων η τιμή z-score για τη σχέση βάρους-ύψους που αντιστοιχεί στο φύλο τους βρίσκεται μεταξύ του -1 SD και +1 SD.

3.6.5 Κατηγοριοποίηση σίτισης βρέφους

Η σίτιση του παιδιού από τη γέννησή του έως τους πρώτους 12 μήνες της ζωής του κατηγοριοποιήθηκε σύμφωνα με τον ορισμό που παρέχει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) (1991) στις ακόλουθες κατηγορίες:

- *Αποκλειστικός θηλασμός*: το παιδί θήλασε για τουλάχιστον 6 μήνες λαμβάνοντας αποκλειστικά μητρικό γάλα και νερό.
- *Μόνο υποκατάστατο μητρικού γάλακτος*: το παιδί δεν θήλασε καθόλου αλλά έλαβε υποκατάστατο μητρικού γάλακτος από τη στιγμή της γέννησής του.
- *Μικτό θηλασμό*: το παιδί έλαβε από τη στιγμή της γέννησης του υποκατάστατο μητρικού γάλακτος παράλληλα με το μητρικό γάλα.
- *Πρώτα θηλασμό και μετά υποκατάστατο μητρικού γάλακτος*: το παιδί έλαβε για κάποιο διάστημα μικρότερο των 6 μηνών μόνο μητρικό γάλα και στη συνέχεια έλαβε υποκατάστατο μητρικού γάλακτος με ή χωρίς συνέχιση του θηλασμού από το στήθος.

3.6.6 Ορισμός ινσουλινοαντίστασης

Καθώς δεν υπάρχει ένας ευρέως αποδεκτός αριθμητικός ορισμός της ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά (Eyzaguirre and Mericq 2009), χρησιμοποιήθηκαν διάφορες κατωφλικές τιμές που προτείνονται από τη βιβλιογραφία:

- HOMA-IR > 3.16 (ευαισθησία 76%, ειδικότητα 66%) (Keskin, Kurtoglu et al. 2005)

3.6.7 Κατηγοριοποίηση βάρους του παιδιού

Τα παιδιά που συμμετείχαν στη παρούσα μελέτη ταξινομήθηκαν ως ελλιποβαρή, φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα, σύμφωνα με τις «κατωφλικές» τιμές του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) τις σχετικές με την ηλικία και το φύλο τους, όπως αυτές ορίζονται από το διεθνή οργανισμό International Obesity Task Force (IOTF) (Cole, Bellizzi et al. 2000).

3.7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν σαν Μέση Τιμή $\pm$ Τυπική Απόκλιση (Μέσος $\pm$ Τ.Α.), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως ποσοστά (%). Για τον έλεγχο της κατανομής των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov. Για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή πραγματοποιήθηκε έλεγχος T-Test. Για τις μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές πραγματοποιήθηκε αρχικά λογαριθμική μετατροπή και εν συνεχεία, προκειμένου να καθοριστεί αν οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ήταν στατιστικά σημαντικές, πραγματοποιήθηκε έλεγχος T-Test για τις παραμετρικές και μη παραμετρικές μεταβλητές αντίστοιχα. Για τη σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 .

Για να μελετηθεί η επίδραση των περιγεννητικών παραγόντων στην πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά πραγματοποιήθηκε απλή λογαριθμική παλινδρόμηση για την εξαγωγή αδρών σχετικών λόγων (Crude Odds Ratios, 95% Δ.Ε.). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική λογαριθμική παλινδρόμηση συμπεριλαμβάνοντας όλες τις μεταβλητές που συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την ινσουλινοαντίσταση σε μονοπαραγοντικό επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη το ΔΜΣ των παιδιών και τα στάδια κατά Tanner, για την εξαγωγή των διορθωμένων σχετικών λόγων (Adjusted Odds Ratios, 95% Δ.Ε.).

Για τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε η έκδοση 17.0 του SPSS. Σε όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν $p < 0.05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 4.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά γονέων του υπό μελέτη πληθυσμού για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (N=2195)	Αγόρια (N=1097)	Κορίτσια (N=1098)	p-value*
	n (%)	n (%)	n (%)	
ΔΜΣ πατέρα				
<i>Νορμοβαρής</i>	565 (25.8)	283 (26.4)	273 (25.2)	0.716
<i>Υπέρβαρος</i>	1182 (53.9)	579 (53.9)	583 (53.8)	
<i>Παχύσαρκος</i>	448 (20.4)	212 (19.7)	227 (21.0)	
ΔΜΣ μητέρας				
<i>Νορμοβαρής</i>	1321 (60.2)	657 (61.3)	639 (59.1)	0.561
<i>Υπέρβαρη</i>	615 (28.0)	293 (27.3)	310 (28.7)	
<i>Παχύσαρκη</i>	259 (11.8)	122 (11.4)	133 (12.3)	

*Το p-value έχει προκύψει από έλεγχο Pearson χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές και από έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές.

Στον εν λόγω πίνακα παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των γονέων, δηλαδή ο ΔΜΣ του πατέρα και της μητέρας των υπό μελέτη παιδιών, για το σύνολο του δείγματος αλλά και για κάθε φύλο ξεχωριστά. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στους ΔΜΣ των γονέων μεταξύ των δύο φύλων.

Πίνακας 4.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά παιδιών και γονέων του υπό μελέτη πληθυσμού για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (N=2195)	Αγόρια (N=1097)	Κορίτσια (N=1098)	p-value*
Ηλικία παιδιών (έτη) [†]	11.2 ± 0.67	11.2 ± 0.66	11.2 ± 0.68	0.978
	n (%)	n (%)	n (%)	
Εθνικότητα				
<i>Καυκάσιοι</i>	2149 (97.9)	1073 (97.8)	1078 (98.2)	0.528
<i>Μη-Καυκάσιοι</i>	46 (2.1)	24 (2.2)	20 (1.8)	
Περιοχή κατοικίας				
<i>Αστική</i>	1472 (67.1)	759 (69.2)	720 (65.6)	0.174
<i>Ημι-αστική</i>	326 (14.9)	149 (13.6)	171 (15.6)	
<i>Αγροτική</i>	397 (18.1)	189 (17.2)	207 (18.9)	
Ηλικία πατέρα				
< 42 έτη	828 (37.7)	412 (38.4)	402 (37.1)	0.827
42-46 έτη	713 (32.5)	347 (32.3)	354 (32.7)	
> 46 έτη	654 (29.8)	315 (29.3)	327 (30.2)	
Ηλικία μητέρας				
< 38 έτη	856 (39.0)	410 (38.2)	429 (39.7)	0.776
38-42 έτη	740 (33.7)	364 (34)	362 (33.5)	
> 42 έτη	599 (27.3)	298 (27.8)	290 (26.8)	
Οικογενειακή κατάσταση				
<i>Οικογένειες με δύο γονείς</i>	1971 (89.8)	969 (90.3)	962 (89.3)	0.450
<i>Μονογονεϊκές οικογένειες</i>	224 (10.2)	104 (9.7)	115 (10.7)	
Υπηκοότητα				
<i>Ελληνική</i>	1864 (84.9)	955 (87.1)	909 (82.8)	0.005
<i>Μη-ελληνική</i>	331 (15.1)	142 (12.9)	189 (17.2)	

[†] Η ηλικία παρουσιάζεται ως Μέσος ± Τυπική Απόκλιση

*Το p-value έχει προκύψει από έλεγχο Pearson χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές και από έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των γονέων όσον αφορά το σύνολο του δείγματος και το κάθε φύλο ξεχωριστά. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δημογραφικών παραμέτρων ανάμεσα στα δύο φύλα, παρά μόνο αναφορικά με την υπηκοότητα, καθώς το 87.1 % των αγοριών έναντι του 82.8% των κοριτσιών είχαν ελληνική υπηκοότητα ($p < 0.005$). Επίσης παρατηρούμε το μέσο όρο της ηλικίας των παιδιών, ο οποίος είναι τα 11.2 ± 0.67 έτη, χωρίς να παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα.

Πίνακας 4.3 Κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά γονέων του υπό μελέτη πληθυσμού για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (N=2195)	Αγόρια (N=1097)	Κορίτσια (N=1098)	p-value*
	v (%)	v (%)	v (%)	
Επίπεδο εκπαίδευσης πατέρα				
< 9 έτη	560 (25.5)	272 (24.9)	287 (26.1)	0.882
9-12 έτη	832 (37.9)	415 (38)	416 (37.9)	
12-16 έτη	544 (24.8)	278 (25.4)	266 (24.2)	
> 16 έτη	259 (11.8)	128 (11.7)	129 (11.7)	
Επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας				
< 9 έτη	454 (20.7)	199 (18.4)	248 (22.9)	0.07
9-12 έτη	867 (39.5)	445 (41.2)	410 (37.8)	
12-16 έτη	687 (31.3)	340 (31.5)	337 (31.1)	
> 16 έτη	187 (8.5)	96 (8.9)	89 (8.2)	
Οικογενειακό εισόδημα (€/έτος)				
< 12000	494(22.5)	206 (20.6)	243 (24.3)	0.079
12000-30000	1104 (50.3)	506 (50.6)	500 (50.1)	
> 30000	597 (27.2)	288 (28.8)	255 (25.6)	
Τρέχουσα εργασιακή κατάσταση μητέρας				
Άνεργη	720 (32.8)	371 (33.8)	346 (31.5)	0.238

<i>Εργαζόμενη</i>	1475 (67.2)	726 (66.2)	752 (68.5)	
Μέγεθος νοικοκυριού (m ² /μέλος οικογένειας)				
< 20	834 (38.0)	380 (36.6)	412 (39.5)	0.438
20-25	577 (26.3)	288 (27.7)	260 (24.9)	
25-30	406 (18.5)	192 (18.5)	192 (18.4)	
> 30	378 (17.2)	178 (17.1)	179 (17.2)	
Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο σχολείου				
<i>Χαμηλό</i>	571 (26.0)	293 (26.7)	278 (25.4)	0.756
<i>Μεσαίο</i>	742 (33.8)	365 (33.3)	376 (34.3)	
<i>Υψηλό</i>	882 (40.2)	439 (40)	441 (40.3)	

*Το p-value έχει προκύψει από έλεγχο Pearson χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές και από έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές.

Στο συγκεκριμένο πίνακα παρουσιάζονται οι κοινωνικο-οικονομικές παράμετροι που αφορούν τους γονείς των παιδιών του δείγματος. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις προαναφερθείσες παραμέτρους ανάμεσα στα δύο φύλα.

Πίνακας 4.4 Προγεννητικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (N=2195)	Αγόρια (N=1097)	Κορίτσια (N=1098)	p-value*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Είδος σύλληψης παιδιού				
<i>Φυσιολογικά</i>	2135 (97.3)	1064 (97)	1071 (97,5)	0.430
<i>Εξωσωματικά</i>	60 (2.7)	33 (3.0)	27 (2,5)	
Βάρος μητέρας προ εγκυμοσύνης				
<i>Νορμοβαρής</i>	1643 (74.4)	822 (74.9)	812 (74.0)	0.646
<i>Ελλιποβαρής</i>	153 (7.0)	81 (7.4)	72 (6.6)	
<i>Υπέρβαρη</i>	316 (14.4)	149 (13.6)	167 (15.2)	
<i>Παχύσαρκη</i>	92 (4.2)	45 (4.1)	47 (4.3)	
Πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη†				
<i>Σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM</i>	717 (32.7)	372 (33.9)	345 (31.4)	0.443
<i>Κάτω από τις συστάσεις του IOM</i>	768 (35.0)	374 (34.1)	394 (35.9)	
<i>Πάνω από τις συστάσεις του IOM</i>	710 (32.3)	351 (32.0)	359 (32.7)	
Κάπνισμα μητέρας κατά την εγκυμοσύνη				
<i>Καθόλου κάπνισμα</i>	1847 (84.1)	922 (84)	930 (84.7)	0.607
<i>Κάπνισμα στο 1^ο τρίμηνο</i>	44 (2.0)	19 (1.7)	25 (2.3)	
<i>Κάπνισμα στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο</i>	58 (2.6)	27 (2.5)	30 (2.7)	
<i>Κάπνισμα στο 1^ο και 2^ο τρίμηνο</i>	18 (0.8)	8 (0.7)	10 (0.9)	
<i>Κάπνισμα σε όλα τα τρίμηνα</i>	228 (10.4)	121 (11.1)	103 (9.4)	
Υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη				
<i>Όχι</i>	2071 (94.4)	1040 (94.8)	1031 (93.9)	0.621
<i>Ναι</i>	72 (3.3)	34 (3.1)	38 (3.5)	
<i>Άγνωστο</i>	52 (2.4)	23 (2.1)	29 (2.6)	
Σακχαρώδης Διαβήτης κατά την εγκυμοσύνη				
<i>Όχι</i>	2082 (94.9)	1045 (95.3)	1037 (94.4)	

<i>Ναι</i>	56 (2.6)	31 (2.8)	25 (2.3)	0.099
<i>Άγνωστο</i>	57 (2.6)	21 (1.9)	36 (3.3)	
Χρήση φυλλικού οξέος: 1 ^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης				
Όχι	1845 (84.1)	917 (83.6)	929 (84.6)	0.499
Ναι	350 (15.9)	180 (16.4)	169 (15.4)	
Χρήση φυλλικού οξέος: 2 ^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης				
Όχι	1716 (78.2)	839 (76.5)	875 (79.7)	0.070
Ναι	479 (21.8)	258 (23.5)	223 (20.3)	
Χρήση φυλλικού οξέος: 3 ^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης				
Όχι	1747 (79.6)	853 (77.8)	894 (81.4)	0.034**
Ναι	448 (20.4)	244 (22.2)	204 (18.6)	
Διάρκεια κύησης (εβδομάδες)				
< 37	413 (18.8)	197 (18)	216 (19.7)	0.304
≥ 37	1782 (81.2)	900 (82)	882 (80.3)	
Σειρά κύησης				
<i>Πρώτη</i>	1075 (49.0)	547 (49.9)	528 (48.1)	0.405
<i>Δεύτερη ή επόμενη</i>	1120 (51.0)	550 (50.1)	570 (51.9)	

†Βασισμένο στις συστάσεις του Institute of Medicine (2009)

*Το p-value έχει προκύψει από έλεγχο Pearson χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές και από έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές

** Στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα.

Στον παραπάνω πίνακα παρατίθενται οι προγεννητικοί παράμετροι του υπό μελέτη πληθυσμού. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών, παρά μόνο μια οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά των μητέρων που λάμβαναν φυλλικό οξύ κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ανάμεσα στα αγόρια (22.2%) και τα κορίτσια (18.6%) ($p=0.034$).

Πίνακας 4.5 Μεταγεννητικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (N=2195)	Αγόρια (N=1097)	Κορίτσια (N=1098)	p-value*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Βάρος γέννησης παιδιού για την ηλικία γέννησης				
<i>Φυσιολογικό (10^ο-89^ο εκατοστημόριο)</i>	1769 (80.6)	890 (81.1)	879 (80.1)	0.152
<i>Μικρό (<10^ο εκατοστημόριο)</i>	263 (12.0)	137 (12.5)	126 (11.5)	
<i>Μεγάλο (>90^ο εκατοστημόριο)</i>	163 (7.4)	70 (6.4)	93 (8.5)	
Είδος τοκετού				
<i>Φυσιολογικός</i>	1554 (70.8)	781 (71.2)	781 (71.1)	0.926
<i>Καισαρική τομή</i>	641 (29.2)	316 (28.8)	317 (28.9)	
Πρόσληψη βάρους τους 6 πρώτους μήνες				
<i>Φυσιολογική (μεταβολή από -1 έως +1 z-score)</i>	1248 (56.9)	661 (60.3)	587 (53.5)	<0.05†
<i>Ελλιπής (μεταβολή < -1 z-score)</i>	231 (10.5)	123 (11.2)	108 (9.8)	
<i>Γρήγορη (μεταβολή > +1 z-score)</i>	716 (32.6)	313 (28.5)	403 (36.7)	
Θηλασμός				
<i>Μη αποκλειστικός</i>	2010 (91.6)	1002 (91.3)	1008 (91.8)	0.696
<i>Αποκλειστικός</i>	185 (8.4)	95 (8.7)	90 (8.2)	
Χρόνος εισαγωγής στερεάς τροφής				
<i>≤ 4 μήνες</i>	378 (17.2)	193 (17.6)	185 (16.8)	0.856
<i>5-6 μήνες</i>	1466 (66.8)	732 (66.7)	734 (66.8)	
<i>> 6 μήνες</i>	351 (16.0)	172 (15.7)	179 (16.3)	

*Το p-value έχει προκύψει από έλεγχο Pearson X² για τις κατηγορικές μεταβλητές και από έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές

† Στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα για τη φυσιολογική και γρήγορη ανάπτυξη

Στον εν λόγω πίνακα παρουσιάζονται τα μεταγεννητικά χαρακτηριστικά του δείγματος, για το σύνολο των παιδιών αλλά και για κάθε φύλο ξεχωριστά. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που παρατηρείται (p<0.05) αφορά την πρόσληψη βάρους των παιδιών κατά τους έξι πρώτους

μήνες ζωής, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό αγοριών (60.3%) συγκριτικά με τα κορίτσια (53.5%) παρουσίασε φυσιολογική πρόσληψη βάρους, ενώ μεγαλύτερο ποσοστό κοριτσιών (36.7%), συγκριτικά με τα αγόρια (28.5%). παρουσίασε γρήγορη πρόσληψη βάρους.

Πίνακας 4.6 Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (N=2195)	Αγόρια (N=1097)	Κορίτσια (N=1098)
	Μέσος $\pm$ T.A.	Μέσος $\pm$ T.A.	Μέσος $\pm$ T.A.
Βάρος(Kg)	45.4 $\pm$ 10.9	45.5 $\pm$ 11.1	45.2 $\pm$ 10.7
Ύψος (cm)	148.8 $\pm$ 7.8	148.3 $\pm$ 7.4	149.3 $\pm$ 8.1*
$\Delta\text{M}\Sigma$ (Kg/m ²)	20.3 $\pm$ 3.8	20.5 $\pm$ 3.9	20.1 $\pm$ 3.7*
	v (%)	v (%)	v (%)
Σεξουαλική ωρίμανση κατά Tanner			
Στάδιο 1	707 (32.2)	480 (43.8)	227 (20.7) [†]
Στάδιο 2	915 (41.7)	483 (44.0)	432 (39.3) [†]
Στάδιο 3	406 (18.5)	112(10.2)	294 (26.9) [†]
Στάδιο 4	138 (6.3)	21 (1.9)	117 (10.6) [†]
Στάδιο 5	28 (1.3)	0 (0.0)	28 (2.6) [†]

* Στατιστικώς σημαντικά διαφορετικό από τα αγόρια (Student t-test)

† Στατιστικώς σημαντικά διαφορετικό από τα αγόρια (chi-square test)

Στο συγκεκριμένο πίνακα παρατηρούμε τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος, για το σύνολο των συμμετεχόντων και ανά φύλο. Στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίζονται στις εξής παραμέτρους: Τα κορίτσια είχαν μικρότερο μέσο $\Delta\text{M}\Sigma$ συγκριτικά με τα αγόρια (20.1 $\pm$ 3.7 έναντι 20.5 $\pm$ 3.9, $p < 0.05$) και μεγαλύτερες τιμές ύψους (149.3 $\pm$ 8.1, έναντι 148.3 $\pm$ 7.4, $p < 0.05$), ενώ περισσότερα κορίτσια σε σχέση με τ' αγόρια βρίσκονταν στα στάδια Tanner 3-5 ($p < 0.05$).

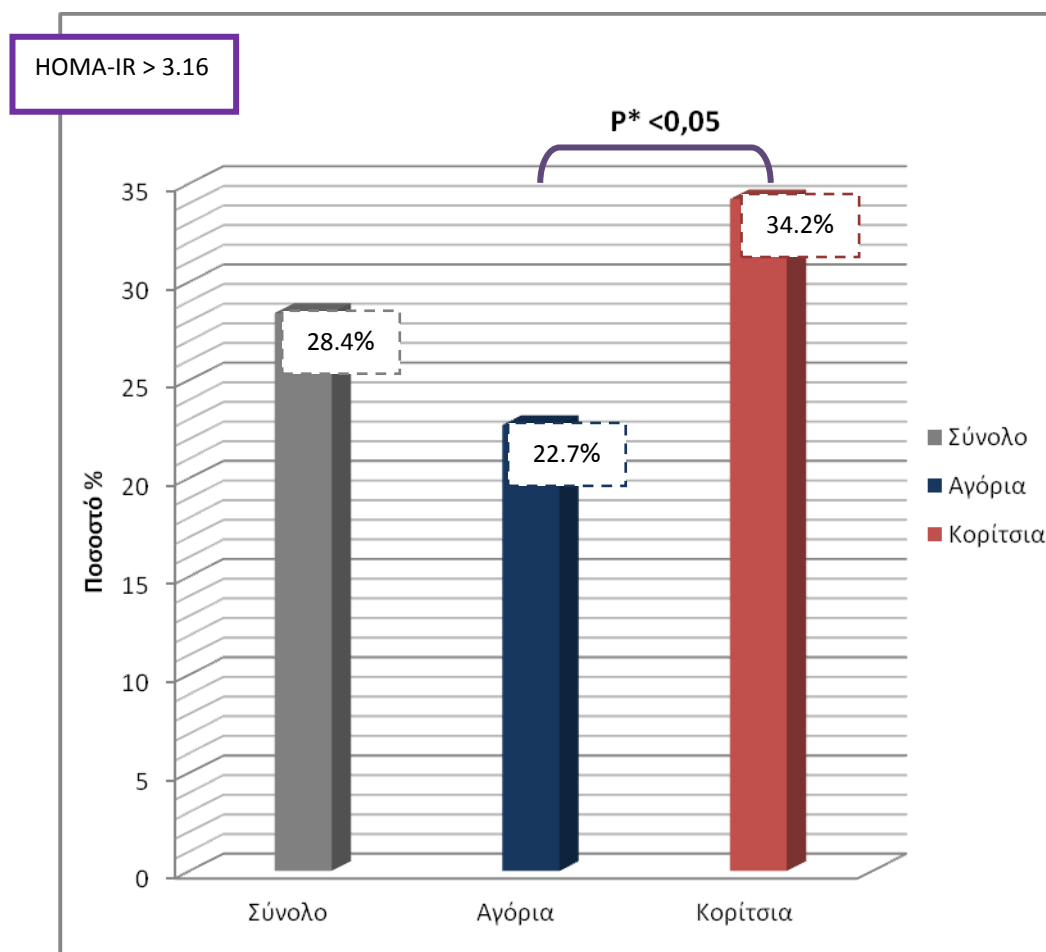
Πίνακας 4.7 Βιοχημικοί δείκτες του υπό μελέτη πληθυσμού για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (N=2195)	Αγόρια (N=1097)	Κορίτσια (N=1098)
	Μέσος ± Τ.Α.	Μέσος ± Τ.Α.	Μέσος ± Τ.Α.
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	92.4 ± 9.8	93.5 ± 10.3	91.2 ± 9.1*
Ινσουλίνη νηστείας (μU/ml)	11.9 ± 7.8	10.8 ± 8.2	13.1 ± 7.3*
HOMA-IR	2.7 ± 1.9	2.5 ± 2.0	2.9 ± 1.7*

* Στατιστικώς σημαντικά διαφορετικό από τα αγόρια (Student t-test)

Στον παραπάνω πίνακα παρατίθενται οι βιοχημικοί δείκτες για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο. Παρατηρούνται στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές γλυκόζης νηστείας στα κορίτσια (91.2 ± 9.1 mg/dl έναντι 93.5 ± 10.3 mg/dl στα αγόρια, $p < 0.05$), υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στα κορίτσια (13.1 ± 7.3 μU/ml έναντι 10.8 ± 8.2 μU/ml στα αγόρια, $p < 0.05$), καθώς και υψηλότερες τιμές HOMA-IR στα κορίτσια (2.9 ± 1.7 έναντι 2.5 ± 2.0 στα αγόρια, $p < 0.05$).

Διάγραμμα 4.1. Επιπολασμός ινσουλινοαντίστασης στον υπό μελέτη πληθυσμό για το σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.



*Το p -value έχει προκύψει από τον έλεγχο Pearson χ^2 .

Στο παραπάνω διάγραμμα παρατηρούμε τη συχνότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στο δείγμα της μελέτης ($N=2.195$ άτομα). Αναλυτικότερα, το 28.4% του υπό μελέτη πληθυσμού είχε δείκτη HOMA-IR > 3.16, που αντικατοπτρίζει το 22.7 % των αγοριών και το 34.2 % των κοριτσιών με ινσουλινοαντίσταση ($p < 0.05$).

Πίνακας 4.8 Αδροί σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών της οικογένειας και της ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR > 3.16).

<i>Εξαρτημένη μεταβλητή : Ινσουλινοαντίσταση (HOMA-IR > 3.16)</i>		
	Σ.Λ. (95% Δ.Ε.)	p-value
ΔΜΣ πατέρα		
<i>Νορμοβαρής</i>	1.00	
<i>Υπέρβαρος</i>	1.13 (0.90-1.42)	0.281
<i>Παχύσαρκος</i>	1.29 (0.97-1.70)	0.075
ΔΜΣ μητέρα		
<i>Νορμοβαρής</i>	1.00	
<i>Υπέρβαρη</i>	1.29 (1.05-1.61)	0.018
<i>Παχύσαρκτη</i>	2.02 (1.52-2.67)	<0.001

Οι αριθμοί με έντονο χρώμα δεικνύουν στατιστικώς σημαντικούς σχετικούς λόγους.

Στον παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται οι αδρόι σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών της οικογένειας και της εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στον υπό μελέτη πληθυσμό, όπως προέκυψαν από τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Παρατηρείται πως τα παιδιά των οποίων η μητέρα ήταν υπέρβαρη, είχαν 29% μεγαλύτερη πιθανότητα (95 % Δ.Ε 1.05-1.61) να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση συγκριτικά με τα παιδιά των οποίων η μητέρα ήταν νορμοβαρής (p=0.018). Ομοίως, τα παιδιά των οποίων η μητέρα ήταν παχύσαρκτη, είχαν διπλάσια πιθανότητα (95 % Δ.Ε 1.52-2.67) να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση συγκριτικά με τα παιδιά των οποίων η μητέρα ήταν νορμοβαρής (p=0.018).

Πίνακας 4.9 Αδρόι σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ δημογραφικών χαρακτηριστικών της οικογένειας και της ινσουλinoαντίστασης (HOMA-IR > 3.16).

Εξαρτημένη μεταβλητή : Ινσουλinoαντίσταση (HOMA-IR > 3.16)		
	Σ.Λ. (95% Δ.Ε.)	p-value
Φύλο		
<i>Αγόρι</i>	1.00	
<i>Κορίτσι</i>	1.77 (1.46-2.13)	<0.001
Εθνικότητα		
<i>Κανκάσιοι</i>	1.00	
<i>Μη-Κανκάσιοι</i>	2.15 (1.19-3.88)	0.011
Περιοχή κατοικίας		
<i>Αστική</i>	1.00	
<i>Ημι-αστική</i>	0.83 (0.64-1.06)	0.145
<i>Αγροτική</i>	1.13 (0.90-1.42)	0.277
Ηλικία πατέρα		
< 42 έτη	1.00	
42-46 έτη	0.97 (0.78-1.21)	0.795
> 46 έτη	0.95 (0.75-1.19)	0.641
Ηλικία μητέρας		
< 38 έτη	1.00	
38-42 έτη	1.02 (0.82-1.27)	0.885
> 42 έτη	1.09 (0.87-1.38)	0.453
Οικογενειακή κατάσταση		
<i>Οικογένειες με δύο γονείς</i>	1.00	
<i>Μονογονεϊκές οικογένειες</i>	1.27 (0.94-1.71)	0.123
Υπηκοότητα		
<i>Ελληνική</i>	1.00	
<i>Μη-ελληνική</i>	0.84 (0.66-1.09)	0.191

Οι αριθμοί με έντονο χρώμα δεικνύουν στατιστικώς σημαντικούς σχετικούς λόγους.

Στο συγκεκριμένο πίνακα παρατίθενται οι αδροί σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ δημογραφικών χαρακτηριστικών της οικογένειας και της εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στο δείγμα της μελέτης, όπως προέκυψαν από τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Παρατηρείται πως τα παιδιά, τα οποία είχαν μη καυκάσια εθνικότητα είχαν 2.15 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση, συγκριτικά με τα παιδιά που ανήκαν στην καυκάσια φυλή, αποτέλεσμα που είναι και στατιστικά σημαντικό (95% Δ.Ε.: 1.19-3.88, $p = 0.011$). Επίσης, τα κορίτσια ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση συγκρινόμενα με τα αγόρια (Σ.Λ.: 1.77, Δ.Ε.: 1.46-2.13, $p < 0.001$)

Πίνακας 4.10 Αδροί σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ κοινωνικο-οικονομικών χαρακτηριστικών της οικογένειας και της ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR >3.16).

Εξαρτημένη μεταβλητή : Ινσουλινοαντίσταση (HOMA-IR > 3.16)		
	Σ.Λ. (95% Δ.Ε.)	p-value
Επίπεδο εκπαίδευσης πατέρα		
< 9 έτη	1.00	
9-12 έτη	0.80 (0.63-1.01)	0.057
12-16 έτη	0.77 (0.59-0.99)	0.045
> 16 έτη	0.66 (0.47-0.92)	0.015
Επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας		
< 9 έτη	1.00	
9-12 έτη	0.89 (0.69-1.14)	0.363
12-16 έτη	0.79 (0.61-1.03)	0.086
> 16 έτη	0.73 (0.49-1.07)	0.106
Οικογενειακό εισόδημα (€/έτος)		
< 12000	1.00	
12000-30000	0.75(0.59-0.95)	0.018
> 30000	0.63 (0.48-0.83)	0.001
Τρέχουσα εργασιακή κατάσταση μητέρας		
Άνεργη	1.00	

<i>Εργαζόμενη</i>	0.94(0.77-1.14)	0.531
Μέγεθος νοικοκυριού (m ² /μέλος οικογένειας)		
< 20	1.00	
20-25	0.85 (0.66-1.09)	0.192
25-30	1.13 (0.87-1.48)	0.362
> 30	1.06 (0.81-1.40)	0.657
Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο σχολείου		
<i>Χαμηλό</i>	1.00	
<i>Μεσαίο</i>	0.82 (0.65-1.05)	0.118
<i>Υψηλό</i>	0.90 (0.71-1.13)	0.360

Οι αριθμοί με έντονο χρώμα δεικνύουν στατιστικώς σημαντικούς σχετικούς λόγους.

Στον παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται οι αδροί σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ κοινωνικο-οικονομικών χαρακτηριστικών της οικογένειας και της εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά του δείγματος, όπως προέκυψαν από τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Εξάγονται τα εξής στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα: παιδιά των οποίων το επίπεδο εκπαίδευσης του πατέρα κυμαινόταν από 12- 16 έτη είχαν 23% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση (Σ.Λ.: 0.77, 95% Δ.Ε: 0.59-0.99, p=0.045) συγκριτικά με τα παιδιά των οποίων το επίπεδο εκπαίδευσης του πατέρα ήταν κάτω από τα 9 έτη. Επίσης, παιδιά των οποίων το επίπεδο εκπαίδευσης του πατέρα ήταν πάνω από 9 έτη, είχαν 34 % μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση (Σ.Λ.: 0.66, 95 % Δ.Ε: 0.47-0.92, p= 0.015). Αναφορικά με το οικογενειακό εισόδημα, παιδιά με οικογενειακό εισόδημα μεταξύ 12.000-30.000 €/έτος και με οικογενειακό εισόδημα άνω των 30.000 €/έτος είχαν 25% (Σ.Λ.: 0.75, % Δ.Ε.: 0.59-0.95, p=0.018) και 37% (Σ.Λ.: 0.63, % Δ.Ε.: 0.48-0.83, p=0.001) αντίστοιχα, μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης συγκρινόμενα με παιδιά με οικογενειακό εισόδημα κάτω των 12.000 €/έτος.

Πίνακας 4.11 Αδροί σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ προγεννητικών παραμέτρων και ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR > 3.16).

Εξαρτημένη μεταβλητή : Ινσουλινοαντίσταση (HOMA-IR > 3.16)		
	Σ.Λ. (95% Δ.Ε.)	p-value
Ηλικία εμμηναρχής μητέρας (έτη)	0.92 (0.86-0.98)	0.016
Είδος σύλληψης παιδιού		
<i>Φυσιολογικά</i>	1.00	
<i>Εξωσωματικά</i>	0.91 (0.51-1.63)	0.759
Βάρος μητέρας προ εγκυμοσύνης		
<i>Νορμοβαρής</i>	1.00	
<i>Ελλιποβαρής</i>	0.62 (0.41-0.95)	0.027
<i>Υπέρβαρη</i>	1.33 (1.02-1.72)	0.032
<i>Παχύσαρκη</i>	2.44 (1.60-3.73)	<0.001
Πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη*		
<i>Σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM</i>	1.00	
<i>Κάτω από τις συστάσεις του IOM</i>	0.88 (0.70-1.10)	0.264
<i>Πάνω από τις συστάσεις του IOM</i>	0.99 (0.79-1.24)	0.910
Κάπνισμα μητέρας κατά την εγκυμοσύνη		
<i>Καθόλου κάπνισμα</i>	1.00	
<i>Κάπνισμα στο 1^ο τρίμηνο</i>	1.97 (1.08-3.61)	0.028
<i>Κάπνισμα στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο</i>	0.75 (0.40-1.40)	0.366
<i>Κάπνισμα στο 1^ο και 2^ο τρίμηνο</i>	0.99 (0.35-2.81)	0.996
<i>Κάπνισμα σε όλα τα τρίμηνα</i>	1.22 (0.91-1.64)	0.996
Υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη		
<i>Όχι</i>	1.00	
<i>Ναι</i>	1.45 (0.89-2.37)	0.138
<i>Άγνωστο</i>	1.25 (0.69-2.24)	0.464

Σακχαρώδης Διαβήτης κατά την εγκυμοσύνη		
<i>Όχι</i>	1.00	
<i>Ναι</i>	1.21 (0.69-2.14)	0.507
<i>Άγνωστο</i>	1.49 (0.86-2.58)	0.151
Χρήση φυλλικού οξέος: 1 ^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης		
<i>Όχι</i>	1.00	
<i>Ναι</i>	0.88 (0.68-1.14)	0.333
Χρήση φυλλικού οξέος: 2 ^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης		
<i>Όχι</i>	1.00	
<i>Ναι</i>	0.73 (0.58-0.93)	0.011
Χρήση φυλλικού οξέος: 3 ^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης		
<i>Όχι</i>	1.00	
<i>Ναι</i>	0.72 (0.56-0.91)	0.006
Διάρκεια κύησης (εβδομάδες)		
<i>< 37</i>	1.00	
<i>≥ 37</i>	0.80 (0.635-1.00)	0.059
Σειρά κύησης		
<i>Πρώτη</i>	1.00	
<i>Δεύτερη ή επόμενη</i>	0.96 (0.80-1.16)	0.677

*Βασισμένο στις συστάσεις του Institute of Medicine (2009)

Οι αριθμοί με έντονο χρώμα δεικνύουν στατιστικώς σημαντικούς σχετικούς λόγους

Στο συγκεκριμένο πίνακα παρατίθενται οι αδροί σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ προγεννητικών παραμέτρων και εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά, όπως προέκυψε από τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Πιο λεπτομερώς, παιδιά των οποίων η ηλικία εμμηναρχής της μητέρας συσχετίστηκε αρνητικά με την ινσουλινοαντίσταση (Σ.Λ.: 0.92; 95% Δ.Ε.: 0.86-0.98, $p=0.016$) όπως επίσης και όταν η μητέρα λάμβανε συμπληρώματα φυλλικού οξέος κατά το δεύτερο (Σ.Λ.: 0.73; 95% Δ.Ε.: 0.58-0.93, $p=0.011$) και τρίτο (Σ.Λ.: 0.72; 95% Δ.Ε.: 0.56-0.91, $p=0.006$) τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, μικρότερη πιθανότητα ινσουλινοαντίστασης είχαν τα παιδιά των οποίων η μητέρα ήταν ελλιποβαρής πριν από την εγκυμοσύνη (Σ.Λ.: 0.62; 95% Δ.Ε.: 0.41-0.95, $p=0.027$). Αντιθέτως, μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης είχαν τα παιδιά των οποίων η μητέρα κάπνιζε στο πρώτο τρίμηνο της

εγκυμοσύνης (Σ.Λ.:1.97, Δ.Ε.:1.08-3.61, $p=0.028$), ήταν υπέρβαρη (Σ.Λ.: 1.33; 95% Δ.Ε.: 1.02-1.72, $p= 0.032$) ή παχύσαρκτη (Σ.Λ.: 2.44; 95% Δ.Ε.: 1.60-3.73, $p<0.001$) πριν την εγκυμοσύνη, καθώς και όταν κάπνιζε κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Σ.Λ.: 1.97; 95% Δ.Ε.: 1.08-3.61, $p=0.028$).

Πίνακας 4. 12 Αδρού σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ μεταγεννητικών παραμέτρων και ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR > 3.16).

Εξαρτημένη μεταβλητή : Ινσουλινοαντίσταση (HOMA-IR > 3.16)		
	Σ.Λ. (95% Δ.Ε.)	p-value
Βάρος γέννησης παιδιού για την ηλικία γέννησης		
<i>Φυσιολογικό (10^ο-89^ο εκατοστημόριο)</i>	1.00	
<i>Μικρό (<10^ο εκατοστημόριο)</i>	1.48 (1.13-1.95)	0.004
<i>Μεγάλο (>90^ο εκατοστημόριο)</i>	0.68 (0.46-1.01)	0.054
Είδος τοκετού		
<i>Φυσιολογικός</i>	1.00	
<i>Καισαρική τομή</i>	1.04 (0.85-1.28)	0.694
Πρόσληψη βάρους τους 6 πρώτους μήνες		
<i>Μέση (μεταβολή από -1 έως +1 z-score)</i>	1.00	
<i>Ελλιπής (μεταβολή < -1 z-score)</i>	0.86 (0.62-1.20)	0.381
<i>Γρήγορη (μεταβολή > +1 z-score)</i>	1.46 (1.20-1.79)	<0.001
Θηλασμός		
<i>Μη αποκλειστικός</i>	1.00	
<i>Αποκλειστικός</i>	0.82 (0.58-1.16)	0.262
Χρόνος εισαγωγής στερεάς τροφής		
<i>≤ 4 μήνες</i>	1.00	
<i>5-6 μήνες</i>	1.01 (0.79-1.30)	0.937
<i>> 6 μήνες</i>	1.00 (0.72-1.37)	0.976

Οι αριθμοί με έντονο χρώμα δεικνύουν στατιστικώς σημαντικούς σχετικούς λόγους

Στον εν λόγω πίνακα παρατηρούμε τους αδρούς σχετικούς λόγους για τη συσχέτιση μεταξύ μεταγεννητικών παραμέτρων και ινσουλινοαντίστασης, όπως προέκυψαν από τη μονοπαραγοντική ανάλυση. Μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης είχαν τα παιδιά, τα οποία γεννήθηκαν με βάρος κάτω του 10ου εκατοστημορίου για την ηλικία γέννησής τους (Σ.Λ.: 1.48, 95% Δ.Ε.: 1.13-1.95, p= 0.004), όπως επίσης και όταν η πρόσληψη βάρους κατά τους 6 πρώτους μήνες ήταν γρήγορη (Σ.Λ.: 1.46, 95% Δ.Ε.: 1.20-1.79, p<0.001).

Πίνακας 4.13 Διορθωμένοι σχετικοί λόγοι για τη συσχέτιση μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών της οικογένειας, καθώς και περιγεννητικών παραμέτρων με την ινσουλινοαντίσταση των παιδιών (HOMA-IR > 3.16).

<i>Εξαρτημένη μεταβλητή : Ινσουλινοαντίσταση (HOMA-IR > 3.16)</i>		
	Σ.Λ. (95% Δ.Ε.)	p-value
Ηλικία εμμηναρχής μητέρας (έτη)	1.01 (0.93-1.09)	0.864
Φύλο		
<i>Αγόρι</i>	1.00	
<i>Κορίτσι</i>	1.67 (1.30-2.13)	<0.001
Εθνικότητα		
<i>Καυκάσιοι</i>	1.00	
<i>Μη-Καυκάσιοι</i>	1.68 (0.81-3.46)	0.161
ΔΜΣ μητέρας		
<i>Νορμοβαρής</i>	1.00	
<i>Υπέρβαρη</i>	0.96 (0.73-1.26)	0.767
<i>Παχύσαρκη</i>	0.93 (0.60-1.44)	0.750
Επίπεδο εκπαίδευσης πατέρα		
< 9 έτη	1.00	
9-12 έτη	0.76 (0.52-1.06)	0.088
12-16 έτη	0.99 (0.70-1.41)	0.964
> 16 έτη	0.78 (0.48-1.28)	0.329
Επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας		
< 9 έτη	1.00	
9-12 έτη	1.22 (0.89-1.68)	0.224
12-16 έτη	1.15 (0.80-1.65)	0.449
> 16 έτη	1.14 (0.65-2.01)	0.638
Οικογενειακό εισόδημα (€/έτος)		
< 12000	1.00	
12000-30000	0.71 (0.53-0.95)	0.020

> 30000	0.68 (0.48-0.96)	0.029
Βάρος μητέρας προ εγκυμοσύνης		
<i>Νορμοβαρής</i>	1.00	
<i>Ελλιποβαρής</i>	0.79 (0.49-1.23)	0.360
<i>Υπέρβαρη</i>	0.99 (0.69-1.43)	0.965
<i>Παχύσαρκη</i>	1.66 (0.90-3.04)	0.103
Κάπνισμα μητέρας κατά την εγκυμοσύνη		
<i>Καθόλου κάπνισμα</i>	1.00	
<i>Κάπνισμα στο 1^ο τρίμηνο</i>	1.65 (0.77-3.53)	0.195
<i>Κάπνισμα στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο</i>	0.57 (0.27-1.20)	0.136
<i>Κάπνισμα στο 1^ο και 2^ο τρίμηνο</i>	1.15 (0.35-3.76)	0.821
<i>Κάπνισμα σε όλα τα τρίμηνα</i>	0.88 (0.61-1.26)	0.474
Χρήση φυλλικού οξέος: 2 ^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης		
<i>Όχι</i>	1.00	
<i>Ναι</i>	0.86 (0.52-1.41)	0.550
Χρήση φυλλικού οξέος: 3 ^ο τρίμηνο εγκυμοσύνης		
<i>Όχι</i>	1.00	
<i>Ναι</i>	0.92 (0.55-1.53)	0.748
Βάρος γέννησης παιδιού για την ηλικία γέννησης		
<i>Φυσιολογικό (10^ο-89^ο εκατοστημόριο)</i>	1.00	
<i>Μικρό (<10^ο εκατοστημόριο)</i>	1.41 (1.03-2.01)	0.048
<i>Μεγάλο (>90^ο εκατοστημόριο)</i>	0.54 (0.34-0.87)	0.012
Πρόσληψη βάρους τους 6 πρώτους μήνες		
<i>Μέση (μεταβολή από -1 έως +1 z-score)</i>	1.00	
<i>Ελλιπής (μεταβολή < -1 z-score)</i>	0.97 (0.65-1.44)	0.869
<i>Γρήγορη (μεταβολή > +1 z-score)</i>	1.08 (0.83-1.40)	0.563

†Διορθωμένοι για το Δ.Μ.Σ των παιδιών και το στάδιο κατά Tanner

Οι αριθμοί με έντονο χρώμα δεικνύουν στατιστικώς σημαντικούς σχετικούς λόγους.

Στον παραπάνω πίνακα, φαίνονται οι διορθωμένοι σχετικοί λόγοι (για το ΔΜΣ των παιδιών και για το στάδιο κατά Tanner) για τη συσχέτιση μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών

χαρακτηριστικών και ανθρωπομετρικών της οικογένειας και περιγεννητικών παραμέτρων με την ινσουλινοαντίσταση των παιδιών, όπως προέκυψαν από την πολυπαραγοντική ανάλυση. Αναφορικά με τους κοινωνικο-οικονομικούς και δημογραφικούς παράγοντες, παρατηρούμε πως το γυναικείο φύλο αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης κατά 1.67 φορές (95% Δ.Ε.: 1.30-2.13, $p < 0.001$) συγκρινόμενο με τα αγόρια, ενώ το ετήσιο οικογενειακό εισόδημα μεταξύ 12.000-30.000 € και μεγαλύτερο από 30.000 € σχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά (Σ.Λ.: 0.71; 95% Δ.Ε.: 0.53-0.95, $p = 0.020$ και Σ.Λ.: 0.68; 95% Δ.Ε.: 0.48-0.96, $p = 0.029$ αντίστοιχα) συγκρινόμενα με το χαμηλότερο ετήσιο εισόδημα που ήταν μικρότερο από 12.000 €. Αναφορικά με τους περιγεννητικούς παράγοντες, παιδιά που γεννήθηκαν μικρόσωμα για την ηλικία γέννησής τους είχαν 41% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση (Σ.Λ.: 1.41, 95% Δ.Ε.: 1.03-2.01, $p = 0.048$), ενώ όσα γεννήθηκαν μεγαλόσωμα για την ηλικία γέννησής τους είχαν 54 % μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση (Σ.Λ.: 0.54, 95% Δ.Ε. 0.34-0.87, $p = 0.012$).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη Healthy Growth Study μελέτησε την επίδραση ποικίλων περιγεννητικών παραγόντων στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά ηλικίας 9 έως 13 ετών, σε συνδυασμό με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, αλλά και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των γονέων. Η συχνότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης, βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας, ήταν 28.4% για το σύνολο του δείγματος, το οποίο αντιστοιχεί στο 22.7% των αγοριών και στο 34.2% των κοριτσιών. Το αποτέλεσμα αυτό ερμηνεύεται λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση του υπερβάλλοντος βάρους στη μείωση της ινσουλινοευαισθησίας στα παιδιά, καθώς ο υψηλός επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στον υπό μελέτη πληθυσμό, όπως πρόσφατα υπολογίσθηκε σε 29.7% και 11.3% αντίστοιχα (Moschonis, Mavrogianni et al. 2012), πιθανό να συνιστά και τη βάση του υψηλού επιπολασμού ινσουλινοαντίστασης που παρατηρείται στην εν λόγω μελέτη. Αυτή τη συσχέτιση υποστηρίζουν και άλλες έρευνες, επί παραδείγματι μια έρευνα που διεξήχθη στην Ιταλία (Valerio, Licenziati et al. 2006) έδειξε πως η ινσουλινοαντίσταση ήταν παρούσα στο 3% και 40.8% των νορμοβαρών και παχύσαρκων εφήβων αντιστοίχως (HOMA-IR > 2.5 ως κατωφλική τιμή). Εντούτοις, πρέπει να τονισθεί ότι, δεδομένου πως δεν υπάρχει ακόμη καθολικά αποδεκτός ορισμός για την ινσουλινοαντίσταση, συγκρίσεις αναφορικά με τον επιπολασμό μεταξύ της παρούσας έρευνας και άλλων ερευνών δεν είναι εφικτό να γίνουν.

Όσον αφορά τα λοιπά περιγραφικά χαρακτηριστικά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, τόσο σε επίπεδο ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των γονέων, όσο και στα κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά αυτών. Εντούτοις, μελετώντας τα δημογραφικά χαρακτηριστικά προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των κοριτσιών μη ελληνικής υπηκοότητας (17.2% έναντι 12.9% των αγοριών) συγκρινόμενο με εκείνο των αγοριών. Αναφορικά με τα προγεννητικά χαρακτηριστικά, επίσης δεν παρατηρούνται διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών παρά μόνο μια οριακή στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά των μητέρων για τις οποίες δεν υπήρχαν στοιχεία για το διαβήτη κύησης. Συνεχίζοντας με τα μεταγεννητικά χαρακτηριστικά, στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε στην πρόσληψη βάρους των παιδιών κατά τους έξι πρώτους μήνες ζωής, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό αγοριών (60.3%) συγκριτικά με τα κορίτσια (53.5%) παρουσίασε φυσιολογική ανάπτυξη, ενώ μεγαλύτερο ποσοστό κοριτσιών (36.7%), συγκριτικά με τα αγόρια (28.5%), παρουσίασε γρήγορη πρόσληψη βάρους. Αναλύοντας τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, παρατηρούμε πως τα κορίτσια είχαν μικρότερο μέσο ΔΜΣ συγκριτικά με τα αγόρια και μεγαλύτερες τιμές ύψους, ενώ περισσότερα κορίτσια σε σχέση με τ' αγόρια βρίσκονταν στα στάδια Tanner 3-5, άρα και σε υψηλότερο στάδιο

σεξουαλικής ωρίμανσης. Αναφορικά με τους βιοχημικούς δείκτες των παιδιών, παρατηρούνται στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές γλυκόζης νηστείας στα κορίτσια, υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στα κορίτσια, καθώς και υψηλότερες τιμές HOMA-IR στα κορίτσια, όπως φαίνεται και από το υψηλότερο ποσοστό ινσουλινοαντίστασης σε αυτά.

Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν πως ο Δείκτης Μάζας Σώματος της μητέρας σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά, συσχέτιση όμως που δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Παρόμοια θετική συσχέτιση εντοπίστηκε και για τη φυλή, με τα μη καυκάσια παιδιά να έχουν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ινσουλινοαντίστασης, παράγοντας όμως που έχασε τη σημαντικότητά του στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Επιπλέον, το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο του πατέρα-έτη εκπαίδευσης που κυμαίνονταν από 12-16 ή περισσότερο από 16- αλλά και το υψηλότερο οικογενειακό εισόδημα – ετήσιο εισόδημα που κυμαινόταν από 12.000-30000€ και περισσότερο από 30.000€- ήταν οι κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες που συσχετίστηκαν αρνητικά με την ινσουλινοαντίσταση. Μάλιστα, το ετήσιο οικογενειακό εισόδημα παρέμεινε στατιστικά σημαντικό και στα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, όπου λήφθηκε υπόψη ο Δείκτης Μάζας Σώματος των παιδιών αλλά και τα στάδια κατά Tanner. Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με την επίδραση του γονεϊκού μορφωτικού επιπέδου μόνου του ή και σε συνδυασμό με το ύψος του εισοδήματος είναι κάπως συγκεχυμένα. Οι Manios et al (Manios, Moschonis et al. 2008) μελετώντας 522 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών από την Κρήτη, δεν κατάφεραν να αναδείξουν τα έτη εκπαίδευσης της μητέρας ή/και του πατέρα ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα για την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβική ηλικία. Αλλά και σε ευρωπαϊκή κλίμακα, σε μία επιδημιολογική έρευνα στα πλαίσια της οποίας μελέτησαν 3189 παιδιά και εφήβους από τη Δανία, την Πορτογαλία και την Εσθονία, αν και έδειξαν αρνητική ανεξάρτητη συσχέτιση του υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου (επίπεδο εκπαίδευσης και εισόδημα) των γονέων με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης, η παρατήρηση αυτή περιοριζόταν μόνο στα παιδιά από τη Βόρεια Ευρώπη, ενώ το αντίστροφο ίσχυε για εκείνα από τη Νότια και Ανατολική Ευρώπη, με το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των γονέων αυτών των παιδιών να σχετίζεται αρνητικά με την ινσουλινοαντίσταση (Lawlor, Riddoch et al. 2005). Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν, επίσης, πως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος παχυσαρκίας και άλλων συναφών μεταβολικών διαταραχών στα παιδιά κατώτερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου σε αρκετές ανεπτυγμένες χώρες (Knai, Lobstein et al. 2012). Η εξήγηση αυτού, έγκειται στο εξής: το χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, έχει συσχετισθεί θετικά από αρκετές έρευνες, με την κατανάλωση ενεργειακά πυκνών και υψηλού γλυκαιμικού δείκτη

τροφίμων και ροφημάτων, όπως λίπη, γλυκά, αναψυκτικά με ζάχαρη κ.ο.κ., ενώ σχετίζεται αντιστρόφως με την πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και προϊόντων ολικής άλεσης. Επίσης, οικογένειες με περιορισμένους οικονομικούς πόρους είναι πιο πιθανό να μην έχουν πλήρη γνώση για τη σημασία της υγιεινής διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας, και κατ' επέκταση να παρέχουν στα παιδιά τους περιορισμένες επιλογές για υγιεινό τρόπο ζωής (Serra-Majem, Aranceta Bartrina et al. 2006; Manios, Costarelli et al. 2007; Apfelbacher, Loerbroks et al. 2008).

Το γυναικείο φύλο τόσο στη μονοπαραγοντική, όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίστηκε θετικά με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στο δείγμα της μελέτης. Αρχικά, θα μπορούσε να υποθεθεί πως η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα κορίτσια, συγκριτικά με τα αγόρια, οφείλεται στο γεγονός πως εμφανίζουν νωρίτερα εφηβική ανάπτυξη, όπως έγινε αντιληπτό και από το αυξημένο ποσοστό των κοριτσιών που βρίσκονταν στα στάδια Tanner 3-5. Η σεξουαλική αυτή ωρίμανση πυροδοτεί πληθώρα ορμονικών αλλαγών που οδηγούν και σε αύξηση της λιπώδους μάζας τους (Hirschler, Maccallini et al. 2009). Ωστόσο, έπειτα από διόρθωση για τα στάδια κατά Tanner, η θετική αυτή συσχέτιση δεν αποδυναμώθηκε. Η διαφορά στην εκδήλωση ινσουλινοαντίστασης δεν ήταν εφικτό να εξηγηθεί από διαφορές σε ανθρωπομετρικές παραμέτρους, καθώς συγκρινόμενα με τα κορίτσια, τα αγόρια είχαν σημαντικά υψηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος. Πιθανώς, η ύπαρξη φυλοσύνδετων γονιδίων να συμβάλλει στην αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα κορίτσια (Ehm, Karnoub et al. 2000).

Όσον αφορά τους περιγεννητικούς παράγοντες που συνδέθηκαν με την εμφάνιση ή όχι ινσουλινοαντίστασης στο δείγμα της μελέτης μας, από τη μονοπαραγοντική ανάλυση προέκυψε πως η ηλικία εμμηναρχής της μητέρας συσχετίστηκε αρνητικά με την προαναφερθείσα διαταραχή, όπως επίσης η χρήση φυλλικού οξέος κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ενώ αρνητική συσχέτιση επίσης προέκυψε μεταξύ των γυναικών που ήταν ελλιποβαρείς πριν από την εγκυμοσύνη και της πιθανότητας εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά τους. Απεναντίας, η ύπαρξη υπέρβαρου και παχύσαρκου πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε θετικά με την ινσουλινοαντίσταση, όπως και το κάπνισμα της μητέρας κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός πως ουδένας εξ' αυτών των παραγόντων εξακολούθησε να είναι στατιστικά σημαντικός όταν χρησιμοποιήθηκε η πολυπαραγοντική ανάλυση, κάτι που μπορεί να αποδοθεί στη μεσολαβούμενη, από το Δείκτη Μάζας Σώματος και από τα στάδια κατά Tanner, επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση (Qatanani and Lazar 2007).

Σχετικά με τους μεταγεννητικούς παράγοντες, παρατηρούμε πως το βάρος γέννησης του παιδιού για την ηλικία γέννησής του, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης. Αναλυτικότερα, τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρόσωμα για την ηλικία γέννησής τους (SGA), δηλαδή κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο των καμπυλών βάρους, εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης ως παιδιά, κάτι το οποίο φάνηκε και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Αυτή η θετική συσχέτιση έχει αναδειχθεί από πληθώρα προοπτικών και συγχρονικών ερευνών με αναδρομική συλλογή των δεδομένων (Ong and Dunger 2004; Ong 2007, Nobili, Alisi et al. 2008), όπως επί παραδείγματι σε μία πολύ πρόσφατη ανασκόπηση 57 συνολικά μελετών της τελευταίας 10ετίας αναφορικά με τη σχέση μεταξύ βάρους γέννησης και Μεταβολικού Συνδρόμου, προτείνουν μία ξεκάθαρη θετική συσχέτιση μεταξύ των SGA παιδιών, εφήβων και ενηλίκων και της εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης, με την ινσουλινοαντίσταση να αποτελεί μάλιστα το προοίμιο όλων των υπολοίπων μεταβολικών διαταραχών που απαρτίζουν το Σύνδρομο (Nobili, Alisi et al. 2008). Επίσης, οι Lawlor et al. (Lawlor, Riddoch et al. 2005) μελετώντας 2192 παιδιά και εφήβους ηλικίας 9-15 ετών από την Εσθονία και τη Δανία, έδειξαν πως η περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη -σε συνδυασμό ή όχι με μία ταχεία μεταγεννητική ανάπτυξη- σχετιζόταν με μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη μετά και από προσαρμογή για το ΔΜΣ και το γονεϊκό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Αλλά και εκτός Ευρώπης, οι Tanaka et al (Tanaka, Kikuchi et al. 2005) από την Ιαπωνία έδειξαν μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού βάρους γέννησης και της ινσουλινοαντίστασης/ υπερινσουλιναιμίας σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους ηλικίας 6-15 ετών. Η σχέση του χαμηλού βάρους γέννησης με τη μετέπειτα ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης μπορεί να εξηγηθεί από τις έντονες μεταβολικές αλλαγές που υφίσταται το έμβρυο στην προσπάθειά του να επιβιώσει στο δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον, όπως αυτό μπορεί να διαμορφωθεί σε περίπτωση ανεπαρκούς σίτισης της μητέρας, θεωρία η οποία αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως “Thrifty phenotype hypothesis” (Saenger, Czernichow et al. 2007). Οι Vaag et al (Vaag, Jensen et al. 2006) επιχειρώντας να διερευνήσουν τη μοριακή βάση της προκαλούμενης ινσουλινοαντίστασης πραγματοποίησαν μία σειρά πειραμάτων σε Δανούς νεαρούς ενήλικες (19-23 ετών) με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, των οποίων το βάρος γέννησης βρισκόταν κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο των αντίστοιχων για την ηλικία τους καμπυλών. Οι ερευνητές διαπίστωσαν σημαντικά μειωμένο ρυθμό έκκρισης ινσουλίνης μετά από per os χορήγηση γλυκόζης, αλλά και μειωμένη έκφραση πολλών πρωτεϊνών-κλειδιών στο καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης, καθώς και του ινσουλινοεξαρτώμενου μεταφορέα γλυκόζης (GLUT-4) μετά από διεξαγωγή βιοψίας σκελετικού μυϊκού ιστού.

Η θετική συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβεία μπορεί επίσης να αποδοθεί στο γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό των SGA παιδιών - σε μια προσπάθεια να προσεγγίσουν τις φυσιολογικές τιμές των δεικτών ανάπτυξης-πραγματοποιούν catch-up growth μέσα στους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους. Ο μεγάλος αυτός ρυθμός ανάπτυξης όχι μόνο έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία ισχυρά με την ανάπτυξη στη μετέπειτα ζωή μεταβολικών διαταραχών όπως η ινσουλινοαντίσταση (Bavdekar, Yajnik et al. 1999; Veening, Van Weissenbruch et al. 2002; Ibanez, Ong et al. 2006; Nobili, Alisi et al. 2008; Sancakli, Darendeliler et al. 2008), αλλά κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν πως το catch-up growth και όχι το χαμηλό βάρος γέννησης είναι ουσιαστικά ο μεσολαβητής τέτοιων διαταραχών μεταξύ των SGA παιδιών. Συγκεκριμένα, οι Veening et al. (Veening, Van Weissenbruch et al. 2002) μελετώντας πληθυσμό Ολλανδών προεφήβων, διαπίστωσαν πως ινσουλινοαντίσταση είχαν αναπτύξει μόνο τα SGA παιδιά στα οποία το χαμηλό βάρος γέννησης ακολούθησε άμεσα μία περίοδος catch-up growth. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και η έρευνα των Soto et al. (Soto, Bazaes et al. 2003) η οποία πραγματοποιήθηκε στη Χιλή και μελετούσε το βαθμό ινσουλινοευαισθησίας/έκκρισης ινσουλίνης σε βρέφη ηλικίας 1 έτους ανάλογα με την κατηγορία του βάρους γέννησης και της ταχύτητας ανάπτυξής τους. Επίσης, στοιχεία προερχόμενα από μία διαχρονική μελέτη κοορτής των Ibáñez et al. (Ibanez, Ong et al. 2006) στην Ισπανία, έδειξαν ότι SGA νήπια -σαν αποτέλεσμα του catch-up growth που είχαν πραγματοποιήσει έως την ηλικία των 2 ετών- εμφάνισαν μέσα στα επόμενα 2 χρόνια στοιχεία ινσουλινοαντίστασης αλλά και συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα.

Συνεχίζοντας, στατιστικά σημαντικά αρνητική σχέση προέκυψε μεταξύ των παιδιών που ήταν μεγάλωσωμα για την ηλικία γέννησής τους (LGA) και της εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης όπως φαίνεται και στα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Εντούτοις, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι συγκεχυμένα, καθώς υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας “U – μορφής” σχέσης μεταξύ του βάρους γέννησης και του παιδικού υπέρβαρου, προτείνοντας μια πιο περίπλοκη σχέση μεταξύ του μεγέθους γέννησης και των μεταβολικών διαταραχών με το πέρασ των χρόνων (Sorensen, Sabroe et al. 1997). Ένας μηχανισμός μέσω του οποίου έχει υποτεθεί πως τα LGA παιδιά έχουν αυξημένη πιθανότητα ινσουλινοαντίστασης, είναι η ανάπτυξη κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, όπως έχει φανεί από μια προοπτική έρευνα παρατήρησης στις Η.Π.Α., όπου μελέτησαν 192 παιδιά ηλικίας 1 έτους και διαπίστωσαν πως τα LGA βρέφη, των οποίων οι μητέρες είχαν αναπτύξει ΣΔ κύησης είχαν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και κοιλιακή δερματοπτυχή, τόσο από τα παιδιά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό μέγεθος για την ηλικία γέννησής τους (AGA) και είχαν εκτεθεί σε σακχαροδιαβητικό ενδομήτριο

περιβάλλον όσο και από τα LGA και AGA βρέφη των οποίων οι μητέρες δεν είχαν εμφανίσει τέτοιες μεταβολικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Vohr and McGarvey 1997). Η διαφορά αυτή στην κατανομή του σωματικού λίπους διαπιστώθηκε και σε μία επόμενη αντίστοιχη προοπτική έρευνα παρατήρησης στα πλαίσια της οποίας η ερευνητική ομάδα των Vohr et al. (Vohr, McGarvey et al. 1999) μελέτησε μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 4-7 ετών. Ομοίως, ακόμη μία μελέτη εξήγαγε το συμπέρασμα πως παιδιά ηλικίας 6-7 ετών που γεννήθηκαν LGA είχαν υψηλότερη ινσουλίνη νηστείας και πιο αυξημένες τιμές HOMA-IR συγκρινόμενα με τα παιδιά που είχαν γεννηθεί AGA (Evangelidou, Giapros et al. 2010). Ένα ενδιαφέρον όμως εύρημα συνιστά η υπόθεση πως το αυξημένο βάρος γέννησης πιθανόν να προδιαθέτει για πιο αυξημένη αναλογία άλιπης μάζας στα παιδιά και τους εφήβους και πως οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ του βάρους γέννησης και του μετέπειτα Δείκτη Μάζας Σώματος ίσως αντιπροσωπεύουν τη σχέση μεταξύ βάρους γέννησης και άλιπης μάζας, παρά λιπώδους ιστού (Okosun, Liao et al. 2000; Singhal, Wells et al. 2003) και άρα δεν προδιαθέτει για εκδήλωση ινσουλινοαντίστασης.

Τέλος, ένας ακόμη μεταγεννητικός παράγοντας που μελετήθηκε, αφορούσε την ταχύτητα ανάπτυξης του βρέφους κατά τους πρώτους έξι μήνες ζωής. Ο εν λόγω παράγοντας ήταν στατιστικά σημαντικός στο μονοπαραγοντικό μοντέλο, καθώς η γρήγορη ταχύτητα ανάπτυξης συσχετίστηκε θετικά με την ινσουλινοαντίσταση, αλλά δε θεωρήθηκε ανεξάρτητος παράγοντας όταν λήφθηκαν υπόψη τα στάδια κατά Tanner και ο δείκτης Μάζας Σώματος των παιδιών.

Συνοψίζοντας, το χαμηλότερο ετήσιο οικογενειακό εισόδημα, το γυναικείο φύλο και το χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία γέννησης του παιδιού ήταν οι κύριοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά ηλικίας 9-13 ετών. Εντούτοις, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν ορισμένοι περιορισμοί αναφορικά με τη διεξαχθείσα μελέτη, καθώς η συγχρονική φύση της δεν επιτρέπει την εξαγωγή αιτιολογικών συσχετίσεων. Επιπροσθέτως, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των γονέων (επί παραδείγματι, το βάρος και το ύψος) ήταν αυτοδηλούμενα, ενώ τα περιγεννητικά δεδομένα των παιδιών συλλέχθηκαν αναδρομικά ρωτώντας τους γονείς και ανατρέχοντας στα παιδιατρικά αρχεία τους. Παρ' όλα ταύτα, δεν είναι εφικτό να αγνοηθούν τα δυνατά σημεία της έρευνας, όπως το γεγονός πως συνιστά μια επιδημιολογική μελέτη μεγάλης κλίμακας, η οποία συμπεριέλαβε τα κεντρικά, βόρεια, νότια και δυτικά τμήματα του ελληνικού χώρου, επιτυγχάνοντας επαρκή αντιπροσωπευτικότητα.

Λαμβάνοντας επομένως υπ' όψιν τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, πρέπει να αναφερθεί πως η έκθεση του εμβρύου και του βρέφους σε ποικίλους προ- και μεταγεννητικούς παράγοντες,

επάγει πληθώρα μεταβολικών επιγεννητικών προσαρμογών, οι οποίες είθισται να παραμένουν εφ' όρου ζωής, επηρεάζοντας την όρεξη και το αίσθημα του κορεσμού, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου και παχυσαρκίας (Barker 1998; Lucas 1998). Επιπλέον, δεδομένου πως η βιολογική ωρίμανση και η έναρξη της εφηβείας λαμβάνουν χώρα νωρίτερα στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά (Karlowitz, Slora et al. 2001), οι ορμονικές μεταβολές που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της προεφηβείας θα μπορούσε να είναι ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που να εξηγεί μερικώς τη σχέση μεταξύ περιγεννητικών παραγόντων και ινσουλινοαντίστασης στην όψιμη παιδική ηλικία.

Επεκτείνοντας αυτά τα ευρήματα, παρατηρούμε πως η ανάπτυξη του βρέφους κατά την κύηση δεν είναι ο μόνος παράγοντας που επιδρά στην εκδήλωση ή όχι μεταβολικών ανωμαλιών στη μετέπειτα ζωή, καθώς διάφορες προσαρμοστικές αλλαγές που μπορεί να έλαβαν χώρα στη πρώτη γενιά, ως προσαρμοστικός μηχανισμός στο δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον, μπορεί λόγω επιγενετικών μεταβολών (μεταβολές στη μεθυλίωση του επαγωγέα συγκεκριμένων γονιδίων, αλλαγές στη δομή της χρωματίνης μέσω ακετυλίωσης ιστονών, μεταβολές στο μετα-μεταγραφικό στάδιο έκφρασης ενός γονιδίου) να μεταδοθούν και στην επόμενη γενιά και να διαιωνιστούν, ακόμη και εάν η δεύτερη γενιά δεν είχε εκτεθεί στο δυσμενές περιβάλλον (Kuzawa 2005).

Εν κατακλείδι, βάσει της παρούσας μελέτης, είναι περισσότερο εφικτή η βαθύτερη κατανόηση των περιγεννητικών, κοινωνικο-οικονομικών και δημογραφικών παραμέτρων ως πιθανών μεσολαβητών στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην όψιμη παιδική ηλικία. Το γεγονός μάλιστα πως οι περισσότεροι από τους περιγεννητικούς παράγοντες είναι τροποποιήσιμοι, καθιστά ιδιαίτερα χρηστική την ένταξή τους σε προγράμματα προαγωγής υγείας με τη μορφή συστάσεων προς τις εγκύους ή τις γυναίκες που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν. Είναι κατανοητή η αδήριτη ανάγκη έγκαιρης προστασίας του παιδιού, ήδη από την ενδομήτριά του ζωή, ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι στους οποίους εκτίθεται και ως απόρροια αυτού, θα μειωθεί και ο κίνδυνος εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην παιδική, εφηβική αλλά και ενήλικη ζωή. Η ορθή στήριξη των γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδίως εκείνων με περιορισμένους οικονομικούς πόρους, η κατάλληλη διατροφή-που θα παρέχει τα απαιτούμενα θρεπτικά συστατικά στη μητέρα και το βρέφος και θα διασφαλίζει την επιθυμητή πρόσληψη βάρους-, και η στενή παρακολούθηση για την αντιμετώπιση των όποιων επιπλοκών προκύπτουν πρέπει να συνιστούν κύριους στόχους των επιστημόνων υγείας και των αρμόδιων φορέων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1991). "Indicators for assessing Breast-feeding Practices." World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- (2000). CDC growth charts. USA, National Center for Health Statistics.
- (2000). "Supplement 1. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2000." *Diabetes Care* 23 Suppl 1: S1-116.
- (2001). "The optimal duration of exclusive breastfeeding: results of a WHO systematic review." *Indian Pediatr* 38(5): 565-567.
- (2004). EpiInfo-Database and Statistics Software for Public Health Professionals, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- (2009). "WHO Child Growth Standards: Growth velocity based on weight, length and head circumference: Methods and development. ." WHO Multicentre Growth Reference Study Group, Geneva
- Ahn, C. W., Y. D. Song, et al. (2004). "Insulin sensitivity in physically fit and unfit children of parents with Type 2 diabetes." *Diabet Med* 21(1): 59-63.
- Alberti, K. G., P. Zimmet, et al. (2006). "Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation." *Diabet Med* 23(5): 469-480.
- Alemzadeh, R., J. Kichler, et al. (2008). "Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season." *Metabolism* 57(2): 183-191.
- Alkalay, A. L., J. M. Graham, Jr., et al. (1998). "Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines." *J Perinatol* 18(2): 142-151.
- Allard, P., E. E. Delvin, et al. (2003). "Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents." *Clin Chem* 49(4): 644-649.
- Allen, D. B., B. A. Nemeth, et al. (2007). "Fitness is a stronger predictor of fasting insulin levels than fatness in overweight male middle-school children." *J Pediatr* 150(4): 383-387.
- Anderson (1982). "Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette-smoking breastfeeding women." *Clinical endocrinology* 17: 363-368.
- Anderson (1982). "Influence of breastfeeding pattern on pituitary-ovarian axis of women in an industrialized community." *American journal of obstetrics and gynecology* 143: 673-677.
- Arner, P. (1995). "Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues." *Ann Med* 27(4): 435-438.

Amir, L. H. and S. Donath (2007). "A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration." *BMC Pregnancy Childbirth* 7: 9.

Apfelbacher, C. J., A. Loerbroks, et al. (2008). "Predictors of overweight and obesity in five to seven-year-old children in Germany: results from cross-sectional studies." *BMC Public Health* 8: 171.

Arenz, S., R. Ruckerl, et al. (2004). "Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review." *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(10): 1247-1256.

Arslanian, S. (1998). "Insulin secretion and sensitivity in healthy African-American vs American white children." *Clin Pediatr (Phila)* 37(2): 81-88.

Arslanian, S., C. Suprasongsin, et al. (1998). "Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure." *Metabolism* 47(3): 309-312.

Arslanian, S. A., F. Bacha, et al. (2005). "Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth." *Diabetes Care* 28(1): 115-119.

Arslanian, S. A., R. Saad, et al. (2002). "Hyperinsulinemia in african-american children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity." *Diabetes* 51(10): 3014-3019.

Association, A. D. (2011). "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 34(Supplement 1): S62-S69.

Atabek, M. E. and O. Pirgon (2007). "Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children." *J Pediatr Endocrinol Metab* 20(2): 187-195.

Augustin, L. S., S. Franceschi, et al. (2002). "Glycemic index in chronic disease: a review." *Eur J Clin Nutr* 56(11): 1049-1071.

Baeten, J. M., E. A. Bukusi, et al. (2001). "Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women." *Am J Public Health* 91(3): 436-440.

Bagchi, D. *Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention*, Taylor & Francis.

Bajaj, M. and R.A. Defronzo, *Metabolic and molecular basis of insulin resistance*. *J Nucl Cardiol*, 2003. 10(3): p. 311-23.

Baker, J. L., K. F. Michaelsen, et al. (2004). "Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain." *Am J Clin Nutr* 80(6): 1579-1588.

Baldrige, A. D., A. R. Perez-Atayde, et al. (1995). "Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study." *J Pediatr* 127(5): 700-704.

- Ball, G. D., G. Q. Shaibi, et al. (2004). "Insulin sensitivity, cardiorespiratory fitness, and physical activity in overweight Hispanic youth." *Obes Res* 12(1): 77-85.
- Barker, D. J., C. Osmond, et al. (2005). "Trajectories of growth among children who have coronary events as adults." *N Engl J Med* 353(17): 1802-1809.
- Barker, D. J. (1998). "In utero programming of chronic disease." *Clin Sci (Lond)* 95(2): 115-128.
- Barker, D. J., K. M. Godfrey, et al. (1991). "Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease." *Bmj* 303(6804): 671-675.
- Barros, F. C., A. Matijasevich, et al. (2012). "Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts." *Am J Clin Nutr* 95(2): 465-470.
- Basso, O., M. L. Pennell, et al. (2010). "Mother's age at menarche and offspring size." *Int J Obes (Lond)* 34(12): 1766-1771.
- Bavdekar, A., C. S. Yajnik, et al. (1999). "Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both?" *Diabetes* 48(12): 2422-2429.
- Bell, L. M., K. Watts, et al. (2007). "Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition." *J Clin Endocrinol Metab* 92(11): 4230-4235.
- Belva, F., R. Painter, et al. (2012). "Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity?" *Hum Reprod* 27(1): 257-264.
- Biddinger, S.B. and C.R. Kahn, From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol*, 2006. 68: p. 123-58.
- Boden, G., B. Lebed, et al. (2001). "Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects." *Diabetes* 50(7): 1612-1617.
- Boersma, B. and J. M. Wit (1997). "Catch-up growth." *Endocr Rev* 18(5): 646-661.
- Boney, C. M., A. Verma, et al. (2005). "Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus." *Pediatrics* 115(3): e290-296.
- Borai, A., C. Livingstone, et al. (2007). "The biochemical assessment of insulin resistance." *Ann Clin Biochem* 44(Pt 4): 324-342.
- Boris Draznin. P.S. Zeitler, K.J.N., Molecular Mechanisms of Insulin Resistance (Chapter 6), in *Insulin Resistance: Childhood Precursors and Adult Disease*. 2008, Humana Press
- Brage, S., N. Wedderkopp, et al. (2004). "Objectively measured physical activity correlates with indices of insulin resistance in Danish children. The European Youth Heart Study (EYHS)." *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(11): 1503-1508.

- Bremer, A. A., P. Auinger, et al. (2009). "Relationship between insulin resistance-associated metabolic parameters and anthropometric measurements with sugar-sweetened beverage intake and physical activity levels in US adolescents: findings from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey." *Arch Pediatr Adolesc Med* 163(4): 328-335.
- Brener, N. D., A. Pejavara, et al. (2006). "Applying the School Health Index to a nationally representative sample of schools." *J Sch Health* 76(2): 57-66.
- Brophy, S., R. Cooksey, et al. (2009). "Risk factors for childhood obesity at age 5: analysis of the millennium cohort study." *BMC Public Health* 9: 467.
- Browning, J. D. and J. D. Horton (2004). "Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury." *J Clin Invest* 114(2): 147-152.
- Butte, N. F., C. Garza, et al. (1987). "Milk composition of insulin-dependent diabetic women." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6(6): 936-941.
- Bryan, S. M. and P. C. Hindmarsh (2006). "Normal and abnormal fetal growth." *Horm Res* 65 Suppl 3: 19-27.
- Bunt, J. C., A. D. Salbe, et al. (2003). "Weight, adiposity, and physical activity as determinants of an insulin sensitivity index in pima Indian children." *Diabetes Care* 26(9): 2524-2530.
- Burgert, T. S., S. E. Taksali, et al. (2006). "Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat." *J Clin Endocrinol Metab* 91(11): 4287-4294.
- Buzzetti, R., A. Petrone, et al. (2005). "PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity." *Pediatr Res* 57(1): 138-140.
- Cali, A. M. and S. Caprio (2008). "Obesity in children and adolescents." *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1): S31-36.
- Canete, R., M. Gil-Campos, et al. (2007). "Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child." *Eur J Nutr* 46(4): 181-187.
- Caprio, S., M. Bronson, et al. (1996). "Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children." *Diabetologia* 39(12): 1489-1497.
- Carrel, A. L., R. R. Clark, et al. (2005). "Improvement of fitness, body composition, and insulin sensitivity in overweight children in a school-based exercise program: a randomized, controlled study." *Arch Pediatr Adolesc Med* 159(10): 963-968.
- Catov, J. M., E. A. Nohr, et al. (2008). "Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births." *Obstet Gynecol* 112(2 Pt 1): 290-296.
- Ceelen, M., M. M. van Weissenbruch, et al. (2008). "Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study." *J Clin Endocrinol Metab* 93(5): 1682-1688.

- Ceelen, M., M. M. van Weissenbruch, et al. (2007). "Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception." *J Clin Endocrinol Metab* 92(9): 3417-3423.
- Chen, X. K., S. W. Wen, et al. (2007). "New-onset hypertension in late pregnancy and fetal growth: different associations between singletons and twins." *Hypertens Pregnancy* 26(3): 259-272.
- Chen, X. K., S. W. Wen, et al. (2007). "Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study." *Int J Epidemiol* 36(2): 368-373.
- Chiarelli, F. and M. L. Marcovecchio (2008). "Insulin resistance and obesity in childhood." *Eur J Endocrinol* 159 Suppl 1: S67-74.
- Chien, Y. C., Y. J. Huang, et al. (2009). "Maternal lactation characteristics after consumption of an alcoholic soup during the postpartum 'doing-the-month' ritual." *Public Health Nutr* 12(3): 382-388.
- Christ-Roberts, C. Y. and L. J. Mandarino (2004). "Glycogen synthase: key effect of exercise on insulin action." *Exerc Sport Sci Rev* 32(3): 90-94.
- Chu, N. F., D. J. Wang, et al. (2000). "Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan--The Taipei Children Heart Study." *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(10): 1265-1271.
- Clausen, T., T. K. Burski, et al. (2005). "Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study." *Eur J Endocrinol* 153(6): 887-894.
- Ceriello, A. and E. Motz (2004). "Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(5): 816-823.
- Cersosimo, E. and R. A. DeFronzo (2006). "Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases." *Diabetes Metab Res Rev* 22(6): 423-436.
- Chiarelli, F. and M.L. Marcovecchio, Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*, 2008. 159 Suppl 1: p. S67-74.
- Christos Mantzoros, M., DSc, David M Nathan, MD, Jean E Mulder, MD, Insulin resistance: Definition and clinical spectrum 2008.
- Cole, T. J., M. C. Bellizzi, et al. (2000). "Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey." *Bmj* 320(7244): 1240-1243.
- Colle, E., D. Schiff, et al. (1976). "Insulin responses during catch-up growth of infants who were small for gestational age." *Pediatrics* 57(3): 363-371.

- Conde-Agudelo, A., J. M. Belizan, et al. (2005). "Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study." *Am J Obstet Gynecol* 192(2): 342-349.
- Conwell, L. S., S. G. Trost, et al. (2004). "Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study." *Diabetes Care* 27(2): 314-319.
- D'Adamo, E., M. Impicciatore, et al. (2008). "Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance." *Obesity (Silver Spring)* 16(3): 677-683.
- Dahlstrom, A., C. Ebersjo, et al. (2004). "Nicotine exposure in breastfed infants." *Acta Paediatr* 93(6): 810-816.
- Dang, K., C. Homko, et al. (2000). "Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women." *J Matern Fetal Med* 9(2): 114-117.
- Darendeliler, F., S. Poyrazoglu, et al. (2009). "Adiponectin is an indicator of insulin resistance in non-obese prepubertal children born large for gestational age (LGA) and is affected by birth weight." *Clin Endocrinol (Oxf)* 70(5): 710-716.
- Darendeliler F, P. S., Sancakli O, Bas F, Gokcay G, Aki S, Eskiuyurt N. . May;:. . (2009, Epub 2008 Aug 28). "Adiponectin is an indicator of insulin resistance in non-obese prepubertal children born large for gestational age (LGA) and is affected by birth weight. ." *Clin Endocrinol (Oxf)* 70(5): 710-716.
- Davis, J. N., E. E. Ventura, et al. (2005). "The relation of sugar intake to beta cell function in overweight Latino children." *Am J Clin Nutr* 82(5): 1004-1010.
- de Araujo Burgos, M. G., F. M. Bion, et al. (2004). "[Lactation and alcohol: clinical and nutritional effects]." *Arch Latinoam Nutr* 54(1): 25-35.
- Deivanayagam, S., B. S. Mohammed, et al. (2008). "Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents." *Am J Clin Nutr* 88(2): 257-262.
- Dewey, K. G. (2003). "Is breastfeeding protective against child obesity?" *J Hum Lact* 19(1): 9-18.
- de Piano, A., W. L. Prado, et al. (2007). "Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44(4): 446-452.
- DiFranza, J. R. and R. A. Lew (1995). "Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome." *J Fam Pract* 40(4): 385-394.
- Dulloo, A. G. (2006). "Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity." *Horm Res* 65 Suppl 3: 90-97.

- Dulloo, A. G., J. Jacquet, et al. (2002). "Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat." *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 Suppl 2: S46-57.
- Dulloo, A. G. and J. Jacquet (2001). "An adipose-specific control of thermogenesis in body weight regulation." *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 Suppl 5: S22-29.
- Ebbeling, C. B., M. M. Leidig, et al. (2003). "A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity." *Arch Pediatr Adolesc Med* 157(8): 773-779.
- Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005. 365(9468): p. 1415-28.
- Ehm, M. G., M. C. Karnoub, et al. (2000). "Genomewide search for type 2 diabetes susceptibility genes in four American populations." *Am J Hum Genet* 66(6): 1871-1881.
- Ehrmann, D. A. (2005). "Polycystic ovary syndrome." *N Engl J Med* 352(12): 1223-1236.
- Einarson, A. and S. Riordan (2009). "Smoking in pregnancy and lactation: a review of risks and cessation strategies." *Eur J Clin Pharmacol* 65(4): 325-330.
- Einhorn, D., et al., American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*, 2003. 9(3): p. 237-52.
- Eriksson, J. G., T. Forsen, et al. (2003). "Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life." *Diabetologia* 46(2): 190-194.
- Evagelidou, E. N., V. I. Giapros, et al. (2010). "Prothrombotic state, cardiovascular, and metabolic syndrome risk factors in prepubertal children born large for gestational age." *Diabetes Care* 33(11): 2468-2470.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 2001. 285(19): p. 2486-97.
- Eyzaguirre, F. and V. Mericq (2009). "Insulin resistance markers in children." *Horm Res* 71(2): 65-74.
- Fenercioglu, A. K., I. Tamer, et al. (2009). "Impaired postnatal growth of infants prenatally exposed to cigarette smoking." *Tohoku J Exp Med* 218(3): 221-228.
- Ferguson, M. A., B. Gutin, et al. (1999). "Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children." *Int J Obes Relat Metab Disord* 23(8): 889-895.
- Fernandez, J. R., D. T. Redden, et al. (2004). "Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents." *J Pediatr* 145(4): 439-444.

- Ferreira, A. P., C. E. Oliveira, et al. (2007). "Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR)." *J Pediatr (Rio J)* 83(1): 21-26.
- Forsbach-Sanchez, G., H. E. Tamez-Perez, et al. (2005). "Diabetes and pregnancy." *Arch Med Res* 36(3): 291-299.
- Fraser, A. M., J. E. Brockert, et al. (1995). "Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes." *N Engl J Med* 332(17): 1113-1117.
- Ghergherechi, R. and A. Tabrizi (2010). "Prevalence of impaired glucose tolerance and insulin resistance among obese children and adolescents." *Ther Clin Risk Manag* 6: 345-349.
- Giapros, V., E. Evagelidou, et al. (2007). "Serum adiponectin and leptin levels and insulin resistance in children born large for gestational age are affected by the degree of overweight." *Clin Endocrinol (Oxf)* 66(3): 353-359.
- Giglia, R. C., C. W. Binns, et al. (2008). "The effect of alcohol intake on breastfeeding duration in Australian women." *Acta Paediatr* 97(5): 624-629.
- Gluckman, P. D. and M. A. Hanson (2006). "The consequences of being born small - an adaptive perspective." *Horm Res* 65 Suppl 3: 5-14.
- Godfrey, K. M., K. A. Lillycrop, et al. (2007). "Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease." *Pediatr Res* 61(5 Pt 2): 5R-10R.
- Goldani, H. A., H. Bettiol, et al. (2011). "Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study." *Am J Clin Nutr* 93(6): 1344-1347.
- Goran, M. I., R. N. Bergman, et al. (2004). "Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* 89(1): 207-212.
- Gortzak-Uzan, L., M. Hallak, et al. (2001). "Teenage pregnancy: risk factors for adverse perinatal outcome." *J Matern Fetal Med* 10(6): 393-397.
- Groenendaal, F., P. M. Elferink-Stinkens, et al. (2006). "Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates." *Acta Paediatr* 95(7): 874-876.
- Gropper S.S., S.J.L., Groff J.L. , Διατροφή και Μεταβολισμός. 4η έκδοση ed. 2007: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης. 92-94, 166, 290-291.
- Grummer-Strawn, L. M. and Z. Mei (2004). "Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System." *Pediatrics* 113(2): e81-86.
- Grundy, S.M., et al., Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(2): p. e13-8.

- Gungor, N., R. Saad, et al. (2004). "Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents." *J Pediatr* 144(1): 47-55.
- Guo, Z. K. (2007). "Intramyocellular lipid kinetics and insulin resistance." *Lipids Health Dis* 6: 18.
- Hales, C. N. and D. J. Barker (1992). "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis." *Diabetologia* 35(7): 595-601.
- Hales, C. N., D. J. Barker, et al. (1991). "Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64." *Bmj* 303(6809): 1019-1022.
- Hammami, M., J. C. Walters, et al. (2001). "Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates." *J Pediatr* 138(6): 817-821.
- Harkness, L. S. and A. E. Bonny (2005). "Calcium and vitamin D status in the adolescent: key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis." *J Pediatr Adolesc Gynecol* 18(5): 305-311.
- Hediger, M. L., M. D. Overpeck, et al. (1998). "Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Arch Pediatr Adolesc Med* 152(12): 1225-1231.
- Heil, S. H., B. L. Hungund, et al. (1999). "Ethanol and lactation: effects of milk lipids and serum constituents." *Alcohol* 18(1): 43-48.
- Heil, S. H. and M. G. Subramanian (1998). "Alcohol and the hormonal control of lactation." *Alcohol Health Res World* 22(3): 178-184.
- Hinchliffe, S. A., M. R. Lynch, et al. (1992). "The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons." *Br J Obstet Gynaecol* 99(4): 296-301.
- Hirschler, V., G. Maccallini, et al. (2009). "Are girls more insulin-resistant than boys?" *Clin Biochem* 42(10-11): 1051-1056.
- Hofman, P. L., W. S. Cutfield, et al. (1997). "Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation." *J Clin Endocrinol Metab* 82(2): 402-406.
- Holzapfel, C., M. Siegrist, et al. (2011). "Association of a MTNR1B gene variant with fasting glucose and HOMA-B in children and adolescents with high BMI-SDS." *Eur J Endocrinol* 164(2): 205-212.
- Hopkinson, J. M., R. J. Schanler, et al. (1992). "Milk production by mothers of premature infants: influence of cigarette smoking." *Pediatrics* 90(6): 934-938.
- Hoppe, C., C. Molgaard, et al. (2005). "High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys." *Eur J Clin Nutr* 59(3): 393-398.

Huang, K. C., R. C. Lin, et al. (2004). "Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents." *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(4): 470-475.

Hunt, K. J. and K. L. Schuller (2007). "The increasing prevalence of diabetes in pregnancy." *Obstet Gynecol Clin North Am* 34(2): 173-199, vii.

Ibanez, L., K. Ong, et al. (2006). "Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children." *J Clin Endocrinol Metab* 91(6): 2153-2158.

Ibanez, L., N. Potau, et al. (2002). "Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age." *J Clin Endocrinol Metab* 87(7): 3391-3393.

Imperatore, G., Y. J. Cheng, et al. (2006). "Physical activity, cardiovascular fitness, and insulin sensitivity among U.S. adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002." *Diabetes Care* 29(7): 1567-1572.

Ino, T. (2009). "A Meta-Analysis of Association between Maternal Smoking during Pregnancy and Offspring Obesity." *Pediatr Int.*: [Epub ahead of print].

Institute of Medicine (2009). *Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines*.

Institute of Medicine, N. A. o. S. (1990). *Nutrition during pregnancy*. Washington, National Academy Press.

Ip, S., M. Chung, et al. (2007). "Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries." *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*(153): 1-186.

Irving, R. J., N. R. Belton, et al. (2000). "Adult cardiovascular risk factors in premature babies." *Lancet* 355(9221): 2135-2136.

Jackson, R. A., K. A. Gibson, et al. (2004). "Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis." *Obstet Gynecol* 103(3): 551-563.

Jacob, S., J. Machann, et al. (1999). "Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects." *Diabetes* 48(5): 1113-1119.

Jahromi BN, H. Z. T. J. (2008). "Pregnancy outcome at maternal age 40 and older." *Obstet Gynecol.* 47(3): 318-321.

Jansson, A., K. Andersson, et al. (1992). "Effects of a postnatal exposure to cigarette smoke on hypothalamic catecholamine nerve terminal systems and on neuroendocrine function in the postnatal and adult male rat. Evidence for long-term modulation of anterior pituitary function." *Acta Physiol Scand* 144(4): 453-462.

Jensen, D. M., P. Damm, et al. (2003). "Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women." *Am J Obstet Gynecol* 189(1): 239-244.

- Jevitt, C., I. Hernandez, et al. (2007). "Lactation complicated by overweight and obesity: supporting the mother and newborn." *J Midwifery Womens Health* 52(6): 606-613.
- Jiang, Z. D., D. M. Brosi, et al. (2004). "Brainstem auditory-evoked responses to different rates of clicks in small-for-gestational age preterm infants at term." *Acta Paediatr* 93(1): 76-81.
- Kahn, C.R., Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*, 1978. 27(12 Suppl 2): p. 1893-902.
- Kahn, C.R., et al., The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med*, 1976. 294(14): p. 739-45.
- Kaitosaari, T., T. Ronnema, et al. (2006). "Low-saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study." *Diabetes Care* 29(4): 781-785.
- Kanaka-Gantenbein, C. (2010). "Fetal origins of adult diabetes." *Ann N Y Acad Sci* 1205: 99-105.
- Kaplowitz, P. B., E. J. Slora, et al. (2001). "Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race." *Pediatrics* 108(2): 347-353.
- Kay's, S. K. and P. C. Hindmarsh (2006). "Catch-up growth: an overview." *Pediatr Endocrinol Rev* 3(4): 365-378.
- Kelley, D. E., T. M. McKolanis, et al. (2003). "Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285(4): E906-916.
- Keskin, M., S. Kurtoglu, et al. (2005). "Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents." *Pediatrics* 115(4): e500-503.
- Khadgawat, R., T. Thomas, et al. (2012). "The Effect of Puberty on Interaction between Vitamin D Status and Insulin Resistance in Obese Asian-Indian Children." *Int J Endocrinol* 2012: 173581.
- Knai, C., T. Lobstein, et al. (2012). "Socioeconomic patterning of childhood overweight status in Europe." *Int J Environ Res Public Health* 9(4): 1472-1489.
- Krekoukia, M., G. P. Nassis, et al. (2007). "Elevated total and central adiposity and low physical activity are associated with insulin resistance in children." *Metabolism* 56(2): 206-213.
- Krullewitch, C. J. (2005). "Alcohol consumption during pregnancy." *Annu Rev Nurs Res* 23: 101-134.
- Ku, C. Y., B. A. Gower, et al. (2000). "Racial differences in insulin secretion and sensitivity in prepubertal children: role of physical fitness and physical activity." *Obes Res* 8(7): 506-515.

- Kuzawa, C. W. (2005). "Fetal origins of developmental plasticity: are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments?" *Am J Hum Biol* 17(1): 5-21.
- Lamminpaa, R., K. Vehvilainen-Julkunen, et al. (2012). "Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008." *BMC Pregnancy Childbirth* 12: 47.
- Langer, O. (2000). "Fetal macrosomia: etiologic factors." *Clin Obstet Gynecol* 43(2): 283-297.
- Lawlor, D. A., C. J. Riddoch, et al. (2005). "The association of birthweight and contemporary size with insulin resistance among children from Estonia and Denmark: findings from the European Youth Heart Study." *Diabet Med* 22(7): 921-930.
- Lee, J.M., Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endocr Metab Disord*, 2006. 7(3): p. 141-7.
- Leeman, L. and P. Fontaine (2008). "Hypertensive disorders of pregnancy." *Am Fam Physician* 78(1): 93-100.
- Levy-Marchal, C., S. Arslanian, et al. (2010). "Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions." *J Clin Endocrinol Metab* 95(12): 5189-5198.
- Li, C., M. S. Johnson, et al. (2001). "Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African-American children." *Diabetes Care* 24(12): 2035-2042.
- Liaquat, R. I. J. (2007). "Intrapartum complications of Macrosomic fetus." *Uni Med Health Sci* 6(2): 52-55.
- Liese, A. D., M. Schulz, et al. (2005). "Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study." *Diabetes Care* 28(12): 2832-2838.
- Lima Nda, S., E. G. de Moura, et al. (2011). "Early weaning causes undernutrition for a short period and programmes some metabolic syndrome components and leptin resistance in adult rat offspring." *Br J Nutr* 105(9): 1405-1413.
- Lisboa, P. C., E. de Oliveira, et al. (2012). "Obesity and endocrine dysfunction programmed by maternal smoking in pregnancy and lactation." *Front Physiol* 3: 437.
- Lucas, A. (1998). "Programming by early nutrition: an experimental approach." *J Nutr* 128(2 Suppl): 401S-406S.
- Lurbe, E., I. Torro, et al. (2008). "Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents." *Hypertension* 51(3): 635-641.
- Lutsey, P. L., L. M. Steffen, et al. (2008). "Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study." *Circulation* 117(6): 754-761.

- Manios, Y., V. Costarelli, et al. (2007). "Prevalence of obesity in preschool Greek children, in relation to parental characteristics and region of residence." *BMC Public Health* 7: 178.
- Manios, Y., G. Moschonis, et al. (2008). "Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the Children Study." *Diabet Med* 25(1): 65-72.
- Marik, P. E. (2009). "Hypertensive disorders of pregnancy." *Postgrad Med* 121(2): 69-76.
- Matsuda, M. and R. A. DeFronzo (1999). "Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp." *Diabetes Care* 22(9): 1462-1470.
- Matthaei, S., M. Stumvoll, et al. (2000). "Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance." *Endocr Rev* 21(6): 585-618.
- Matthews, D. R., C. A. Cull, et al. (1998). "UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." *Diabet Med* 15(4): 297-303.
- Mayer-Davis, E. J., D. Dabelea, et al. (2008). "Breast-feeding and type 2 diabetes in the youth of three ethnic groups: the SEARCH for diabetes in youth case-control study." *Diabetes Care* 31(3): 470-475.
- McCowan, L. M., J. E. Harding, et al. (2005). "Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity." *Bjog* 112(8): 1026-1033.
- McKeown, N. M., J. B. Meigs, et al. (2004). "Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort." *Diabetes Care* 27(2): 538-546.
- McPhee, S., Παθολογική Φυσιολογία. 2000: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. 644-649.
- M.D. Vander, P.D.S., Ph.D Luciano, Φυσιολογία του Ανθρώπου – Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού Τόμοι I&II 8η έκδοση ed. 2001: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης. 221-223, 790-796.
- Mennella, J. A. and M. Y. Pepino (2008). "Biphasic effects of moderate drinking on prolactin during lactation." *Alcohol Clin Exp Res* 32(11): 1899-1908.
- Mennella, J. A., L. M. Yourshaw, et al. (2007). "Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep." *Pediatrics* 120(3): 497-502.
- Mennella, J. (2001). "Alcohol's effect on lactation." *Alcohol Res Health* 25(3): 230-234.
- Mennella, J. A. and G. K. Beauchamp (1993). "Beer, breast feeding, and folklore." *Dev Psychobiol* 26(8): 459-466.
- Mennella, J. A. and G. K. Beauchamp (1991). "The transfer of alcohol to human milk. Effects on flavor and the infant's behavior." *N Engl J Med* 325(14): 981-985.

- Mirza, N. M., M. G. Palmer, et al. (2012). "Effects of a low glycemic load or a low-fat dietary intervention on body weight in obese Hispanic American children and adolescents: a randomized controlled trial." *Am J Clin Nutr*.
- Moschonis, G., C. Mavrogianni, et al. (2012). "Increased physical activity combined with more eating occasions is beneficial against dyslipidemias in children. The Healthy Growth Study." *Eur J Nutr*.
- Moschonis, G., E. Grammatikaki, et al. (2008). "Perinatal predictors of overweight at infancy and preschool childhood: the GENESIS study." *Int J Obes (Lond)* 32(1): 39-47.
- Musso, C., et al., Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*, 2004. 83(4): p. 209-22.
- Nathan, B. M. and A. Moran (2008). "Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15(1): 21-29.
- Neel, J. V. (1962). "Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?" *Am J Hum Genet* 14: 353-362.
- Neggers, Y., R. L. Goldenberg, et al. (1995). "The relationship between maternal and neonatal anthropometric measurements in term newborns." *Obstet Gynecol* 85(2): 192-196.
- Nicklas, T. A. (2003). "Calcium intake trends and health consequences from childhood through adulthood." *J Am Coll Nutr* 22(5): 340-356.
- Nobili, V., A. Alisi, et al. (2008). "Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review." *Pediatr Endocrinol Rev* 6(2): 241-247.
- Nold, J. L. and M. K. Georgieff (2004). "Infants of diabetic mothers." *Pediatr Clin North Am* 51(3): 619-637, viii.
- Okosun, I. S., Y. Liao, et al. (2000). "Impact of birth weight on ethnic variations in subcutaneous and central adiposity in American children aged 5-11 years. A study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(4): 479-484.
- Okun, N., A. Verma, et al. (1997). "Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia." *J Matern Fetal Med* 6(5): 285-290.
- Ong, K. K. (2007). "Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad?" *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14(1): 30-34.
- Ong, K. K., K. Northstone, et al. (2007). "Earlier mother's age at menarche predicts rapid infancy growth and childhood obesity." *PLoS Med* 4(4): e132.
- Ong, K. K. and D. B. Dunger (2004). "Birth weight, infant growth and insulin resistance." *Eur J Endocrinol* 151 Suppl 3: U131-139.

- Ornoy, A. (2005). "Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes." *Pediatr Endocrinol Rev* 3(2): 104-113.
- Orskou, J., T. B. Henriksen, et al. (2003). "Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants." *Obstet Gynecol* 102(1): 115-120.
- Osmond, C., D. J. Barker, et al. (1993). "Early growth and death from cardiovascular disease in women." *Bmj* 307(6918): 1519-1524.
- Owen, C. G., R. M. Martin, et al. (2006). "Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence." *Am J Clin Nutr* 84(5): 1043-1054.
- Owen, C. G., R. M. Martin, et al. (2005). "The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence." *Am J Clin Nutr* 82(6): 1298-1307.
- Owen, C. G., R. M. Martin, et al. (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.
- Pacifico, L., C. Anania, et al. (2011). "Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents." *Eur J Endocrinol* 165(4): 603-611.
- Pacifico, L., M. Celestre, et al. (2007). "MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease." *Acta Paediatr* 96(4): 542-547.
- Panagiotakos, D. B., C. Pitsavos, et al. (2004). "Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study." *Am Heart J* 147(1): 106-112.
- Patsch, J. R., G. Miesenbock, et al. (1992). "Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state." *Arterioscler Thromb* 12(11): 1336-1345.
- Persson, B. and U. Hanson (1998). "Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus." *Diabetes Care* 21 Suppl 2: B79-84.
- Péter S, B. L., Németh A, Antal M. (2008). "Association between birth weight and childhood obesity in a Budapest metropolitan survey." *149(9): 407-410.*
- Pradhan, A. D., J. E. Manson, et al. (2001). "C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus." *JAMA* 286(3): 327-334.
- Pykalisto, O. J., P. H. Smith, et al. (1975). "Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal- and diet-induced activity." *J Clin Invest* 56(5): 1108-1117.
- Qatanani, M. and M. A. Lazar (2007). "Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu." *Genes Dev* 21(12): 1443-1455.

- Rapaport, R. and T. Tuvemo (2005). "Growth and growth hormone in children born small for gestational age." *Acta Paediatr* 94(10): 1348-1355.
- Rasmussen, K. M. and C. L. Kjolhede (2004). "Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum." *Pediatrics* 113(5): e465-471.
- Reece, E. A. and C. J. Homko (1994). "Infant of the diabetic mother." *Semin Perinatol* 18(5): 459-469.
- Reimann, M., A. E. Schutte, et al. (2007). "Insulin resistance -- the role of ethnicity: evidence from Caucasian and African cohorts." *Horm Metab Res* 39(12): 853-857.
- Rizzo, N. S., J. R. Ruiz, et al. (2008). "Associations between physical activity, body fat, and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents: the European Youth Heart Study." *Am J Clin Nutr* 87(3): 586-592.
- Romero-Polvo, A., E. Denova-Gutierrez, et al. (2012). "Association between Dietary Patterns and Insulin Resistance in Mexican Children and Adolescents." *Ann Nutr Metab* 61(2): 142-150.
- Ros, H. S., P. Lichtenstein, et al. (2001). "Tall or short? Twenty years after preeclampsia exposure in utero: comparisons of final height, body mass index, waist-to-hip ratio, and age at menarche among women, exposed and unexposed to preeclampsia during fetal life." *Pediatr Res* 49(6): 763-769.
- Rosenn, B., M. Miodovnik, et al. (1996). "Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician." *Pediatr Ann* 25(4): 215-222.
- Rosenberg, T. J., S. Garbers, et al. (2003). "Prepregnancy weight and adverse perinatal outcomes in an ethnically diverse population." *Obstet Gynecol* 102(5 Pt 1): 1022-1027.
- Rotteveel, J., M. M. van Weissenbruch, et al. (2008). "Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults." *Pediatrics* 122(2): 313-321.
- Ruiz, J. R., N. S. Rizzo, et al. (2006). "Relations of total physical activity and intensity to fitness and fatness in children: the European Youth Heart Study." *Am J Clin Nutr* 84(2): 299-303.
- Ryan, A. S. (2007). "Breastfeeding and the risk of childhood obesity." *Coll Antropol* 31(1): 19-28.
- Saenger, P., P. Czernichow, et al. (2007). "Small for gestational age: short stature and beyond." *Endocr Rev* 28(2): 219-251.
- Sancakli, O., F. Darendeliler, et al. (2008). "Insulin, adiponectin, IGFBP-1 levels and body composition in small for gestational age born non-obese children during prepubertal ages." *Clin Endocrinol (Oxf)* 69(1): 88-92.
- Sanchis, R. and C. Guerri (1986). "Chronic ethanol intake in lactating rats: milk analysis." *Comp Biochem Physiol C* 85(1): 107-110.

Savino, F., M. F. Fissore, et al. (2009). "Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children?" *Clin Endocrinol (Oxf)*.

Schack-Nielsen, L. and K. F. Michaelsen (2007). "[The effects of breastfeeding II: effects on lifestyle illnesses, mother's health and negative effects]." *Ugeskr Laeger* 169(11): 989-993.

Schwartz, B., D. R. Jacobs, Jr., et al. (2008). "Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures." *Diabetes Care* 31(4): 783-788.

Schwartz, R., P. A. Gruppuso, et al. (1994). "Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother." *Diabetes Care* 17(7): 640-648.

Sebire, N. J., M. Jolly, et al. (2001). "Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London." *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(8): 1175-1182.

Serra-Majem, L., J. Aranceta Bartrina, et al. (2006). "Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people." *Br J Nutr* 96 Suppl 1: S67-72.

Sesti, G. (2006). "Pathophysiology of insulin resistance." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20(4): 665-679.

Shahid, A., S. Saeed, et al. (2012). "Family history of diabetes and parental consanguinity: important risk for impaired fasting glucose in south east Asians." *West Indian Med J* 61(3): 219-223.

Shaul, P. W. (2002). "Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location." *Annu Rev Physiol* 64: 749-774.

Short, K. R., J. L. Vittone, et al. (2003). "Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity." *Diabetes* 52(8): 1888-1896.

Shulman, G. I. (2000). "Cellular mechanisms of insulin resistance." *J Clin Invest* 106(2): 171-176.

Silfen, M. E., M. R. Denburg, et al. (2003). "Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents." *J Clin Endocrinol Metab* 88(10): 4682-4688.

Sinaiko, A. R., J. Steinberger, et al. (2006). "Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19." *Hypertension* 48(4): 730-736.

Sinaiko, A. R., J. Steinberger, et al. (2005). "Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence." *Circulation* 111(15): 1985-1991.

Sinaiko, A. R., J. Steinberger, et al. (2002). "Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood." *J Hypertens* 20(3): 509-517.

- Singhal, A., J. Wells, et al. (2003). "Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease?" *Am J Clin Nutr* 77(3): 726-730.
- Sinha, R., G. Fisch, et al. (2002). "Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity." *N Engl J Med* 346(11): 802-810.
- Smith, G. C. and J. P. Pell (2001). "Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study." *Bmj* 323(7311): 476.
- Sorensen, H. T., S. Sabroe, et al. (1997). "Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study." *Bmj* 315(7116): 1137.
- Soto, N., R. A. Bazaes, et al. (2003). "Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort." *J Clin Endocrinol Metab* 88(8): 3645-3650.
- Szymanska, M., D. A. Bomba-Opon, et al. (2008). "[Diagnostic of gestational diabetes mellitus and the prevalence of LGA (Large for Gestational Age)]." *Ginekol Pol* 79(3): 177-181.
- Spellman, C. W. (2010). "Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction." *J Am Osteopath Assoc* 110(3 Suppl 2): S2-7.
- Steffen, L. M., D. R. Jacobs, Jr., et al. (2003). "Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents." *Am J Epidemiol* 158(3): 243-250.
- Stella, C. L., J. M. O'Brien, et al. (2008). "The coexistence of gestational hypertension and diabetes: influence on pregnancy outcome." *Am J Perinatol* 25(6): 325-329.
- Tanaka, Y., T. Kikuchi, et al. (2005). "Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children." *Hypertens Res* 28(6): 529-536.
- Tanner JM, Growth at adolescence. 1955, Oxford: Blackwell Scientific. 212.
- Tavares-do-Carmo, M. G. and C. M. Nascimento-Curi (1990). "Effect of ethanol intake during lactation on the metabolism of dams and on pup development." *Braz J Med Biol Res* 23(11): 1161-1163.
- Taylor, R. W., A. M. Grant, et al. (2005). "Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8(6): 607-612.
- Tiikkainen, M., M. Tamminen, et al. (2002). "Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes." *Obes Res* 10(9): 859-867.
- Travers, S. H., B. W. Jeffers, et al. (1995). "Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children." *J Clin Endocrinol Metab* 80(1): 172-178.

- Tsiodras, S., et al.(2000) Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med.* 160(13): p. 2050-6.
- Valerio, G., M. R. Licenziati, et al. (2006). "Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16(4): 279-284.
- Valle, M., F. Gascon, et al. (2003). "Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children." *Int J Obes Relat Metab Disord* 27(1): 13-18.
- Van Howe, R. S. and M. R. Storms (2008). "Blood glucose determinations in large for gestational age infants." *Am J Perinatol* 25(5): 283-289.
- Veening, M. A., M. M. Van Weissenbruch, et al. (2002). "Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age." *J Clin Endocrinol Metab* 87(10): 4657-4661.
- Vela-Huerta, M. M., E. U. San Vicente-Santoscoy, et al. (2008). "Leptin, insulin, and glucose serum levels in large-for-gestational-age infants of diabetic and non-diabetic mothers." *J Pediatr Endocrinol Metab* 21(1): 17-22.
- Viswanathan, M., A. M. Siega-Riz, et al. (2008). "Outcomes of maternal weight gain." *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*(168): 1-223.
- Valerio, G., M. R. Licenziati, et al. (2006). "Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16(4): 279-284.
- Vaag, A., C. B. Jensen, et al. (2006). "Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age." *Horm Res* 65 Suppl 3: 137-143.
- Veening, M. A., M. M. Van Weissenbruch, et al. (2002). "Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age." *J Clin Endocrinol Metab* 87(10): 4657-4661
- Vilaro, S., O. Vinas, et al. (1987). "Effects of chronic ethanol consumption on lactational performance in rat: mammary gland and milk composition and pups' growth and metabolism." *Pharmacol Biochem Behav* 27(2): 333-339.
- Vincent, M. A., E. J. Barrett, et al. (2003). "Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285(1): E123-129.
- Vio, F., G. Salazar, et al. (1991). "Smoking during pregnancy and lactation and its effects on breast-milk volume." *Am J Clin Nutr* 54(6): 1011-1016.
- Vohr, B. R. and S. T. McGarvey (1997). "Growth patterns of large-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants of gestational diabetic mothers and control mothers at age 1 year." *Diabetes Care* 20(7): 1066-1072.

- Vohr, B. R., S. T. McGarvey, et al. (1999). "Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age." *Diabetes Care* 22(8): 1284-1291.
- Vos, M. B., J. E. Kimmons, et al. (2008). "Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Medscape J Med* 10(7): 160.
- Waller, D. K., G. M. Shaw, et al. (2007). "Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects." *Arch Pediatr Adolesc Med* 161(8): 745-750.
- Weigensberg, M. J., G. D. Ball, et al. (2005). "Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children." *Obes Res* 13(9): 1630-1637.
- Weiss, R. and S. Caprio (2006). "Altered glucose metabolism in obese youth." *Pediatr Endocrinol Rev* 3(3): 233-238.
- Weiss, R., S. E. Taksali, et al. (2005). "The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning." *J Clin Endocrinol Metab* 90(6): 3731-3737.
- Whitaker, R. (2004). "Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy." *Pediatrics* 114: e29-36.
- Xie, B., P. H. Palmer, et al. (2010). "Environmental tobacco use and indicators of metabolic syndrome in Chinese adults." *Nicotine Tob Res* 12(3): 198-206.
- Wi, J. M. and B. Boersma (2002). "Catch-up growth: definition, mechanisms, and models." *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 Suppl 5: 1229-1241.
- Willer, C. J., E. K. Speliotes, et al. (2009). "Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation." *Nat Genet* 41(1): 25-34.
- Winer, J. C., T. L. Zern, et al. (2006). "Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 91(11): 4415-4423.
- World Health Organization (2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." *World Health Organ Tech Rep Ser* 894: i-xii, 1-253.
- Yeckel, C. W., R. Weiss, et al. (2004). "Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents." *J Clin Endocrinol Metab* 89(3): 1096-1101.
- Zamorski, M. A. and L. A. Green (2001). "NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians." *Am Fam Physician* 64(2): 263-270, 216.
- Zeng, G. and M. J. Quon (1996). "Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells." *J Clin Invest* 98(4): 894-898