ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΠΡΟΕΦΗΒΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΙΑΤΡΙΔΗ Α.Μ.: 20509



ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΑΝΙΟΣ ΓΙΑΝΝΗΣ
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΜΑΝΙΟΣ ΓΙΑΝΝΗΣ
ΝΟΜΙΚΟΣ ΤΖΩΡΤΖΗΣ
ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ

ΑΘΗΝΑ 2008

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ιωάννη Μανιό για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, τις γνώσεις και την πολύτιμη εμπειρία του που μοιράστηκε μαζί μου.

Θα ήθελα να εκφράσω και τις βαθύτατες ευχαριστίες μου στον κ. Γιώργο Μοσχώνη για την καταλυτική του συμβολή στην εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας, τις συμβουλές του αλλά και την ηθική υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της απαιτητικής αυτής χρονιάς.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου που με την αγάπη και εμπιστοσύνη που μου δείχνουν όλα αυτά τα χρόνια, μου δίνουν τα εφόδια ώστε να πραγματοποιώ τα όνειρα και τις φιλοδοξίες μου. Τέλος δε θα μπορούσα να παραλείψω τις φίλες μου Χριστίνα, Παυλίνα, Χριστίνα και Σοφία που υπήρξαν δίπλα μου προσφέροντάς μου πρόθυμα τη βοήθειά τους τόσο σε εκπαιδευτικό όσο και προσωπικό επίπεδο.

Σαν ελάχιστο δείγμα ευγνωμοσύνης, θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή στον Ανδρέα για την υπομονή και αμέριστη στήριξή του σε όλη τη διάρκεια των έως τώρα ακαδημαϊκών μου σπουδών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

		ΣΕΛΙΔΕΣ
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
1.	**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**	7
1.1	ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ	
1.1.1	Φυσιολογικές δράσεις ινσουλίνης	8
1.1.2	Ορισμός	10
1.1.3	Παθογένεση	10
1.1.4	Εργαστηριακή Εκτίμηση	11
1.1.5	Επιδημιολογικά δεδομένα	12
1.1.6	Κλασσικοί Παράγοντες Κινδύνου	
	▪ Οικογενειακό Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου ΙΙ	13
	▪ Φυλή	13
	▪ Φύλο	13
	▪ Παχυσαρκία - Κατανομή Σωματικού Λίπους	14
	▪ Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας	16
1.1.7	Διατροφικοί Παράγοντες Κινδύνου	
	▪ Υδατάνθρακες – Φυτικές Ίνες – Γλυκαιμικός Δείκτης/Φορτίο	17
	▪ Διαιτητικό Λίπος	19
	▪ Ασβέστιο – Βιταμίνη D	20
	▪ Μαγνήσιο	21
	▪ Ιχνοστοιχεία	22
1.1.8	Περιγεννητικοί Παράγοντες Κινδύνου	
	▪ Βάρος Γέννησης Παιδιού	22
	▪ Βάρος Μητέρας προ Κύησης – Πρόσληψη Βάρους Μητέρας κατά την Κύηση	25
	▪ Ηλικία Μητέρας στην Κύηση	26
	▪ Σειρά Κύησης	27
	▪ Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης	27
	▪ Αρτηριακή Υπέρταση Κύησης	29
	▪ Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών Μητέρας	29
	▪ Ενεργητικό & Παθητικό Κάπνισμα κατά την Εγκυμοσύνη	30
	▪ Κατανάλωση Αλκοόλ κατά την Εγκυμοσύνη	31
	▪ Ταχύτητα Ανάπτυξης Βρέφους	31
	▪ Θηλασμός	33
	▪ Κάπνισμα κατά το Θηλασμό	35
	▪ Κατανάλωση Αλκοόλ κατά το Θηλασμό	36

1.1.9 Επιπτώσεις στην Υγεία
- Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη – Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου ΙΙ 37
- Δυσλιπιδαιμία 37
- Αρτηριακή Υπέρταση 37
- Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία – Αθηροσκλήρωση 38
- Μεταβολικό Σύνδρομο 38
- Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση Ήπατος 38
- Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών 39

2. **ΣΚΟΠΟΣ** 40

3. **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

3.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 41

3.2 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΣΧΟΛΕΙΩΝ – ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ 42

3.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

3.3.1 Ύψος – Βάρος 43

3.3.2 Περίμετρος Μέσης 43

3.4 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

3.4.1 Γλυκόζη & Ινσουλίνη Νηστείας 43

3.5 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ 44

3.6 ΟΡΙΣΜΟΙ – ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

3.6.1 Κατηγοριοποίηση Βάρους Μητέρας προ Κύησης 45

3.6.2 Ορισμός Επιθυμητής Πρόσληψης Βάρους κατά την Κύηση 46

3.6.3 Κατηγοριοποίηση Βάρους Γέννησης Παιδιού 46

3.6.4 Κατηγοριοποίηση Ταχύτητας Ανάπτυξης Βρέφους 46

3.6.5 Κατηγοριοποίηση Σίτισης Βρέφους 47

3.6.6 Ορισμός Ινσουλινοαντίστασης 47

3.6.7 Κατηγοριοποίηση Βάρους Παιδιού 48

3.6.8 Ορισμός Κεντρικής Παχυσαρκίας 48

3.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ 48

4. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** 49

5. **ΣΥΖΗΤΗΣΗ** 67

6. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** 79

7. **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ** 81

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα τελευταία χρόνια ολοένα και συχνότερο είναι το φαινόμενο της εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους, μεταβολικής διαταραχής που προδιαθέτει για παθολογικές καταστάσεις όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιοαγγειακά νοσήματα. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, έχουν βρεθεί διάφοροι περιγεννητικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και κάποιων συνοδών κλινικών καταστάσεων αυτής, κάτι που αναδύει την περιγεννητική περίοδο ως κρίσιμη για την εμφάνιση κλινικών φαινοτύπων στη μετέπειτα ζωή.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να εξετάσει την επίδραση των περιγεννητικών παραγόντων στην πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβική ηλικία. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν παράγοντες όπως η ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη, η σειρά της κύησης, το προ κύησης βάρος της μητέρας και η μεταβολή του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης κύησης, η ύπαρξη του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών στη μητέρα, το ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα καθώς και η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, το βάρος γέννησης του παιδιού, το είδος σίτισής του και η ταχύτητα ανάπτυξής του στην 1η βρεφική ηλικία.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Για την εκπόνηση της πτυχιακής μελέτης χρησιμοποιήθηκε αντιπροσωπευτικό δείγμα 736 παιδιών (10-12 ετών) από σχολεία του Ν. Αττικής στο πλαίσιο της επιδημιολογικής έρευνας PROGRESS. Οι μετρήσεις περιελάμβαναν τη λήψη ανθρωπομετρικών (βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης) και αιματολογικών (γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας) στοιχείων των παιδιών, ενώ οι γονείς/κηδεμόνες τους συμμετείχαν σε συνέντευξη για τη συλλογή περιγεννητικών, δημογραφικών, ανθρωπομετρικών και συμπεριφορικών πληροφοριών για τους ίδιους και τα παιδιά/κηδεμονευόμενούς τους. Επιπλέον, από τα βιβλιάρια υγείας των παιδιών καταγράφηκαν το βάρος, μήκος και περιφέρεια κεφαλής από τη γέννηση έως και το 1ο έτος της ζωής τους. Η ινσουλινοαντίσταση ορίστηκε με τη χρήση δύο διαφορετικών κατωφλιών του ομοιοστατικού μοντέλου εκτίμησής της (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR), του 3.16 και του 2.7.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης υπολογίστηκε σε 21.6% και 30.7% για κατώφλι του HOMA-IR το 3.16 και 2.7 αντίστοιχα, με στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο ανάμεσα στα δύο φύλα (18.6% και 25% στα αγόρια έναντι 25% και 36.9% στα κορίτσια, $p_{3.16}$=0.051 και $p_{2.7}$=0.001, αντίστοιχα), όσο και μεταξύ των φυσιολογικών (13.7% και 21%), υπέρβαρων (27.6% και 38.4%) και παχύσαρκων (46.2% και 60.3%) προεφήβων ($p < 0.001$) για τους προαναφερόμενους διαφορετικούς ορισμούς της ινσουλινοαντίστασης

αντίστοιχα. Αναφορικά με τη μεμονωμένη επίδραση του κάθε περιγεννητικού παράγοντα, πρόσληψη βάρους της μητέρας στην εγκυμοσύνη μεγαλύτερη της επιθυμητής, βρέθηκε να σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα απόκτησης μικρόσωμου (Small for Gestational Age, SGA) παιδιού σε σχέση με τις μητέρες που αύξησαν εντός του επιθυμητού εύρους -με βάση το προ κύησης BMI- το σωματικό τους βάρος (OR=0.581, p=0.076), ενώ η ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης κύησης βρέθηκε να αυξάνει κατά 2.5 φορές την αντίστοιχη πιθανότητα (OR=2.470, p=0.053). Επίσης, το ενεργητικό κάπνισμα στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης καθώς και το παθητικό σε 2 ή όλα τα τρίμηνα της κύησης, βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα γέννησης SGA παιδιού (OR=4.709, p=0.007 και OR=1.548, p=0.054 αντίστοιχα), με τα SGA παιδιά να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβεία συγκρινόμενα με εκείνα με φυσιολογικό βάρος γέννησης (Appropriate for Gestational Age, AGA) (OR=1.591, p=0.046). Αναφορικά με την πιθανότητα εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβική ηλικία, αυτή βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη τόσο για τα μεγαλόσωμα (Large for Gestational Age, LGA) παιδιά (OR=3.501, p=0.004), όσο και για εκείνα που εμφάνισαν ταχεία ανάπτυξη (catch-up growth) από 0 – 6 μηνών (OR=1.882, p=0.047). Τέλος, αύξηση του αποκλειστικού θηλασμού κατά 1 μήνα, βρέθηκε να μειώνει κατά 11% την πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής παχυσαρκίας στην προεφηβεία (OR=0.890, p=0.089). Όλές οι παραπάνω συσχετίσεις -με εξαίρεση την πρόσληψη βάρους της μητέρας στην εγκυμοσύνη και τη γέννηση SGA παιδιών- παρέμειναν στατιστικά σημαντικές και μετά τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της βιολογικής ηλικίας των παιδιών (Tanner stage) και του γονεϊκού μορφωτικού επιπέδου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι περιγεννητικοί παράγοντες φάνηκε να επιδρούν σημαντικά στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβική ηλικία, αλλά και του κυριότερου ίσως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξή της, της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας. Καθίσταται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη έναρξης των προγραμμάτων πρόληψης έναντι της εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης από την προγεννητική ακόμα περίοδο της ζωής ενός ατόμου, εστιάζοντας μεταξύ άλλων στην πρόληψη βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης κύησης, το ενεργητικό ή/και παθητικό κάπνισμα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το είδος σίτισης του παιδιού (θηλασμός έναντι υποκατάστατου γάλακτος) καθώς και την υπερσίτισή του κατά την άμεση μεταγεννητική περίοδο.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, με κύρια χαρακτηριστικά τη δυτικού τύπου δίαιτα και την καθιστική ζωή, σε συνδυασμό με την επίδραση της γενετικής προδιάθεσης καθώς και άλλων παραγόντων που ξεκινούν ήδη από την ενδομήτρια ζωή του ανθρώπου, έχουν οδηγήσει στην εμφάνιση νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων στην παιδική ηλικία, που μέχρι πρότινος μπορούσε κανείς να παρατηρήσει μόνο σε ενήλικα άτομα. Ένα τέτοιο παράδειγμα παθολογικής κατάστασης που εμφανίζεται ολοένα και συχνότερα σήμερα στα παιδιά και τους εφήβους είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Έρευνες σε παιδιά έχουν δείξει μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης και της παρουσίας Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου ΙΙ [1-3]. Είναι επίσης γνωστό πως η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται και με άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιοαγγειακά νοσήματα, όπως η υπέρταση, τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και η κεντρική παχυσαρκία, όλα συνδεόμενα με το επονομαζόμενο Μεταβολικό Σύνδρομο [2-6], γνωστό και ως Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη [7].

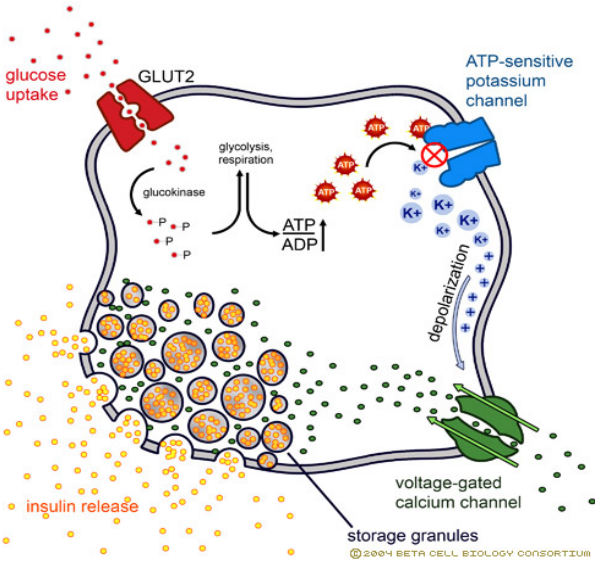
Συνεπώς, ο έγκαιρος εντοπισμός παιδιών με ινσουλινοαντίσταση ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής της, είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη σχετικών προληπτικών παρεμβάσεων στις ομάδες αυτές, με απώτερο σκοπό τη μείωση της εκδήλωσης τόσο του ΣΔ ΙΙ -ο επιπολασμός του οποίου έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια-, όσο και της στεφανιαίας νόσου, της κύριας αιτίας νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Κλειδί για τον εντοπισμό αυτό αποτελεί αδιαμφισβήτητα η διερεύνηση των παραγόντων εκείνων που οδηγούν στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά.

1.1 ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ

1.1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

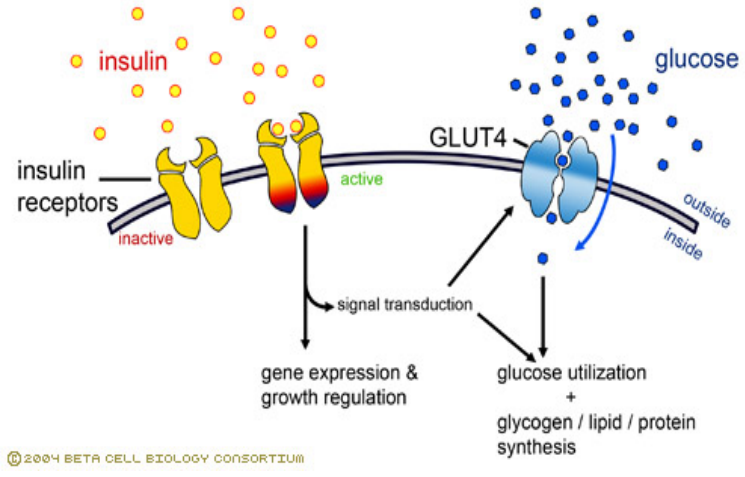
Η ινσουλίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη, αποτελούμενη από δύο πεπτιδικές αλυσίδες συνδεόμενες μέσω δισουλφιδικών δεσμών. Συντίθεται στα β-κύτταρα των νησιδίων Langerhans της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, ενώ ο καταβολισμός της λαμβάνει χώρα στο ήπαρ και τους νεφρούς, έχοντας χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία τα 3-5 λεπτά [8].

Οι κύριες δράσεις της ινσουλίνης χωρίζονται σε δύο ευρείες κατηγορίες (i) στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών και (ii) στη ροή ιόντων και την κυτταρική ανάπτυξη, διαφοροποίηση και απόπτωση [9]. Η ανάλυση που ακολουθεί επικεντρώνεται στις μεταβολικές επιδράσεις της ορμόνης.



Το κυριότερο ερέθισμα για την απελευθέρωση της ινσουλίνης είναι η γλυκόζη. Η γλυκόζη, αφού εισέλθει στα β-κύτταρα μέσω των μεταφορέων γλυκόζης GLUT-2, μεταβολίζεται με τη ρυθμιστική δράση της γλυκοκινάσης προς πυροσταφυλικό οξύ. Το παραγόμενο ATP αναστέλλει την έξοδο ιόντων καλίου από τα β-κύτταρα με αποτέλεσμα την εκπόλωση της μεμβράνης τους, την είσοδο ιόντων ασβεστίου και τελικά, την εξωκυττάρωση κοκκίων που περιέχουν ινσουλίνη. Άλλοι παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης είναι τα αμινοξέα της τροφής, το γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο (GIP) και η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου [8].

Η ινσουλίνη ασκεί τη δράση της μέσω σύνδεσής της σε ειδικούς υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων-στόχων. Η πρόσδεση αυτή μεταβάλλει τη στερεοδομή του υποδοχέα, ενεργοποιεί μια κινάση της τυροσίνης του και τελικά οδηγεί στην αυτοφωσφορυλίωσή του. Έτσι πυροδοτείται μία αλυσίδα φωσφορυλιώσεων που είτε άμεσα με την κινάση της τυροσίνης, είτε έμμεσα δια ενεργοποίησης άλλων ενδιάμεσων μεσολαβητών, προκαλεί μεταβολές στις υπεύθυνες για τη βιολογική δράση της ινσουλίνης πρωτεΐνες [10].



Οι κλασσικοί ιστοί-στόχοι της ινσουλίνης είναι το ήπαρ, οι μύες και ο λιπώδης ιστός. Στους ιστούς αυτούς η ινσουλίνη συμβάλλει στην αποθήκευση των ενεργειακών πρώτων υλών (αναβολισμός), ενώ αναστέλλει την αποδόμηση και την απελευθέρωση αυτών που έχουν ήδη αποθηκευτεί (καταβολισμός) [8]. Πιο αναλυτικά:

Στο ήπαρ, η ινσουλίνη αναστέλλει τόσο την γλυκογονόλυση όσο και τη νεογλυκογένεση, επάγοντας τη μετατροπή της γλυκόζης προς γλυκογόνο (γλυκογονογένεση) και προς πυροσταφυλικό οξύ (γλυκόλυση) αντίστοιχα. Από το πυροσταφυλικό οξύ μπορεί να προκύψει μηλόνυλο-CoA, το οποίο αναστέλλει την οξείδωση των λιπαρών οξέων (αναστολή ακυλοτρανφεράσης Ι της καρνιτίνης => αναστολή εισόδου λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο) και κατ' επέκταση την παραγωγή κετονικών σωμάτων (κετογένεση), ενώ παράλληλα αυξάνεται η ηπατική σύνθεση των VLDLs (λιπογένεση) [8, 10].

Σε αντίθεση με το ήπαρ, όπου η είσοδος της γλυκόζης επάγεται μέσω των μη ινσουλινοεξαρτώμενων ισομορφών των υποδοχέων γλυκόζης GLUT-2, στα μυϊκά κύτταρα και τα λιποκύτταρα οι αντίστοιχοι υποδοχείς -οι GLUT-4- εξαρτώνται ισχυρά από την ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, η ορμόνη διεγείρει τη μετάθεση (αλλόθεση) κυστιδίων που περιέχουν τους GLUT-4 από το trans-Golgi προς την κυτταροπλασματική μεμβράνη με την οποία και ενσωματώνονται, απελευθερώνοντας τους υποδοχείς γλυκόζης. Με την απομάκρυνση της ινσουλίνης από τον υποδοχέα της, οι GLUT-4 της κυτταροπλασματικής μεμβράνης μεταφέρονται και πάλι πίσω στον κυτταροπλασματικό χώρο, με ένα μηχανισμό ανάλογο της ενδοκυττάρωσης [11].

Στους μύες, η ινσουλίνη επάγει τη σύνθεση γλυκογόνου μέσω (i) αύξησης της μεταφοράς γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα (GLUT-4), (ii) ενεργοποίησης της γλυκοκινάσης και (iii) αναστολής της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου. Αντιστοίχως, επάγει και την πρωτεΐνοσύνθεση μέσω (i) αύξησης του αριθμού των ενεργών μεμβρανικών υποδοχέων των αμινοξέων, (ii) ενεργοποίησης των ριβοσωμικών ενζύμων-διαμεσολαβητών της σύνθεσης των πρωτεϊνών και (iii) αναστολής των ενζύμων πρωτεϊνικού καταβολισμού [10].

Στο λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη επάγει τη λιπογένεση μέσω (i) αύξησης της εισόδου γλυκόζης στα λιποκύτταρα (GLUT-4), η οποία μεταβολίζεται προς πυροσταφυλικό οξύ (γλυκόλυση) και τελικά ακέτυλο-CoA (κύκλος Krebs), το μόριο «εκκινητής» για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων, (ii) διέγερσης της εξωκυττάριας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης ελεύθερων λιπαρών οξέων, διγλυκεριδίων και μονογλυκεριδίων και κατ' επέκταση αύξηση της διαθεσιμότητάς τους για ενδοκυττάρια επανασύνθεση τριακυλογλυκερών και (iii) αναστολής της δράσης της ορμονοευαίσθητης ενδοκυττάριας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η οποία υδρολύει τις αποθηκευμένες τριακυλογλυκερόλες [11].

1.1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως ινσουλινοαντίσταση ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία για ένα δεδομένο ποσό ινσουλίνης προκαλείται ανεπαρκής (μικρότερη της φυσιολογικής) βιολογική απάντηση [12, 13]. Συγκεκριμένα, χαρακτηρίζεται από μείωση της ικανότητας της ινσουλίνης να διεγείρει τη χρήση γλυκόζης από το μυϊκό και λιπώδη ιστό, καθώς και να καταστείλει την παραγωγή και απόδοση της γλυκόζης από το ήπαρ [13, 14]. Η αντίσταση αυτή στη δράση της ινσουλίνης αφορά και τη συμμετοχή της στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών και λιπιδίων, την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και τη έκφραση των γονιδίων [14].

Ο όρος ινσουλινοαντίσταση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά αρκετά χρόνια μετά την εισαγωγή της ινσουλινοθεραπείας το 1922, προκειμένου να περιγράψει μεμονωμένα περιστατικά διαβητικών ασθενών που απαιτούσαν μεγαδόσεις ινσουλίνης για την επίτευξη ευγλυκαιμίας [15]. Δεδομένου ότι η ινσουλίνη που χορηγούνταν τότε προερχόταν από βοοειδή, η παρατηρούμενη ινσουλινοαντίσταση στην πλειοψηφία των ασθενών αυτών ήταν δευτερογενούς αιτιολογίας, διαμεσολαβούμενη από αντισώματα [16]. Σήμερα η ινσουλινοαντίσταση από μία σπάνια επιπλοκή της θεραπείας του Σακχαρώδους Διαβήτη, αναγνωρίζεται πλέον ως ένα συστατικό διαφόρων διαταραχών στις οποίες συγκαταλέγονται:

- Σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη όπως το σύνδρομο τύπου Β (αυτοαντισώματα κατά του υποδοχέα της ινσουλίνης) [17] και σπάνιες κληρονομούμενες διαταραχές όπως το σύνδρομο Donohue (μετάλλαξη του υποδοχέα της ινσουλίνης) [18] και διάφορες μορφές λιποδυστροφίας [19].
- Η πλειοψηφία των περιπτώσεων Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου ΙΙ,
- Καταστάσεις που προκαλούν δευτερογενώς ινσουλινοαντίσταση όπως παχυσαρκία, στρες, λοιμώξεις, ουραιμία, μεγαλακρία, υπερέκκριση γλυκοκορτικοειδών και εγκυμοσύνη.
- Διαταραχές που είναι ως ένα βαθμό αποτέλεσμα της ινσουλινοαντίστασης όπως Στεφανιαία Νόσος, Μεταβολικό Σύνδρομο, υπέρταση, Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών.

1.1.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Διάφορες μεταβολές στον καταρράκτη των σημάτων της ινσουλίνης έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης. Μεταξύ αυτών είναι η μειωμένη σύνθεση ή αντιστοίχως αυξημένη αποικοδόμηση μορίων που εμπλέκονται στη δράση της ινσουλίνης, η αναστολή της φωσφορυλίωσης της κινάσης της τυροσίνης ή των υποστρωμάτων του υποδοχέα της ινσουλίνης, η αλληλεπίδραση μορίων του συστήματος με ανασταλτικές πρωτεΐνες και η τροποποίηση της αναλογίας των διαφόρων πρωτεϊνών του καταρράκτη των σημάτων της ινσουλίνης [13, 14, 20].

1.1.4 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

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 [21]. Ωστόσο, δεδομένου ότι είναι πολύ επεμβατικές, υψηλού κόστους και χρονοβόρες, δεν είναι εύκολη η εφαρμογή τους σε μεγάλες επιδημιολογικές έρευνες. Απλούστερες μέθοδοι βασιζόμενες στην μέτρηση της ινσουλίνης (fasting Insulin, I_f) ή/και γλυκόζης (fasting Glucose, G_f) νηστείας έχουν προταθεί σαν εναλλακτικές. Στις υποκατάστατες αυτές μεθόδους συγκαταλέγονται [3]:

- το Ομοιοστατικό Μοντέλο Εκτίμησης της Ινσουλινοαντίστασης (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR= $[I_f \times G_f]/22.5$)
- το Πηλίκο Γλυκόζης Νηστείας προς Ινσουλίνη Νηστείας (Fasting Glucose to Fasting Insulin Ratio, FGIR= I_f/G_f)
- ο Ποσοτικός Δείκτης Ελέγχου της Ινσουλινοευαισθησίας (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, QUICKI= $1/[\log I_f + \log G_f]$)
- η τιμή Ινσουλίνης Νηστείας (I_f)

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 [21], αλλά και σε παιδιά και εφήβους, δίνοντας πολύ καλούς συντελεστές συσχέτισης συγκρινόμενοι με τα αποτελέσματα των αντίστοιχων μεθόδων αναφοράς [22-24]. Μάλιστα, πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν πως για παιδιά και εφήβους η τιμή της I_f μπορεί να εκτιμήσει την ινσουλινοαντίσταση τόσο ικανοποιητικά όσο και οι δείκτες HOMA-IR, FGIR και QUICKI [25, 26]. Ωστόσο η αξιοπιστία όλων των προαναφερόμενων δεικτών περιορίζεται σε περιπτώσεις φυσιολογικών επιπέδων G_F, καθώς για παιδιά με δυσανοχή στη γλυκόζη (IGT) ή Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου ΙΙ (ΣΔ ΙΙ) απαιτείται περεταίρω έρευνα.

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 [23, 27]. 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 ινσουλινοευαισθησία [23]. 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 καρδιοαγγειακών νοσημάτων, τα οποία ανήκουν

στις ομάδες υψηλού κινδύνου όχι μόνο για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης αλλά και διαταραγμένης λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος και IGT [1].

Πρόσφατα ένας ακόμα δείκτης στο αίμα έχει προταθεί για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης, 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 [28].

1.1.5 Επιδημιολογικα Δεδομενα

Τα μόνα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση της ινσουλινοαντίστασης σε Έλληνες προεφήβους προέρχονται από τη μελέτη Children στην Κρήτη [29]. Οι ερευνητές εξέτασαν από τον Οκτώβριο 2005 έως το Μάρτιο 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 ινσουλινοαντίστασης στην ηλικιακή αυτή ομάδα [30], χρησιμοποιήθηκαν διάφορες κατωφλικές τιμές που προτείνονται από τη βιβλιογραφία, παρουσιάζοντας τα εξής αποτελέσματα:

Πίνακας 1.1.5.1 Επίπτωση ινσουλινοαντίστασης (Children Study)

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

† 97.5ο εκατοστημόριο των παιδιών του δείγματος με φυσιολογικό ΣΒ,‡ Keskin et al [B31], * Hrebicek et al [B33], ** Vuguin et al [B34]

Η παρατηρούμενη -ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο κατώφλι- αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά έναντι αυτών με φυσιολογικό σωματικό βάρος, έχει δειχθεί και σε αντίστοιχες επιδημιολογικές έρευνες σε εφήβους στις ΗΠΑ [31] και παιδιά και εφήβους στην Ιταλία [32]. Στην πρώτη μελέτη η επίπτωση της ινσουλινοαντίστασης ήταν 3.1%, 15% και 52.1% σε φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρους και παχύσαρκους εφήβους αντίστοιχα (με κατώφλι το HOMA-IR > 4.39 που αντιστοιχεί στο 97.5ο εκατοστημόριο των νορμογλυκαιμικών φυσιολογικού σωματικού βάρους εφήβων του δείγματος), ενώ στη δεύτερη 3% & 40.8% στα φυσιολογικού σωματικού βάρους και παχύσαρκα άτομα του δείγματος αντίστοιχα (με κατώφλι το HOMA-IR > 2.5).

1.1.6 Κλασσικοι Παραγοντες Κινδυνου

Η ινσουλινοαντίσταση έχει τόσο γενετικά όσο και περιβαλλοντικά αίτια [3]. Αναφορικά με τη γενετική της αιτιολογία, αυτή είναι πολυγονιδιακή περιλαμβάνοντας μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια, όπως τα υπεύθυνα για τον υποδοχέα ινσουλίνης, τον μεταφορέα γλυκόζης ή τα διάφορα πρωτεϊνικά μόρια του καταρράκτη των σημάτων της ινσουλίνης [2, 13, 33].

Οικογενειακό Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου ΙΙ

Το οικογενειακό ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου ΙΙ (ΣΔ ΙΙ) θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά και τους εφήβους [2]. Μελέτες σε διδύμους παιδιά διαβητικών γονέων, έχουν δείξει αυτή την ισχυρή συμμετοχή της γενετικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της νόσου.

Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μειωμένη έκφραση του PGC-1, μίας σημαντικής πρωτεΐνης της βιογένεσης των μιτοχονδρίων, με συνέπεια τα παιδιά αυτά να διαθέτουν μικρά σε μέγεθος και λίγα σε αριθμό μιτοχόνδρια και κατ'επέκταση μειωμένη οξειδωτική φωσφοριλίωση, μειωμένη οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) και τελικά μειωμένη παραγωγή ATP. Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω ήταν τα παιδιά αυτά, παρά το φυσιολογικό BMI τους, να εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση, αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων (TG) στους σκελετικούς μύες και μειωμένη κατανάλωση ενέργειας, κάτι που μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και ΣΔ ΙΙ [34-36].

Φυλή

Η γενετική βάση της ινσουλινοαντίστασης υποστηρίζεται και από μελέτες 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 συγχητικούς παράγοντες όπως η σύσταση σώματος, η κατανομή του λίπους, η καρδιοαναπνευστική ευρωστία και το επίπεδο φυσικής τους δραστηριότητας [37-41].

Φύλο

Πρόσφατα δεδομένα από την Ελλάδα (Children Study) [29], αλλά και αντίστοιχες έρευνες σε ΗΠΑ [41] και Ιταλία [32], δείχνουν πως αν και η επίπτωση της ινσουλινοαντίστασης δεν παρουσιάζει διαφορές ανάλογα με το φύλο στους προεφήβους, τα κορίτσια εμφανίζουν υψηλότερες μέσες τιμές HOMA-IR και I_f από τα συνομήλικά τους αγόρια, ακόμα και μετά τη διόρθωση για πιθανούς συγχητικούς παράγοντες όπως το BMI.

Αυτή η επίδραση του φύλου μπορεί να είναι ανεξάρτητη ή να οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι 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 [42]. Το ποσό λίπους στο σώμα -όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια- σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης.

Πέρα ωστόσο από τη γενετική της βάση, υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί παράγοντες που συνηγορούν στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης και μάλιστα στην εμφάνισή της από την παιδική/προεφηβική ηλικία.

Παχυσαρκία – Κατανομή Σωματικού Λίπους

Η παχυσαρκία αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους, με την ινσουλινοαντίσταση/υπερινσουλιναιμία να θεωρούνται οι μεσολαβητές της παχυσαρκίας στις διάφορες μεταβολικές διαταραχές και τα καρδιοαγγειακά νοσήματα [43]. Πληθώρα ερευνών να έχει δείξει πως τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ινσουλινοαντίστασης από εκείνα με φυσιολογικό σωματικό βάρος, ανεξάρτητα μάλιστα και από διάφορους γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και το στάδιο εφηβείας [3, 44-46]. Σύμφωνα με μία πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση, περίπου το 55% της διαφοράς της ινσουλινοευαισθησίας στα παιδιά μπορεί να ερμηνευτεί με βάση το ποσό του ολικού σωματικού λίπους [44, 47].

Ο λιπώδης ιστός λοιπόν φαίνεται να παίζει ένα ρόλο-κλειδί στην παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί βασιζόμενοι τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε ζωικά μοντέλα, με τις επικρατούσες ερμηνείες να εμπλέκουν παραγόμενους από το λιπώδη ιστό μεταβολίτες, ορμόνες και κυτοκίνες, καθώς και την κατανομή του λίπους στο σώμα.
Συγκεκριμένα τα λιποκύτταρα παράγουν μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (free fatty acids, FFA), τα οποία μέσω ενεργοποίησης φλεγμονωδών μονοπατιών -που περιλαμβάνουν παραγωγή κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, INOS, κινασών σερίνης, TNF-a- διαταράσσουν τον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης, πρωτίστως μέσω μείωσης της φωσφορυλίωσης της P13-κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης [47-49]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης η οποία σε συνδυασμό και με την αρνητική επίδραση των παραγόμενων FFA στα υπεύθυνα για την έκκριση της ινσουλίνης νησίδια των β-κυττάρων του παγκρέατος (λιποτοξικότητα) [50], οδηγεί σε μείωση της μεσολαβούμενης από την ινσουλίνη πρόσληψη και οξείδωση της γλυκόζης. Μάλιστα έχει υπολογιστεί πως τα παχύσαρκα παιδιά παρουσιάζουν υπερινσουλιναιμία και περιφερική ινσουλινοαντίσταση με 40% μικρότερο ινσουλινοεξαρτώμενο μεταβολισμό γλυκόζης από τα μη παχύσαρκα, ανεξάρτητα από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες [51].

Ο λιπώδης ιστός -σε αντίθεση με την παλαιότερη αντίληψη ότι είναι ένας αδρανής ιστός αποθήκευσης ενέργειας- σήμερα αναγνωρίζεται ως ένας σημαντικός ενδοκρινής και παρακρινής αδένας που εκκρίνει ένα μεγάλο αριθμό ορμονών και κυτοκινών. Ανάμεσα σε

αυτές συγκαταλέγονται μόρια που αποτελούν δείκτες τόσο της έκτασης του λιπώδους ιστού, όσο και της ινσουλινοαντίστασης [3, 46]. Πιο αναλυτικά:

- Η λεπτίνη, η ορμόνη του λιπώδους ιστού που αναγνωρίστηκε πρώτη, σχετίζεται θετικά τόσο με το BMI όσο και με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (I_f). 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. [52-56].
- Η ρεζιστίνη σχετίζεται θετικά με την ινσουλινοαντίσταση στα ποντίκια, ενώ δεν υπάρχει ακόμα κάποια ισχυρή απόδειξη για τους ανθρώπους [57-60].
- Η βισφατίνη, κυρίως προερχόμενη από το σπλαχνικό λίπος, έχει ινσουλινομιμητική δράση και συνδέεται με τον υποδοχέα της ινσουλίνης στους διάφορους ιστούς [61]. Αν και δεδομένα από παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι περιορισμένα, φαίνεται πως τα επίπεδα της βισφατίνης είναι σημαντικά υψηλότερα σε παχύσαρκα παιδιά έναντι αυτών με φυσιολογικό BMI [62].
- Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF, IL-6, IL-1), τα επίπεδα των οποίων είναι αναλογικά του λίπους σώματος παιδιών και εφήβων [63-65], επιδρούν αρνητικά στον καταρράκτη των σημάτων που διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα της ινσουλίνης, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης [3, 46].
- Η αδιπονεκτίνη και η IL-10 σχετίζονται θετικά με την ινσουλινοευαισθησία, με τα επίπεδα της πρώτης να είναι αντιστρόφως ανάλογα του λίπους σώματος, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας και σταδίου εφηβείας [58, 66-68]. Έχει επίσης δειχθεί, πως σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους, χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται με μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση, ακόμα και μετά τη διόρθωση για το BMI [69, 70], κάτι που μπορεί να αποτελέσει μία πιθανή εξήγηση της διαφοροποίησης στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης μεταξύ παχύσαρκων ατόμων [71].

Πέρα όμως από το ποσό του λίπους στο σώμα, φαίνεται πως και η κατανομή, δηλαδή η συσσώρευση δυσανάλογα λίπους στην κοιλιακή χώρα ή/και τους μύες, εμπλέκεται με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και μάλιστα ίσως και με τρόπο ισχυρότερο από το υποδόριο λίπος [3].

Πιο συγκεκριμένα, όλο και περισσότερες έρευνες υποστηρίζουν πως το σπλαχνικό λίπος σχετίζεται ισχυρά και ανεξαρτήτως του BMI με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους [2, 6, 29, 71-76]. Η παρατήρηση αυτή αποδίδεται στο γεγονός ότι το σπλαχνικό λίπος εμφανίζει συγκριτικά μεγαλύτερη ευαισθησία σε λιπολυτικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα την παραγωγή και απελευθέρωση στην πυλαία κυκλοφορία περισσότερων FFA, με τις προαναφερόμενες αρνητικές επιδράσεις τους στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης [13].

Αναφορικά με το λίπος στους μύες, η συσσώρευση ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων (intramyocellular triglyceride, imcTG) σχετίζεται με μείωση της ευαισθησίας του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη [77, 78] και εμφάνιση μυϊκής ινσουλινοαντίστασης [79]. Πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα, που υποστηρίζουν ότι τα αυξημένα επίπεδα imcTG αποτελούν μεσολαβητή της ανάπτυξης της μυϊκής ινσουλινοαντίστασης, φαίνεται να υπερισχύουν έναντι της παλαιότερης άποψης πως η συσσώρευση imcTG είναι απλά ένας δείκτης της αντίστασης του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη [79].
Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό υποκείμενα μεταβολικά προβλήματα όπως η παχυσαρκία, διαταράσσουν το φυσιολογικό μεταβολισμό των λιπιδίων στους μύες, επιταχύνοντας τόσο τη σύνθεση imcTG η οποία οδηγεί σε συσσώρευσή τους στα μυϊκά κύτταρα, όσο και την κινητοποίηση των αποθηκευμένων αυτών imcTG. Η υπερδυναμική αυτή δεξαμενή TG στους μύες έχει εν συνεχεία διπλή επίδραση στο μυοσκελετικό μεταβολισμό της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, αυξάνει την απελευθέρωση και κατ' επέκταση τη διαθεσιμότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFA) στο κυτταρόπλασμα των μυϊκών ινών, γεγονός που μετατοπίζει τον ενεργειακό μεταβολισμό προς την οξείδωση των FFA έναντι της οξείδωσης της γλυκόζης. Παράλληλα, από την υδρόλυση των imcTG απελευθερώνεται και πληθώρα προϊόντων όπως διακυλογλυκερόλες και μακράς αλύσου λιπαρά οξέα (πρόδρομες ουσίες των κεραμιδίων), που αλληλεπιδρούν με διάφορα στοιχεία του καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης, προκαλώντας έτσι άμεσα αντίσταση του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη [77, 79, 80].

Τέλος, πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν πως και η συσσώρευση λίπους περιφερικά των αγγείων του αίματος μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης. Ο προτεινόμενος μηχανισμός αναφέρεται στην παραγωγή κυτοκινών από το συσσωρευμένο αυτό λίπος, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF-a), οι οποίες συμμετέχουν στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης μέσω αναστολής της μεσολαβούμενης από την ινσουλίνη διεύρυνσης του τριχοειδικού αγγειακού δικτύου [81].

Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας

Η φυσική δραστηριότητα σχετίζεται αντιστρόφως με την 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 [29, 39, 82-89]. Η ασυμφωνία αυτή μεταξύ των ερευνητών οφείλεται εν μέρει και στις διαφορετικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση τόσο του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας όσο και της ινσουλινοαντίστασης.
Αναφορικά με τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης, το τοπίο είναι επίσης θολό και τα διαθέσιμα στοιχεία αφορούν μόνο

μελέτες ενηλίκων. Έχει προταθεί πως η φυσική δραστηριότητα προωθεί διάφορες φυσιολογικές προσαρμογές στους σκελετικούς μύες, ανάμεσα στις οποίες είναι και οι εξής:

- Αύξηση της αιματικής παροχής των παρακείμενων τριχοειδών αγγείων [90].
- Αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα ανεξάρτητα της δράσης της ινσουλίνης, η οποία -καθώς φθίνει η οξεία δράση της άσκησης- αντικαθίσταται από αυξημένη ευαισθησία του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη, με την απαιτούμενη για δεδομένη απάντηση συγκέντρωση ινσουλίνης να μειώνεται έως και 50% [91].
- Αύξηση της έκφρασης των γονιδίων των υποδοχέων της γλυκόζης GLUT-4, καθώς και της μετατόπισή τους προς την επιφάνεια των μυϊκών κυττάρων [92, 93].
- Αύξηση της οξειδωτικής ικανότητας των μυών ως αποτέλεσμα αύξησης (i) της έκφρασης των γονιδίων βιογένεσης των μιτοχονδρίων (PGC-1alpha, NRF-1, TFAM), (ii) των επιπέδων mRNA διαφόρων άλλων γονιδίων σχετιζόμενων με τα μιτοχόνδρια (COX4, ND4) και (iii) της δραστικότητας ενζύμων της αλυσίδας μεταφοράς e^- στα μιτοχόνδρια (κιτρική συνθάση, οξειδάση του κυτοχρώματος C) [92, 94].
- Αύξηση της γλυκογονογένεσης ως αποτέλεσμα τόσο της αυξημένης έκφρασης των γονιδίων της συνθάσης του γλυκογόνου, όσο και της δραστικότητας του ενζύμου [93].

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 [95].

1.1.7 Διατροφικοι Παραγοντεσ Κινδυνου

Υδατάνθρακες – Φυτικές Ίνες – Γλυκαιμικός Δείκτης/Φορτίο

Σε αντίθεση με τη συνολική ποσότητα [29, 96], η ποιότητα/προέλευση των καταναλισκόμενων υδατανθράκων φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης.

Πιο συγκεκριμένα, μελέτες σε παιδιά και εφήβους έχουν δείξει μία θετική ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή πρόσληψη απλών υδατανθράκων από πηγές όπως τα πλούσια σε ζάχαρη (σακχαρόζη) ροφήματα και τις τιμές ινσουλίνης νηστείας (I_f) και HOMA-IR [29, 97, 98], επίδραση που παρατηρείται και σε περιπτώσεις υπερκατανάλωσης των πλούσιων σε φρουκτόζη χυμών φρούτων.

Ζωικά μοντέλα προτείνουν πως όταν η φρουκτόζη καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες -λόγω της φύσης του μεταβολισμού της- συσσωρεύεται στο ήπαρ και μέσω της συμμετοχή της στη γλυκόλυση προκαλεί αυξημένη παραγωγή κιτρικών άρα και μειωμένη λιπόλυση, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) με τις προαναφερόμενες βλαπτικές τους επιδράσεις στην ινσουλίνη. Επιπροσθέτως, η φρουκτόζη

αδυνατεί να καταστέλλει την έκκριση της ορεξιογόνου γκρελίνης, συμβάλλοντας έτσι και εμμέσως στον αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης [99].

Έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει και γύρω από την επίδραση του γλυκαιμικού δείκτη/φορτίου των τροφίμων και των μεταβολικών διαταραχών, με τους Cañete et al στη σχετική τους ανασκόπηση να υποστηρίζουν πως η κατανάλωση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη επιδεινώνει την αντίσταση των ιστών των παχύσαρκων παιδιών στην ινσουλίνη [100]. Ανεξαρτήτως όμως του σωματικού βάρους, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι αντικρουόμενα και περιορίζονται σε μελέτες ενήλικες [96, 101], με μία πολύ πρόσφατη ανασκόπηση μάλιστα να απορρίπτει την ύπαρξη μίας τέτοιας συσχέτισης τόσο με το γλυκαιμικό δείκτη όσο και το γλυκαιμικό φορτίο των τροφίμων της δίαιτας [102].
Διάφοροι μηχανισμοί έχουν περιγραφεί για να ερμηνεία της επίδρασης διαιτών υψηλού γλυκαιμικού δείκτη στη μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης. Συγκεκριμένα, μεταγευματικά προκαλείται έντονη υπεργλυκαιμία (γλυκοτοξική επίδραση στα β-κύτταρα του παγκρέατος [103]), υπερινσουλιναιμία (στροφή διαθέσιμων ενεργειακών υποστρωμάτων προς το λιπώδη ιστό [99] και μείωση λειτουργίας β-κυττάρων του παγκρέατος λόγω παρακείμενης συσσώρευσης αμυλοειδών [104]) και αυξημένη κυκλοφορία FFA, όλοι παράγοντες που επιβαρύνουν σε σημαντικό βαθμό την έκκριση/δράση της ινσουλίνης [105]. Πέρα όμως από τις άμεσες αυτές επιδράσεις, μελέτες σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους έχουν δείξει πως η υιοθέτηση μία δίαιτας με τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη οδηγεί σε μείωση του σωματικού βάρους -σημαντικού μεσολαβητή της ινσουλινοαντίστασης- και μάλιστα με τρόπο αποτελεσματικότερο από τις κλασσικές χαμηλές σε λίπος δίαιτες [106, 107].

Αναφορικά με τις φυτικές ίνες, η χαμηλή παρουσία τους στο καθημερινό διαιτολόγιο μη διαβητικών ατόμων συνεπάγεται μείωση της ινσουλινοευαισθησίας και αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης [102, 108], ευρήματα που έρχονται σε συμφωνία και με τα συμπεράσματα της ανασκόπησης των Cañete et al για τα παχύσαρκα παιδιά [100].
Πέρα από την ευεργετική τους δράση μέσω μείωσης του γλυκαιμικού δείκτη των τροφίμων πλούσιων σε αυτές, οι φυτικές ίνες προστατεύουν και εμμέσως από την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης καθώς συμμετέχουν στην αποτελεσματικότερη ρύθμιση του σωματικού βάρους, αφενός μεν μειώνοντας την ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων που τις περιέχουν [109], αφετέρου δε προωθώντας το αίσθημα του κορεσμού, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση τόσο της ποσότητας της καταναλισκόμενης τροφής/γεύμα όσο και της συχνότητας των γευμάτων [110], ενώ έχει παρατηρηθεί πως η κατανάλωσή τους συνδυάζεται συνήθως και με την υιοθέτηση ενός γενικότερου υγιεινού τρόπου ζωής [108]. Επίσης είναι γνωστό πως η παρουσία φυτικών ινών στο γαστρεντερικό σωλήνα επάγει τη μεταφορά των μη απορροφήσιμων τριγλυκεριδίων προς το κόλον, τα οποία εν συνεχεία, αφού διασπαστούν από τα παρακείμενα βακτήρια σε βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα, συμβάλλουν στη βελτίωση

της ινσουλινοευαισθησίας [111]. Αξίζει τέλος να σημειωθεί πως οι φυτικές ίνες πιθανότατα να οφείλουν μέρος των ιδιοτήτων τους στη συνεργιστική τους δράσης με συστατικά με τα οποία συνυπάρχουν στα διάφορα τρόφιμα, όπως τα φυτοχημικά, η βιταμίνη Ε και το μαγνήσιο [108].

Διαιτητικό Λίπος

Αν και η υψηλή πρόσληψη διαιτητικού λίπους έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης τόσο σε πειραματόζωα [112, 113], όσο και σε ενήλικες -με τους περισσότερους ερευνητές μάλιστα να προτείνουν πως η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη της επίδρασης του λίπους της δίαιτας στο σωματικό λίπος [114-116]- τα διαθέσιμα δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένα και συγκεχυμένα.
Υπάρχουν μελέτες παιδιών και προεφήβων που είτε δεν καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις [29], είτε στα ευρήματά τους εμπλέκονται και διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες [117], με μία μοναδική μελέτη σε παιδιά και εφήβους στις Η.Π.Α. να καταφέρνει να συσχετίσει την υψηλή πρόσληψη λίπους (>AMDR) με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία ανεξάρτητα από παράγοντες όπως το σωματικό λίπος, το φύλο και το στάδιο εφηβείας, παρατήρηση που περιορίστηκε παρ' όλα αυτά μόνο στους Αφρο-Αμερικανούς του συγκεκριμένου δείγματος [118]. Εξετάζοντας το θέμα από τη σκοπιά του λόγου «λίπος/υδατάνθρακες» της δίαιτας, τα διαθέσιμα δεδομένα -τόσο από επιδημιολογικές έρευνες όσο και από μελέτες παρέμβασης- προτείνουν μία αρνητική ανεξάρτητη συσχέτιση του παραπάνω λόγου με την ινσουλινοευαισθησία παιδιών και εφήβων, αλλά όχι των προεφήβων [119-121].

Η ασυμφωνία/αδυναμία των προαναφερόμενων ευρημάτων πιθανότατα να οφείλεται σε διαφορές στη σύσταση του καταναλισκόμενου λίπους, με τα σχετικά στοιχεία για παιδιά ή εφήβους να εξακολουθούν ωστόσο να είναι ανεπαρκή. Η ερευνητική ομάδα των Kaitosaari et al έδειξε μία στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του προσλαμβανόμενου κορεσμένου λίπους (SFA) μετά από 2ετή διαιτητική παρέμβαση και τις τιμές του HOMA-IR 9χρονων παιδιών [121], ενώ οι Cañete et al στην ανασκόπησή τους για τα παχύσαρκα παιδιά εμπλέκουν τόσο τα SFA όσο και τα trans λιπαρά οξέα στην παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης [100]. Αντίστοιχες μελέτες ενηλίκων επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα [122-124], παρέχοντας και περεταίρω πληροφορίες αναφορικά με την ευεργετική για μεταβολικό προφίλ παρουσία των μονοακόρεστων (MUFA) [125] ή/και πολυακόρεστων (PUFA) [122, 123] λιπαρών οξέων στη δίαιτα.
Αναφορικά με τους μηχανισμούς που υπαγορεύουν τις παραπάνω διαφορετικές επιδράσεις των διαιτητικών λιπών, έχει δειχθεί ότι αν και η κατανάλωση SFA ή PUFA αυξάνει ομοιοτρόπως τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA), τα SFA -σε αντίθεση με τα PUFA- κατευθύνουν τα FFA προς σχηματισμό βλαπτικών για την έκκριση/δράση της ινσουλίνης ουσιών όπως οι διακυλογλυκερόλες και τα κεραμίδια [126, 127]. Από την άλλη

πλευρά, τα PUFA συμβάλλουν στην αύξηση της ρευστότητας των κυτταρικών μεμβρανών και της μετακίνησης του ινσουλινοαεξαρτώμενου μεταφορέα γλυκόζης GLUT-4 από το εσωτερικό των κυττάρων προς την επιφάνειά τους, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης [128]. Αλλά και μεταξύ SFA και trans λιπαρών οξέων, υψηλή κατανάλωση των δεύτερων φαίνεται να προκαλεί μεγαλύτερη μείωση στην ινσουλινοευαισθησία πειραματόζωων, παρατήρηση που μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές στη μεσολαβούμενη από το καθένα έκφραση γονιδίων (αδιπονεκτίνης, λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, GLUT-4, PPARγ) [129].

Ασβέστιο – Βιταμίνη D

Επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες καθώς και σχετικές ανασκοπήσεις προτείνουν μία ευεργετική επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων στο σωματικό βάρος παιδιών και ενηλίκων, με ανεπαρκή κατανάλωσή τέτοιων προϊόντων να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης θετικού ενεργειακού ισοζυγίου και αύξησης του ποσοστού της λιπώδους μάζας σώματος [130-134]. Μάλιστα η ερευνητική ομάδα των Lynn et al διαπίστωσε πως πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων στη 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 [135]. Αξίζει επίσης να αναφερθεί η έρευνα των Carruth et al στην οποία η συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλότερη μέση πρόσληψη ασβεστίου και τον μεγαλύτερο αριθμό μερίδων γαλακτοκομικών/ημέρα με το χαμηλότερο σωματικό βάρος ίσχυε ανεξαρτήτως τόσο του BMI των παιδιών του δείγματος, όσο και των g προσλαμβανόμενου λίπους από τη δίαιτά τους [136].

Αναφορικά με την επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων στην ινσουλινοαντίσταση, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα και αφορούν μόνο ενήλικες. Κάποιες έρευνες υποστηρίζουν την ύπαρξη μίας αντίστροφης σχέσης μεταξύ της πρόσληψης γαλακτοκομικών και της αντίστασης στην ινσουλίνη, αποδίδοντάς την εν μέρει στην επίδραση κάποιων από τα περιεχόμενα συστατικά αυτών των τροφίμων, όπως το ασβέστιο και το μαγνήσιο [137]. Όσο αφορά το πρώτο, οι Ma et al κατάφεραν να δείξουν πως το ασβέστιο των γαλακτοκομικών προϊόντων επηρεάζει την ινσουλινοευαισθησία ανεξάρτητα από παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής, οι διατροφικές συνήθειες και τα δημογραφικά στοιχεία, όχι όμως ανεξάρτητα και από τον BMI, δείκτης που φαίνεται να μεσολαβεί στην παρατηρούμενη αυτή ευεργετική δράση [138]. Επιπροσθέτως, σε μία σχετική κλινική μελέτη, 2μηνη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου (1500 mg/ημέρα) βελτίωσε την ινσουλινοευαισθησία των 20 μη διαβητικών υπερτασικών ασθενών της ομάδας παρέμβασης [139].

Αντίθετα, τα δεδομένα για τη βιταμίνη D είναι πολύ πιο ξεκάθαρα, με σχετικές έρευνες σε παιδιά και εφήβους να προτείνουν μία θετική συσχέτιση των επιπέδων της 25-υδροξυβιταμίνης D_3 του ορού και της ινσουλινοευαισθησίας, ανεξάρτητα μάλιστα και από το ποσό του σωματικού λίπους [140, 141]. Η παρατηρούμενη αυτή συσχέτιση φαίνεται να οφείλεται στην επίδραση της βιταμίνης στην ομοιόσταση του ενδοκυττάριου ασβεστίου [141], ενός παράγοντα-κλειδιού στις σχετιζόμενες με την παχυσαρκία και ινσουλινοαντίσταση μεταβολικές διαταραχές [132]. Συγκεκριμένα, τα παρατεταμένα υψηλά επίπεδα ελεύθερου ενδοκυττάριου ασβεστίου -ως αποτέλεσμα της αυξημένης εισροής του μέσω των ιοντικών διαύλων του- διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της διαταραγμένης έκκρισης/δράσης της ινσουλίνης [142, 143].

Αναφορικά με το μηχανισμό μέσω του οποίου η κατανάλωση γενικότερα γαλακτοκομικών προϊόντων οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα σωματικού λίπους, άρα και εμμέσως σε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης, ρόλο-κλειδί φαίνεται να κατέχει το περιεχόμενο ασβέστιο [130, 135, 138]. Ζωικά μοντέλα έχουν δείξει πως ο οργανισμός ως απάντηση στην ανεπαρκή πρόσληψη ασβεστίου, αυξάνει την παραγωγή της ενεργούς μορφής της βιταμίνης D, η οποία με τη σειρά της κινητοποιεί τη συσσώρευση ασβεστίου στα λιποκύτταρα, διεγείροντας με τον τρόπο αυτό την έκφραση λιπογεννητικών γονιδίων άρα και τη διαδικασία της λιπογένεσης. Αντιθέτως, δίαιτες πλούσιες σε ασβέστιο προωθούν τη διαδικασία της θερμογένεσης [144].
Ωστόσο υπάρχει και ένας αριθμός άλλων βιοενεργών συστατικών στα γαλακτοκομικά προϊόντα που εμπλέκονται στη ρύθμιση του σωματικού βάρους ή/και το μεταβολισμό της γλυκόζης. Σε αυτά συγκαταλέγονται το μαγνήσιο (βλ. παρακάτω), τα διακλαδισμένης αλύσου αμινοξέα και το απαραίτητο αμινοξύ λευκίνη [135], με τα δεδομένα για το τελευταίο να υποστηρίζουν πως αντικατάσταση μέρους των υδατανθράκων μιας δίαιτας με ισοθερμιδική ποσότητα πρωτεΐνης στην οποία εμπεριέχεται και λευκίνη, προωθείται απώλεια λίπους με ταυτόχρονη διατήρηση της άλιπης μάζας σώματος [145].
Τέλος αξίζει να σημειωθεί πως η ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης ικανοποιητικής ποσότητας γαλακτοκομικών προϊόντων στο σωματικό βάρος και την έκκριση/δράση της ινσουλίνης, μπορεί να οφείλεται ως ένα βαθμό και στο γεγονός ότι τα άτομα αυτά υιοθετούν συχνά ένα γενικότερο υγιεινό τρόπο ζωής [146]. Αναφορικά πάντως με την επίδρασή τους στην όρεξη -αν και συγκαταλέγονται στα τρόφιμα σχετικά χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη- μία πολύ πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε πως μία τέτοια υπόθεση είναι αναληθής, καθώς η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα των ορμονών χολοκυστοκινίνη και γκρελίνη ή των πεπτιδίων GLP-1 και PPY [147].

Μαγνήσιο

Τα τελευταία χρόνια ερευνητικό ενδιαφέρον έχει αναπτυχτεί και γύρω από την επίδραση του μαγνησίου -συστατικού των γαλακτοκομικών προϊόντων και όχι μόνο- στην ομοιόσταση της

γλυκόζης και τη δράση της ινσουλίνης και κατ' επέκταση στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ. Αν και υπάρχει πλήθος σχετικών μελετών σε ενήλικες, τα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά είναι πολύ περιορισμένα. Οι Huerta et al παρατήρησαν πως τα επίπεδα του μαγνησίου στο αίμα παιδιών και εφήβων σχετίζονταν αντίστροφα με τις τιμές ινσουλίνης νηστείας και HOMA-IR και θετικά με αυτές του QUICKI [148], ευρήματα που επιβεβαιώθηκαν και από την προοπτική μελέτη των Moore et al [135]. Ωστόσο, κανείς ερευνητής έως τώρα δεν κατάφερε να δείξει πως η παραπάνω συσχέτιση ισχύει ανεξάρτητα από το σωματικό λίπος των παιδιών και των εφήβων, με διάφορες μελέτες μάλιστα να έχουν καταγράψει στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου σε παχύσαρκα παιδιά [135, 148].

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η έλλειψη μαγνησίου οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Είναι πάντως γεγονός πως το μαγνήσιο αποτελεί συμπαράγοντα πλήθους ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, ενώ έλλειψή του έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάριου ασβεστίου με τις προαναφερόμενες βλαπτικές επιδράσεις στην έκκριση/δράση της ινσουλίνης. Επιπλέον, χαμηλή συγκέντρωση μαγνησίου στα ερυθροκύτταρα φαίνεται να αυξάνει τη μεμβρανική ρευστότητα, διαταράσσοντας έτσι και την αλληλεπίδραση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της. Τέλος μελέτες in vitro και σε πειραματόζωα έχουν δείξει πως ανεπάρκεια μαγνησίου επηρεάζει τη δραστηριότητα της τυροσινικής κινάσης του καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης καθώς και την ινσουλινοεξαρτώμενη κυτταρική πρόσληψη γλυκόζης [148].

Ιχνοστοιχεία

Συμπληρωματική χορήγηση χρωμίου ή βαναδίου σε διαβητικά ποντίκια βελτίωσε την ινσουλινοευαισθησία και το γλυκαιμικό τους έλεγχο, πιθανόν μέσω επίδρασής τους στον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης [149, 150]. Ωστόσο δεν έχει ακόμα αποδειχτεί αν και με ποιο τρόπο ελλείψεις των παραπάνω αλλά και άλλων ιχνοστοιχείων μπορούν να εμπλέκονται με την παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης στον άνθρωπο [99].

1.1.8 Περιγεννητικοι Παραγοντεσ Κινδυνου

Βάρος Γέννησης Παιδιού

Το βάρος γέννησης ενός παιδιού είναι ένας περιγεννητικός παράγοντας που τα τελευταία χρόνια βρίσκεται στο κέντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος, καθώς έχει συνδεθεί με τη νοσηρότητα στην νεογνική, παιδική και ενήλικο ζωή. Αποτελεί ουσιαστικά τον συνδετικό κρίκο ανάμεσα στους προγεννητικούς και μεταγεννητικούς παράγοντες, καθώς είναι αποτέλεσμα της επίδρασης των πρώτων και το υπόστρωμα πάνω στο οποίο δρουν οι δεύτεροι.

Τα παιδιά, ανάλογα με το βάρος γέννησής τους, κατηγοριοποιούνται σε μικρόσωμα (Small for Gestational Age, SGA), μεγαλόσωμα (Large for Gestational Age, LGA) και φυσιολογικά (Appropriate for Gestational Age, AGA) για την ηλικία γέννησής τους.

Ο όρος μικρόσωμο για την ηλικία γέννησης (Small for Gestational Age, SGA) χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα νεογνό του οποίου το βάρος ή/και μήκος κατά τη γέννηση είναι ≤ 2 SD από το μέσο για την ηλικία γέννησης και το φύλο του [151], 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 [152-154]. Επιδημιολογικά δεδομένα υπολογίζουν πως τα SGA παιδιά ανέρχονται σε 2.3-10% επί του συνόλου των γεννήσεων [155-158], αν και πιθανόν το ποσοστό αυτό να υποεκτιμά το πραγματικό σε παγκοσμία κλίμακα [158].
Τα SGA παιδιά παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας τόσο στην περιγεννητική περίοδο, όσο και αργότερα στη ζωή τους. Συγκεκριμένα, κλινικές εκδηλώσεις όπως αναπνευστικά προβλήματα, υπογλυκαιμία, υπόταση, νεκρωτική εντεροκολίτιδα ακόμα και νεογνικός θάνατος εμφανίζονται νωρίς μετά τη γέννησή τους [159, 160], με συνέπεια τα παιδιά αυτά να έχουν αυξημένη τάση προς νευρολογικές διαταραχές, καθυστερημένη νοητική ανάπτυξη και πτωχές σχολικές επιδόσεις [161-164]. Αργότερα -ως έφηβοι και ενήλικες- παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιοαγγειακών νοσημάτων, σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ (ΣΔ ΙΙ), διαταραγμένης αναπαραγωγικής λειτουργίας, πνευμονοπάθειας και νεφρικής ανεπάρκειας [165-169], νοσολογικές καταστάσεις που στην πλειοψηφία τους έχουν ως αιτιολογική βάση την ινσουλινοαντίσταση και το υπερβάλλον σωματικό βάρος.
Μία από τις πρώτες αναφορές της βιβλιογραφίας που συσχέτισαν το χαμηλό βάρος γέννησης με την παρουσία αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα έγινε το 1993 και αφορούσε ενήλικες. Από τότε η κατηγοριοποίηση ενός παιδιού σε SGA έχει συνδεθεί ισχυρά και ανεξάρτητα με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης από την παιδική-προεφηβική ακόμα ηλικία [46, 74, 151, 170-175]. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία της αντίστασης αυτής των ιστών στην ινσουλίνη σε άτομα που είχαν γεννηθεί SGA, οι αρτιότερα διατυπωμένες από τις οποίες είναι οι εξής:

- The *"thrifty genotype" hypothesis* (Neel, 1962). 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 [176].
- The *"thrifty phenotype" hypothesis* (Hales & Barker, 1992). 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. 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 ΙΙ [177].

- The "*small baby syndrome"* (Barker et al, 1993). Σύμφωνα με το μηχανισμό αυτό, ο υποσιτισμός κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων της εμβρυικής ανάπτυξης μπορεί να προγραμματίσει την εμφάνιση ΣΔ ΙΙ και άλλων συστατικών του μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικο ζωή, δηλαδή θεωρείται πως υπάρχει στενή αιτιολογική σχέση ανάμεσα στο εμβρυικό περιβάλλον και τη νοσηρότητα των ενηλίκων [178].
- The *"fetal salvage" model* (Hofman et al, 1997). Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, το υποσιτισμένο έμβρυο προωθεί μία συνεχή παροχή θρεπτικών συστατικών προς τα απαραίτητα για την επιβίωσή του ζωτικά όργανα, αναπτύσσοντας περιφερική ινσουλινοαντίσταση. Κατά συνέπεια ιστοί -όπως ο λιπώδης και μυϊκός- απορροφούν λιγότερη γλυκόζη, η περίσσεια της οποίας χρησιμοποιείται από όργανα όπως ο εγκέφαλος, ενώ παράλληλα διατηρείται μία φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης [179].

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 [180]. 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 σε 9% επί του συνόλου των γεννήσεων (μονές κυήσεις), ποσοστό που διαφοροποιείται ανάλογα με τα επιμέρους φυλετικά χαρακτηριστικά.

Τα LGA, όπως και τα SGA 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) [91, 181, 182], όσο και αργότερα στη ζωή τους, με αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν στην παιδική-εφηβική ηλικία ινσουλινοαντίσταση [183-186], παχυσαρκία [187] και μεταβολικό σύνδρομο [185].

Κοινός παρανομαστής των μακροπρόθεσμων αυτών επιπλοκών φαίνεται να είναι η σύσταση σώματος των LGA παιδιών κατά τη γέννηση, με αυξημένη λιπώδη έναντι της άλιπης μάζας σώματος, η οποία διατηρείται και στη μεταγεννητική περίοδο [188]. Έχει επίσης παρατηρηθεί πως τα LGA παιδιά έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και χαμηλότερα

αδιπονεκτίνης 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 [184, 189].

Το βάρος γέννησης ενός παιδιού -και κατ' επέκταση η κατηγοριοποίησή του σε AGA, SGA, ή LGA- σχετίζεται λοιπόν άμεσα με την ενδομήτριο ανάπτυξή του, η οποία με τη σειρά της εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα -διαμέσου του πλακούντα- στο έμβρυο. Ένα ευρύ φάσμα προγεννητικών παραγόντων έχει κατά καιρούς δειχθεί ότι επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου στη μήτρα, παράγοντες που συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί [64].

Πίνακας 1.1.8.1 Παράγοντες που σχετίζονται με την ενδομήτρια ανάπτυξη

Ιατρικά Προβλήματα	**Κοινωνικοοικονομικό Περιβάλλον Εγκύου**	**Εμβρυικές Διαταραχές**	**Περιβαλλοντικά Προβλήματα**	**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 χρόνιες ασθένειες	Χρήση ναρκωτικών ουσιών			
Σοβαρές χρόνιες μολύνσεις	Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο			
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος				
Κακοήθεια				
Διαταραχές μήτρας				
Ινομυώματα μήτρας				

Βάρος Μητέρας προ Κύησης – Πρόσληψη Βάρους Μητέρας κατά την Κύηση

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά της μητέρας όπως ο Δείκτης Μάζας Σώματός της πριν την έναρξη της κύησης και η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επηρεάζουν τόσο την έκβαση της κύησης (σακχαρώδης διαβήτης και υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, καισαρική τομή), όσο και βραχυπρόθεσμα (βάρος γέννησης παιδιού,

εμβρυικός/νεογνικός θάνατος) και μακροπρόθεσμα χαρακτηριστικά (παιδική παχυσαρκία και ινσουλινοαντίσταση) του παιδιού [180, 190].

Αναφορικά με το βάρος γέννησης, η παρουσία υπέρβαρου ή παχυσαρκίας στην υποψήφια μητέρα έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα απόκτησης παιδιού μεγαλόσωμου για την ηλικία γέννησής του (LGA) [191-197], με μία πρόσφατη μάλιστα αναδρομική μελέτη σε 8500 παιδιά στις Η.Π.Α. να εκτιμά την πιθανότητα αυτή για τις παχύσαρκες μητέρες σε 2πλάσια [198], προτείνοντας έτσι και μία άμεση επίδραση του βάρους της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη στη μελλοντική ανάπτυξη παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης στο παιδί.
Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί, πως το προ κύησης βάρος της μητέρας φαίνεται να αυξάνει και έμμεσα τον κίνδυνο εμφάνισης των μακροπρόθεσμων αυτών χαρακτηριστικών 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 καθυστερούν την έναρξη του θηλασμού ή να επισπεύσουν το χρόνο απογαλακτισμού [199-201].

Η πλειοψηφία των ερευνών που εξετάζουν την επίδραση των προγεννητικών παραγόντων στην έκβαση της κύησης και το βάρος γέννησης του παιδιού, χρησιμοποιούν την 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. Συγκεκριμένα, 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 συγχυτικούς 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) [180].

Ηλικία Μητέρας στην Κύηση

Η ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει την πορεία/έκβαση της κύησης, επιδρώντας μεταξύ άλλων και στο βάρος γέννησης του παιδιού. Συγκεκριμένα 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 < 10^{ου} εκατοστημορίου για την ηλικία γέννησής του. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος είναι ανεξάρτητος της οικογενειακής κατάστασης, του μορφωτικού επιπέδου και

του βαθμού περιγεννητικής φροντίδας της μέλλουσας μητέρας, εμπλέκοντας έτσι πιθανούς βιολογικούς αιτιολογικούς μηχανισμούς [63, 64, 202-205].
Παρόμοια ευρήματα υπάρχουν και σε περιπτώσεις που η ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη είναι >35 ή 40 έτη, με την πιθανότητα γέννησης παιδιού με χαμηλό βάρος ή SGA να είναι ανεξάρτητη από άλλες επιπλοκές που συνοδεύουν τέτοιες κυήσεις όπως η προεκλαμψία, η αρτηριακή υπέρταση, η αποκόλληση πλακούντα κ.α. και να αντανακλούν κυρίως τη βιολογική γήρανση των ιστών της μητέρας [64, 206, 207].

Σειρά Κύησης

Η πρώτη εγκυμοσύνη κάθε γυναίκας φαίνεται να σχετίζεται με περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου και κατ' επέκταση αύξηση της πιθανότητας απόκτησης παιδιού με χαμηλό βάρος για την ηλικία γέννησής του (SGA). Η περιορισμένη αυτή ανάπτυξη του εμβρύου φαίνεται ωστόσο να επηρεάζει μόνο το βάρος γέννησης του πρώτου παιδιού, αφού δεν παρατηρείται διαφοροποίηση στο ύψος και την περιφέρεια κεφαλής συγκρινόμενο με τα μικρότερα (από την ίδια μητέρα) αδέρφια του [151, 208].

Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία από τις πιο συχνές επιπλοκές της εγκυμοσύνης, με τον επιπολασμό του να κυμαίνεται από 2-17%, αντανακλώντας τις έντονες διακυμάνσεις που υπάρχουν στη συχνότητα του ΣΔ ΙΙ [209]. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη κύησης είναι η εθνικότητα -με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στην Νότια Ασία και τους Ισπανόφωνους της Αμερικής-, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας (>40 ετών), καθώς και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό της επίπεδο [209, 210].

Ο ΣΔ κύησης συνδέεται με πολλά συμβάντα τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο. Όσον αφορά τη μητέρα, υπέρταση αναπτύσσεται σε ποσοστό 5-10% των κυήσεων που συνοδεύονται από ΣΔ, ενώ προεκλαμψία εκδηλώνεται συχνότερα σε διαβητικές έγκυες σε σχέση με τις μη διαβητικές, αποτελώντας πιθανότατα την κλινική εκδήλωση της μητρικής ινσουλινοαντίστασης [211][59].
Από την άλλη μεριά, τα νεογνά διαβητικών μητέρων εκτίθενται σε πολλαπλούς κινδύνους πολυπαραγοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της εμβρυικής και νεογνικής περιόδου, αλλά και αργότερα στη ζωή τους. Συγκεκριμένα, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών όπως υπογλυκαιμία, υποασβεστιαιμία/υπομαγνησιαιμία, ίκτερο, αναπνευστική δυσχέρεια, μυοκαρδιοπάθεια και συγγενείς δυσπλασίες, ενώ έχουν καταγραφεί και περιστατικά αυτόματων αποβολών και ενδομήτριου θανάτου [212-215]. Η πιο κοινή ωστόσο επιπλοκή -ισχυρά σχετιζόμενη με τις μακροπρόθεσμες συνέπειες του ΣΔ κύησης- αφορά το βάρος γέννησης του παιδιού, με το 20-35% των νεογνών αυτών να είναι μεγαλόσωμα για την ηλικία γέννησής τους (Large for Gestational Age, LGA) [214, 216-220].

Παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα μία μητέρα με ΣΔ κύησης να αποκτήσει LGA παιδί, αποτελούν το υπερβάλλον σωματικό της βάρος, το ατομικό ιστορικό γέννησης LGA παιδιού, καθώς και ανάγκες εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης >80 μονάδες/ημέρα [214].

Αναφορικά με την μεγάλη αύξηση του βάρους του εμβρύου, αυτή φαίνεται να συμβαίνει κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού της κύησης. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την υπόθεση του Petersen, η υπεργλυκαιμία της διαβητικής μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης -αποτέλεσμα της αντίστασης των ιστών της στην ινσουλίνη- εκθέτει και το έμβρυο σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, τα οποία εκείνο αδυνατεί να διαχειριστεί εξαιτίας της ανωριμότητας της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατός του, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση και 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, μιας και τα ποσά ινσουλίνης της μητέρας που μπορούν να περάσουν διαμέσου του πλακούντα στο έμβρυο δεν επαρκούν.
Ωστόσο, μη ελεγχόμενη υπεργλυκαιμία της μητέρας -όπως συμβαίνει στον αρρύθμιστο ΣΔ κύησης- προκαλεί στο έμβρυο υπερτροφία των νησιδίων του παγκρέατος και υπερινσουλιναιμία [212]. Ο συνδυασμός της υπερινσουλιναιμίας -μίας ισχυρής αναβολικής ορμόνης- και της υπεργλυκαιμίας -ενός ισχυρού αναβολικού καυσίμου- οδηγεί σε ένα καταρράκτη γεγονότων, που έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη γλυκογονογένεση, λιπογένεση και πρωτεϊνοσύνθεση και τελικά την ανάπτυξη μακροσωμίας και οργανομεγαλίας (ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, καρδιομεγαλία) [212, 221].
Αναφορικά με την προκαλούμενη υπερινσουλιναιμία, μελέτες σε ζωικά μοντέλα προτείνουν πως τα παρατεταμένα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης -επιδρώντας στον υποθάλαμο του εγκεφάλου τους βρέφους, κύριο σημείο ρύθμισης της όρεξης- μπορεί να προωθήσουν και την υπέρμετρη έκκριση του ορεξιογόνου πεπτιδίου (NP)Y, με τις όποιες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη ρύθμιση του σωματικού βάρους ή/και μεταβολικού ελέγχου του παιδιού [222, 223].

Η ινσουλινοαντίσταση λοιπόν της διαβητικής μητέρας, με όλες τις συνέπειες που έχει στο έμβρυο, προσφέρει σαφέστατα ένα πλεονέκτημα σε περίπτωση έλλειψης τροφής ή δυσανάλογης -της ενεργειακής πρόσληψης- κατανάλωσης ενέργειας από τη μητέρα. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το δυτικό τρόπο ζωής (διατροφή και άσκηση), οι προκαλούμενες -από το ΣΔ κύησης- αλλαγές στο μεταβολισμό και τη σύσταση σώματος του εμβρύου αυξάνουν τον κίνδυνο να αναπτύξει ως παιδί ινσουλινοαντίσταση, ΣΔ ΙΙ και παχυσαρκία [209, 216].

Η έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ κύησης (24η-28η εβδομάδα της κύησης) και η συστηματική παρακολούθηση/διατήρηση καλού μεταβολικού ελέγχου, μπορούν να περιορίσουν την έκθεση του εμβρύου στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης της μητέρας του και κατ' επέκταση να περιοριστούν ως ένα βαθμό τις προκαλούμενες περιγεννητικές επιπλοκές [224]. Ωστόσο,

νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι ακόμη και εάν επιτευχθεί ευγλυκαιμία κατά την εγκυμοσύνη, περίπου το 20-30% των νεογνών από διαβητική μητέρα θα γεννηθεί LGA, αναδεικνύοντας ότι η υπεργλυκαιμία πιθανότατα να μην αποτελεί το μοναδικό αίτιο της μακροσωμίας στα παιδιά αυτά [215, 225].

Αρτηριακή Υπέρταση Κύησης

Η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι μία κοινή διαταραχή της εγκυμοσύνης που εμφανίζεται σε ποσοστό 6-8% του συνόλου των κυήσεων στις Η.Π.Α. Το National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy το 2000 πρότεινε τη διάκριση της αρτηριακής υπέρτασης της κύησης σε 4 υποκατηγορίες [226]:

- Χρόνια υπέρταση που προϋπάρχει της εγκυμοσύνης
- Προεκλαμψία – Εκλαμψία, μία σοβαρή συστηματική διαταραχή που συνδυάζει την αυξημένη αρτηριακή πίεση με την αποβολή πρωτεϊνών στα ούρα
- Προεκλαμψία σε υπόστρωμα χρόνιας υπέρτασης
- Υπέρταση της κύησης, η οποία στερείται πρωτεϊνουρίας

Αν και αρκετές γυναίκες που εμφάνισαν υψηλή αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους απέκτησαν τελικά υγιή παιδιά, η αρτηριακή υπέρταση της κύησης σχετίζεται με αυξημένη μητρική και νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα. Οι προκαλούμενες επιπλοκές ποικίλουν από μέτριες έως και πολύ σοβαρές, ανάλογα με την υποκατηγορία της νόσου αλλά και τη χρονική στιγμή εκδήλωσης, διάγνωσης και αντιμετώπισης της [226-228].

Γενικά, η υπέρταση της κύησης θεωρείται η δεύτερη -μετά την εμβολή- αιτία θανάτου, με ποσοστά που αγγίζουν το 15% των περιπτώσεων θανάτου εγκυμονουσών γυναικών, ενώ μπορεί να προσβάλλει και τα ζωτικά όργανα της μητέρας όπως το ήπαρ [226].
Αναφορικά με τα παιδιά, η παραμονή του εμβρύου σε ενδομήτριο περιβάλλον υψηλής αρτηριακής πίεσης της μητέρας, επιδρά στη διάρκεια της κύησης και το βάρος γέννησής τους [226]. Συγκεκριμένα, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού καθώς και απόκτησης παιδιού μικρόσωμου (SGA) ή μεγαλόσωμου (LGA) για την ηλικία γέννησής του [216, 229, 230].

Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών Μητέρας

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) είναι η πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Όλο και περισσότερα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η διαταραχή αυτή επηρεάζει τόσο την έκβαση μιας εγκυμοσύνης, όσο και μακροπρόθεσμα την υγεία βρέφους και μητέρας, χωρίς ωστόσο να έχει ακόμα διευκρινιστεί αν το σύνδρομο αυτό καθεαυτό ή καταστάσεις που το συνοδεύουν -όπως η παχυσαρκία και οι θεραπείες γονιμότητας- είναι υπεύθυνα για τις προκαλούμενες επιπλοκές.

Σύμφωνα με μία πρόσφατη ανασκόπηση [231] και μία σχετική μετα-ανάλυση [232], γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας -συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη κύησης, της αρτηριακής υπέρτασης που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη και της προεκλαμψίας-, ενώ τα βρέφη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών όπως η πρόωρη γέννηση, όλα αναφερόμενα σε μονές κυήσεις.

Ενεργητικό & Παθητικό Κάπνισμα κατά την Εγκυμοσύνη

Το κάπνισμα -ενεργητικό ή παθητικό- κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει αρνητικά την έκβαση της κύησης, ενώ αποδεδειγμένες είναι πλέον και οι βλάβες που προκαλεί στο έμβρυο. Οι βλάβες αυτές εμφανίζουν τις κλινικές τους εκδηλώσεις τόσο στην άμεση περιγεννητική περίοδο όσο και αργότερα, κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Συγκεκριμένα, οι καπνιστικές συνήθειες της εγκύου ή/και η έκθεση της σε περιβαλλοντικό καπνό τσιγάρων έχουν συνδεθεί με αυτόματες αποβολές, ανεπάρκεια του πλακούντα της μήτρας, αποκόλληση πλακούντα, περιορισμένη εμβρυική ανάπτυξη, πρόωρο τοκετό, γέννηση νεκρού παιδιού, χαμηλό βάρος γέννησης ή και γέννηση παιδιού μικρόσωμου για την αντίστοιχη ηλικία (Small for Gestational Age, SGA), σύνδρομο βρεφικού αιφνίδιου θανάτου (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS), πρόωρο κλείσιμο μίας ή περισσοτέρων συρραφών του κεφαλιού του νηπίου, μορφολογικά προβλήματα γνάθου, ραιβοκοιλοποδία, αναπνευστικά προβλήματα, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και κάποιους παιδικούς τύπους καρκίνου [233].

Μία πολύ πρόσφατη ανασκόπηση ερευνών παρατήρησης συσχετίζει το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου στο παιδί, συσχέτιση που ωστόσο δεν είναι ανεξάρτητη των προαναφερόμενων συνεπειών του καπνίσματος [234]. Ο αυξημένος δηλαδή αυτός κίνδυνος φαίνεται να διαμεσολαβείται από το προκαλούμενο χαμηλό βάρος γέννησης καθώς και την απουσία της σχετικής προστατευτικής δράσης του αποκλειστικού θηλασμού [234], δεδομένου ότι λειτουργικοί και ψυχολογικοί παράγοντες αποτρέπουν την καπνίστρια μητέρα από το να θηλάσει το παιδί της [235, 236] ή επισπεύδουν το χρόνο απογαλακτισμού [237-239].

Η αιτιολογική βάση όλων των παραπάνω προκαλούμενων βλαβών βρίσκεται στο γεγονός ότι ο καπνός του τσιγάρου περιέχει σημαντικές ποσότητες τοξινών, οι οποίες ασκούν άμεση επίδραση τόσο στον πλακούντα της μητέρας όσο και στην ανάπτυξη του εμβρύου. Οι επιμέρους μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι οι εξής [240]:

- Πλακούντας: Το κάπνισμα έχει συνδεθεί από νωρίς στην εγκυμοσύνη με λέπτυνση της τροφοβλάστης, αύξηση της περιεκτικότητας των χοριακών λαχνών σε κολλαγόνο και μείωση της παροχής αίματος στα παρακείμενα τριχοειδή αγγεία. Συγκεκριμένα, η νικοτίνη καταστέλλει την ενεργητική πρόσληψη αμινοξέων από το χόριο του

πλακούντα και την διείσδυσή τους διαμέσου της τροφοβλάστης, ενώ το περιεχόμενο κάδμιο μειώνει την έκφραση και δραστικότητα της 11-β-υδροξυστεροϊδικής αφυδρογενάσης τύπου ΙΙ, ενζύμου που έχει αιτιολογική σχέση με τον περιορισμό της ενδομήτριας εμβρυικής ανάπτυξης. Επιπλέον διαταράσσεται η ρύθμιση της έκφρασης μορίων της τροφοβάστης, τα οποία είναι υπεύθυνα για την κυτταρική απόκριση στην ροή οξυγόνου.

- Έμβρυο: Το κάπνισμα έχει συνδεθεί με μείωση του βάρους, της λιπώδους μάζας σώματος και των περισσότερων ανθρωπομετρικών δεικτών του εμβρύου, καθώς και με αλλαγές στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών και τη δραστικότητα των ενζύμων. Αυτές οι αλλαγές είναι αποτέλεσμα της άμεσης τοξικής επίδρασης του καπνού στον εμβρυικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση ή/και μίας έμμεσης επίδρασης μέσω καταστροφής ή/και λειτουργικών διαταραχών του πλακούντα. Συγκεκριμένα, το κάπνισμα επηρεάζει ισχυρά βιολογικές παραμέτρους του εμβρυικού εγκεφάλου και παγκρέατος, ενώ παράλληλα επιφέρει χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι οποίες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών στην παιδική ηλικία.

Κατανάλωση Αλκοόλ κατά την Εγκυμοσύνη

Η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συνδεθεί ισχυρά με την εμφάνιση του εμβρυικού αλκοολικού συνδρόμου, διαταραχής που προκαλεί ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες στο έμβρυο [87,88]. Τελευταία δεδομένα προτείνουν επίδραση του αλκοόλ και στην ενδομήτρια εμβρυική ανάπτυξη, η οποία ουσιαστικά αυξάνει την πιθανότητα γέννησης παιδιού με χαμηλότερο του αναμενόμενου βάρος γέννησης [64, 241]. Δεν υπάρχουν όμως ερευνητικά στοιχεία που να συσχετίζουν την προγεννητική έκθεση του παιδιού στην καταναλισκόμενη από τη μητέρα του αιθανόλη με βάρος γέννησης ≤ 10ο εκατοστημορίου γα το αντίστοιχο φύλο και ηλικία, δηλαδή με γέννηση SGA παιδιού.

Ταχύτητα Ανάπτυξης Βρέφους

Η ανάπτυξη ενός υγιούς παιδιού ξεκινά στη μήτρα της μητέρας του και συνεχίζεται μετά τη γέννησή του με ρυθμό που αλλάζει σε κάθε περίοδο της ζωής του, επηρεαζόμενος εκτός από την ηλικία και το φύλο του και από γενετικούς, διατροφικούς, περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες, καθώς και από το βαθμό της ενδομήτριας ανάπτυξης που έχει προηγηθεί. Έτσι, η ταχύτητα ανάπτυξης ενός παιδιού μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε φυσιολογική, καθυστερημένη ή γρήγορη.

Αναφορικά με την τελευταία, σε περίπτωση που έχει προηγηθεί μία περίοδος περιορισμένης ανάπτυξης, αυτή ορίζεται από τη βιβλιογραφία και ως catch-up growth, που ουσιαστικά 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 [151].

Τα περισσότερα παιδιά που γεννιούνται SGA βιώνουν ένα τέτοιο είδος ανάπτυξης, δηλαδή 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 να έχει ολοκληρωθεί μέχρι την ηλικία των 2 ετών, με ένα παρατηρούμενο 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 συμβαίνει μέσα στους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους [151].

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε catch-up growth παραμένουν άγνωστοι, δύο υποθέσεις έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν την ταχύτατη αυτή ανάπτυξη που παρατηρείται στα SGA παιδιά, η νευροενδοκρινική υπόθεση και η υπόθεση του κέντρου οστέωσης. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την πρώτη, 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 αδένα- IGF-1 [242-244].

Μόλις πριν από μία δεκαετία έγινε η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά που συσχέτιζε το catch-up growth σε SGA παιδιά με τη νοσηρότητα και θνητότητα και αφορούσε ενήλικες [245]. Από τότε 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 [154, 171, 174, 246, 247], καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιοαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδη διαβήτη ΙΙ στην ενήλικο ζωή [248, 249], συσχετίσεις μάλιστα που κάποιοι ερευνητές απέτυχαν να βρουν σε άτομα που αν και είχαν γεννηθεί SGA, δεν πληρούσαν τα κριτήρια του catch-up growth.
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. Κατά τη διάρκεια της ταχείας αυτής ανάπτυξης, ενεργοποιείται ένας μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης, η ρύθμιση του οποίου υπόκειται στα μηνύματα που λαμβάνει από το λιπώδη ιστό [250].
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 [251], ακόμα κι αν το παιδί ακολουθεί μία δίαιτα ενεργειακού ισοζυγίου [252]. Η μείωση της θερμογένεσης, της χρησιμοποιούμενης γλυκόζης από τους μύες και η υπερινσουλιναιμία είναι καταστάσεις που προωθούν από κοινού τη de novo λιπογένεση [151]. Με τον τρόπο αυτό προκαλείται δυσανάλογη της μυϊκής μάζας αύξηση του λιπώδους ιστού [252], η οποία με τη σειρά της αυξάνει την τάση για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στο παιδί [251], προδιαθέτοντάς το

τελικά για εμφάνιση κεντρικής παχυσαρκίας, ΣΔ ΙΙ και καρδιοαγγειακών νοσημάτων [154, 208, 251, 253].

Αξίζει τέλος να σημειωθεί, πως η αποτυχία ενός SGA παιδιού να αποκτήσει μελλοντικά φυσιολογικές -για το φύλο την αντίστοιχη ηλικία- τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών όπως το βάρος και ύψος, συνδέεται με ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο για την υγεία του -παράλληλα μάλιστα και με διάφορα ψυχολογικά προβλήματα- σε σχέση με τον κίνδυνο που θα διέτρεχε αν πραγματοποιούσε catch-up growth [151, 254-257].

Θηλασμός

Σαράντα και πλέον χρόνια πειραμάτων σε ζώα και επιδημιολογικών μελετών σε ανθρώπους έχουν δείξει πως η σίτιση στη βρεφική ηλικία είναι ένας παράγοντας-κλειδί για την υγεία αργότερα στη ζωή [258], με το θηλασμό να έχει συσχετιστεί με πολλαπλά οφέλη τόσο για το νεογνό όσο και για την ίδια τη μητέρα. Μία πρόσφατη εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρει πως γυναίκες που θήλασαν είχαν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ ΙΙ, γυναικολογικούς καρκίνους (μαστός, ωοθήκες) και επιλόχεια κατάθλιψη, ενώ τα παιδιά τους, πέρα από το μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης διάφορων ασθενειών (οξεία ωτίτιδα, λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού, άσθμα, ΣΔ Ι και ΙΙ, δερματίτιδα, γαστρεντερίτιδα, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, λευχαιμία, σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου), είχαν και μικρότερη πιθανότητα να γίνουν παχύσαρκα [259].

Γύρω από το τελευταίο αυτό εύρημα έχει αναπτυχθεί μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον, με τα διαθέσιμα όμως στοιχεία να είναι αντιφατικά, έχοντας δημοσιευτεί μέχρι και έρευνα που συσχετίζει τη διάρκεια του θηλασμού με μεγαλύτερες τιμές BMI στο παιδί [260]. Υπάρχουν ανασκοπήσεις στις οποίες η πλειοψηφία των υπό μελέτη ερευνών δεν κατάφερε να δείξει μία προστατευτική δράση του θηλασμού έναντι της παχυσαρκίας, ενώ και σε εκείνες που ο θηλασμός φάνηκε να είναι ευεργετικός, τα αποτελέσματα επηρεάζονταν ισχυρά από συγχυτικούς παράγοντες όπως το προ κύησης BMI της μητέρας, οι καπνιστικές της συνήθειες στην εγκυμοσύνη και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο [261-264]. 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 ενήλικο ζωή [265-268].

Οι Beyerlein et al προσπάθησαν να ερμηνεύσουν την αιτία των συγκεχυμένων αυτών αποτελεσμάτων της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη σχέση θηλασμού-παχυσαρκίας. Οι ερευνητές παρατήρησαν πως οι μελέτες στις οποίες είχε χρησιμοποιηθεί λογιστική κατηγορική συσχέτιση (logistic binary regression), είχαν καταφέρει να δείξουν μία προστατευτική επίδραση του θηλασμού έναντι της ανάπτυξης παχυσαρκίας, ενώ στις περιπτώσεις που είχε πραγματοποιηθεί γραμμική συσχέτιση (linear regression) ή οι μελέτες

είχαν πολύ περιορισμένο δείγμα, δεν προέκυπταν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Τέλος οι ερευνητές που πραγματοποιούσαν αναλύσεις σε επίπεδο τεταρτημορίων, πρότειναν πως ο θηλασμός οδηγούσε σε μείωση του μέσου BMI μόνο μεταξύ των υπέρβαρων-παχύσαρκων παιδιών [269]. Φαίνεται δηλαδή πως η φύση της μεταβλητής του BMI (κατηγορική ή συνεχής), η στατιστική μέθοδος (λογιστική, γραμμική ή τεταρτημοριακή) που χρησιμοποιείται, καθώς και το μέγεθος του δείγματος μιας έρευνας, επηρεάζουν την έκβαση ή όχι στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων για τη σχέση θηλασμού-παχυσαρκίας.

Αναφορικά με την ινσουλινοαντίσταση, εκτός από την έμμεση πιθανή προστατευτική επίδραση του θηλασμού μέσω μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης παχυσαρκίας, υπάρχουν και μελέτες που εξετάζουν την άμεση συσχέτισή τους, με τα άτομα που θήλασαν ως βρέφη να έχουν στατιστικά σημαντικά μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ινσουλινοαντίσταση ή/και ΣΔ ΙΙ στην παιδική ηλικία και την ενήλικο ζωή [270-272].

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν την ευεργετική δράση του θηλασμού έναντι της ανάπτυξης παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών επιπλοκών όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη. Είναι πλέον γνωστό πως το μητρικό γάλα -σε αντίθεση με τα υποκατάστατα που κυκλοφορούν στο εμπόριο- περιέχει εκτός από τα αμιγώς θρεπτικά συστατικά και βιολογικά ενεργούς παράγοντες όπως ορμόνες και κυτοκίνες. Σύμφωνα λοιπόν με μία υπόθεση οι ουσίες αυτές (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, γκρελίνη, ρεζιστίνη, ομπεστατίνη), προερχόμενες τόσο από το μαστικό αδένα όσο και από το αίμα της μητέρας, εμπλέκονται ποικιλοτρόπως στην ταχύτητα ανάπτυξης του νεογνού -η οποία όπως προαναφέρθηκε σχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση και τη σύσταση σώματος- αλλά και στη ρύθμιση της ενεργειακής του ισορροπίας τόσο στην άμεση μεταγεννητική περίοδο, όσο και αργότερα, στην παιδική ηλικία και ενήλικο ζωή, μέσω ρύθμισης του αισθήματος όρεξης-κορεσμού [258].
Μάλιστα στοιχεία από ζωικά μοντέλα προτείνουν πως η δράση της λεπτίνης στον εγκέφαλο σε μια κρίσιμη νεογνική περίοδο που συμπίπτει με την αντίστοιχη χρονική περίοδο της φυσιολογικής αύξησης των επιπέδων λεπτίνης, προωθεί ακόμα περισσότερο την ανάπτυξη των νευρικών κυκλωμάτων που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση τόσο της πρόσληψης τροφής, όσο και της λιπώδους μάζας αργότερα στη ζωή. Επιπλέον, τα ποντίκια στα οποία είχε χορηγηθεί λεπτίνη ανάλογη του μητρικού γάλακτος, κατανάλωναν μελλοντικά λιγότερες θερμίδες, έδειχναν μειωμένη προτίμηση σε πλούσια σε λίπος τρόφιμα και εμφάνιζαν αυξημένη ινσουλινοευαισθησία, υποδεικνύοντας έτσι πέρα από τη δράση της ως σήμα κορεσμού, μία πιθανή επίδραση της προσλαμβανόμενης λεπτίνης και στους ομοιοστατικούς μηχανισμούς του ενδοκρινικού συστήματος [273]. Τα αποτελέσματα αυτά ταυτίζονται σε μεγάλο βαθμό και με τη θεωρία της μεταβολικής αποτύπωσης, κατά την οποία μία πρώιμη διατροφική εμπειρία κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης και συγκεκριμένης περιόδου της

ανάπτυξης θα μπορούσε να έχει ένα μακροχρόνιο αποτέλεσμα που προδιαθέτει για συγκεκριμένες ασθένειες [274].
Σύμφωνα με μία δεύτερη υπόθεση, 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 [258, 275], αφενός μεν προκαλώντας πρώιμη μεγάλη αύξηση του λιπώδους ιστού [276], αφετέρου διεγείροντας την αύξηση των επιπέδων του IGF-1 στο αίμα του νεογνού [275].

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως για τα παιδιά διαβητικών μητέρων ο θηλασμός φαίνεται να είναι περισσότερο επιβλαβής παρά ευεργετικός. Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί πως ο διαβήτης της μητέρας -ακόμα και σε γυναίκες που διατηρούν καλό γλυκαιμικό έλεγχο- επηρεάζει τη σύσταση του μητρικού γάλακτος, με αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης και υψηλότερη ενεργειακή πυκνότητα [277-280]. Οι έστω και μικρές όμως αυξήσεις που προκύπτουν στην ενεργειακή πρόσληψη των βρεφών που τρέφονται με το γάλα των διαβητικών μητέρων τους, προκαλούν σημαντικές μακροπρόθεσμες συνέπειες στο σωματικό βάρος και το μεταβολισμό τους [278, 281], σε παιδιά μάλιστα που βρίσκονται ούτως ή άλλως σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη παχυσαρκίας και διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης.

Κάπνισμα κατά το Θηλασμό

Η εγκυμοσύνη αποτελεί συνήθως ένα ισχυρό κίνητρο διακοπής του καπνίσματος, πολλές μητέρες όμως μετά τη γέννηση του παιδιού τους επανυιοθετούν τις πρότερες καπνιστικές τους συνήθειες, οι περισσότερες από τις οποίες μάλιστα μέσα στους πρώτους 4 μήνες από τον τοκετό [282]. Το γεγονός αυτό είναι πολύ σημαντικό, καθώς έχει δειχθεί πως ψυχοκοινωνικοί ή/και φυσιολογικοί παράγοντες αποτρέπουν την καπνίστρια μητέρα από το να επιλέξει το θηλασμό ως την αποκλειστική πηγή σίτισης του βρέφους για τους πρώτους 6 μήνες της ζωής του, ενώ έχει παρατηρηθεί και επίσπευση του χρόνου απογαλακτισμού στις μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια του θηλασμού [235, 239]. Μία μελέτη Γερμανών ερευνητών μάλιστα προτείνει μία δοσοεξαρτώμενη σχέση του καπνίσματος με τη διάρκεια του θηλασμού, με το κάπνισμα 1-5 τσιγάρων/ημέρα να 2πλασιάζει την πιθανότητα διακοπής του αποκλειστικού θηλασμού νωρίτερα των 4 μηνών, ενώ για τις μητέρες που κάπνιζαν >5 τσιγάρα/ημέρα η αντίστοιχη πιθανότητα ήταν σχεδόν 3πλάσια [238].
Αν και κάποιοι ερευνητές αμφισβητούν το βαθμό επίδρασης των οργανικών/φυσιολογικών λόγων στην αποφυγή έναρξης και στη διάρκεια του θηλασμού μεταξύ των μητέρων που καπνίζουν [235, 236], είναι γεγονός ότι ποσότητες νικοτίνης περνούν από το αίμα της μητέρας στο γάλα, με τη μέση περιεκτικότητά του σε νικοτίνη να έχει υπολογιστεί σε 7 μg/kg/d (2-20 τσιγάρα/ημέρα) και να είναι συγκριτικά αυξημένη όσο μικρότερο είναι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα στο κάπνισμα και το θηλασμό [283].
Αναφορικά με τους φυσιολογικούς λοιπόν μηχανισμούς που εμπλέκονται στη σχέση καπνίσματος-θηλασμού, 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 [284-286]. Η μειωμένη αυτή ποσότητα του μητρικού γάλακτος που από κάποιους ερευνητές έχει προσδιοριστεί περί τα 200-300 mL [287], έχει ως αποτέλεσμα το βρέφος να αδυνατεί να καλύψει τις ενεργειακές του ανάγκες επιβραδύνοντας το ρυθμό ανάπτυξής του [288]. 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 [289].

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.

Κατανάλωση Αλκοόλ κατά το Θηλασμό

Η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα κατά τη διάρκεια του θηλασμού ακόμα και σε ποσότητες που συστήνονται ως «ασφαλείς» για τις αντίστοιχες μη θηλάζουσες γυναίκες, φαίνεται να έχει αρνητικές επιδράσεις στο νεογνό τόσο άμεσες (καθυστερημένη ανάπτυξη κινητικών δεξιοτήτων, βραχύτερο χρονικό διάστημα ύπνου, διαταραχές συμπεριφοράς), όσο και έμμεσες (αλλαγές της ποσότητας και σύστασης του μητρικού γάλακτος) [290-296].

Αναφορικά με τις έμμεσες επιδράσεις -εφόσον δε διακοπεί η λήψη αλκοόλ- αυτές ουσιαστικά υπαγορεύουν τη συγχορήγηση υποκατάστατου γάλακτος ή τον πρόωρο απογαλακτισμό, με αποτέλεσμα το παιδί να στερείται όλων των προαναφερόμενων ωφελειών/προστατευτικών δράσεων του αποκλειστικού θηλασμού.

Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί πως 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 αδένα, 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 [290-295, 297]. Επιπλέον, η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια του θηλασμού τροποποιεί το μεταβολισμό των συστατικών του γάλακτος, προκαλώντας αλλαγές στη σύστασή του (αυξημένο pH, λιπίδια και πρωτεΐνες και μειωμένη περιεκτικότητα σε λακτόζη), οι οποίες υποβαθμίζουν και τη διατροφική του αξία [298-301].

1.1.8 Επιπτωσεις Στην Υγεια

Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη – Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου ΙΙ

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 σε πρώτη φάση τη μείωση της ανοχής στη γλυκόζη (IGT) και εν συνεχεία την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου ΙΙ (ΣΔ ΙΙ) [302].

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 (βλ. §1.1.1).

Σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, η δραστικότητα 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 και του καταβολισμού τους και τελικά τη μείωση των επιπέδων της ευεργετικής για τον οργανισμό HDL χοληστερόλης [303, 304]. 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 [305].

Αρτηριακή Υπέρταση

Αρκετές έρευνες έχουν προσπαθήσει να προσεγγίσουν τη σχέση της ινσουλινοαντίστασης με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) τόσο σε παιδιά όσο και σε εφήβους [306, 307]. Σύμφωνα με τον επικρατέστερο μηχανισμό, παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη προκαλείται υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, δυσλειτουργία των τασουποδοχέων των αγγείων και αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου, με συνολικό αποτέλεσμα την αδυναμία του οργανισμού να διατηρήσει την αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα [308-310]. Ωστόσο, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως αν η σχέση μεταξύ ΑΥ και ινσουλινοαντίστασης είναι ανεξάρτητη ή οφείλεται στην παρουσία της παχυσαρκίας στους παιδιατρικούς αυτούς ασθενείς [46, 311].

Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία – Αθηροσκλήρωση

Η ινσουλίνη πέρα από τον μεταβολικό της ρόλο, ασκεί και αιμοδυναμικές επιδράσεις. Συγκεκριμένα, αφότου διαπεράσει τον ενδοθηλιακό φραγμό, προωθεί τη χάλαση του προτριχοειδικού μυικού τόνου και την τριχοειδική διαστολή, με αποτέλεσμα τη «στρατολόγηση» περισσότερων τριχοειδών αγγείων, 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 [312].

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 [313-315]. 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 [312].

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 καρδιοαγγειακών νοσημάτων.

Μεταβολικό Σύνδρομο

Η ινσουλινοαντίσταση, μέσω των προαναφερόμενων μηχανισμών, οδηγεί μεταξύ άλλων στην ανάπτυξη διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου ΙΙ, δυσλιπιδαιμίας και αρτηριακής υπέρτασης, καταστάσεων που εμπεριέχονται σε όλους τους διεθνώς αποδεκτούς ορισμούς του Μεταβολικού Συνδρόμου (IDF, NCEP, WHO, EGIR) [316-318].

Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση Ήπατος

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), είναι μία νοσογόνος κατάσταση που συνοδεύει συχνά την παιδική παχυσαρκία [318], ενώ φαίνεται να σχετίζεται και με την ινσουλινοαντίσταση [319] και μάλιστα με τρόπο ανεξάρτητο από την παρουσία του υπερβάλλοντος λίπους στο σώμα [320, 321].

Συγκεκριμένα, σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, μειώνεται η ικανότητα της ινσουλίνης να καταστείλει την 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 υπερινσουλιναιμίας- ηπατική λιπογένεση, οδηγούν στη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα και τελικά την ανάπτυξη στεάτωσης [322, 323]. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα προτείνουν την ινσουλινοαντίσταση και ως ένα ισχυρό παράγοντα αύξησης των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και συγκεκριμένα της αμινοτρανφεράσης της αλανίνης (ALT) [324, 325].

Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS), πέρα από τα αισθητικά και προβλήματα γονιμότητας που προκαλεί [326], έχει και σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές για την υγεία, καθώς αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ ΙΙ και καρδιοαγγειακών νοσημάτων [327-329]. Η αιτιολογία των PCOS είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική, με την ινσουλινοαντίσταση να κατέχει σημαντικό ρόλο [330, 331].

Συγκεκριμένα η ινσουλινοαντίσταση, σε συνδυασμό με την διαταραγμένη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων, προωθεί μία κατάσταση υπερανδρογονισμός σε επίπεδο ωοθηκών και επινεφριδίων [332, 333]. 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 [46].

Αν και η πλειοψηφία των θηλέων με PCOS εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση σαν αποτέλεσμα του αυξημένου σωματικού τους βάρους, η ύπαρξη και αδύνατων γυναικών εμπλέκει παράγοντες εκτός της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης στις ασθενείς αυτές [46].

2. ΣΚΟΠΟΣ

Δεδομένων των αυξητικών τάσεων εμφάνισης της ινσουλινοαντίστασης και των συνοδών αυτής νοσημάτων (Μεταβολικό Σύνδρομο, Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου ΙΙ) στα παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, έχει αναδειχθεί στη σύγχρονη εποχή επιτακτική η ανάγκη για βαθύτερη κατανόηση των αιτιών που την προκαλούν. Οι περιγεννητικοί παράγοντες που επιδρούν δραστικά στην εμφάνισή της, αποτελούν πεδίο που χρήζει περαιτέρω έρευνας. Συγκεκριμένα δεν έχει πραγματοποιηθεί στον ελληνικό χώρο κάποια έρευνα που να μελετά την επίδραση των περιγεννητικών παραγόντων στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης σε προεφήβους. Η παρούσα μελέτη καλύπτει το κενό αυτό και αναδεικνύει παράγοντες που ενώ δρουν κατά την προγεννητική ή μεταγεννητική περίοδο επιδρούν τελικά στη μετέπειτα ζωή και μάλιστα αρκετά νωρίς, από τις ηλικίες των 10-12 ετών, επηρεάζοντας την εμφάνιση της ινσουλινοαντίστασης.

Στην πτυχιακή αυτή μελέτη λοιπόν, εξετάζεται το πώς επιδρούν διάφοροι περιγεννητικοί παράγοντες στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβική ηλικία (10-12 ετών). Συγκεκριμένα εξετάζονται το βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη, η συνολική πρόσληψη βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ύπαρξη του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών στη μητέρα, η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη κύησης ή/και υπέρτασης στην εγκυμοσύνη, το βάρος γέννησης του παιδιού (ανάλογα με την ηλικία γέννησης), η ταχύτητα ανάπτυξης του παιδιού τους πρώτους 12 μήνες της ζωής του και το είδος της σίτισης μετά τη γέννηση. Επιπλέον εξετάζεται η επίδραση των παραπάνω περιγεννητικών παραγόντων στην εμφάνιση κεντρικής παχυσαρκίας στους προεφήβους.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη PROGRESS (Prediabetes, Obesity and Growth Epidemiological Study in Schoolchildren) είναι μία συγχρονική (cross-sectional) επιδημιολογική μελέτη που επιπλέον συνδυάζει την αναδρομική συλλογή πληροφοριών από παιδιά σχολικής-προεφηβικής ηλικίας (10 έως 12 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 Σεπτέμβρη του 2007, με την έναρξη της νέας σχολικής χρονιάς (2007-2008), ξεκίνησε το δεύτερο κυρίως στάδιο της μελέτης, το οποίο πρόκειται να ολοκληρωθεί 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 τρεις νομούς της ελληνικής επικράτειας (Αττικής, Αιτωλοακαρνανίας, Λασιθίου 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.

3.2 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΣΧΟΛΕΙΩΝ – ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η δειγματολοψία 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 τριών υπό-μελέτη νομών. 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 3 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 επελέχθει 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 επελέχθει 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 – Βαρος

Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 g. Τα υποκείμενα της μελέτης 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 ελευθέρα 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 ± 0,5 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), δηλαδή BMI= Βάρος (kg) / [Ύψος (m)]^2 .

3.3.2 Περιμετρος Μεσης

Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με μία μη-εκτατή ταινία (Höchstmass, Germany) με ακρίβεια ±0,1cm. Το υποκείμενο βρισκόταν σε όρθια θέση, με τα χέρια του να κρέμονται ελεύθερα στο πλάι του σώματος από τους ώμους και τα πόδια ενωμένα. Με την κοιλιά του χαλαρή στο τέλος μίας ελαφριάς εκπνοής, τοποθετούνταν η ταινία σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης και παράλληλα με το δάπεδο, στο επίπεδο του ομφαλού και στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγώνιας ακρολοφίας.

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 σαφής 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 φυγοκέντρηση 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 φυγοκέντρηση 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 Πανεπιστήμιου.

3.4.1 Γλυκοζη & Ινσουλινη Νηστειας

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

- Ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης
  HOMA-IR= [I_F (mU/L) x G_F (mmol/L)]/22.5

Οι δείκτης αυτός είναι αξιόπιστος για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης τόσο στα παιδιά όσο και στους εφήβους [22].

3.5 Πληροφορίες Απο Τους Γονεις

Επιπλέον πληροφορίες δόθηκαν από τους γονείς-κηδεμόνες των παιδιών κατά τη διάρκεια προγραμματισμένης συνέντευξης στο σχολείο. Κατά την συνάντηση οι γονείς ή κηδεμόνες, που κατά προτεραιότητα έπρεπε να είναι η μητέρα του παιδιού, είχαν ειδοποιηθεί ώστε να φέρουν μαζί τους και το βιβλιάριο γέννησης του παιδιού τους.

Σκοπός του ερωτηματολογίου ήταν η καταγραφή:

- περιγεννητικών πληροφοριών μεταξύ των οποίων
  i. του συνήθους βάρους της μητέρας 2 έως 3 μήνες πριν τη σύλληψη του παιδιού της, των κιλών που πήρε κατά την εγκυμοσύνη και της διάρκειας της εγκυμοσύνης (σε εβδομάδες)
  ii. των συνηθειών καπνίσματος (ενεργητικού και παθητικού) και κατανάλωσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού
  iii. του βάρους, μήκους και της περιφέρειας κεφαλής του βρέφους κατά τη γέννηση, καθώς και κάθε μήνα μέχρι τη συμπλήρωση των 12 πρώτων μηνών της ζωής του (ανάλογα με τα διαθέσιμα δεδομένα από το βιβλιάριο υγείας του παιδιού)
  iv. της ανάπτυξης διαβήτη ή υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
  v. της διατροφής του βρέφους κατά τους 12 πρώτους μήνες της ζωής του παιδιού., με διευκρινήσεις σχετικά με το είδος (π.χ. μικτός ή αποκλειστικός) και τη διάρκεια θηλασμού του βρέφους, καθώς και για την εισαγωγή στη διατροφή του παιδιού υποκατάστατου γάλακτος, στερεής ή ημιστερεής τροφής (π.χ. φαρίν λακτέ, μπισκοτόκρεμα, κρέμα βανίλια, φρουτόκρεμα) ή άλλης υγρής τροφής πέραν του γάλακτος (π.χ. αραιωμένοι χυμοί, τσάι, χαμομήλι κτλ)
- ιστορικό πολυκυστικών ωοθηκών της μητέρας
- δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά στοιχεία των γονέων

3.6 Ορισμοι – Κατηγοριοποιησεις

3.6.1 Κατηγοριοποιηση Βαρους Μητερας Προ Κυησης

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 3.6.1 Κατηγορίες Δείκτη Μάζας Σώματος

	BMI (kg/m²)
Ελλιποβαρείς	< 18.5
Φυσιολογικές	≥ 18.5 και ≤ 24.9
Υπέρβαρες	≥ 25 και ≤ 29.9
Παχύσαρκες	≥ 30

3.6.2 Ορισμος Επιθυμητης Προσληψης Βαρους Κατα Την Κυηση

Η συνολική επιθυμητή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθορίστηκε από το Δείκτη Μάζας Σώματός (Body Mass Index, BMI) κάθε μητέρας πριν τη σύλληψη του παιδιού και από το είδος της κύησης (μονόδυμη, δίδυμη κ.ο.κ.) ως εξής [334]:

Πίνακας 3.6.2 Πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη

		Επιθυμητή πρόσληψη βάρους (kg)†
BMI (kg/m²)	< 19.8 kg/m²	12.7 – 18.1
	≥ 19.8 και ≤ 26	11.3 – 15.9
	≥ 26.1 και ≤ 29	6.8 – 11.3
	≥ 29	≤ 6.8

† Σε περίπτωση δίδυμης ή τρίδυμης κύησης γυναίκας φυσιολογικού Δείκτη Μάζας Σώματος η επιθυμητή πρόσληψη βάρους αντιστοιχεί σε 13-16.8 kg και 16.8-22.4 kg αντίστοιχα.

3.6.3 Κατηγοριοποιηση Βαρους Γεννησης Παιδιου

Σύμφωνα με τις καμπύλες ανάπτυξης του Center of Disease Control and Prevention (CDC) [335] πραγματοποιήθηκε η ακόλουθη κατηγοριοποίηση ανάλογα με το βάρος γέννησης των παιδιών, με τη χρήση της εφαρμογής Nutstat του λογισμικού Epi Info [336].

- Μικρόσωμα για την ηλικία γέννησης (*Small for Gestational Age, SGA*) θεωρούνται τα νεογνά που έχουν γεννηθεί κάτω από το 10ο 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 90ο 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 10ου και 89ου εκατοστημορίου των καμπυλών βάρους σε σχέση με την ημέρα γέννησής τους.

3.6.4 Κατηγοριοποιηση Ταχυτητας Αναπτυξης Βρεφους

Η ταχύτητα ανάπτυξης του παιδιού κατά τη διάρκεια της 1ης 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 [65]:

- 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 Κατηγοριοποιηση Σιτισης Βρεφους

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) [337] 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 Ορισμος Ινσουλινοαντιστασης

Καθώς δεν υπάρχει ένας ευρέως αποδεκτός αριθμητικός ορισμός της ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά [30], χρησιμοποιήθηκαν διάφορες κατωφλικές τιμές που προτείνονται από τη βιβλιογραφία:

- HOMA-IR > 3.16 (ευαισθησία 76%, ειδικότητα 66%) [338]
- HOMA-IR > 2.7 (ευαισθησία 80%, ειδικότητα 59.1%) [339]

3.6.7 Κατηγοριοποιηση Βαρους Παιδιου

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) [340].

3.6.8 Ορισμος Κεντρικης Παχυσαρκιας

Κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε όταν η περιφέρεια μέσης βρίσκεται στο 90ο εκατοστημόριο της αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας ή πάνω από αυτό [341].

3.7 Στατιστικη Αναλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS 13.0 για Windows.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν σαν Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (Μέσος ± 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 και Mann-Whitney 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 και την πιθανότητα ανάπτυξης κεντρικής παχυσαρκίας στα παιδιά πραγματοποιήθηκε απλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την εξαγωγή αδρών σχετικών λόγων (Crude Odds Ratios) και πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση για την εξαγωγή των διορθωμένων σχετικών λόγων (Adjusted Odds Ratios).

Σε όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν $p<0.05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το ερευνητικό πρόγραμμα «Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών, φυσικής δραστηριότητας και ανθρωπομετρική εξέταση παιδιών σχολικής ηλικίας (10-12 ετών), The Progress Study», εξετάστηκε δείγμα 736 ατόμων (383 αγόρια και 353 κορίτσια) από διάφορα σχολεία του Ν. Αττικής.

Πίνακας 1 Χαρακτηριστικά δείγματος ανά φύλο και συνολικά

	Αγόρια (ν=383)	Κορίτσια (ν=353)		Σύνολο (ν=736)
	Μέσος ± ΤΑ	Μέσος ± ΤΑ	p-value	Μέσος ± ΤΑ
Δημογραφικά				
Ηλικία (έτη)	11.15 ± 0.72	11.2 ± 0.71	0.192†	11.17 ± 0.71
Έτη εκπαίδευσης γονέων	12.68 ± 3.24	12.53 ± 3.05	0.273‡	12.61 ± 3.15
Ανθρωπομετρικά				
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m²)	20.46 ± 3.76	19.92 ± 3.43	**0.044***	20.20 ± 3.61
Περιφέρεια Μέσης (cm)	68.76 ± 9.28	65.24 ± 7.54	**< 0.001‡**	67.08 ± 8.69
Αιματολογικά				
Ινσουλίνη νηστείας (μU/mL)	8.95 ± 5.41	10.74 ± 7.16	**< 0.001†**	9.81 ± 6.37
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	99.72 ± 9.96	97.36 ± 10.07	**< 0.001‡**	98.58 ± 10.07
HOMA-IR	2.22 ± 1.47	2.53 ± 1.44	**0.005†**	2.37 ± 1.46

† Χρησιμοποιήθηκε ο λογάριθμος της μεταβλητής και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε παραμετρικός έλεγχος T-Test

‡ Πραγματοποιήθηκε μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney

* Πραγματοποιήθηκε παραμετρικός έλεγχος T-Test

Στον **Πίνακα 1** φαίνονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για ορισμένα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και αιματολογικά στοιχεία των παιδιών, που σχετίζονται άμεσα με το σκοπό της συγκεκριμένης πτυχιακής μελέτης, παρουσιασμένα ανά φύλο και για το σύνολο του δείγματος της έρευνας. Παρατηρούμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών στο Δείκτη Μάζας Σώματος, την περιφέρεια μέσης, τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας, καθώς και την τιμή του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA. Διαφορές φαίνεται να υπάρχουν και στην ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης των γονέων ανάμεσα στα δύο φύλα, διαφορές όμως στατιστικά μη σημαντικές (p=0.192 και p=0.273 αντίστοιχα).

Στον **Πίνακα 2** που ακολουθεί παρουσιάζεται ο αδρός και ο διορθωμένος σχετικός λόγος (crude Odds Ratio και Adjusted Odds Ratio) για την πιθανότητα ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης -ορισμένη ως HOMA-IR > 3.16 και HOMA-IR > 2.7- σε σχέση με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

Πίνακας 2 Αδρός Σχετικός Λόγος (OR) και Διορθωμένος Σχετικός Λόγος (Adjusted OR) για την πιθανότητα ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης

	IR $_{HOMA=3.16}$		IR $_{HOMA=2.7}$	
	OR (p-value)	Adjusted OR‡ (p-value)	OR (p-value)	Adjusted OR‡ (p-value)
Κεντρική Παχυσαρκία†	**3.636 (p < 0.001)**	**4.281 (p < 0.001)**	**3.922 (p < 0.001)**	**4.885 (p < 0.001)**

† Για τιμή περιφέρειας μέσης ≥ 90ο εκατοστημόριο της αντίστοιχης ηλικίας

‡ Έγινε διόρθωση για το Tanner stage

Παρατηρείται πολύ ισχυρά στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην κεντρικού τύπου παχυσαρκία και την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, με τα παιδιά που εμφανίζουν κεντρική παχυσαρκία σαν προέφηβοι να έχουν 3.6 φορές και 3.9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν ταυτόχρονα και αντίσταση στην ινσουλίνη για κατώφλι HOMA-IR= 3.16 και HOMA-IR= 2.7 αντίστοιχα (OR= 3.636, p-value < 0.001 και OR=3.922, p-value < 0.001).

Η παραπάνω αλληλεπίδραση όχι μόνο παραμένει μετά τη διόρθωση για το στάδιο εφηβείας του κάθε παιδιού, αλλά ισχυροποιείται ανεξαρτήτως του χρησιμοποιούμενου ορισμού για την ινσουλινοαντίσταση. Συγκεκριμένα, τα παιδιά με κεντρικού τύπου παχυσαρκία στην προεφηβική ηλικία έχουν 4.3 και 4.9 φορές για HOMA-IR > 3.16 και HOMA-IR > 2.7 αντίστοιχα μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν ταυτόχρονα και αντίσταση στην ινσουλίνη (OR= 4.281, p-value < 0.001 και OR=4.885, p-value < 0.001).

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται ο αριθμός και το ποσοστό των μικρόσωμων (Small for Gestational Age, SGA) και των μεγαλόσωμων (Large for Gestational Age, LGA) για την ηλικία γέννησής τους παιδιών του δείγματος, με κάθε έναν από τους προγεννητικούς παράγοντες που εξετάζεται στη συνέχεια. Οι τιμές αυτές φαίνονται αντίστοιχα και για το σύνολο των παιδιών, ανεξαρτήτως του βάρους γέννησής τους.

Πίνακας 3 Προγεννητικά χαρακτηριστικά ανά κατηγορίας βάρους γέννησης παιδιού και στο σύνολο του δείγματος

		SGA ν (%)	LGA ν (%)	Σύνολο παιδιών (AGA + SGA + LGA) ν (%)
Ηλικία μητέρας στην εγκυμοσύνη				
< 35 ετών		89 (14.9)	31 (5.3)	599 (89.8)
> 35 ετών		11 (16.4)	1 (1.5)	67 (10)
BMI μητέρας προ εγκυμοσύνης				
Φυσιολογική		76 (14.8)	24 (75)	512 (79.9)
Υπέρβαρη		18 (18.6)	6 (18.8)	99 (15.4)
Παχύσαρκη		3 (3.1)	2 (6.3)	30 (4.7)
Πρόσληψη βάρους στην εγκυμοσύνη				
18.5 ≤ BMI & > 24.9	Επιθυμητή†	21 (27.6)	7 (4.7)	151 (30.1)
	< Επιθυμητή	40 (19.6)	6 (2.9)	204 (40.6)
	> Επιθυμητή	15 (10.2)	11 (7.5)	147 (29.3)
BMI ≥ 25	Επιθυμητή†	8 (21.6)	2 (5.4)	37 (29.6)
	< Επιθυμητή	5 (33.3)	0 (0.0)	15 (12.0)
	> Επιθυμητή	6 (8.2)	6 (8.2)	73 (58.4)
Σειρά κύησης				
1η		59 (13.4)	21 (4.8)	440 (59.3)
2η ή επόμενη		42 (13.9)	11 (3.6)	302 (40.7)
PCOS		5 (11.4)	2 (4.5)	44 (8.0)
ΣΔ κύησης		4 (26.7)	0 (0.0)	15 (2.3)
Αρτηριακή υπέρταση κύησης		7 (30.4)	6 (26)	23 (3.5)
Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη				
Ενεργητικό	1ο τρίμηνο	3 (30.0)	0 (0.0)	10 (1.5)
	2ο τρίμηνο	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	3ο τρίμηνο	6 (46.2)	0 (0.0)	13 (2.0)
	2 ή όλα τα τρίμηνα	12 (13.0)	5 (5.4)	92 (14.2)
Παθητικό	1ο τρίμηνο	1 (8.3)	1 (8.3)	12 (1.8)
	2ο τρίμηνο	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (0.3)
	3ο τρίμηνο	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	2 ή όλα τα τρίμηνα	39 (18.9)	7 (3.4)	206 (31.1)

† Σύμφωνα με τις συστάσεις του ΙΟΜ (βλ. μεθοδολογία)

Πίνακας 4 Αδρός Σχετικός Λόγος (OR) για την πιθανότητα γέννησης παιδιού SGA και την πιθανότητα γέννησης παιδιού LGA

		SGA OR (p-value)	LGA OR (p-value)
Ηλικία μητέρας στην εγκυμοσύνη			
< 35 ετών		Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
> 35 ετών		1.136 (p=0.717)	0.279 (p=0.213)
Πρόσληψη βάρους στην εγκυμοσύνη			
18.5 ≤ BMI & > 24.9	Επιθυμητή†	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
	< Επιθυμητή	1.509 (p=0.162)	0.622 (p=0.402)
	> Επιθυμητή	0.698 (p=0.318)	1.654 (p=0.313)
BMI ≥ 25	Επιθυμητή†	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
	< Επιθυμητή	1.750 (p=0.410)	0.000 (p=0.999)
	> Επιθυμητή	**0.333 (p=0.061)**	1.619 (p=0.568)
Συνολικά	Επιθυμητή†	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
	< Επιθυμητή	1.414 (p=0.188)	0.558 (p=0.277)
	> Επιθυμητή	**0.581 (p=0.076)**	1.677 (p=0.224)
Σειρά κύησης			
1η		1.160 (p=0.498)	Ομάδα αναφοράς
2η ή επόμενη		Ομάδα αναφοράς	0.635 (p=0.233)
PCOS		0.790 (p=0.633)	0.635 (p=0.233)
ΣΔ κύησης		2.212 (p=0.187)	0.000 (p=0.999)
Αρτηριακή υπέρταση κύησης		**2.470 (p=0.053)**	1.934 (p=0.388)
Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη			
Ενεργητικό	1ο τρίμηνο	2.354 (p=0.222)	0.000 (p=0.999)
	2ο τρίμηνο	9E+009 (p=1.000)	0.000 (p=1.000)
	3ο τρίμηνο	**4.709 (p=0.007)**	0.000 (p=0.999)
	2 ή όλα τα τρίμηνα	0.834 (p=0.587)	1.135 (p=0.802)
Παθητικό	1ο τρίμηνο	0.570 (p=0.594)	1.682 (p=0.626)
	2ο τρίμηνο	0.000 (p=0.999)	18.500 (p=0.041)
	3ο τρίμηνο	6.271 (p=0.196)	0.000 (p=0.999)
	2 ή όλα τα τρίμηνα	**1.548 (p=0.054)**	0.682 (p=0.387)

† Σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM (βλ. μεθοδολογία)

Στον **Πίνακα 4** παρουσιάζονται οι αδροί σχετικοί λόγοι (crude Odds Ratios, OR) για την πιθανότητα γέννησης παιδιού μικρόσωμου (Small for Gestational Age, SGA) ή μεγαλόσωμου (Large for Gestational Age, LGA) για την ηλικία γέννησής του. Με την ανάλυση αυτή φαίνεται κατά πόσο κάθε ένας από τους προγεννητικούς παράγοντες που εξετάζεται αυξάνει ή μειώνει την πιθανότητα γέννησης παιδιού SGA ή LGA αντίστοιχα.

Συγκεκριμένα:

Παρατηρείται αλληλεπίδραση ανάμεσα στην **πρόσληψη βάρους** της **μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** και το βάρος γέννησης του παιδιού. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι τα παιδιά των οποίων οι μητέρες αύξησαν το σωματικό τους βάρος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περισσότερο του επιθυμητού, είχαν 41.9% οριακά στατιστικά σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να γεννηθούν μικρόσωμα (Small for Gestational Age, SGA) σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν την επιθυμητή για το BMI τους πριν την εγκυμοσύνη πρόσληψη βάρους (OR=0.581, p-value=0.076). Η μικρότερη αυτή πιθανότητα παραμένει και μετά την κατηγοριοποίηση του προγεννητικού αυτού παράγοντα ανάλογα με το BMI της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη. Εξακολουθεί όμως να είναι οριακά στατιστικά σημαντική μόνο για τα παιδιά των οποίων οι μητέρες υπήρξαν υπέρβαρες ή παχύσαρκες (BMI ≥ 25) 2-3 μήνες πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης, όντας μάλιστα 1.6 φορές μικρότερη από την προηγούμενη (OR=0.333, p-value=0.061).
Αντιστοίχως, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν μεγαλύτερη της επιθυμητής πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εμφανίζουν και μεγαλύτερη πιθανότητα να είχαν γεννηθεί μεγαλόσωμα (Large for Gestational Age, LGA) ανεξαρτήτως του αρχικού BMI της μητέρας τους, με τα ευρήματα αυτά όμως να είναι στατιστικά μη σημαντικά (OR=1.677, p-value=0.224 / OR=1.654, p-value=0.313 / OR=1.619, p-value=0.568).

Αλληλεπίδραση υπάρχει και ανάμεσα στην παρουσία **αρτηριακή**ς **υπέρταση**ς **κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** και στο βάρος γέννησης του παιδιού. Συγκεκριμένα, παιδιά των οποίων οι μητέρες εμφάνισαν αρτηριακή υπέρταση στην εγκυμοσύνη, είχαν 2.5 περίπου φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν SGA συγκρινόμενα με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν αντιμετώπισαν αντίστοιχα προβλήματα με την αρτηριακή τους πίεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (OR=2.470, p-value=0.053). Η αρτηριακή υπέρταση στην κύηση φαίνεται να αυξάνει και την πιθανότητα γέννησης LGA παιδιών, με το εύρημα αυτό όμως να είναι στατιστικά μη σημαντικό (OR=1.934, p-value=0.388).

Τέλος, παρατηρείται επιβαρυντική δράση τόσο του **ενεργητικο**ύ όσο **και** του **παθητικο**ύ **καπνίσμα**τος στο βάρους γέννησης ενός παιδιού. Συγκεκριμένα, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν **κατά τη διάρκεια** του 3^{ου} τριμήνου **της εγκυμοσύνης**, είχαν 4.7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν SGA σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν είχαν καπνιστικές συνήθειες στην αντίστοιχη χρονική περίοδο της εγκυμοσύνης τους

(OR=4.709, p-value=0.007). Η πιθανότητα αυτή, αν και εξακολουθεί να είναι μεγαλύτερη, μειώνεται στο μισό για τα παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν μόνο στο 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, χωρίς μάλιστα να είναι και στατιστικά σημαντική (OR=2.354, p-value=0.222). Αναφορικά με την επιβαρυντική δράση του παθητικού καπνίσματος, αυτή εμφανίζεται στα παιδιά των οποίων οι μητέρες υπήρξαν παθητικές καπνίστριες για 2 τρίμηνα της εγκυμοσύνης ή καθ' όλη τη διάρκειά της, με την πιθανότητα να γεννηθούν SGA να είναι 1.55 φορές μεγαλύτερη συγκρινόμενη με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν ανέπνεαν παθητικά καπνό τσιγάρων το αντίστοιχο χρονικό διάστημα (OR=1.548, p-value=0.054). Η πιθανότητα αυτή φαίνεται να είναι πολύ μεγαλύτερη αν το παθητικό κάπνισμα υφίστατο κατά τη διάρκεια του 3ου τριμήνου της εγκυμοσύνης, χωρίς όμως να είναι αυτή στατιστικά σημαντική (OR=6.271, p-value=0.196).
Αντιστοίχως, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες υπήρξαν παθητικές καπνίστριες για 2 τρίμηνα της εγκυμοσύνης ή καθ' όλη τη διάρκειά της, είχαν και μικρότερη πιθανότητα να γεννηθούν LGA, χωρίς όμως το εύρημα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό (OR=0.682, p-value=0.387).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι:

Τα παιδιά των οποίων οι **μητέρες** ήταν **μεγαλύτερες από 35 ετών κατά την εγκυμοσύνη**, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν SGA και αντιστοίχως μικρότερη πιθανότητα να γεννηθούν LGA από τα παιδιά η ηλικία των μητέρων των οποίων στην εγκυμοσύνη ήταν μικρότερες από35 ετών, με τα ευρήματα αυτά όμως να είναι στατιστικά μη σημαντικά (OR=1.136, p-value=0.717 και OR=0.279, p-value=0.213 αντίστοιχα).

Τα **πρωτότοκα παιδιά** φαίνεται να είχαν μη στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν SGA, σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν υπάρξει και παλαιότερα 1 ή και περισσότερες φορές έγκυες (OR=1.160, p-value=0.498).

Τέλος, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (**PCOS**) **της μητέρας** έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη πιθανότητα γέννησης τόσο SGA όσο και LGA παιδιών συγκρινόμενη με την αντίστοιχη πιθανότητα που έχουν τα παιδιά οι μητέρες των οποίων δεν εμφανίζουν πολυκυστικές ωοθήκες, με τα ευρήματα αυτά όμως να μην είναι στατιστικά σημαντικά (OR=0.790, p-value=0.633 και OR=0.635, p-value=0.233 αντίστοιχα).

Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται οι διορθωμένοι σχετικοί λόγοι (Adjusted Odds Ratios) για την πιθανότητα γέννησης παιδιού μικρόσωμου (Small for Gestational Age, SGA) ή μεγαλόσωμου (Large for Gestational Age, LGA) για την ηλικία γέννησής του, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση που έγινε για τυχόν συγχυτικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα έγινε διόρθωση για την ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη, την πρόσληψη βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τη σειρά της κύησης, την παρουσία PCOS στην μητέρα, την εμφάνιση ΣΔ και αρτηριακής Υπέρτασης στην κύηση, καθώς και το ενεργητικό/παθητικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Πίνακας 5 Διορθωμένος Σχετικός Λόγος (Adjusted OR) για την πιθανότητα γέννησης παιδιού SGA και την πιθανότητα γέννησης παιδιού LGA

		SGA Adjusted OR (p-value)	LGA Adjusted OR (p-value)
Ηλικία μητέρας στην εγκυμοσύνη			
< 35 ετών		Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
> 35 ετών		1.044 (p=0.915)	0.396 (p=0.374)
Πρόσληψη βάρους στην εγκυμοσύνη			
Επιθυμητή†		Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
< Επιθυμητή		1.448 (p=0.241)	0.646 (p=0.480)
> Επιθυμητή		0.734 (p=0.368)	1.914 (p=0.185)
Σειρά κύησης			
1η		1.028 (p=0.919)	Ομάδα αναφοράς
2η ή επόμενη		Ομάδα αναφοράς	0.870 (p=0.756)
PCOS		0.804 (p=0.666)	0.952 (p=0.949)
ΣΔ κύησης		1.919 (p=0.378)	0.000 (p=0.999)
Αρτηριακή υπέρταση κύησης		**3.254 (p=0.034)**	2.887 (p=0.204)
Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη			
Ενεργητικό	1ο τρίμηνο	0.000 (p=0.999)	0.000 (p=0.999)
	2ο τρίμηνο	9E+0.18 (p=0.999)	0.000 (p=1.000)
	3ο τρίμηνο	**4.990 (p=0.024)**	0.000 (p=0.999)
	2 ή όλα τα τρίμηνα	0.802 (p=0.705)	0.751 (p=0.683)
Παθητικό	1ο τρίμηνο	0.000 (p=0.999)	1.896 (p=0.569)
	2ο τρίμηνο	0.000 (p=0.999)	**18.906 (p=0.055)**
	3ο τρίμηνο	0.000 (p=1.000)	1.228 (p=1.000)
	2 ή όλα τα τρίμηνα	**1.883 (p=0.026)**	0.457 (p=0.173)

† Σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM (βλ. μεθοδολογία)

Η αλληλεπίδραση της **αρτηριακής υπέρτασης της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** και του βάρους γέννησης του παιδιού παραμένει και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, με τα παιδιά που η μητέρα τους εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση να έχουν 3.3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθούν SGA σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν αντιμετώπισαν αντίστοιχα προβλήματα με την αρτηριακή τους πίεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (OR=3.254, p-value=0.034). Αυτό πρακτικά σημαίνει πως η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης παιδιού SGA ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους προγεννητικούς συγχυτικούς παράγοντες.

Μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, η επιβαρυντική επίδραση του **ενεργητικο**ύ καπνίσματος κατά τη διάρκεια του 3ου τριμήνου της εγκυμοσύνης καθώς **και** του **παθητικο**ύ **καπνίσμα**τος για 2 τρίμηνα της κύησης ή καθ' όλη τη διάρκειά της, παραμένει και μάλιστα πλέον σχεδόν 5πλασιάζει και 2πλασιάζει αντίστοιχα την πιθανότητα γέννησης SGA παιδιού σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν είχαν υιοθετήσει παρόμοιες καπνιστικές συνήθειες στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα της εγκυμοσύνης (OR=4.990, p-value=0.024 και OR=1.883, p-value=0.026 αντίστοιχα). Αυτό σημαίνει ότι τόσο το ενεργητικό κάπνισμα στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, όσο και το παθητικό για 2 τρίμηνα ή καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επιβαρύνει ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους προγεννητικούς συγχυτικούς παράγοντες την πιθανότητα γέννησης SGA παιδιού.

Επίσης, παιδιά των οποίων οι μητέρες αύξησαν το σωματικό τους βάρος περισσότερο από το επιθυμητό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση εξακολουθούν να έχουν μικρότερη πιθανότητα να γεννηθούν SGA σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν την επιθυμητή -για το BMI τους προ κύησης- πρόσληψη βάρους, αλλά το εύρημα αυτό δεν είναι πλέον στατιστικά σημαντικό (OR=0.734, p-value=0.368). Αυτό σημαίνει ότι η **πρόσληψη** από τη μητέρα περισσότερου από το επιθυμητό **βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης**, δεν είναι ανεξάρτητος παράγοντας για την πιθανότητα γέννησης παιδιού SGA.

- Η ύπαρξη τόσο στη μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση αδρών και προσαρμοσμένων αντίστοιχα σχετικών λόγων της μορφής 0.000, οφείλονται στο γεγονός πως κανένα παιδί του δείγματος δεν εμφάνιζε τα συγκεκριμένα κάθε φορά χαρακτηριστικά, όπως αυτό φαίνεται και στον Πίνακα 2. Για παράδειγμα δεν υπήρχε στο δείγμα που εξετάστηκε παιδί γεννημένο SGA ή LGA η μητέρα του οποίου να το κυοφορούσε σε ηλικία μικρότερη των 16 ετών, παιδί LGA η μητέρα του οποίου να ανέπτυξε ΣΔ κύησης κ.ο.κ.

Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται ο αριθμός και το ποσοστό του συνόλου των παιδιών του δείγματος με κάθε έναν από τους μεταγεννητικούς παράγοντες που εξετάζεται στη συνέχεια. Οι τιμές αυτές φαίνονται αντίστοιχα και για τα παιδιά που εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση - όπως αυτή ορίζεται από δύο διαφορετικά κατώφλια του δείκτη HOMA- καθώς και για τα παιδιά του δείγματος με κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

Πίνακας 6 Μεταγεννητικά χαρακτηριστικά για το σύνολο των παιδιών, για τα παιδιά με ινσουλινοαντίσταση και τα παιδιά με κεντρικού τύπου παχυσαρκία

	Σύνολο παιδιών ν (%)	IR $_{HOMA=3.16}$ ν (%)	IR $_{HOMA=2.7}$ ν (%)	Κεντρική παχυσαρκία ν (%)
Βάρος γέννησης παιδιού				
AGA	514 (79.4)	104 (20.2)	149 (29.0)	46 (8.9)
SGA	101 (15.6)	28 (27.7)	35 (34.7)	9 (8.9)
LGA	32 (4.9)	5 (15.6)	10 (31.3)	8 (25.0)
Ταχύτητα ανάπτυξης βρέφους (0 έως 6 μηνών)				
Φυσιολογική	297 (64.1)	60 (20.2)	86 (29)	22 (7.4)
Ταχεία (“catch up growth”)	166 (35.9)	29 (17.5)	42 (25.3)	22 (13.3)
Αποκλειστικός Θηλασμός	59 (10.4)	14 (23.7)	20 (33.9)	2 (3.4)
Κάπνισμα στο θηλασμό	45 (7.4)	5 (11.1)	8 (17.8)	4 (8.9)
Αλκοόλ στο θηλασμό	10 (1.5)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)

Στον **Πίνακα 7** παρουσιάζονται ο αριθμός και το ποσοστό των παιδιών που εμφανίζουν ως προέφηβοι ινσουλινοαντίσταση -ορισμένη με δύο διαφορετικά κατώφλια του δείκτη HOMA- ανά φύλο, ανά κατηγορία BMI και στο σύνολο του δείγματος.

Πίνακας 7 Ποσοστά ινσουλινοαντίστασης ανά φύλο, ανά κατηγορία BMI και στο συνολικά

		$IR_{HOMA=3.16}$		$IR_{HOMA=2.7}$	
		ν (%)	p-value*	ν (%)	p-value*
Αγόρια		67 (18.6)	**0.051**	90 (25.0)	**0.001**
Κορίτσια		83 (24.7)		124 (36.9)	
Σύνολο		150 (21.6)		214 (30.7)	
BMI (kg/m²)**	Ελλιποβαρές & Φυσιολογικό	56 (13.7)$^{\alpha,\beta}$	**< 0.001**	86 (21)$^{\delta,\varepsilon}$	**< 0.001**
	Υπέρβαρο	56 (27.6)$^{\alpha,\gamma}$		78 (38.4)$^{\delta,\zeta}$	
	Παχυσαρκία	36 (46.2)$^{\beta,\gamma}$		47 (60.3)$^{\varepsilon,\zeta}$	

* Πραγματοποιήθηκε έλεγχος χ^2

** Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του IOTF (βλ. μεθοδολογία)

$^{\alpha,\delta}$: p< 0.01 για τη σύγκριση μεταξύ ελλιποβαρών/φυσιολογικών και υπέρβαρων παιδιών

$^{\beta,\varepsilon}$: p< 0.01 για τη σύγκριση μεταξύ ελλιποβαρών/φυσιολογικών και παχύσαρκων παιδιών

$^{\gamma,\zeta}$: p< 0.01 για τη σύγκριση μεταξύ υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών

Όπως φαίνεται, στο δείγμα που εξετάστηκε το 21.6% των παιδιών εμφανίζει ινσουλινοαντίσταση έχοντας ως διαγνωστικό κριτήριο τον HOMA-IR > 3.16, ενώ το ποσοστό αυτό να ανεβαίνει στο 30.7% για HOMA-IR > 2.7. Συγκεκριμένα πρόκειται για το 18.6% και 25% των αγοριών και το 24.7% και 36.9% των κοριτσιών αντίστοιχα. Στον έλεγχο χ^2 που πραγματοποιήθηκε, βρέθηκε οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά ινσουλινοαντίστασης ανάμεσα στα δύο φύλα όταν αυτή ορίζεται με κατώφλι τον HOMA-IR > 3.16 (p-value=0.051), ενώ η αντίστοιχη διαφορά ήταν ισχυρά στατιστικά σημαντική έχοντας ως κατώφλι για τον ορισμό της ινσουλινοαντίστασης τον HOMA-IR > 2.7 (p-value=0.001).

Τα παραπάνω ποσοστά διαφοροποιούνται σημαντικά μετά από τη διάκρισή τους για τις διάφορες κατηγορίες BMI, με μόλις το 13.6% και 21% των ελλιποβαρών/φυσιολογικών παιδιών για HOMA-IR > 3.16 και HOMA-IR > 2.7 αντίστοιχα να εμφανίζει ινσουλινοαντίσταση, ποσοστά που αυξάνονται σε 27.6% και 38.4% μεταξύ των υπέρβαρων και 46.2% και 60.3% μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών αντίστοιχα. Στον έλεγχο χ^2 που πραγματοποιήθηκε, όλα τα επιμέρους ποσοστά διέφεραν μεταξύ τους ισχυρά στατιστικά σημαντικά (p< 0.001).

Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζονται οι αδροί σχετικοί λόγοι (crude Odds Ratios, OR), για την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης -όπως αυτή ορίζεται με δύο διαφορετικά κατώφλια του δείκτη HOMA- σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας (10-12 ετών). Με την ανάλυση αυτή, φαίνεται κατά πόσο κάθε ένας από τους μεταγεννητικούς παράγοντες που εξετάζονται αυξάνει ή μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβεία.

Πίνακας 8 Αδρός Σχετικός Λόγος (Crude OR) για την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης

	$IR_{HOMA=3.16}$ OR (p-value)	$IR_{HOMA=2.7}$ OR (p-value)
Βάρος γέννησης παιδιού		
AGA	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
SGA	**1.591 (p=0.046)**	1.374 (p=0.175)
LGA	0.705 (p=0.484)	1.071 (p=0.862)
Ταχύτητα ανάπτυξης βρέφους (ο έως 6 μηνών)		
Φυσιολογική	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
Ταχεία ("catch up growth")	0.851 (p=0.522)	0.847 (p=0.454)
Αποκλειστικός θηλασμός	1.138 (p=0.691)	1.170 (p=0.590)
Διάρκεια αποκλειστικού θηλασμού	1.004 (p=0.913)	0.992 (p=0.817)
Κάπνισμα στο θηλασμό	0.427 (p=0.079)	0.460 (p=0.053)
Αλκοόλ στο θηλασμό	0.882 (p=0.875)	0.544 (0.444)
Tanner Stage	**1.977 (p<0.001)**	**2.169 (p<0.001)**
Επίπεδο εκπαίδευσης γονέων		
< 12 έτη	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
> 12 & < 14 έτη	**0.505 (p=0.016)**	**0.604 (p=0.035)**
> 14 έτη	**0.583 (p=0.023)**	**0.607 (p=0.017)**
Έτη εκπαίδευσης γονέων	**0.932 (p=0.021)**	**0.914 (p=0.001)**

Παρατηρείται αλληλεπίδραση ανάμεσα στο **βάρος γέννησης** ενός παιδιού και την πιθανότητα να αναπτύξει ινσουλινοαντίσταση στην προεφηβική ηλικία. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι τα παιδιά που είχαν γεννηθεί μικρόσωμα (Small for Gestational Age, SGA), έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση ως προέφηβοι συγκρινόμενα με τα παιδιά που είχαν φυσιολογικό για την ηλικία τους βάρος γέννησης (Appropriate for Gestational Age, AGA). Το εύρημα αυτό ισχύει μεν ανεξάρτητα του τρόπου ορισμού της ινσουλινοαντίστασης, αλλά είναι στατιστικά σημαντικό μόνο για κατώφλι HOMA-IR > 3.16, με την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην περίπτωση αυτή

να είναι μεγαλύτερη για τα SGA παιδιά κατά 1.6 φορές σε σχέση με τα AGA συνομήλικά τους ($OR_{3.16}$=1.591, p-$value_{3.16}$=0.046 / $OR_{2.7}$=1.374, p-$value_{2.7}$=0.175).
Αντιστοίχως, και τα παιδιά που είχαν γεννηθεί μεγαλόσωμα (Large for Gestational Age, LGA), έχουν 1.1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ινσουλινοαντίσταση ως προέφηβοι -όπως αυτή ορίζεται με κατώφλι το HOMA-IR > 2.7- σε σχέση με τα παιδιά που είχαν φυσιολογικό για την ηλικία τους βάρος γέννησης (Appropriate for Gestational Age, AGA), με τη μεγαλύτερη όμως αυτή πιθανότητα να είναι στατιστικά μη σημαντική ($OR_{2.7}$=1.071, p-$value_{2.7}$=0.862).

Αλληλεπίδραση υπάρχει και ανάμεσα στο **επίπεδο εκπαίδευσης** των **γονέων** ενός παιδιού και την πιθανότητα να αναπτύξει ινσουλινοαντίσταση ως προέφηβος. Συγκεκριμένα, τα παιδιά των οποίων οι γονείς είναι μέτριου (>12 & <14 έτη) ή υψηλού (>14 έτη) μορφωτικού επιπέδου, έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση στην προεφηβική ηλικία σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι γονείς έχουν χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης (<12 έτη). Το εύρημα αυτό ισχύει ανεξάρτητα του τρόπου ορισμού της ινσουλινοαντίστασης, με τις επιμέρους πιθανότητες να είναι 49.5% / 39.6% ή 41.7% / 39.3% μικρότερες για τα παιδιά με γονείς μετρίου ή υψηλού επιπέδου εκπαίδευσης αντίστοιχα ($OR_{3.16}$=0.505, p-$value_{3.16}$=0.016 / $OR_{2.7}$=0.604, p-$value_{2.7}$=0.035 και $OR_{3.16}$=0.583, p-$value_{3.16}$=0.023 / $OR_{2.7}$=0.607, p-$value_{2.7}$=0.017 αντίστοιχα).
Εξετάζοντας το μορφωτικό επίπεδο των γονέων ως συνεχή μεταβλητή, φαίνεται πως η αύξησή του κατά 1 έτος εκπαίδευσης, μειώνει την πιθανότητα ενός παιδιού να αναπτύξει ινσουλινοαντίσταση στην προεφηβεία κατά 6.8% / 8.6%, συσχέτιση που είναι στατιστικά σημαντική ανεξάρτητα από τον τρόπο ορισμού της ινσουλινοαντίστασης ($OR_{3.16}$=0.932, p-$value_{3.16}$=0.021 / $OR_{2.7}$=0.914, p-$value_{2.7}$=0.001).

Τέλος, φαίνεται πως και το **Tanner Stage** ενός παιδιού σχετίζεται με την πιθανότητα που έχει αυτό να εμφανίσει ινσουλινοαντίσταση ως προέφηβος, αλληλεπίδραση που είναι μάλιστα πολύ ισχυρή ανεξαρτήτως ορισμού της ινσουλινοαντίστασης ($OR_{3.16}$=1.977 / $OR_{2.7}$=2.169, p-$value_{3.16}$= p-$value_{2.7}$ < 0.001).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι:

Η **διάρκεια** του **αποκλειστικού θηλασμού** φαίνεται να σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβεία. Συγκεκριμένα, αύξηση της διάρκειας του αποκλειστικού θηλασμού ενός παιδιού κατά 1 μήνα, μειώνει την πιθανότητα να αναπτύξει ινσουλινοαντίσταση ως προέφηβος κατά 0.8%. Η προστατευτική αυτή δράση της διάρκειας του αποκλειστικού θηλασμού παρατηρείται μόνο με κατώφλι το HOMA-IR > 2.7 και επιπλέον είναι στατιστικά μη σημαντική ($OR_{2.7}$=0.992, p-$value_{2.7}$=0.444).

Στον **Πίνακα 9** παρουσιάζονται οι διορθωμένοι σχετικοί λόγοι (Adjusted Odds Ratios) για την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβική ηλικία, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση που έγινε για τυχόν συγχυτικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα έγινε διόρθωση για το βάρος γέννησης, την ταχύτητα ανάπτυξής κατά την 1η βρεφική ηλικία, τη διάρκεια του αποκλειστικού θηλασμού, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα κατά το θηλασμό, καθώς και το Tanner Stage και το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων.

Πίνακας 9 Διορθωμένος Σχετικός Λόγος (Adjusted OR) για την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης

	$IR_{HOMA=3.16}$ Adjusted OR (p-value)	$IR_{HOMA=2.7}$ Adjusted OR (p-value)
Βάρος γέννησης παιδιού		
AGA	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
SGA	1.482 (p=0.3011)	1.370 (p=0.388)
LGA	0.436 (p=0.226)	0.672 (p=0.477)
Ταχύτητα ανάπτυξης βρέφους (0 έως 6 μηνών)		
Φυσιολογική	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
Ταχεία ("catch up growth")	0.728 (p=0.314)	0.803 (p=0.436)
Διάρκεια αποκλειστικού θηλασμού	1.014 (p=0.847)	0.978 (p=0.735)
Κάπνισμα στο θηλασμό	0.576 (p=0.396)	0.476 (p=0.202)
Αλκοόλ στο θηλασμό	1.948 (p=0.664)	1.231 (p=0.893)
Tanner Stage	**2.149 (p<0.001)**	**2.288 (p<0.001)**
Επίπεδο εκπαίδευσης γονέων		
< 12 έτη	Ομάδα αναφοράς	Ομάδα αναφοράς
> 12 & < 14 έτη	**0.437 (p=0.044)**	**0.469 (p=0.033)**
> 14 έτη	**0.519 (p=0.056)**	**0.559 (0.057)**

Η αλληλεπίδραση του **επιπέδου εκπαίδευσης** των **γονέων** και της πιθανότητας εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στο παιδί ως προέφηβος -ανεξαρτήτως ορισμού της ινσουλινοαντίστασης- παραμένει και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, με τα παιδιά των οποίων οι γονείς είναι μέτριου (>12 & <14 έτη) ή υψηλού (>14 έτη) μορφωτικού επιπέδου, να έχουν 56% / 53% ή 48% / 44% αντίστοιχα μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση στην προεφηβική ηλικία σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι γονείς έχουν χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης (<12 έτη) ($OR_{3.16}$=0.437, p-$value_{3.16}$=0.044 / $OR_{2.7}$=0.469, p-$value_{2.7}$=0.033 και $OR_{3.16}$=0.519, p-$value_{3.16}$=0.056 / $OR_{2.7}$=0.559, p-$value_{2.7}$=0.057 αντίστοιχα).

Αυτό πρακτικά σημαίνει πως το μέτριο ή υψηλό μορφωτικό επίπεδο των γονέων μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης στο παιδί στην προεφηβεία ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους μεταγεννητικούς συγχυτικούς παράγοντες.

Μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση εξακολουθεί να υπάρχει και η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του **Tanner Stage** και της πιθανότητας εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβική ηλικία, ανεξάρτητα και πάλι από τον ορισμό που χρησιμοποιείται για την ινσουλινοαντίσταση ($OR_{3.16}$=2.149 / $OR_{2.7}$=2.288, p-$value_{3.16}$= p-$value_{2.7}$ < 0.001).

Επίσης, παιδιά που είχαν γεννηθεί μικρόσωμα (Small for Gestational Age, SGA), εξακολουθούν να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση ως προέφηβοι σε σχέση με τα παιδιά που είχαν φυσιολογικό για την ηλικία τους **βάρος γέννησης** (Appropriate for Gestational Age, AGA), αλλά το εύρημα αυτό δεν είναι πλέον στατιστικά σημαντικό ($OR_{3.16}$=1.482, p-$value_{3.16}$=0.311). Αυτό σημαίνει ότι το βάρος γέννησης ενός παιδιού δεν είναι ανεξάρτητος παράγοντας για την πιθανότητα να εμφανίσει μελλοντικά ως προέφηβος ινσουλινοαντίσταση.

Στον **Πίνακα 10** παρουσιάζονται ο αριθμός και το ποσοστό των παιδιών που εμφανίζουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία -ορισμένη με βάση την τιμή της περιφέρειας μέσης- ανά φύλο και στο σύνολο του δείγματος.

Πίνακας 10 Ποσοστά κεντρικής παχυσαρκίας ανά φύλο και στο σύνολο του πληθυσμού

	Αγόρια ν (%)	Κορίτσια ν (%)	p-value	Σύνολο ν (%)
Κεντρική παχυσαρκία†	47 (12.9)	20 (5.8)	**0.001**‡	67 (9.4)

† Για τιμή περιφέρειας μέσης ≥ 90ο εκατοστημόριο της αντίστοιχης ηλικίας

‡ Πραγματοποιήθηκε έλεγχος χ^2

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 10, στο δείγμα που εξετάστηκε το 9.4% των παιδιών εμφανίζει κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Συγκεκριμένα πρόκειται για το 12.9% και 5.8% των αγοριών και κοριτσιών αντίστοιχα. Στον έλεγχο χ^2 που πραγματοποιήθηκε, βρέθηκε ισχυρά στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά κεντρικής παχυσαρκίας ανάμεσα στα δύο φύλα.

Στον **Πίνακα 11** παρουσιάζονται οι αδροί σχετικοί λόγοι (crude Odds Ratios, OR), για την πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής παχυσαρκίας σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας. Με την ανάλυση αυτή, φαίνεται κατά πόσο κάθε ένας από τους μεταγεννητικούς παράγοντες που εξετάζονται αυξάνει ή μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβεία.

Πίνακας 11 Αδρός Σχετικός Λόγος (Crude OR) για την πιθανότητα εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας

	Κεντρικού Τύπου Παχυσαρκία†
	OR (p-value)
Βάρος γέννησης παιδιού	
AGA	Ομάδα αναφοράς
SGA	0.995 (p=0.991)
LGA	**3.501 (p=0.004)**
Ταχύτητα ανάπτυξης βρέφους (0 έως 6 μηνών)	
Φυσιολογική	Ομάδα αναφοράς
Ταχεία ("catch up growth")	**1.882 (p=0.047)**
Αποκλειστικός θηλασμός	0.310 (p=0.110)
Διάρκεια αποκλειστικού θηλασμού	**0.890 (p=0.089)**
Κάπνισμα στο θηλασμό	0.898 (p=0.843)
Αλκοόλ στο θηλασμό	1.016 (p=0.988)
Επίπεδο εκπαίδευσης γονέων	
< 12 έτη	Ομάδα αναφοράς
> 12 & < 14 έτη	0.833 (p=0.598)
> 14 έτη	0.578 (p=0.109)
Έτη εκπαίδευσης γονέων	**0.918 (p=0.038)**

† Για τιμή περιφέρειας μέσης ≥ 90ο εκατοστημόριο της αντίστοιχης ηλικίας

Παρατηρείται αλληλεπίδραση ανάμεσα **βάρος γέννησης** ενός παιδιού και την πιθανότητα να αναπτύξει κεντρικού τύπου παχυσαρκία στην προεφηβική ηλικία. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι τα παιδιά που είχαν γεννηθεί μεγαλόσωμα (Large for Gestational Age, LGA), έχουν 3.5 φορές μεγαλύτερη και ισχυρή στατιστικά σημαντική πιθανότητα να εμφανίσουν κεντρική παχυσαρκία ως προέφηβοι συγκρινόμενα με τα παιδιά που είχαν φυσιολογικό για την ηλικία τους βάρος γέννησης (Appropriate for Gestational Age, AGA) (OR=3.501, p-value=0.004).
Αντιστοίχως, τα παιδιά που είχαν γεννηθεί μικρόσωμα (Small for Gestational Age, SGA), έχουν 0.5% μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία ως προέφηβοι σε σχέση με τα παιδιά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό για την ηλικία τους βάρος

(Appropriate for Gestational Age, AGA), με τη μικρότερη όμως αυτή πιθανότητα να είναι οριακή και στατιστικά μη σημαντική (OR=0.995, p-value=0.991).

Αλληλεπίδραση υπάρχει και μεταξύ της **ταχύτητας ανάπτυξης** του παιδιού **κατά τη διάρκεια της 1ης βρεφικής ηλικίας** και της πιθανότητας εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβική ηλικία. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι τα παιδιά που πραγματοποίησαν ταχεία ανάπτυξη τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους, έχουν 1.9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κεντρική παχυσαρκία ως προέφηβοι συγκρινόμενα με τα παιδιά των οποίων η ανάπτυξη στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα ήταν φυσιολογική (OR=1.882, p-value=0.047).

Παρατηρείται προστατευτική δράση του **αποκλειστικού θηλασμού** έναντι της πιθανότητας εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβική ηλικία. Η αλληλεπίδραση αυτή υφίσταται τόσο αναφορικά με την παρουσία ή όχι αποκλειστικού θηλασμού, όσο και με το χρονικό διάστημα που αυτός διήρκησε. Συγκεκριμένα, τα παιδιά που τρέφονταν τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους αποκλειστικά με μητρικό γάλα έχουν 69% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία στην προεφηβική ηλικία συγκρινόμενα με τα παιδιά που δεν έκαναν αποκλειστικό θηλασμό, ενώ αύξηση της διάρκειας του αποκλειστικού θηλασμού κατά 1 μήνα μειώνει την πιθανότητα ένα παιδί να αναπτύξει κεντρική παχυσαρκία ως προέφηβος κατά 11%. Ωστόσο το πρώτο εύρημα δεν είναι στατιστικά σημαντικό (OR=0.310, p-value=0.110) και το δεύτερο είναι πολύ οριακά στατιστικά σημαντικό (OR=0.890, p-value=0.089).

Τέλος, συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει και ανάμεσα στα **έτη εκπαίδευσης** των **γονέων** ενός παιδιού και την πιθανότητα να εμφανίσει κεντρικού τύπου παχυσαρκία ως προέφηβος. Συγκεκριμένα, αύξησή τους κατά 1 έτος, μειώνει την πιθανότητα ενός παιδιού να αναπτύξει κεντρική παχυσαρκία στην προεφηβεία κατά 8.2% (OR=0.918, p-value=0.038).
Εξετάζοντας το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων ως κατηγορική μεταβλητή, φαίνεται πως τα παιδιά των οποίων οι γονείς είναι μέτριου (>12 & <14 έτη) ή υψηλού (>14 έτη) μορφωτικού επιπέδου, έχουν 16.7% ή 42.2% αντίστοιχα μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία στην προεφηβική ηλικία σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι γονείς έχουν χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης (<12 έτη), με το εύρημα αυτό όμως να είναι στατιστικά μη σημαντικό (OR=0.833, p-value=0.598 και OR=0.578, p-value=0.109 αντίστοιχα).

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι:

Το **ενεργητικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια του θηλασμού** φαίνεται να αλληλεπιδρά με την πιθανότητα εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβική ηλικία αυξάνοντάς την κατά 1.6%, χωρίς όμως το εύρημα να είναι στατιστικά σημαντικό.

Στον **Πίνακα 12** παρουσιάζονται οι διορθωμένοι σχετικοί λόγοι (Adjusted Odds Ratios), για την πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής παχυσαρκίας σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση που έγινε για τυχόν συγχυτικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα έγινε διόρθωση για το βάρος γέννησης, την ταχύτητα ανάπτυξής κατά την 1η βρεφική ηλικία, τη διάρκεια του αποκλειστικού θηλασμού, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα κατά το θηλασμό, καθώς και το φύλο των παιδιών και το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων.

Πίνακας 12 Διορθωμένος Σχετικός Λόγος (Adjusted OR) για την πιθανότητα εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας

	Κεντρικού Τύπου Παχυσαρκία†
	Adjusted OR (p-value)
Βάρος γέννησης παιδιού	
AGA	Ομάδα αναφοράς
SGA	0.577 (p=0.326)
LGA	**5.795 (p=0.011)**
Ταχύτητα ανάπτυξης βρέφους (0 έως 6 μηνών)	
Φυσιολογική	Ομάδα αναφοράς
Ταχεία ("catch up growth")	**3.159 (p=0.006)**
Διάρκεια αποκλειστικού θηλασμού	**0.831 (p=0.090)**
Κάπνισμα στο θηλασμό	0.748 (p=0.678)
Αλκοόλ στο θηλασμό	0.000 (p=0.999)
Επίπεδο εκπαίδευσης γονέων	
< 12 έτη	Ομάδα αναφοράς
> 12 & < 14 έτη	**0.325 (p=0.052)**
> 14 έτη	**0.325 (p=0.032)**

† Για τιμή περιφέρειας μέσης ≥ 90ο εκατοστημόριο της αντίστοιχης ηλικίας

Μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, παραμένει η επίδραση του **βάρους γέννησης** στην ανάπτυξη κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβεία. Συγκεκριμένα, τα παιδιά που είχαν γεννηθεί μεγαλόσωμα (Large for Gestational Age, LGA), εξακολουθούν να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κεντρική παχυσαρκία ως προέφηβοι σε σχέση με τα παιδιά που είχαν φυσιολογικό για την ηλικία τους βάρος γέννησης (Appropriate for Gestational Age, AGA). Επιπροσθέτως, η πιθανότητα αυτή έχει αυξηθεί σημαντικά - συγκρινόμενη με την αντίστοιχη του μονοπαραγοντικού μοντέλου- και ανέρχεται πλέον σε 5.8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης κεντρικής παχυσαρκίας στην προεφηβεία για τα LGA παιδιά έναντι των AGA και μάλιστα ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους μεταγεννητικούς συγχυτικούς παράγοντες (OR=5.795, p-value=0.011).

Επίσης, τα παιδιά που πραγματοποίησαν **ταχεία ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της 1ης βρεφικής ηλικίας**, εξακολουθούν -και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση- να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν κεντρική παχυσαρκία ως προέφηβοι έναντι των συνομηλίκων τους που είχαν φυσιολογική ανάπτυξη τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους, με την πιθανότητα αυτή να είναι μεγαλύτερη κατά 3.2 φορές (OR=3.159, p-value=0.006).
Αυτό σημαίνει πως η ταχεία ανάπτυξη ενός παιδιού κατά τη διάρκεια της 1ης βρεφικής ηλικίας αυξάνει τον κίνδυνο να εμφανίσει κεντρικού τύπου παχυσαρκία στην προεφηβεία ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους μεταγεννητικούς συγχυτικούς παράγοντες.

Η προστατευτική επίδραση του αποκλειστικού θηλασμού εξακολουθεί να υφίσταται και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση, με αύξηση της διάρκειάς του κατά 1 μήνα να σχετίζεται πλέον με μείωση του κινδύνου εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στους προεφήβους κατά 16.9%. Ωστόσο, αν και η ποσοστιαία αυτή μείωση είναι πλέον μεγαλύτερη, η αλληλεπίδραση της **διάρκεια**ς του **αποκλειστικού θηλασμού** με την πιθανότητα ανάπτυξης κεντρικής παχυσαρκίας στην προεφηβεία παραμένει πολύ οριακά στατιστικά σημαντική (OR=0.831, p-value=0.090).

Τέλος, η αλληλεπίδραση του **επιπέδο**υ **εκπαίδευσης** των **γονέων** και της πιθανότητας εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβεία παραμένει και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση και μάλιστα γίνεται πλέον και στατιστικά σημαντική, με τα παιδιά των οποίων οι γονείς είναι μέτριου (>12 & <14 έτη) ή υψηλού (>14 έτη) μορφωτικού επιπέδου να έχουν 67.5% μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν κεντρική παχυσαρκία ως προέφηβοι συγκρινόμενα με εκείνα των οποίων οι γονείς έχουν χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης (<12 έτη) (OR=0.325, p-value=0.052 και OR=0.325, p-value=0.032 αντίστοιχα).
Αυτό πρακτικά σημαίνει πως το μέτριο ή υψηλό μορφωτικό επίπεδο των γονέων μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στο παιδί στην προεφηβεία ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους μεταγεννητικούς συγχυτικούς παράγοντες.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη PROGRESS αποτελεί ένα σημαντικό βήμα στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης των περιγεννητικών παραγόντων με την ινσουλινοαντίσταση, καθώς εστιάζει σε μία ηλικιακή ομάδα -αυτή των προεφήβων- για την οποία υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα σχετικά δεδομένα στη βιβλιογραφία. Επιπροσθέτως, οι ορμονικές αλλαγές που αναμένεται να συντελεστούν με την εφηβεία που θα ακολουθήσει μπορούν να επιδεινώσουν πιθανές τέτοιες προϋπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές σε σημαντικό βαθμό [3]. Επιπροσθέτως, η μελέτη PROGRESS είναι ίσως η μοναδική επιδημιολογική έρευνα που εξετάζει ταυτόχρονα το σύνολο των περιγεννητικών παραγόντων που θα μπορούσαν δυνητικά να συσχετίζονται με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης μεταξύ προεφήβων.

Στην παρούσα μελέτη, από τα 736 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών που εξετάστηκαν, ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βρέθηκε ίσος με 21.6% και 30.7% για κατώφλι HOMA-IR το 3.16 και 2.7 αντίστοιχα. Από τα παιδιά αυτά, το 18.6% και 25% των αγοριών και το 25% και 36.9% των κοριτσιών εμφάνιζαν αντίσταση στην ινσουλίνη, με τις επιμέρους διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα να είναι στατιστικά σημαντικές ($p\text{-value}_{3.16}$=0.051, $p\text{-value}_{2.7}$=0.001).
Η σύγκριση του επιπολασμού της ινσουλινοαντίστασης ανάμεσα στις διάφορες μελέτες είναι κάπως προβληματική, καθώς -απουσία ενός ευρέως αποδεκτού ορισμού της- η κάθε ερευνητική ομάδα υιοθετεί εκείνον που θεωρεί πως μπορεί να περιγράψει καλύτερα τη μεταβολική αυτή διαταραχή στο δικό της πληθυσμό. Η μελέτη των Manios et al [29] για παράδειγμα, σε δείγμα 522 παιδιών ηλικίας 10-12 ετών βρήκε για HOMA-IR=3.16 επιπολασμό ινσουλινοαντίστασης μόλις 3.06%, με τα ποσοστά για αγόρια και κορίτσια να ανέρχονται σε 4.6% και 1.83% αντίστοιχα. Ορίζοντας ωστόσο ως κατώφλι του HOMA-IR την τιμή που αντιστοιχούσε στο 97.5^{ο} εκατοστημόριο του δείγματος, ο συνολικός επιπολασμός 3πλασιαζόταν και τα επιμέρους ποσοστά για αγόρια και κορίτσια 2πλασιάζονταν και 5πλασιάζονταν αντίστοιχα. Αναφορικά με τη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, αν και οι τιμές HOMA-IR των κοριτσιών ήταν υψηλότερες από εκείνες των αγοριών με διόρθωση και για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, στη μελέτη αυτή τα επιμέρους ποσοστά της ινσουλινοαντίστασης δεν διαφοροποιούνταν στατιστικά σημαντικά.

Ένα πολύ ενδιαφέρον εύρημα ήταν πως ανεξαρτήτως του ορισμού που χρησιμοποιήσαμε, παρατηρήσαμε ότι τόσο τα υπέρβαρα όσο και τα παχύσαρκα παιδιά ήταν στατιστικά σημαντικά πολύ πιθανότερο να εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη συγκρινόμενα με τα παιδιά φυσιολογικού σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, για HOMA-IR=3.16, ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βρέθηκε ίσος με 13.7% μεταξύ των παιδιών φυσιολογικού BMI, για τα υπέρβαρα παιδιά 27.6% και για τα παχύσαρκα 46.2%, με τα ποσοστά για HOMA-IR=2.7

να ανέρχονται σε 21%, 38.4% και 60.3% αντίστοιχα. Τα ευρήματά μας αυτά έρχονται σε σχετική συμφωνία με εκείνα των Lee et al [31] και Valerio et al [32] σε δείγμα 4092 εφήβων ηλικίας 12-19 ετών από τις Η.Π.Α. και 150 παιδιών ηλικίας 8-12 ετών από τη Βόρεια Ιταλία αντίστοιχα. Στην πρώτη μελέτη ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βρέθηκε 3.1%, 15% και 52.1% στους φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρους και παχύσαρκους εφήβους (με κατώφλι το HOMA-IR > 4.39 που αντιστοιχεί στο 97.5^{ο} εκατοστημόριο των νορμογλυκαιμικών φυσιολογικού σωματικού βάρους εφήβων του εξεταζόμενου δείγματος), ενώ στη δεύτερη 3% και 40.8% στα φυσιολογικού σωματικού βάρους και παχύσαρκα παιδιά (με κατώφλι το HOMA-IR > 2.5) αντίστοιχα. Αναφορικά με τα αποτελέσματα της μελέτης των Manios et al [29] που αφορούσε ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό, για το κοινό μας κατώφλι HOMA-IR=3.16, ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης διέφερε στατιστικά σημαντικά μόνο μεταξύ των φυσιολογικού σωματικού βάρους και παχύσαρκων παιδιών, με τα ποσοστά να ανέρχονται σε 1.94% και 10.34% αντίστοιχα, παραμένοντας δηλαδή σημαντικά χαμηλότερα από τα ποσοστά του δικού μας δείγματος.

Στην παρούσα μελέτη προσδιορίστηκε επίσης ο επιπολασμός της κεντρικής παχυσαρκίας, ο οποίος υπολογίστηκε σε 9.4% του δείγματος που εξετάστηκε. Τα ποσοστά των δύο φύλων διέφεραν μεταξύ τους (12.9% στα αγόρια και 5.8% στα κορίτσια) και μάλιστα ισχυρά στατιστικά σημαντικά (p-value=0.001).
Σε μία μελέτη στη Βραζιλία [342] σε δείγμα 2919 παιδιών ηλικίας 7-10 ετών, ο επιπολασμός της κεντρικής παχυσαρκίας βρέθηκε πολύ μεγαλύτερος, και συγκεκριμένα 26.9% στα αγόρια και 22% στα κορίτσια. Οι Yang Pan et al [343] μελετώντας 4450 παιδιά από τις Η.Π.Α. ηλικίας 12-19 ετών, προσδιόρισαν τον επιπολασμό της κεντρικής παχυσαρκίας σε 10.2%, με τα ποσοστά για αγόρια και κορίτσια να είναι 11.4% και 12.5% αντίστοιχα και να διαφέρουν -αν και σε μικρό βαθμό- στατιστικά σημαντικά, με τον επιπολασμό μάλιστα στα κορίτσια να είναι μεγαλύτερος από αυτόν των αγοριών, εύρημα αντίθετο με αυτό της παρούσας μελέτης.

Αναφορικά με το **βάρος γέννησης** και τη σχέση του με την ινσουλινοαντίσταση, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι τα μικρόσωμα για την ηλικία γέννησής τους παιδιά (small for gestational age, SGA) είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ινσουλινοαντίσταση στην προεφηβική ηλικία (σύμφωνα με τον ορισμό του HOMA-IR > 3.16). Συγκεκριμένα, 1 στα 3 SGA παιδιά του δείγματός μας υπολογίστηκε να εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη ως προέφηβος. Στην παραπάνω αιτιολογική σχέση όμως φάνηκε να εμπλέκονται και άλλοι περιγεννητικοί παράγοντες, όπως η ταχύτητα ανάπτυξης του παιδιού και η σίτισή του κατά την άμεση μεταγεννητική περίοδο, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ από τη θηλάζουσα μητέρα, το μορφωτικό επίπεδο των γονέων καθώς και το στάδιο εφηβείας του παιδιού.

Οι Nobili et al [175] 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. Επίσης, οι Lawlor et al [173] 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 BMI και το γονεϊκό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Αλλά και εκτός Ευρώπης, οι Tanaka et al [74] 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 για παράδειγμα ανεπαρκούς σίτισης της μητέρας, θεωρία η οποία αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως "*Thrifty phenotype hypothesis*" [151]. Οι Vaag et al [344] 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 10ο 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 σχεδόν τα ⅔ (63.1%) των SGA παιδιών του δείγματός μας -σε μια προσπάθεια να προσεγγίσουν τις φυσιολογικές τιμές των δεικτών ανάπτυξης- πραγματοποίησαν 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 [171, 174, 175, 246, 247], 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 [174] 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 [154] 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 [171] στην Ισπανία, έδειξαν ότι SGA νήπια -σαν αποτέλεσμα του catch-up growth που είχαν πραγματοποίησει έως την ηλικία των 2 ετών- παρουσίασαν μέσα στα επόμενα 2 χρόνια μία δραματική μετάβαση προς την ινσουλινοαντίσταση αλλά και τη συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα.

Αναφορικά με τα παιδιά που είχαν γεννηθεί μεγαλόσωμα για την αντίστοιχη ηλικία (large for gestational age, LGA), η παρούσα μελέτη απέτυχε να δείξει μία θετική συσχέτιση με την ινσουλινοαντίσταση όπως θα αναμενόταν με βάση τη βιβλιογραφία. Αυτό μπορεί εν μέρει να οφείλεται στο γεγονός ότι μόλις το 4.9% των παιδιών του δείγματός μας (32 άτομα) πληρούσε τα κριτήρια του LGA, μεταξύ των οποίων μάλιστα καμία μητέρα δεν είχε αναπτύξει ΣΔ κύησης. Το τελευταίο αυτό στοιχείο είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς θεωρείται πως οι μεταβολικές αλλαγές τις οποίες υφίσταται το LGA παιδί στο σακχαροδιαβητικό ενδομήτριο περιβάλλον είναι αυτές που ουσιαστικά μεσολαβούν τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές στην υγεία του και ιδιαίτερα την ινσουλινοαντίσταση.
Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί πως τα LGA παιδιά του δείγματός μας παρουσίαζαν σχεδόν 6πλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία στην προεφηβεία συγκρινόμενα με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους γέννησης, ανεξάρτητα μάλιστα και από διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η μεταγεννητική ταχύτητα ανάπτυξης, ο θηλασμός και το γονεϊκό μορφωτικό επίπεδο (p-value=0.011). Δεδομένης της ισχυρότατης αιτιολογικής σχέσης που υπάρχει ανάμεσα στο σπλαχνικό λίπος και την αντίσταση στην ινσουλίνη, προτείνεται επομένως ένας έμμεσος τρόπος σύνδεσης των περιγεννητικών παραγόντων με τη μετέπειτα ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης.
Αν και πληθώρα ερευνητών έχει ασχοληθεί με τη σχέση μεταξύ του μεγάλου βάρους γέννησης και της ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης και παχυσαρκίας αργότερα στη ζωή, τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Οι Vohr et al [345] σε μια προοπτική έρευνα παρατήρησης στις Η.Π.Α. όπου μελέτησαν 192 παιδιά ηλικίας 1 έτους διαπίστωσαν πως τα LGA βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν αναπτύξει ΣΔ κύησης είχαν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και κοιλιακή δερματοπτυχή, τόσο από τα AGA βρέφη που 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. 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 [346] μελέτησε μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 4-7 ετών.

Φαίνεται λοιπόν πως ο βαθμός πρόσληψης βάρους του παιδιού κατά την παραμονή του στη μήτρα επηρεάζει άμεσα το βάρος γέννησής τους και τελικά μακροπρόθεσμα το μεταβολικό προφίλ των SGA και LGA προεφήβων.

Αναφορικά με τη σχέση του **προσλαμβανόμενου βάρους** της **μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** και του βάρους γέννησης του παιδιού, η παρούσα μελέτη έδειξε πως -ανεξάρτητα από την κατηγοριοποίηση του προ κύησης BMI της μητέρας- σε περίπτωση που η αύξηση του σωματικού της βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ήταν μεγαλύτερη της επιθυμητής, το παιδί της είχε οριακά στατιστικά σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να γεννηθεί SGA, σε σχέση με ένα παιδί του οποίου η μητέρα είχε αυξήσει το βάρος της εντός του επιθυμητού εύρους. Ωστόσο, το προγεννητικό αυτό χαρακτηριστικό δεν αποδείχθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για το βάρος γέννησης, καθώς στην αιτιολογική τους σχέση φαίνεται να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία της μητέρας, η ανάπτυξη ΣΔ ή/και αρτηριακής υπέρτασης κύησης και η έκθεσή της σε καπνό τσιγάρου (ενεργητικά ή/και παθητικά). Επιπροσθέτως, φάνηκε πως πρόσληψη βάρους της μητέρας στην εγκυμοσύνη μεγαλύτερη της επιθυμητής, συνδέεται και με μεγαλύτερη πιθανότητα απόκτησης παιδιού LGA, ενώ μία αύξηση μικρότερη της επιθυμητής με μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννηθεί το παιδί SGA και μικρότερη να γεννηθεί LGA, ευρήματα όλα όμως στατιστικά μη σημαντικά.
Στη βιβλιογραφία τα δεδομένα είναι πολύ πιο σαφή, με μία πρόσφατη εκτεταμένη ανασκόπηση των Viswanathan et al [180] να περιγράφει την ξεκάθαρη θετική συσχέτιση της μεγαλύτερης από τη συνιστώμενη πρόσληψης βάρους στην εγκυμοσύνη με απόκτηση παιδιού με αυξημένο βάρος γέννησης (4000 g, 4500 g, LGA) και αρνητική συσχέτισή της με γέννηση ελαφρύτερου παιδιού (LBW, SGA), καθώς και τις αντίστροφες συσχετίσεις σε περιπτώσεις αύξησης βάρους μικρότερης της επιθυμητής, με τη συντριπτική πλειοψηφία των ερευνών να έχουν λάβει υπόψη συγχυτικούς παράγοντες όπως την ηλικία της μητέρας, τη φυλή, τη σειρά της κύησης, την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης κύησης, τις καπνιστικές συνήθειες και το κοινωνικοοικονομικό της επίπεδο.
Για παράδειγμα, οι Cedergren et al [347] αναλύοντας στοιχεία 245.526 γυναικών από τη Σουηδία διαπίστωσαν πως ανεξαρτήτως του προ κύησης BMI της υποψήφιας μητέρας, σε περίπτωση που εκείνη αύξανε το σωματικό της βάρος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περισσότερο από το επιθυμητό εύρος, η πιθανότητα να αποκτήσει LGA ή SGA παιδί ήταν μεγαλύτερη και μικρότερη αντίστοιχα, με τις επιμέρους πιθανότητες να αντιστρέφονται σε περίπτωση που η αύξηση του σωματικού της βάρους ήταν ανεπαρκής. Οι ερευνητές παρατήρησαν επίσης πως οι διάφορες πιθανότητες έφθιναν καθώς το αρχικό BMI αυξανόταν, με τις μεγαλύτερες πιθανότητες να παρατηρούνται στις γυναίκες που ξεκίνησαν την εγκυμοσύνη τους με χαμηλότερες τιμές BMI. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και η ερευνητική ομάδα των Stotland et al [348] μελετώντας 20.465 εγκύους από τις ΗΠΑ στις

οποίες συμπεριλαμβάνονταν γυναίκες από όλες τις κατηγορίες του προ κύησης BMI. Με τους παραπάνω ερευνητές συμφωνούν τόσο οι de Vader et al [349] όσο και οι Kiel et al [350], έχοντας ως δείγμα εγκύους που ανήκαν σε υποκατηγορίες προ κύησης BMI και συγκεκριμένα 94.696 φυσιολογικού σωματικού βάρους και 120.170 παχύσαρκες I, II και III βαθμού αντίστοιχα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ευρήματα των Cheng et al [351] οι οποίοι μελετώντας γυναίκες που ανέπτυξαν ΣΔ κύησης, διαπίστωσαν πως αυξήσεις του σωματικού τους βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαφορετικές από τις συνιστώμενες σύμφωνα με το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute Of Medicine, IOM) [334], είχαν ακριβώς την ίδια επίδραση στο βάρος γέννησης του παιδιού με τις εγκύους που δεν εμφάνισαν τέτοιες μεταβολικές διαταραχές. Η παρατήρηση αυτή είναι εξαιρετικής σημασίας, διότι αν και ο ΣΔ κύησης είναι ο ισχυρότερος μεσολαβητής της απόκτησης LGA παιδιού -ισχυρότερος και από το αυξημένο προ κύησης BMI της μητέρας [352]- τα παιδιά που εκτέθηκαν σε σακχαροδιαβητικό αλλά ταυτόχρονα ανεπαρκές διατροφικά ενδομήτριο περιβάλλον είχαν αυξημένη πιθανότητα να γεννηθούν SGA, με τις μητέρες τους μάλιστα να είναι πιθανότερο να είχαν διατηρήσει και έναν ικανοποιητικότερο διαιτητικό έλεγχο. Μία πολύ καλά σχεδιασμένη παλαιότερη μελέτη των Caulfield et al [353] έδωσε επίσης τα ίδια αποτελέσματα αναφορικά με τη συσχέτιση του βαθμού πρόσληψης βάρους της μητέρας στην εγκυμοσύνη και του βάρους γέννησης του παιδιού, προβάλλοντας όμως μία διαφοροποίηση ανάμεσα στις Αφροαμερικανίδες και τις εγκύους της λευκής φυλής, με τις πρώτες να παρουσιάζουν συγκριτικά μικρότερη πιθανότητα απόκτησης LGA και μεγαλύτερη SGA παιδιού για τις ίδιες αυξήσεις βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αναφορικά με την **αρτηριακή υπέρταση κύησης**, αν και μόλις το 3.5% των μητέρων του δείγματός μας δήλωσε πως την είχε εκδηλώσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η διαταραχή αυτή αποδείχθηκε ένας πολύ ισχυρός προγνωστικός παράγοντας γέννησης SGA παιδιού, καθώς υπερτριπλασίαζε την επιμέρους πιθανότητα ($p=0.034$) ανεξάρτητα μάλιστα και από διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η πρόσληψη βάρους και η ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη, η ανάπτυξη ΣΔ κύησης, το σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών και η έκθεσή της σε καπνό τσιγάρου (ενεργητικά ή/και παθητικά).

Το παραπάνω εύρημα είναι εξαιρετικής σημασίας αν ληφθεί υπόψη η επίδραση τόσο της αρτηριακής υπέρτασης κύησης όσο και της προεκλαμψίας -νοσολογικής οντότητας που συχνά αποτελεί εξέλιξη της πρώτης- στο βάρος γέννησης του παιδιού άρα και μακροπρόθεσμα στο μεταβολικό του προφίλ ως προέφηβος, καθώς και η συνεχής ενίσχυση του αιτιολογικού υποβάθρου ανάπτυξης αυτών των διαταραχών. Συγκεκριμένα, αν και την τελευταία δεκαετία στις Η.Π.Α. η αναλογία των κυήσεων που συνοδεύονται από αρτηριακή υπέρταση της εγκύου έχει σταθεροποιηθεί, τα ποσοστά της προεκλαμψίας έχουν αυξηθεί

κατά ⅓, πιθανότατα σαν απόρροια της μεγαλύτερης ηλικίας κυοφορίας και των συχνότερων πολυδύναμων κυήσεων (National Center for Health Statistics).

Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα ενώ συμφωνούν αναφορικά με την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στην αρτηριακή υπέρταση της εγκύου και την έκβαση της κύησης, είναι ωστόσο κάπως συγκεχυμένα σχετικά με την ακριβή επίδρασή της στο βάρος γέννησης του παιδιού. Οι Chen et al [229], σε μία εκτεταμένη αναδρομική έρευνα κοορτής, αναλύοντας στοιχεία από 17.720.900 μονόδυμες και 463.104 δίδυμες κυήσεις τη χρονική περίοδο 1995-2000 στις Η.Π.Α., παρατήρησαν πως η πρωτοεμφανιζόμενη στην εγκυμοσύνη αρτηριακή υπέρταση της μητέρας σχετιζόταν μεταξύ των πρόωρων μονόδυμων και δίδυμων κυήσεων με αυξημένο κίνδυνο γέννησης SGA και μειωμένο κίνδυνο γέννησης LGA παιδιού. Αντιθέτως, για τα τελειόμηνα βρέφη η διαταραχή της αρτηριακής πίεσης της μητέρας τους σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο γέννησής τους τόσο SGA όσο και LGA, για τα δίδυμα όμως τελειόμηνα βρέφη η αυξημένη αυτή πιθανότητα να περιορίζεται στη γέννησή τους ως SGA. Μία αντίστοιχη αναδρομική έρευνα των Xiong et al [354] με δείγμα 97.270 εγκύους από νοσοκομεία του Καναδά τη χρονική περίοδο 1991-1995, έδειξε πως η αρτηριακή υπέρταση της μητέρας όπως και η εμφάνιση προεκλαμψίας, επηρέαζαν το βάρος γέννησης μόνο στις περιπτώσεις πρόωρου τοκετού, με τα βρέφη που γεννιούνταν πριν την 37η εβδομάδα της κύησης να ζυγίζουν κατά 55 με 485 g και 224 με 665 g λιγότερο αντίστοιχα. Αντίθετα, τα τελειόμηνα βρέφη που είχαν εκτεθεί κατά την ενδομήτριο ζωή τους είτε σε αυξημένη αρτηριακή πίεση της μητέρας τους είτε σε προεκλαμψία, δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο βάρος γέννησής τους συγκρινόμενα με εκείνα τα βρέφη που δεν είχαν βιώσει ως έμβρυα τέτοιες διαταραχές.

Αναφορικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που υπαγορεύει την επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του βάρους γέννησης του παιδιού, αυτός παραμένει ακόμα άγνωστος [226], με την επικρατέστερη έως τώρα θεωρία να υποστηρίζει πως προκαλείται κάποια μείωση της ροής αίματος από τη μητέρα διάμεσο του πλακούντα στο έμβρυο, κατ' επέκταση περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξή του παιδιού και τελικά μειωμένο βάρος γέννησης [354].

Ένα ακόμα πολύ σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η επιβαρυντική επίδραση τόσο του **ενεργητικού** όσο **και** του **παθητικού καπνίσματος στην περίοδο της εγκυμοσύνης** στο βάρος γέννησης του παιδιού. Συγκεκριμένα, σε περίπτωση που η μητέρα κάπνιζε κατά τη διάρκεια του 3ου τριμήνου της κύησης, η πιθανότητα να αποκτήσει SGA παιδί 5πλασιαζόταν (p-value=0.024), ενώ το παθητικό κάπνισμα σε 2 τρίμηνα ή καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχεδόν διπλασιάζε την αντίστοιχη πιθανότητα (p-value=0.026), συσχετίσεις που ίσχυαν ανεξαρτήτως συγχυτικών παραγόντων όπως η πρόσληψη βάρους και η ηλικία της μητέρας στην εγκυμοσύνη, η σειρά της κύησης, η ανάπτυξη ΣΔ ή/και αρτηριακής υπέρτασης κύησης και το σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών της μητέρας.

Αν και το κάπνισμα ασκεί τις αρνητικές του επιδράσεις σε όλη τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής του παιδιού, το 2ο και 3ο τρίμηνο ο κίνδυνος περιορισμού της εμβρυικής ανάπτυξης πολλαπλασιάζεται σε τέτοιο βαθμό, που σε περίπτωση που μια μητέρα διακόψει το κάπνισμα στη διάρκεια του 1ου τριμήνου της κύησης να αντιμετωπίζει τον ίδιο κίνδυνο απόκτησης παιδιού με χαμηλό βάρος γέννησης με μία μητέρα που δεν κάπνιζε καθόλου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης της [233, 240]. Η αποτυχία λοιπόν εύρεσης αντίστοιχων με το 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συσχετίσεων μεταξύ του ενεργητικού καπνίσματος στα 2 πρώτα τρίμηνα, μπορούν να αποδοθούν αφενός μεν στην περιορισμένης σημασίας επίδραση της παρουσίας του καπνίσματος μόνο στο 1ο τρίμηνο της κύησης και αφετέρου στο γεγονός ότι μόλις 1 μητέρα του δείγματός μας δήλωσε πως κάπνιζε στη διάρκεια του 2ου τριμήνου της εγκυμοσύνης της. Κάποιες γυναίκες δηλαδή διέκοψαν το κάπνισμα όταν τους γνωστοποιήθηκε πως κυοφορούσαν (εντός του 1ου τριμήνου), αλλά στη πορεία μέρος αυτών φαίνεται να επανυιοθέτησε τις παλιές καπνιστικές του συνήθειες.

Αναφορικά με το παθητικό κάπνισμα, αν και εξίσου επιβλαβές για την έγκυο και το παιδί της, προκαλεί για τον ίδιο αριθμό τσιγάρων μικρότερη απορρόφηση επικίνδυνων ουσιών όπως η νικοτίνη και το μονοξείδιο του αζώτου σε σχέση με τον ενεργητικά εισπνεόμενο καπνό [355, 356]. Επομένως ήταν αναμενόμενο να απαιτούνταν η αθροιστική παρουσία του παθητικού καπνίσματος σε τουλάχιστον 2 τρίμηνα ή και καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης των μητέρων του δείγματός μας προκειμένου να εκδηλωθεί η επιβαρυντική του δράση στο βάρος γέννησης των παιδιών τους. Μάλιστα όπως δείχνει η σχετική ανασκόπηση/μετα-ανάλυση των Leonardi-Bee et al [357], πέρα από τη σαφώς μικρότερη προκαλούμενη μείωση στο βάρος γέννησης παιδιών των οποίων οι μητέρες είχαν εκτεθεί σε περιβαλλοντικό καπνό τσιγάρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σχέση με εκείνες που ήταν οι ίδιες καπνίστριες, στις περισσότερες έρευνες η επίδραση του παθητικού καπνίσματος στη γέννηση παιδιού < 2500 g ή SGA χάνεται μετά από την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Αντίθετα, η ανεξάρτητη συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με το ενεργητικό κάπνισμα έχει δειχθεί από πολλές μελέτες που εξετάζουν την επίδραση των περιγεννητικών παραγόντων στην έκβαση μιας εγκυμοσύνης. Για παράδειγμα, οι Chiolero et al [358] αναλύοντας στοιχεία από 6284 κυήσεις στην Ελβετία, διαπίστωσαν πως η διατήρηση των καπνιστικών συνηθειών μιας μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της, 2πλασίαζε την πιθανότητα γέννησης παιδιού SGA σε σχέση με τον αντίστοιχο κίνδυνο που έφεραν οι μη καπνίστριες έγκυες, με τους ερευνητές να αποδίδουν το 14% του συνόλου των SGA γεννήσεων αποκλειστικά και μόνο στις καπνιστικές συνήθειες των μητέρων τους. Παρομοίως, οι Cheng et al [359] μελετώντας 8062 εγκύους στις Η.Π.Α. διαπίστωσαν πως όσες κάπνιζαν είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο απόκτησης SGA παιδιού, με τον κίνδυνο να είναι μάλιστα υψηλότερος αυξανομένου του αριθμού των τσιγάρων. Η δοσοεξαρτώμενη αυτή σχέση του καπνίσματος, όχι μόνο του ενεργητικού αλλά και του παθητικού, φαίνεται

ξεκάθαρα και στην αναδρομική μελέτη 18.297 κυήσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο από τους Ward et al [355]. Οι ερευνητές μετά από προσαρμογή και για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, έδειξαν πως η μείωση του βάρους γέννησης ενός παιδιού υπερδιπλασιαζόταν ή υπερτριπλασιαζόταν αντίστοιχα σε περίπτωση που η μητέρα του αύξανε τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζε από τα 1-10 τσιγάρα/ημέρα σε 10-20 ή από τα 10-20 στα >20 τσιγάρα/ημέρα. Αντιθέτως για το παθητικό κάπνισμα, αν και μεταβολή στον αριθμό των τσιγάρων -στον καπνό των οποίων εκτιθόταν μια έγκυος- αντίστοιχη της 1ης περίπτωσης επέφερε και παρόμοια μείωση στο βάρος γέννησης του παιδιού της, περαιτέρω έκθεσή της σε περιβαλλοντικό καπνό τσιγάρου δε φάνηκε να προκαλεί κάποια επιπρόσθετη αξιόλογη μεταβολή στο βάρος γέννησης του παιδιού.
Οι Ward et al [355] πέρα από τη δοσοεξαρτώμενη σχέση της έκθεση μίας εγκύου και κατ' επέκταση του εμβρύου σε καπνό τσιγάρου, υπολόγισαν και τη μέση αναμενόμενη μείωση στο βάρος γέννησης ενός παιδιού στις περιπτώσεις τόσο παθητικού όσο και ενεργητικού καπνίσματος της μητέρας του, προσδιορίζοντάς την σε 36 και 146 g αντίστοιχα. Αναφορικά με το παθητικό κάπνισμα, οι Leonardi-Bee et al [357] στην ανασκόπηση/μετα-ανάλυσή τους διακρίνουν τη μείωση αυτή σε 33 και 40 g για τις προοπτικές και αναδρομικές μελέτες αντίστοιχα, ενώ οι Einarson et al [233] σε μία ανασκόπηση σχετικών ερευνών από το 1966-2008 εκτιμούν πως τα παιδιά των οποίων οι μητέρες ήταν ενεργητικές καπνίστριες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους γεννιούνται κατά 200 g ελαφρύτερα.

Αξίζει τέλος να σημειωθεί, πως οι μητέρες οι οποίες κυοφόρησαν σε **ηλικία >35 ετών** και αποτελούσαν το 10% του δείγματός μας, είχαν υψηλότερη πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί SGA σε σχέση με τις νεαρότερες σε ηλικία. Το εύρημα αυτό αν και στατιστικά μη σημαντικό, προβάλλει μία τάση η οποία έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αν ληφθεί υπόψη ο διαρκώς αυξανόμενος -σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (CDC)- αριθμός των γυναικών που αποκτούν παιδί σε ηλικία ≥35 ετών.
Συγκεκριμένα, ενώ το ποσοστό αυτών των γυναικών στις Η.Π.Α. υπολογιζόταν σε 5% τη δεκαετία του '70, σήμερα αγγίζει το 14% επί του συνόλου των εγκύων, με τη μέση ηλικία 1ης κύησης να έχει μετατοπιστεί από τα 24.6 στα 27.7 έτη [360]. Παρόμοια στοιχεία υπάρχουν και για τη Μεγάλη Βρετανία όπου το αντίστοιχο ποσοστό από 9% το 1989 ανέρχεται πλέον σε 19% (Birth Statistics Series, Office for National Statistics). Η αναδιαμόρφωση των προτεραιοτήτων της σύγχρονης γυναίκας (εκπαίδευση, καριέρα) σε συνδυασμό με τις βελτιωμένες ή/και ευρύτερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους αντισύλληψης, φαίνεται να συνηγορούν προς αυτή την κατεύθυνση [360].

Αναφορικά με τους μεταγεννητικούς παράγοντες, στη συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη βρέθηκε μία προστατευτική αντιστρόφως ανάλογα δοσοεξαρτώμενη σχέση του **αποκλειστικού θηλασμού** με την πιθανότητα ανάπτυξης τόσο ινσουλινοαντίστασης όσο και κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβική ηλικία, με μόλις το 3.4% των παιδιών που θήλασαν αποκλειστικά στη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της ζωής τους να αναπτύσσει κεντρική παχυσαρκία ως προέφηβος. Λαμβάνοντας όμως υπόψη και διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, η προστατευτική αυτή δράση περιορίστηκε μόνο στη δεύτερη παράμετρο, με αύξηση του αποκλειστικού θηλασμού κατά 1 μήνα, να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής παχυσαρκίας κατά 16.9% (p-value=0.090), εύρημα ναι μεν οριακά στατιστικά σημαντικό, που αναδεικνύει όμως μία τάση η οποία θεωρούμε πως θα οδηγήσει σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μετά και την ολοκλήρωση της έρευνας και κατ' επέκταση τον υπερτριπλασιασμό του δείγματός μας.

Αν και υπάρχει πληθώρα ερευνών και βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων που εξετάζουν τον αποκλειστικό θηλασμό σε σχέση με τη μελλοντική ανάπτυξη παχυσαρκίας [261-268], ελάχιστα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη σχέση του με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Για παράδειγμα, η μελέτη των Rudnicka et al [361] που εξέτασε δείγμα ανδρών και γυναικών 44-45 ετών, έδειξε πως ο θηλασμός για διάστημα >1 μήνα συσχετιζόταν μεταξύ άλλων και με μικρότερη περιφέρεια μέσης, εύρημα που διατηρούνταν και μετά τη διόρθωση για γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες όπως το φύλο, το βάρος γέννησης, το βάρος της μητέρας προ κύησης, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο στην παιδική ηλικία και στην ενήλικο ζωή, η γεωγραφική περιοχή γέννησης, καθώς και οι τρέχουσες καπνιστικές συνήθειες.

Αναφορικά τώρα με την ινσουλινοαντίσταση, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περισσότερα, με μία πρόσφατη ανασκόπηση των Schack-Nielsen et al [271] να υποδεικνύει την ευεργετική επίδραση του θηλασμού έναντι της ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης ή/και ΣΔ ΙΙ, καθώς και άλλων συστατικών του μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική ηλικία. Επίσης, οι Owen et al σε μία μετα-ανάλυση [272], έδειξαν πως τα παιδιά και οι ενήλικες που είχαν θηλάσει, έφεραν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ ΙΙ και εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στο αίμα, συγκρινόμενοι με τα άτομα που ως βρέφη είχαν τραφεί με υποκατάστατο γάλακτος. Παρόμοια αποτελέσματα αναφορικά με τον ΣΔ ΙΙ έδωσε και η ανασκόπηση των Ip et al [259], η οποία μελετούσε το σύνολο των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων συνεπειών του θηλασμού στην υγεία μητέρας και βρέφους.

Πολλές υποθέσεις έχουν γίνει προκειμένου να εξηγήσουν πως ο θηλασμός μπορεί να προστατεύει ενάντια στην ινσουλινοαντίσταση και την κεντρικού τύπου παχυσαρκία στη μετέπειτα ζωή. Σύμφωνα με την επικρατέστερη, η παρουσία συγκεκριμένων ορμονών και κυτοκινών στο μητρικό γάλα εκπαιδεύει το παιδί να αντιδρά καλύτερα στα αίσθηματα πείνας-κορεσμού, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο σε μια φυσιολογική ταχύτητα ανάπτυξης και έναν μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών στο μέλλον [258], ενώ

και η συγκριτικά χαμηλότερη περιεκτικότητα του μητρικού γάλακτος σε πρωτεΐνη φαίνεται να συνηγορεί προς αυτή την κατεύθυνση [258, 275].
Επομένως, αρχίζει να διαφαίνεται και μία επιπρόσθετη ευεργετική δράση του αποκλειστικού θηλασμού έναντι της ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης και κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, δύο ισχυρών μεσολαβητών της νοσηρότητας τόσο στην παιδική/εφηβική ηλικία όσο και στην ενήλικο ζωή. Απαιτείται όμως περεταίρω έρευνα προκειμένου να θεωρήσουμε τη δράση αυτή υπαρκτή, ιδιαίτερα αναφορικά με την κεντρική παχυσαρκία, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα ακόμα και για την ολική παχυσαρκία είναι αντικρουόμενα.

Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η συσχέτιση μεταξύ της **άμεσης μεταγεννητικής ταχύτητας ανάπτυξης** και της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας. Συγκριμένα, το catch-up growth τους πρώτους 6 μήνες της ζωής ενός παιδιού αποδείχθηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη κεντρικής παχυσαρκίας στην προεφηβεία (p-value=0.006), με τα παιδιά που πληρούσαν τα κριτήρια του catch-up growth να είχαν 3πλάσια πιθανότητα -σε σχέση με τα συνομήλικά τους με φυσιολογικούς ρυθμούς άμεσης μεταγεννητικής ανάπτυξης- να εμφανίσουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία ως προέφηβοι.
Τα σχετικά διαθέσιμα δεδομένα της βιβλιογραφίας είναι και πάλι ανεπαρκή και περιορίζονται σε εκτίμηση του βαθμού συσσώρευσης λίπους στην κοιλιακή χώρα μεταξύ μόνο εφήβων και νεαρών ενηλίκων. Οι Wells et al [362] σε μια προοπτική έρευνα κοορτής με δείγμα 248 Σουηδούς έδειξε πως η ταχεία ανάπτυξη κατά τη διάρκεια τόσο της βρεφικής όσο και της πρώιμης παιδικής ηλικίας σχετίζεται μεταξύ άλλων και με μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης στην ηλικία των 17 ετών, ανεξάρτητα από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως το φύλο, η διάρκεια της κύησης, το βάρος γέννησης, το παρόν ύψος, το ποσοστό λίπους της μητέρας και το κοινωνικοοικονομικό της επίπεδο. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η προοπτική έρευνα των Euser et al [363] με δείγμα 403 Ολλανδούς, στην οποία φάνηκε πως η μεγάλη ταχύτητα ανάπτυξης μέσα στον 1ο χρόνο της ζωής ενός πρόωρου παιδιού σχετιζόταν με περισσότερο σπλαχνικό λίπος στην ηλικία των 19 ετών. Η ερευνητική ομάδα των McCarthy et al [364] εκτιμώντας τη σχέση μεταξύ της ταχύτητας ανάπτυξης σε διάφορες περιόδους της ζωής ενός παιδιού και της μετέπειτα εμφάνισης παχυσαρκίας σε ένα δείγμα 679 Άγγλων, κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι γρήγοροι ρυθμοί ανάπτυξης το διάστημα 1 έτους και 9 μηνών έως 5 ετών, ήταν ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για τις τιμές περιφέρειας μέσης και κάθετης διαμέτρου κοιλίας σε νεαρούς ενήλικες, δύο δείκτες της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας.
Αναφορικά με την παθοφυσιολογική ερμηνεία των παραπάνω ευρημάτων, φαίνεται πως το catch-up growth -δεδομένου ότι στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων έχει προηγηθεί μία περίοδος περιορισμένης/αποτυχημένης ανάπτυξης- αποτελεί μία προσαρμοστική λειτουργία του οργανισμού στην προσπάθειά του να επιτύχει τις επιθυμητές

για την αντίστοιχη ηλικία τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών. Είναι εντυπωσιακό πως οι μεταβολικές αλλαγές που διαδραματίζονται (καταστολή θερμογένεσης, δυσανάλογη αύξηση λιπώδους έναντι μυϊκής μάζας) [151] προσομοιάζουν με αυτές που ακολουθούν την ανάρρωση από απώλεια βάρους που συνοδεύει καταστάσεις όπως ο πρωτεϊνοθερμιδικός υποσιτισμός, ο καρκίνος και το AIDS [252], οδηγώντας τελικά σε δυσανάλογη της μυϊκής μάζας αύξηση του λιπώδους ιστού.

Γενικότερα λοιπόν φαίνεται πως το αναπτυσσόμενο έμβρυο προετοιμάζεται για τη ζωή έξω από τη μήτρα αντιδρώντας σε ενδοκρινικά και μεταβολικά σήματα του ενδομήτριου περιβάλλοντος, τα οποία σε συνδυασμό και με τις συνθήκες της άμεσης μεταγεννητικής περιόδου διαμορφώνουν σε σημαντικό βαθμό το μεταβολικό του προφίλ αργότερα στη ζωή.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί πως και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων των παιδιών του δείγματός μας φάνηκε να σχετίζεται με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβεία. Συγκεκριμένα και μόνο ένα μέτριο γονεϊκό επίπεδο εκπαίδευσης αρκούσε για να περιορίσει στο ½ την πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης συγκρινόμενο με τις περιπτώσεις γονέων που είχαν ολοκληρώσει το πολύ τη μέση εκπαίδευση (p-value=0.033), με παρόμοια «προστατευτική» δράση να παρατηρείται και στις περιπτώσεις γονέων υψηλού μορφωτικού επιπέδου (p-value=0.057), ευρήματα όλα ανεξάρτητα συγχυτικών παραγόντων όπως το βάρος γέννησης του παιδιού, η ταχύτητα της άμεσης μεταγεννητικής ανάπτυξης, το στάδιο εφηβείας του, η παρουσία αποκλειστικού θηλασμού και το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα στη διάρκεια του θηλασμού.
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 [29] 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, οι Lawlor et al [173], 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 [173].

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη PROGRESS πρωτοπορεί, καθώς δεν έχει γίνει ποτέ έως τώρα αντίστοιχη έρευνα στον ελληνικό χώρο που να εξετάζει την ηλικιακή ομάδα των προεφήβων, ενώ και σε παγκόσμιο επίπεδο είναι η πρώτη φορά που μία επιδημιολογική μελέτη συγκεντρώνει στοιχεία για το σύνολο των περιγεννητικών παραγόντων.
Η παρούσα μελέτη αποτελεί λοιπόν ένα πολύ σημαντικό βήμα αναφορικά τόσο με την βαθύτερη κατανόηση των περιγεννητικών παραμέτρων ως πιθανών μεσολαβητών στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης αργότερα στη ζωή, όσο και με την αποτελεσματικότερη και εγκαιρότερη πρόληψη ανάπτυξης της μεταβολικής αυτής διαταραχής, που δυστυχώς όλο και συχνότερα πλέον αναγνωρίζεται σε παιδιά και εφήβους. 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.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας πτυχιακής μελέτης, το χαμηλό βάρος γέννησης ενός παιδιού -και ειδικότερα η κατηγοριοποίησή του σε SGA (<10ο εκατοστημόριο του βάρους που αντιστοιχεί στην ηλικία γέννησης)-, συμβάλλει μαζί και με άλλους μεταγεννητικούς παράγοντες στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στην προεφηβεία. Οι προγεννητικοί παράγοντες οι οποίοι αποδείχθηκαν καθοριστικής σημασίας για την γέννηση μικρόσωμου παιδιού, ήταν η ανεπαρκής πρόσληψη βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης κύησης και οι καπνιστικές συνήθειες της εγκύου ή των ατόμων του περιβάλλοντός της.
Επομένως, κάθε κύηση θα πρέπει να συνοδεύεται από πρόσληψη βάρους -ακόμα και των υπέρβαρων/παχύσαρκων γυναικών, πρόσληψη όμως εντός του επιθυμητού εύρους ανάλογα από το αρχικό βάρος της υποψήφιας μητέρας και τον αριθμό των εμβρύων που αυτή κυοφορεί. Επιπλέον, συστήνεται σε κάθε έγκυο η αποφυγή του ενεργητικού καπνίσματος κατά τη διάρκεια των κρίσιμων περιόδων της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, καθώς και η αποφυγή της παραμονής της σε χώρους όπου υπάρχει καπνός τσιγάρων. Τέλος, η ιατρική ομάδα που παρακολουθεί μία έγκυο γυναίκα θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένη στον τακτικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης της εγκύου, ως αναπόσπαστο κομμάτι του υπόλοιπου ελέγχου ρουτίνας.

Ο αποκλειστικός θηλασμός, με τις πολυάριθμες αποδεδειγμένες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες ευεργετικές του επιδράσεις στην υγεία του βρέφους, βρέθηκε προστατευτικός και έναντι της ανάπτυξης της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στην προεφηβική ηλικία, ενός από τους ισχυρότερους μεσολαβητές της ινσουλινοαντίστασης.
Θα πρέπει επομένως κάθε εμπλεκόμενος επιστήμονας υγείας να συστήνει το μητρικό θηλασμό και μάλιστα ως την αποκλειστική πηγή σίτισης του παιδιού για τους πρώτους 6

μήνες της ζωής του. Μία αποτελεσματική βέβαια προώθηση του αποκλειστικού θηλασμού προϋποθέτει να λαμβάνονται υπόψη οι πολλαπλοί ρόλοι της σύγχρονης γυναίκας, διευκολύνοντας με τεχνικά και νομικά μέσα τη νέα μητέρα στο να θηλάσει για το μεγαλύτερο δυνατό χρονικό διάστημα το παιδί της.

Τέλος, η υπέρμετρα μεγάλη ταχύτητα ανάπτυξης ενός παιδιού στη διάρκεια της 1ης βρεφικής ηλικίας -φαινόμενο ιδιαίτερα συχνό σε περιπτώσεις παιδιών SGA- φάνηκε να αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο εμφάνισης κεντρικής παχυσαρκίας στην προεφηβεία, καθιστώντας έτσι υψηλής σπουδαιότητας την προσεκτική διατροφική αντιμετώπιση ενός νεογνού με χαμηλό βάρος γέννησης. Θα πρέπει επομένως ο παιδίατρος να καταρρίψει βαθιά εγκατεστημένα στερεότυπα, αποτρέποντας την οικογένεια -ιδιαίτερα ενός μικρόσωμου παιδιού- από το να το υπερσιτίζει με αντικατάσταση των ενεργειακά πυκνών υποκατάστατων γάλακτος με τον μητρικό αποκλειστικό θηλασμό.

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη τα αποτελέσματα της παρούσας πτυχιακής μελέτης, θα μπορούσαμε -στηριζόμενοι και στην υπάρχουσα βιβλιογραφία- να συστήσουμε σε μία γυναίκα που σχεδιάζει να τεκνοποιήσει ή ήδη κυοφορεί, προκειμένου να περιορίσει την πιθανότητα το παιδί της να αναπτύξει μελλοντικά ινσουλινοαντίσταση, αλλά στοχεύοντας και στη γενικότερη καλή υγεία του, να ακολουθήσει τα εξής:

- Απόκτηση ενός φυσιολογικού-υγιούς βάρους πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης και εξασφάλιση της επιθυμητής αύξησής του κατά τη διάρκεια της κύησης με τη βοήθεια γιατρού και διαιτολόγου.
- Πρόσληψη των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, συνδυάζοντας μία ποιοτικά πλήρη δίαιτα με τα προτεινόμενα από την ιατρική ομάδα συμπληρώματα διατροφής.
- Έλεγχος των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (24η – 28η εβδομάδα εγκυμοσύνης) για έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπιση της τυχόν εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κύησης, καθώς και τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής της πίεσης.
- Διακοπή του καπνίσματος, αποφυγή παραμονής σε χώρους όπου υπάρχει καπνός τσιγάρων, καθώς και αποχή από το αλκοόλ κατά την περίοδο τόσο της εγκυμοσύνης όσο και του θηλασμού.
- Επιλογή του μητρικού θηλασμού ως την αποκλειστική πηγή σίτισης του παιδιού κατά τη διάρκεια της 1ης βρεφικής ηλικίας και διατήρησή του στη συνέχεια -για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο διάστημα- επικουρικά όμως του υποκατάστατου γάλακτος και των κατάλληλων στερεών και άλλων υγρών τροφών, στις συνιστώμενες πάντα από τον παιδίατρο ποσότητες και σειρά/χρόνο εισαγωγής.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sinha, R., et al., *Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity*. N Engl J Med, 2002. **346**(11): p. 802-10.
2. Lee, J.M., *Insulin resistance in children and adolescents*. Rev Endocr Metab Disord, 2006. **7**(3): p. 141-7.
3. Chiarelli, F. and M.L. Marcovecchio, *Insulin resistance and obesity in childhood*. Eur J Endocrinol, 2008. **159 Suppl 1**: p. S67-74.
4. 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.
5. *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.
6. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005. **365**(9468): p. 1415-28.
7. Einhorn, D., et al., *American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome*. Endocr Pract, 2003. **9**(3): p. 237-52.
8. McPhee, S., *Παθολογική Φυσιολογία*. 2000: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. 644-649.
9. 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
10. 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.
11. Gropper S.S., S.J.L., Groff J.L. , *Διατροφή και Μεταβολισμός*. 4η έκδοση ed. 2007: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης. 92-94, 166, 290-291.
12. Kahn, C.R., *Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction*. Metabolism, 1978. **27**(12 Suppl 2): p. 1893-902.
13. Matthaei, S., et al., *Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance*. Endocr Rev, 2000. **21**(6): p. 585-618.
14. Bajaj, M. and R.A. Defronzo, *Metabolic and molecular basis of insulin resistance*. J Nucl Cardiol, 2003. **10**(3): p. 311-23.
15. Christos Mantzoros, M., DSc, David M Nathan, MD, Jean E Mulder, MD, *Insulin resistance: Definition and clinical spectrum* 2008.
16. Kahn, C.R. and A.S. Rosenthal, *Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome*. Diabetes Care, 1979. **2**(3): p. 283-95.
17. 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.
18. 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.
19. Tsiodras, S., et al., *Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study*. Arch Intern Med, 2000. **160**(13): p. 2050-6.

20. 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.
21. Borai, A., C. Livingstone, and G.A. Ferns, *The biochemical assessment of insulin resistance*. Ann Clin Biochem, 2007. **44**(Pt 4): p. 324-42.
22. Conwell, L.S., et al., *Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 314-9.
23. Yeckel, C.W., et al., *Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1096-101.
24. Gungor, N., et al., *Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents*. J Pediatr, 2004. **144**(1): p. 47-55.
25. Allard, P., et al., *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, 2003. **49**(4): p. 644-9.
26. Schwartz, B., et al., *Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures*. Diabetes Care, 2008. **31**(4): p. 783-8.
27. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
28. Motaghedi, R., et al., *Insulin-like growth factor binding protein-1 to screen for insulin resistance in children*. Diabetes Technol Ther, 2007. **9**(1): p. 43-51.
29. Manios, Y., et al., *Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the Children Study*. Diabet Med, 2008. **25**(1): p. 65-72.
30. Eyzaguirre, F. and V. Mericq, *Insulin resistance markers in children*. Horm Res, 2009. **71**(2): p. 65-74.
31. Lee, J.M., et al., *Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study*. Diabetes Care, 2006. **29**(11): p. 2427-32.
32. Valerio, G., et al., *Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(4): p. 279-84.
33. Lutsey, P.L., L.M. Steffen, and J. Stevens, *Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. Circulation, 2008. **117**(6): p. 754-61.
34. Petersen, K.F., et al., *Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 664-71.
35. Warram, J.H., et al., *Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents*. Ann Intern Med, 1990. **113**(12): p. 909-15.
36. Patti ME, B.A., et al. , *Coordinated reduction in genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes*. N. Engl. J. Med., 2004. **350**: p. 664-671.
37. Reimann, M., A.E. Schutte, and P.E. Schwarz, *Insulin resistance -- the role of ethnicity: evidence from Caucasian and African cohorts*. Horm Metab Res, 2007. **39**(12): p. 853-7.
38. Arslanian, S., *Insulin secretion and sensitivity in healthy African-American vs American white children*. Clin Pediatr (Phila), 1998. **37**(2): p. 81-8.

39. Ku, C.Y., et al., *Racial differences in insulin secretion and sensitivity in prepubertal children: role of physical fitness and physical activity*. Obes Res, 2000. **8**(7): p. 506-15.
40. Li, C., M.S. Johnson, and M.I. Goran, *Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African-American children*. Diabetes Care, 2001. **24**(12): p. 2035-42.
41. Moran, A., et al., *Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children*. Diabetes, 1999. **48**(10): p. 2039-44.
42. Travers, S.H., et al., *Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(1): p. 172-8.
43. Weiss, R. and F.R. Kaufman, *Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk*. Diabetes Care, 2008. **31 Suppl 2**: p. S310-6.
44. Cali, A.M. and S. Caprio, *Obesity in children and adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(11 Suppl 1): p. S31-6.
45. Weiss, R. and S. Caprio, *Altered glucose metabolism in obese youth*. Pediatr Endocrinol Rev, 2006. **3**(3): p. 233-8.
46. Nathan, B.M. and A. Moran, *Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008. **15**(1): p. 21-9.
47. Sesti, G., *Pathophysiology of insulin resistance*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. **20**(4): p. 665-79.
48. Griffin, M.E., et al., *Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade*. Diabetes, 1999. **48**(6): p. 1270-4.
49. Randle, P.J., *Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years*. Diabetes Metab Rev, 1998. **14**(4): p. 263-83.
50. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. Lancet, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
51. Caprio, S., et al., *Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children*. Diabetologia, 1996. **39**(12): p. 1489-97.
52. Valle, M., et al., *Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(1): p. 13-8.
53. Huang, K.C., et al., *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, 2004. **28**(4): p. 470-5.
54. Chu, N.F., et al., *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, 2000. **24**(10): p. 1265-71.
55. Steinberger, J., et al., *Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children*. Obes Res, 2003. **11**(9): p. 1124-30.
56. Arslanian, S., et al., *Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure*. Metabolism, 1998. **47**(3): p. 309-12.
57. Steppan, C.M., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001. **409**(6818): p. 307-12.

58. Matsuzawa, Y., *White adipose tissue and cardiovascular disease.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005. **19**(4): p. 637-47.
59. Lee, J.H., et al., *Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(10): p. 4848-56.
60. Gerber, M., et al., *Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(8): p. 4503-9.
61. Fukuhara, A., et al., *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin.* Science, 2005. **307**(5708): p. 426-30.
62. Haider, D.G., et al., *The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006. **43**(4): p. 548-9.
63. Fraser, A.M., J.E. Brockert, and R.H. Ward, *Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes.* N Engl J Med, 1995. **332**(17): p. 1113-7.
64. Bryan, S.M. and P.C. Hindmarsh, *Normal and abnormal fetal growth.* Horm Res, 2006. **65 Suppl 3**: p. 19-27.
65. *WHO Child Growth Standards: Growth velocity based on weight, length and head circumference: Methods and development.* . WHO Multicentre Growth Reference Study Group, Geneva 2009.
66. Despres, J.P., *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med, 2006. **38**(1): p. 52-63.
67. Gil-Campos, M., R.R. Canete, and A. Gil, *Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity.* Clin Nutr, 2004. **23**(5): p. 963-74.
68. Weiss, R., et al., *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.* N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2362-74.
69. Lee, S., et al., *Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity.* Diabetes Care, 2006. **29**(1): p. 51-6.
70. Winer, J.C., et al., *Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4415-23.
71. Weiss, R., et al., *The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3731-7.
72. Bacha, F., et al., *Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2534-40.
73. Goran, M.I., R.N. Bergman, and B.A. Gower, *Influence of total vs. visceral fat on insulin action and secretion in African American and white children.* Obes Res, 2001. **9**(8): p. 423-31.
74. Tanaka, Y., et al., *Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children.* Hypertens Res, 2005. **28**(6): p. 529-36.
75. Lee, S., et al., *Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth.* Diabetes Care, 2007. **30**(8): p. 2091-7.
76. Bacha, F., et al., *Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents?* Diabetes Care, 2006. **29**(7): p. 1599-604.

77. Jacob, S., et al., *Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects.* Diabetes, 1999. **48**(5): p. 1113-9.
78. Thamer, C., et al., *Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1785-91.
79. Guo, Z.K., *Intramyocellular lipid kinetics and insulin resistance.* Lipids Health Dis, 2007. **6**: p. 18.
80. Guo, Z., *Intramyocellular lipids: maker vs. marker of insulin resistance.* Med Hypotheses, 2008. **70**(3): p. 625-9.
81. Yudkin, J.S., E. Eringa, and C.D. Stehouwer, *"Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease.* Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1817-20.
82. Ahn, C.W., et al., *Insulin sensitivity in physically fit and unfit children of parents with Type 2 diabetes.* Diabet Med, 2004. **21**(1): p. 59-63.
83. Brage, S., et al., *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, 2004. **28**(11): p. 1503-8.
84. Carrel, A.L., et al., *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, 2005. **159**(10): p. 963-8.
85. Rizzo, N.S., et al., *Associations between physical activity, body fat, and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents: the European Youth Heart Study.* Am J Clin Nutr, 2008. **87**(3): p. 586-92.
86. Ball, G.D., et al., *Insulin sensitivity, cardiorespiratory fitness, and physical activity in overweight Hispanic youth.* Obes Res, 2004. **12**(1): p. 77-85.
87. Bunt, J.C., et al., *Weight, adiposity, and physical activity as determinants of an insulin sensitivity index in pima Indian children.* Diabetes Care, 2003. **26**(9): p. 2524-30.
88. Imperatore, G., et al., *Physical activity, cardiovascular fitness, and insulin sensitivity among U.S. adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002.* Diabetes Care, 2006. **29**(7): p. 1567-72.
89. Krekoukia, M., et al., *Elevated total and central adiposity and low physical activity are associated with insulin resistance in children.* Metabolism, 2007. **56**(2): p. 206-13.
90. Hawley, J.A., *Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002. **29**(3): p. 218-22.
91. Van Howe, R.S. and M.R. Storms, *Blood glucose determinations in large for gestational age infants.* Am J Perinatol, 2008. **25**(5): p. 283-9.
92. Short, K.R., et al., *Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity.* Diabetes, 2003. **52**(8): p. 1888-96.
93. Christ-Roberts, C.Y. and L.J. Mandarino, *Glycogen synthase: key effect of exercise on insulin action.* Exerc Sport Sci Rev, 2004. **32**(3): p. 90-4.
94. Hoppeler, H. and M. Fluck, *Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function.* Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(1): p. 95-104.
95. Ruiz, J.R., et al., *Relations of total physical activity and intensity to fitness and fatness in children: the European Youth Heart Study.* Am J Clin Nutr, 2006. **84**(2): p. 299-303.

96. McKeown, N.M., et al., *Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 538-46.
97. Bremer, A.A., P. Auinger, and R.S. Byrd, *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, 2009. **163**(4): p. 328-35.
98. Davis, J.N., et al., *The relation of sugar intake to beta cell function in overweight Latino children*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(5): p. 1004-10.
99. Sperling, M.A., *Pediatric Endocrinology*. 3rd Edition ed: Elsevier Health Sciences.
100. Canete, R., et al., *Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child*. Eur J Nutr, 2007. **46**(4): p. 181-7.
101. Liese, A.D., et al., *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, 2005. **28**(12): p. 2832-8.
102. Riccardi, G., A.A. Rivellese, and R. Giacco, *Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(1): p. 269S-274S.
103. Augustin, L.S., et al., *Glycemic index in chronic disease: a review*. Eur J Clin Nutr, 2002. **56**(11): p. 1049-71.
104. Wolever, T.M., *Dietary carbohydrates and insulin action in humans*. Br J Nutr, 2000. **83 Suppl 1**: p. S97-102.
105. Radulian, G., et al., *Metabolic effects of low glycaemic index diets*. Nutr J, 2009. **8**: p. 5.
106. Bagchi, D., *Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention*: Taylor & Francis.
107. Ebbeling, C.B., et al., *A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. **157**(8): p. 773-9.
108. Murtaugh, M.A., et al., *Epidemiological support for the protection of whole grains against diabetes*. Proc Nutr Soc, 2003. **62**(1): p. 143-9.
109. Pereira, M.A. and D.S. Ludwig, *Dietary fiber and body-weight regulation. Observations and mechanisms*. Pediatr Clin North Am, 2001. **48**(4): p. 969-80.
110. Slavin, J.L., *Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber*. J Am Diet Assoc, 2008. **108**(10): p. 1716-31.
111. Slavin, J., *Why whole grains are protective: biological mechanisms*. Proc Nutr Soc, 2003. **62**(1): p. 129-34.
112. Grundleger, M.L. and S.W. Thenen, *Decreased insulin binding, glucose transport, and glucose metabolism in soleus muscle of rats fed a high fat diet*. Diabetes, 1982. **31**(3): p. 232-7.
113. Kim, S.P., et al., *Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog*. Diabetes, 2003. **52**(10): p. 2453-60.
114. Mayer-Davis, E.J., et al., *Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*. Am J Clin Nutr, 1997. **65**(1): p. 79-87.

115. Mayer, E.J., et al., *Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins*. Diabetes Care, 1993. **16**(11): p. 1459-69.
116. Lovejoy, J. and M. DiGirolamo, *Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults*. Am J Clin Nutr, 1992. **55**(6): p. 1174-9.
117. Lindquist, C.H., B.A. Gower, and M.I. Goran, *Role of dietary factors in ethnic differences in early risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(3): p. 725-32.
118. Weigensberg, M.J., et al., *Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children*. Obes Res, 2005. **13**(9): p. 1630-7.
119. Arslanian, S.A., et al., *Hyperinsulinemia in african-american children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity*. Diabetes, 2002. **51**(10): p. 3014-9.
120. Sunehag, A.L., et al., *Effects of dietary macronutrient content on glucose metabolism in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 5168-78.
121. Kaitosaari, T., et al., *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, 2006. **29**(4): p. 781-5.
122. Steyn, N.P., et al., *Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes*. Public Health Nutr, 2004. **7**(1A): p. 147-65.
123. Lindstrom, J., et al., *Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study*. Lancet, 2006. **368**(9548): p. 1673-9.
124. Vessby, B., et al., *Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study*. Diabetologia, 2001. **44**(3): p. 312-9.
125. Paniagua, J.A., et al., *A MUFA-rich diet improves posprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects*. J Am Coll Nutr, 2007. **26**(5): p. 434-44.
126. Kennedy, A., et al., *Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications*. J Nutr, 2009. **139**(1): p. 1-4.
127. Lee, J.S., et al., *Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites*. J Appl Physiol, 2006. **100**(5): p. 1467-74.
128. Manco, M., M. Calvani, and G. Mingrone, *Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion*. Diabetes Obes Metab, 2004. **6**(6): p. 402-13.
129. Saravanan, N., et al., *Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue*. Eur J Endocrinol, 2005. **153**(1): p. 159-65.
130. Major, G.C., et al., *Recent developments in calcium-related obesity research*. Obes Rev, 2008. **9**(5): p. 428-45.
131. Huang, T.T. and M.A. McCrory, *Dairy intake, obesity, and metabolic health in children and adolescents: knowledge and gaps*. Nutr Rev, 2005. **63**(3): p. 71-80.
132. Nicklas, T.A., *Calcium intake trends and health consequences from childhood through adulthood*. J Am Coll Nutr, 2003. **22**(5): p. 340-56.
133. Barba, G., et al., *Inverse association between body mass and frequency of milk consumption in children*. Br J Nutr, 2005. **93**(1): p. 15-9.

134. Novotny, R., et al., *Dairy intake is associated with lower body fat and soda intake with greater weight in adolescent girls.* J Nutr, 2004. **134**(8): p. 1905-9.
135. Moore, L.L., et al., *Low dairy intake in early childhood predicts excess body fat gain.* Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(6): p. 1010-8.
136. Carruth, B.R. and J.D. Skinner, *The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(4): p. 559-66.
137. Pereira, M.A., et al., *Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study.* Jama, 2002. **287**(16): p. 2081-9.
138. Ma, B., et al., *Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association.* Am J Epidemiol, 2006. **164**(5): p. 449-58.
139. Sanchez, M., et al., *Oral calcium supplementation reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients.* Hypertension, 1997. **29**(1 Pt 2): p. 531-6.
140. Alemzadeh, R., et al., *Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season.* Metabolism, 2008. **57**(2): p. 183-91.
141. Harkness, L.S. and A.E. Bonny, *Calcium and vitamin D status in the adolescent: key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis.* J Pediatr Adolesc Gynecol, 2005. **18**(5): p. 305-11.
142. Draznin, B., *Intracellular calcium, insulin secretion, and action.* Am J Med, 1988. **85**(5A): p. 44-58.
143. Draznin, B., *Cytosolic calcium and insulin resistance.* Am J Kidney Dis, 1993. **21**(6 Suppl 3): p. 32-8.
144. Zemel, M.B., et al., *Regulation of adiposity by dietary calcium.* Faseb J, 2000. **14**(9): p. 1132-8.
145. Layman, D.K., *The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis.* J Nutr, 2003. **133**(1): p. 261S-267S.
146. Barba, G. and P. Russo, *Dairy foods, dietary calcium and obesity: a short review of the evidence.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(6): p. 445-51.
147. Teegarden, D. and C.W. Gunther, *Can the controversial relationship between dietary calcium and body weight be mechanistically explained by alterations in appetite and food intake?* Nutr Rev, 2008. **66**(10): p. 601-5.
148. Huerta, M.G., et al., *Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children.* Diabetes Care, 2005. **28**(5): p. 1175-81.
149. Anderson, R.A., *Chromium in the prevention and control of diabetes.* Diabetes Metab, 2000. **26**(1): p. 22-7.
150. Fantus, I.G. and E. Tsiani, *Multifunctional actions of vanadium compounds on insulin signaling pathways: evidence for preferential enhancement of metabolic versus mitogenic effects.* Mol Cell Biochem, 1998. **182**(1-2): p. 109-19.
151. Saenger, P., et al., *Small for gestational age: short stature and beyond.* Endocr Rev, 2007. **28**(2): p. 219-51.
152. Jiang, Z.D., et al., *Brainstem auditory-evoked responses to different rates of clicks in small-for-gestational age preterm infants at term.* Acta Paediatr, 2004. **93**(1): p. 76-81.

153. McCowan, L.M., J.E. Harding, and A.W. Stewart, *Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity*. Bjog, 2005. **112**(8): p. 1026-33.
154. Soto, N., et al., *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, 2003. **88**(8): p. 3645-50.
155. Alkalay, A.L., J.M. Graham, Jr., and J.J. Pomerance, *Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines*. J Perinatol, 1998. **18**(2): p. 142-51.
156. Rapaport, R. and T. Tuvemo, *Growth and growth hormone in children born small for gestational age*. Acta Paediatr, 2005. **94**(10): p. 1348-55.
157. Hediger, M.L., et al., *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, 1998. **152**(12): p. 1225-31.
158. Gluckman, P.D. and M.A. Hanson, *The consequences of being born small - an adaptive perspective*. Horm Res, 2006. **65 Suppl 3**: p. 5-14.
159. Villar, J., et al., *The differential neonatal morbidity of the intrauterine growth retardation syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **163**(1 Pt 1): p. 151-7.
160. Bernstein, I.M., et al., *Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(1 Pt 1): p. 198-206.
161. Low, J.A., et al., *Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **167**(6): p. 1499-505.
162. Taylor, D.J. and P.W. Howie, *Fetal growth achievement and neurodevelopmental disability*. Br J Obstet Gynaecol, 1989. **96**(7): p. 789-94.
163. Paz, I., et al., *The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence*. Obstet Gynecol, 1995. **85**(3): p. 452-6.
164. Oyen, N., et al., *Fetal growth retardation in sudden infant death syndrome (SIDS) babies and their siblings*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(1): p. 84-90.
165. Ibanez, L., et al., *Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(7): p. 3391-3.
166. Osmond, C., et al., *Early growth and death from cardiovascular disease in women*. Bmj, 1993. **307**(6918): p. 1519-24.
167. Barker, D.J., et al., *Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease*. Bmj, 1991. **303**(6804): p. 671-5.
168. Hales, C.N., et al., *Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64*. Bmj, 1991. **303**(6809): p. 1019-22.
169. Hinchliffe, S.A., et al., *The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons*. Br J Obstet Gynaecol, 1992. **99**(4): p. 296-301.
170. Lee, P.A., et al., *International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001*. Pediatrics, 2003. **111**(6 Pt 1): p. 1253-61.
171. Ibanez, L., et al., *Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(6): p. 2153-8.
172. Ros, H.S., et al., *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, 2001. **49**(6): p. 763-9.
173. Lawlor, D.A., et al., *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, 2005. **22**(7): p. 921-30.
174. Veening, M.A., M.M. Van Weissenbruch, and H.A. Delemarre-Van De Waal, *Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(10): p. 4657-61.
175. Nobili, V., et al., *Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review*. Pediatr Endocrinol Rev, 2008. **6**(2): p. 241-7.
176. Neel, J.V., *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?* Am J Hum Genet, 1962. **14**: p. 353-62.
177. Hales, C.N. and D.J. Barker, *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*. Diabetologia, 1992. **35**(7): p. 595-601.
178. Barker, D.J., et al., *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth*. Diabetologia, 1993. **36**(1): p. 62-7.
179. Hofman, P.L., et al., *Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(2): p. 402-6.
180. Viswanathan, M., et al., *Outcomes of maternal weight gain*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2008(168): p. 1-223.
181. Groenendaal, F., P.M. Elferink-Stinkens, and R. Netherlands Perinatal, *Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates*. Acta Paediatr, 2006. **95**(7): p. 874-6.
182. Liaquat, R.I.J., *Intrapartum complications of Macrosomic fetus*. Uni Med Health Sci, 2007. **6(2)**: p. 52-5.
183. Darendeliler F, P.S., Sancakli O, Bas F, Gokcay G, Aki S, Eskiyurt N. . May;:. . *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), 2009, Epub 2008 Aug 28. **70(5)**: p. 710-6.
184. Giapros, V., et al., *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), 2007. **66**(3): p. 353-9.
185. Boney, C.M., et al., *Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus*. Pediatrics, 2005. **115**(3): p. e290-6.
186. Vela-Huerta, M.M., et al., *Leptin, insulin, and glucose serum levels in large-for-gestational-age infants of diabetic and non-diabetic mothers*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2008. **21**(1): p. 17-22.
187. Péter S, B.L., Németh A, Antal M. , *Association between birth weight and childhood obesity in a Budapest metropolitan survey*. 2008. **149(9)**: p. 407-10.
188. Hammami, M., et al., *Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates*. J Pediatr, 2001. **138**(6): p. 817-21.
189. Darendeliler, F., et al., *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), 2009. **70**(5): p. 710-6.

190. Waller, D.K., et al., *Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007. **161**(8): p. 745-50.
191. Clausen, T., et al., *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, 2005. **153**(6): p. 887-94.
192. Rosenberg, T.J., et al., *Prepregnancy weight and adverse perinatal outcomes in an ethnically diverse population*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(5 Pt 1): p. 1022-7.
193. Jensen, D.M., et al., *Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(1): p. 239-44.
194. Baeten, J.M., E.A. Bukusi, and M. Lambe, *Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women*. Am J Public Health, 2001. **91**(3): p. 436-40.
195. Neggers, Y., et al., *The relationship between maternal and neonatal anthropometric measurements in term newborns*. Obstet Gynecol, 1995. **85**(2): p. 192-6.
196. Sebire, N.J., et al., *Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(8): p. 1175-82.
197. Orskou, J., et al., *Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(1): p. 115-20.
198. Whitaker, R., *Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancyat birth: the role of maternal obesity in early pregnancy*. Pediatrics, 2004. **114**: p. e29–36.
199. Jevitt, C., I. Hernandez, and M. Groer, *Lactation complicated by overweight and obesity: supporting the mother and newborn*. J Midwifery Womens Health, 2007. **52**(6): p. 606-13.
200. Amir, L.H. and S. Donath, *A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration*. BMC Pregnancy Childbirth, 2007. **7**: p. 9.
201. Rasmussen, K.M. and C.L. Kjolhede, *Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum*. Pediatrics, 2004. **113**(5): p. e465-71.
202. Chen, X.K., et al., *Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study*. Int J Epidemiol, 2007. **36**(2): p. 368-73.
203. Gortzak-Uzan, L., et al., *Teenage pregnancy: risk factors for adverse perinatal outcome*. J Matern Fetal Med, 2001. **10**(6): p. 393-7.
204. Conde-Agudelo, A., J.M. Belizan, and C. Lammers, *Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(2): p. 342-9.
205. Smith, G.C. and J.P. Pell, *Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study*. Bmj, 2001. **323**(7311): p. 476.
206. Montan, S., *Increased risk in the elderly parturient*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007. **19**(2): p. 110-2.
207. Jahromi BN, H.Z.T.J., *Pregnancy outcome at maternal age 40 and older*. Obstet Gynecol. , 2008. **47(3)**: p. 318-21.
208. Ong, K.K. and D.B. Dunger, *Birth weight, infant growth and insulin resistance*. Eur J Endocrinol, 2004. **151 Suppl 3**: p. U131-9.
209. Hunt, K.J. and K.L. Schuller, *The increasing prevalence of diabetes in pregnancy*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2007. **34**(2): p. 173-99, vii.

210. Anna, V., et al., *Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005.* Diabetes Care, 2008. **31**(12): p. 2288-93.
211. Αναστασίου Ε, Σ.Χ.Π.Δ., Παπαδήμας Ι., *Ενδοκρινολογία αναπαραγωγής στη γυναίκα και στον άνδρα*, in *Ενδοκρινολογικά νοσήματα στην εγκυμοσύνη*. 2004, Εκδ. Γράμμα: Θεσσαλονίκη. p. 143-153.
212. Nold, J.L. and M.K. Georgieff, *Infants of diabetic mothers.* Pediatr Clin North Am, 2004. **51**(3): p. 619-37, viii.
213. Forsbach-Sanchez, G., H.E. Tamez-Perez, and J. Vazquez-Lara, *Diabetes and pregnancy.* Arch Med Res, 2005. **36**(3): p. 291-9.
214. Reece, E.A. and C.J. Homko, *Infant of the diabetic mother.* Semin Perinatol, 1994. **18**(5): p. 459-69.
215. Rosenn, B., M. Miodovnik, and R. Tsang, *Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician.* Pediatr Ann, 1996. **25**(4): p. 215-22.
216. Stella, C.L., et al., *The coexistence of gestational hypertension and diabetes: influence on pregnancy outcome.* Am J Perinatol, 2008. **25**(6): p. 325-9.
217. Langer, O., *Fetal macrosomia: etiologic factors.* Clin Obstet Gynecol, 2000. **43**(2): p. 283-97.
218. Dang, K., C. Homko, and E.A. Reece, *Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women.* J Matern Fetal Med, 2000. **9**(2): p. 114-7.
219. Okun, N., et al., *Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia.* J Matern Fetal Med, 1997. **6**(5): p. 285-90.
220. Ornoy, A., *Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes.* Pediatr Endocrinol Rev, 2005. **3**(2): p. 104-13.
221. Schwartz, R., et al., *Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother.* Diabetes Care, 1994. **17**(7): p. 640-8.
222. Franke, K., et al., *'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats.* Brain Res, 2005. **1031**(2): p. 276-83.
223. Plagemann, A., et al., *Hypothalamic insulin and neuropeptide Y in the offspring of gestational diabetic mother rats.* Neuroreport, 1998. **9**(18): p. 4069-73.
224. Szymanska, M., et al., *[Diagnostic of gestational diabetes mellitus and the prevalence of LGA (Large for Gestational Age)].* Ginekol Pol, 2008. **79**(3): p. 177-81.
225. Persson, B. and U. Hanson, *Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus.* Diabetes Care, 1998. **21 Suppl 2**: p. B79-84.
226. Zamorski, M.A. and L.A. Green, *NHBPEP report on high blood pressure in pregnancy: a summary for family physicians.* Am Fam Physician, 2001. **64**(2): p. 263-70, 216.
227. Leeman, L. and P. Fontaine, *Hypertensive disorders of pregnancy.* Am Fam Physician, 2008. **78**(1): p. 93-100.
228. Marik, P.E., *Hypertensive disorders of pregnancy.* Postgrad Med, 2009. **121**(2): p. 69-76.

229. Chen, X.K., et al., *New-onset hypertension in late pregnancy and fetal growth: different associations between singletons and twins*. Hypertens Pregnancy, 2007. **26**(3): p. 259-72.
230. Catov, J.M., et al., *Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(2 Pt 1): p. 290-6.
231. Boomsma, C.M., B.C. Fauser, and N.S. Macklon, *Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome*. Semin Reprod Med, 2008. **26**(1): p. 72-84.
232. Boomsma, C.M., et al., *A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(6): p. 673-83.
233. Einarson, A. and S. Riordan, *Smoking in pregnancy and lactation: a review of risks and cessation strategies*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(4): p. 325-30.
234. Ino, T., *A Meta-Analysis of Association between Maternal Smoking during Pregnancy and Offspring Obesity*. Pediatr Int., 2009: p. [Epub ahead of print].
235. Amir, L.H. and S.M. Donath, *Does maternal smoking have a negative physiological effect on breastfeeding? The epidemiological evidence*. Birth, 2002. **29**(2): p. 112-23.
236. SM Donath , L.A., *The relationship between maternal smoking and breastfeeding duration after adjustment for maternal infant feeding intention*. . Acta Paediatr, 2004. **93(11)**: p. 1514-8.
237. Amir, L.H., *Maternal smoking and reduced duration of breastfeeding: a review of possible mechanisms*. Early Hum Dev, 2001. **64**(1): p. 45-67.
238. Rebhan, K., Schwegler, Koletzko, Fromme., *[Smoking, Alcohol and Caffeine Consumption of Mothers before, during and after Pregnancy - Results of the Study 'Breast-Feeding Habits in Bavaria']* Gesundheitswesen, 2009 **26**.
239. Goldade, N., Adrian, Tesler, Muramoto, *Breastfeeding and smoking among low-income women: results of a longitudinal qualitative study*. Birth, 2008. **35(3)**: p. 230-40.
240. Jauniaux, E. and G.J. Burton, *Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit*. Early Hum Dev, 2007. **83**(11): p. 699-706.
241. Krulewitch, C.J., *Alcohol consumption during pregnancy*. Annu Rev Nurs Res, 2005. **23**: p. 101-34.
242. Kay's, S.K. and P.C. Hindmarsh, *Catch-up growth: an overview*. Pediatr Endocrinol Rev, 2006. **3**(4): p. 365-78.
243. Wi, J.M. and B. Boersma, *Catch-up growth: definition, mechanisms, and models*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002. **15 Suppl 5**: p. 1229-41.
244. Boersma, B. and J.M. Wit, *Catch-up growth*. Endocr Rev, 1997. **18**(5): p. 646-61.
245. Eriksson, J.G., et al., *Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study*. Bmj, 1999. **318**(7181): p. 427-31.
246. Sancakli, O., et al., *Insulin, adiponectin, IGFBP-1 levels and body composition in small for gestational age born non-obese children during prepubertal ages*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **69**(1): p. 88-92.
247. Bavdekar, A., et al., *Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both?* Diabetes, 1999. **48**(12): p. 2422-9.
248. Barker, D.J., et al., *Trajectories of growth among children who have coronary events as adults*. N Engl J Med, 2005. **353**(17): p. 1802-9.
249. Eriksson, J.G., et al., *Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life*. Diabetologia, 2003. **46**(2): p. 190-4.

250. Dulloo, A.G. and J. Jacquet, *An adipose-specific control of thermogenesis in body weight regulation*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25 Suppl 5**: p. S22-9.
251. Dulloo, A.G., *Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity*. Horm Res, 2006. **65 Suppl 3**: p. 90-7.
252. Dulloo, A.G., J. Jacquet, and J.P. Montani, *Pathways from weight fluctuations to metabolic diseases: focus on maladaptive thermogenesis during catch-up fat*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26 Suppl 2**: p. S46-57.
253. Colle, E., et al., *Insulin responses during catch-up growth of infants who were small for gestational age*. Pediatrics, 1976. **57**(3): p. 363-71.
254. Leger, J., et al., *Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study*. Bmj, 1997. **315**(7104): p. 341-7.
255. Valdez, R., et al., *Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA*. Diabetologia, 1994. **37**(6): p. 624-31.
256. Larroque, B., et al., *School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study*. Pediatrics, 2001. **108**(1): p. 111-5.
257. Leon, D.A., et al., *Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29*. Bmj, 1998. **317**(7153): p. 241-5.
258. Savino, F., et al., *Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children?* Clin Endocrinol (Oxf), 2009.
259. Ip, S., et al., *Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2007(153): p. 1-186.
260. Agras, W.S., et al., *Influence of early feeding style on adiposity at 6 years of age*. J Pediatr, 1990. **116**(5): p. 805-9.
261. Ryan, A.S., *Breastfeeding and the risk of childhood obesity*. Coll Antropol, 2007. **31**(1): p. 19-28.
262. Owen, C.G., et al., *The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(6): p. 1298-307.
263. Owen, C.G., et al., *Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence*. Pediatrics, 2005. **115**(5): p. 1367-77.
264. Butte, N.F., *The role of breastfeeding in obesity*. Pediatr Clin North Am, 2001. **48**(1): p. 189-98.
265. Moschonis, G., E. Grammatikaki, and Y. Manios, *Perinatal predictors of overweight at infancy and preschool childhood: the GENESIS study*. Int J Obes (Lond), 2008. **32**(1): p. 39-47.
266. Arenz, S., et al., *Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(10): p. 1247-56.
267. Grummer-Strawn, L.M. and Z. Mei, *Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System*. Pediatrics, 2004. **113**(2): p. e81-6.
268. Dewey, K.G., *Is breastfeeding protective against child obesity?* J Hum Lact, 2003. **19**(1): p. 9-18.

269. Beyerlein, A., A.M. Toschke, and R. von Kries, *Breastfeeding and childhood obesity: shift of the entire BMI distribution or only the upper parts?* Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(12): p. 2730-3.
270. Mayer-Davis, E.J., et al., *Breast-feeding and type 2 diabetes in the youth of three ethnic groups: the SEARCh for diabetes in youth case-control study*. Diabetes Care, 2008. **31**(3): p. 470-5.
271. Schack-Nielsen, L. and K.F. Michaelsen, *[The effects of breastfeeding II: effects on lifestyle illnesses, mother's health and negative effects]*. Ugeskr Laeger, 2007. **169**(11): p. 989-93.
272. Owen, C.G., et al., *Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(5): p. 1043-54.
273. Bouret, S.G. and R.B. Simerly, *Developmental programming of hypothalamic feeding circuits*. Clin Genet, 2006. **70**(4): p. 295-301.
274. Balaban, G. and G.A. Silva, *[Protective effect of breastfeeding against childhood obesity]*. J Pediatr (Rio J), 2004. **80**(1): p. 7-16.
275. Hoppe, C., et al., *High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys*. Eur J Clin Nutr, 2005. **59**(3): p. 393-8.
276. Taylor, R.W., et al., *Early adiposity rebound: review of papers linking this to subsequent obesity in children and adults*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005. **8**(6): p. 607-12.
277. Butte, N.F., et al., *Milk composition of insulin-dependent diabetic women*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1987. **6**(6): p. 936-41.
278. Jovanovic-Peterson, L., et al., *Maternal milk and plasma glucose and insulin levels: studies in normal and diabetic subjects*. J Am Coll Nutr, 1989. **8**(2): p. 125-31.
279. Neubauer, S. and J.S. Ingwall, *Verapamil attenuates ATP depletion during hypoxia: 31P NMR studies of the isolated rat heart*. J Mol Cell Cardiol, 1989. **21**(11): p. 1163-78.
280. van Beusekom, C.M., et al., *Milk of patients with tightly controlled insulin-dependent diabetes mellitus has normal macronutrient and fatty acid composition*. Am J Clin Nutr, 1993. **57**(6): p. 938-43.
281. Plagemann, A., et al., *Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers*. Diabetes Care, 2002. **25**(1): p. 16-22.
282. Mullen, P.D., et al., *Postpartum return to smoking: who is at risk and when*. Am J Health Promot, 1997. **11**(5): p. 323-30.
283. Dahlstrom, A., C. Ebersjo, and B. Lundell, *Nicotine exposure in breastfed infants*. Acta Paediatr, 2004. **93**(6): p. 810-6.
284. Anderson, *Influence of breastfeeding pattern on pituitary-ovarian axis of women in an industrialized community*. American journal of obstetrics and gynecology, 1982. **143**: p. 673-7.
285. Anderson, *Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette-smoking breastfeeding women*. Clinical endocrinology, 1982. **17**: p. 363-8.
286. Jansson, A., et al., *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, 1992. **144**(4): p. 453-62.
287. Hopkinson, J.M., et al., *Milk production by mothers of premature infants: influence of cigarette smoking*. Pediatrics, 1992. **90**(6): p. 934-8.

288. Vio, F., G. Salazar, and C. Infante, *Smoking during pregnancy and lactation and its effects on breast-milk volume*. Am J Clin Nutr, 1991. **54**(6): p. 1011-6.
289. Mennella, J.A., L.M. Yourshaw, and L.K. Morgan, *Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep*. Pediatrics, 2007. **120**(3): p. 497-502.
290. Giglia, R.C., et al., *The effect of alcohol intake on breastfeeding duration in Australian women*. Acta Paediatr, 2008. **97**(5): p. 624-9.
291. de Araujo Burgos, M.G., F.M. Bion, and F. Campos, *[Lactation and alcohol: clinical and nutritional effects]*. Arch Latinoam Nutr, 2004. **54**(1): p. 25-35.
292. Mennella, J.A. and G.K. Beauchamp, *Beer, breast feeding, and folklore*. Dev Psychobiol, 1993. **26**(8): p. 459-66.
293. Mennella, J., *Alcohol's effect on lactation*. Alcohol Res Health, 2001. **25**(3): p. 230-4.
294. Mennella, J.A. and M.Y. Pepino, *Biphasic effects of moderate drinking on prolactin during lactation*. Alcohol Clin Exp Res, 2008. **32**(11): p. 1899-908.
295. Heil, S.H. and M.G. Subramanian, *Alcohol and the hormonal control of lactation*. Alcohol Health Res World, 1998. **22**(3): p. 178-84.
296. Mennella, J.A. and G.K. Beauchamp, *The transfer of alcohol to human milk. Effects on flavor and the infant's behavior*. N Engl J Med, 1991. **325**(14): p. 981-5.
297. Chien, Y.C., et al., *Maternal lactation characteristics after consumption of an alcoholic soup during the postpartum 'doing-the-month' ritual*. Public Health Nutr, 2009. **12**(3): p. 382-8.
298. Heil, S.H., et al., *Ethanol and lactation: effects of milk lipids and serum constituents*. Alcohol, 1999. **18**(1): p. 43-8.
299. Tavares-do-Carmo, M.G. and C.M. Nascimento-Curi, *Effect of ethanol intake during lactation on the metabolism of dams and on pup development*. Braz J Med Biol Res, 1990. **23**(11): p. 1161-3.
300. Sanchis, R. and C. Guerri, *Chronic ethanol intake in lactating rats: milk analysis*. Comp Biochem Physiol C, 1986. **85**(1): p. 107-10.
301. Vilaro, S., et al., *Effects of chronic ethanol consumption on lactational performance in rat: mammary gland and milk composition and pups' growth and metabolism*. Pharmacol Biochem Behav, 1987. **27**(2): p. 333-9.
302. Ferreira, A.P., C.E. Oliveira, and N.M. Franca, *Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR)*. J Pediatr (Rio J), 2007. **83**(1): p. 21-6.
303. Patsch, J.R., et al., *Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state*. Arterioscler Thromb, 1992. **12**(11): p. 1336-45.
304. Pykalisto, O.J., P.H. Smith, and J.D. Brunzell, *Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal- and diet-induced activity*. J Clin Invest, 1975. **56**(5): p. 1108-17.
305. Arner, P., *Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues*. Ann Med, 1995. **27**(4): p. 435-8.
306. Sinaiko, A.R., et al., *Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence*. Circulation, 2005. **111**(15): p. 1985-91.
307. Sinaiko, A.R., et al., *Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood*. J Hypertens, 2002. **20**(3): p. 509-17.
308. Lurbe, E., et al., *Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents*. Hypertension, 2008. **51**(3): p. 635-41.

309. Landsberg, L., *Insulin resistance and hypertension*. Clin Exp Hypertens, 1999. **21**(5-6): p. 885-94.
310. DeFronzo, R.A., *The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications*. Diabetologia, 1981. **21**(3): p. 165-71.
311. Sinaiko, A.R., et al., *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, 2006. **48**(4): p. 730-6.
312. Cersosimo, E. and R.A. DeFronzo, *Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases*. Diabetes Metab Res Rev, 2006. **22**(6): p. 423-36.
313. Zeng, G. and M.J. Quon, *Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells*. J Clin Invest, 1996. **98**(4): p. 894-8.
314. Vincent, M.A., et al., *Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **285**(1): p. E123-9.
315. Shaul, P.W., *Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location*. Annu Rev Physiol, 2002. **64**: p. 749-74.
316. Panagiotakos, D.B., et al., *Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study*. Am Heart J, 2004. **147**(1): p. 106-12.
317. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
318. Baldridge, A.D., et al., *Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study*. J Pediatr, 1995. **127**(5): p. 700-4.
319. D'Adamo, E., et al., *Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(3): p. 677-83.
320. Tiikkainen, M., et al., *Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes*. Obes Res, 2002. **10**(9): p. 859-67.
321. Kelley, D.E., et al., *Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **285**(4): p. E906-16.
322. Browning, J.D. and J.D. Horton, *Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury*. J Clin Invest, 2004. **114**(2): p. 147-52.
323. de Piano, A., et al., *Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. **44**(4): p. 446-52.
324. Pacifico, L., et al., *MRI and ultrasound for hepatic fat quantification:relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease*. Acta Paediatr, 2007. **96**(4): p. 542-7.
325. Burgert, T.S., et al., *Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4287-94.
326. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2004. **81**(1): p. 19-25.

327. Legro, R.S., et al., *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(1): p. 165-9.
328. Wild, S., et al., *Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **52**(5): p. 595-600.
329. Ehrmann, D.A., et al., *Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome*. Diabetes Care, 1999. **22**(1): p. 141-6.
330. Dunaif, A., et al., *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1989. **38**(9): p. 1165-74.
331. Dunaif, A. and D.T. Finegood, *Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(3): p. 942-7.
332. Ehrmann, D.A., *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med, 2005. **352**(12): p. 1223-36.
333. Arslanian, S.A., et al., *Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1555-9.
334. Institute of Medicine, N.A.o.S., *Nutrition during pregnancy*. 1990, Washington: National Academy Press.
335. *CDC growth charts*. 2000, National Center for Health Statistics: USA.
336. *EpiInfo-Database and Statistics Software for Public Health Professionals*. 2004, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
337. *Indicators for assessing Breast-feeding Practices*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1991.
338. Keskin, M., et al., *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, 2005. **115**(4): p. e500-3.
339. Atabek, M.E. and O. Pirgon, *Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007. **20**(2): p. 187-95.
340. Cole, T.J., et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. Bmj, 2000. **320**(7244): p. 1240-3.
341. Fernandez, J.R., et al., *Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents*. J Pediatr, 2004. **145**(4): p. 439-44.
342. de Assis, M.A., et al., *Central adiposity in Brazilian schoolchildren aged 7-10 years*. Br J Nutr, 2007. **97**(4): p. 799-805.
343. Pan, Y. and C.A. Pratt, *Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents*. J Am Diet Assoc, 2008. **108**(2): p. 276-86; discussion 286.
344. Vaag, A., et al., *Metabolic aspects of insulin resistance in individuals born small for gestational age*. Horm Res, 2006. **65 Suppl 3**: p. 137-43.
345. Vohr, B.R. and S.T. McGarvey, *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, 1997. **20**(7): p. 1066-72.

346. Vohr, B.R., S.T. McGarvey, and R. Tucker, *Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age*. Diabetes Care, 1999. **22**(8): p. 1284-91.
347. Cedergren, M., *Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden*. Int J Gynaecol Obstet, 2006. **93**(3): p. 269-74.
348. Stotland, N.E., et al., *Weight gain and spontaneous preterm birth: the role of race or ethnicity and previous preterm birth*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(6): p. 1448-55.
349. DeVader, S.R., et al., *Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(4): p. 745-51.
350. Kiel, D.W., et al., *Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough?* Obstet Gynecol, 2007. **110**(4): p. 752-8.
351. Cheng, Y.W., et al., *Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(5): p. 1015-22.
352. Ehrenberg, H.M., B.M. Mercer, and P.M. Catalano, *The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(3): p. 964-8.
353. Caulfield, L.E., R.J. Stoltzfus, and F.R. Witter, *Implications of the Institute of Medicine weight gain recommendations for preventing adverse pregnancy outcomes in black and white women*. Am J Public Health, 1998. **88**(8): p. 1168-74.
354. Xiong, X., et al., *Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(3): p. 203-9.
355. Ward, C., S. Lewis, and T. Coleman, *Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort*. BMC Public Health, 2007. **7**: p. 81.
356. Edwards, R. and T. Coleman, *Going smoke-free: the medical case for clean air in the home, at work and in public places*. Clin Med, 2005. **5**(6): p. 548-50.
357. Leonardi-Bee, J., et al., *Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008. **93**(5): p. F351-61.
358. Chiolero, A., P. Bovet, and F. Paccaud, *Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study*. Swiss Med Wkly, 2005. **135**(35-36): p. 525-30.
359. Cheng, C.J., et al., *Body mass index change between pregnancies and small for gestational age births*. Obstet Gynecol, 2004. **104**(2): p. 286-92.
360. Mathews, T.J. and B.E. Hamilton, *Mean age of mother, 1970-2000*. Natl Vital Stat Rep, 2002. **51**(1): p. 1-13.
361. Rudnicka, A.R., C.G. Owen, and D.P. Strachan, *The effect of breastfeeding on cardiorespiratory risk factors in adult life*. Pediatrics, 2007. **119**(5): p. e1107-15.
362. Wells, J.C., S. Chomtho, and M.S. Fewtrell, *Programming of body composition by early growth and nutrition*. Proc Nutr Soc, 2007. **66**(3): p. 423-34.
363. Euser, A.M., et al., *Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(2): p. 480-7.
364. McCarthy, A., et al., *Birth weight; postnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: evidence from the Barry Caerphilly Growth Study*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(4): p. 907-13.