

**\_\_\_\_\_ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

**« Μελέτη βιοχημικών δεικτών οστικής  
ανακατασκευής σε πρόωρα νεογνά »**

***Μπουργιέζη Ιφιγένεια, 20622***



**Τριμελής Επιτροπή:**

**Κοντογιάννη Μ.**

**Σκουρολιάκου Μ.**

**(Επιβλέπουσα) Τέντα Ρ.**

**ΑΘΗΝΑ 2010**

## Περίληψη

**Σκοπός:** Μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον υπάρχει τα τελευταία χρόνια για την ανάπτυξη των νεογνών ως προς την ηλικία κύησής τους. Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η ύπαρξη συσχέτισης ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των νεογνών όπως το βάρος και το ύψος γέννησης με βιοχημικούς δείκτες οστικού μεταβολισμού (OPG, RANKL, IGF-1, IGFBP3) τόσο των νεογνών όσο και των μητέρων τους, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος ως προς την ηλικία κύησης (μικρό-SGA, κατάλληλο-AGA ή μεγάλο-LGA μέγεθος για την ηλικία κύησης).

**Υλικά και Μέθοδοι:** Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από 20 νεογνά και τις μητέρες τους τη στιγμή της γέννησης και συγκεντρώθηκαν δεδομένα σχετικά με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών. Στα 20 ζευγάρια νεογνών-μητέρων πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις προσδιορισμού των επιπέδων των βιοχημικών δεικτών OPG, RANKL, IGF-1, IGFBP3 στη γέννηση με τη μέθοδο ELISA. Το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 16.0 χρησιμοποιήθηκε για τις στατιστικές αναλύσεις.

**Αποτελέσματα:** Από τις απλές συσχετίσεις βρέθηκε ότι το βάρος και το ύψος γέννησης αντίστοιχα των νεογνών, συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά και θετικά με τους δείκτες RANKL ( $r=0,611$ ,  $p=0,004$ ), ( $r=0,565$ ,  $p=0,010$ ), IGF-1 ( $r=0,573$ ,  $p=0,008$ ), ( $r=0,520$ ,  $p=0,019$ ), IGFBP3 ( $r=0,485$ ,  $p=0,030$ ), ( $r=0,411$ ,  $p=0,072$ ), και αρνητικά με το λόγο OPG/RANKL ( $r=-0,562$ ,  $p=0,010$ ), ( $r=-0,523$ ,  $p=-0,018$ ). Όταν τα νεογνά χωρίστηκαν σε τρεις υποομάδες με βάση το μέγεθος ως προς την ηλικία κύησης, φάνηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του IGFBP3 των SGA νεογνών και του IGF-1 των μητέρων ( $r=0,786$ ,  $p=0,036$ ). Ο RANKL των μητέρων έδειξε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τον RANKL ( $r=0,929$ ,  $p=0,003$ ) και αρνητική συσχέτιση με τον λόγο OPG/RANKL των SGA νεογνών ( $r=-0,857$ ,  $p=0,014$ ), ενώ αρνητική συσχέτιση βρέθηκε και μεταξύ του RANKL των SGA νεογνών και του λόγου OPG/RANKL των μητέρων ( $r=-0,829$ ,  $p=0,042$ ). Τέλος, στις μελέτες γραμμικής παλινδρόμησης, φαίνεται ότι τα SGA παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα IGFBP3 ( $b=-0,455$ ,  $p=0,037$ ) και RANKL ( $b=-0,520$ ,  $p=0,036$ ) και υψηλότερα επίπεδα του λόγου OPG/RANKL ( $b=0,554$ ,  $p=0,014$ ) σε σχέση με τα AGA, ενώ τα LGA δείχνουν υψηλότερες τιμές IGFBP3 ( $b=0,523$ ,  $p=0,018$ ) σε σχέση με τα AGA νεογνά.

**Συμπεράσματα:** Στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκαν συσχετίσεις του οστικού μεταβολισμού των νεογνών με τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά καθώς και με τον οστικό μεταβολισμό των μητέρων τους, ιδιαίτερα στα μικρού μεγέθους ως προς την ηλικία κύησης νεογνά (SGA). Οι μεταβολές αυτές στο προφίλ των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού των SGA νεογνών συγκεντρώνουν μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Περίληψη.....                                                              | 2         |
| <b>1. Εισαγωγή</b>                                                         |           |
| i. Οστικός Μεταβολισμός.....                                               | 6         |
| ▪ Βασικές έννοιες.....                                                     | 6         |
| ▪ Μοριακή Προσέγγιση: Λειτουργία του άξονα OPG/ RANKL/ RANK στα οστά ..... | 8         |
| ii. Ανάπτυξη                                                               |           |
| ▪ Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....                                          | 14        |
| ▪ Ορμονικές επιδράσεις.....                                                | 15        |
| ▪ Αυξητική ορμόνη και IGF-1.....                                           | 15        |
| iii. Ηλικία κύησης                                                         |           |
| ▪ Παράγοντες κινδύνου .....                                                | 20        |
| ▪ Προγεννητική ανάπτυξη.....                                               | 21        |
| ▪ Αρχική μεταγεννητική ανάπτυξη.....                                       | 23        |
| ▪ Αξιολόγηση μεταγεννητικής ανάπτυξης.....                                 | 24        |
| ▪ Επαναφορά ανάπτυξης/ Catch-up growth.....                                | 25        |
| ▪ Παράγοντες που καθορίζουν την επαναφορά ανάπτυξης.....                   | 26        |
| ▪ Συνέπειες γέννησης SGA νεογνού στην ανάπτυξη και στην ενήλικη ζωή.....   | 26        |
| ▪ Σκοπός της μελέτης.....                                                  | 28        |
| <b>2. Μεθοδολογία .....</b>                                                | <b>29</b> |
| <b>3. Αποτελέσματα.....</b>                                                | <b>31</b> |
| <b>4. Συζήτηση.....</b>                                                    | <b>45</b> |
| <b>5. Βιβλιογραφία.....</b>                                                | <b>50</b> |



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### i) Οστικός Μεταβολισμός

#### ➤ *Βασικές έννοιες*

Τα οστά συνιστούν τον σκελετό του ανθρώπινου οργανισμού. Εκτελούν ζωτικές λειτουργίες όπως είναι η στήριξη και η διατήρηση του σχήματος του σώματος, η προστασία του αιμοποιητικού συστήματος καθώς και των ενδοκρανιακών, ενδοπυελικών και ενδοθωρακικών οργάνων, η κίνηση του σώματος εξασφαλίζοντας μοχλούς, αρθρώσεις και σημεία πρόσφυσης των μυών, η διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου και νατρίου δρώντας ως δεξαμενή των απαραίτητων αυτών ιόντων.

Όσον αφορά στη δομή του, ο σκελετός αποτελείται από δύο κύριους τύπους οστίτη οστού, τον φλοιώδη και τον σπογγώδη. Ο φλοιώδης οστίτης ιστός αποτελεί περίπου το 80% του σκελετού του ενηλίκου και επικρατεί στις διαφύσεις των μακρών οστών. Αντίθετα, ο σπογγώδης επικρατεί στα σώματα των σπονδύλων, στις πλευρές, στην πύελο, στα άκρα των μακρών οστών και παρουσιάζει μεγαλύτερη μεταβολική δραστηριότητα από τον φλοιώδη. Και τα δύο είδη οστίτη ιστού έχουν την καλύτερη δυνατή υφή ώστε να εξασφαλίζουν την αντίσταση τους στην κάμψη, στη συστολή και στη συμπίεση.

Σχετικά με τη σύσταση τους, τα οστά αποτελούνται από κυτταρικά και μη κυτταρικά συστατικά. Οι τρεις περισσότερο εξειδικευμένοι τύποι κυττάρων, απαραίτητων για τις μεταβολικές δραστηριότητες του οστίτη ιστού, είναι οι οστεοβλάστες, οι οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα. Οι οστεοβλάστες προέρχονται από πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών και είναι υπεύθυνοι για τη σύνθεση του οστεοειδούς (τη χωρίς ασβέστιο θεμέλια ουσία των οστών) και τη προαγωγή της συνακόλουθης εφάλατωσης του. Οι οστεοβλάστες εκφράζουν ειδικούς υποδοχείς για την παραθορμόνη (PTH), την 1,25- διυδροξυβιταμίνη D (1,25-[OH]<sub>2</sub>D), τον ινσουλινομιμητικό αυξητικό παράγοντα (IGF-1), την ινσουλίνη, τις ιντερλευκίνες 1, 6, 11, τις ορμόνες του θυρεοειδούς, τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα και τα γλυκοκορτικοειδή.

Οι οστεοκλάστες προέρχονται από τα αιμοποιητικά κύτταρα. Η βασική τους λειτουργία είναι να δημιουργούν ένα τοπικό όξινο περιβάλλον κάτω από το ακανόνιστο κυτταρικό όριο και να αποκτούν έτσι τη δυνατότητα να διαλύουν τα άλατα του οστού. Με αυτό τον τρόπο,

εξασφαλίζουν το ιδανικό περιβάλλον για τα πρωτεολυτικά ένζυμα που διασπούν τη θεμέλια ουσία του. Φαίνεται ότι οι οστεοκλάστες δεν έχουν υποδοχείς για την PTH, τις διάφορες κυτταροκίνες, τη βιταμίνη D και τις άλλες ορμόνες που ρυθμίζουν την οστεοκλαστογένεση. Ο σχηματισμός των οστεοκλαστών προχωρεί μέσω στενής, κύτταρο προς κύτταρο επαφής, με τα γειτονικά τους κύτταρα του μυελικού υποστρώματος και τους οστεοβλάστες. Την οστεοκλαστική δραστηριότητα διεγείρουν η ιντερλευκίνη-1, η προσταγλαδίνη E<sub>2</sub> και ο παράγοντας νέκρωσης νεοπλασμάτων (TNF). Αντίθετα, η καλσιτονίνη μέσω των υποδοχέων της στους οστεοκλάστες, δρα ανασταλτικά ως προς την οστική απορρόφηση.

Όταν οι οστεοκλάστες ανασκάπτουν μια περιοχή του οστού, απελευθερώνονται στερεωμένες στην κυτταρική μεμβράνη πρωτεΐνες που διεγείρουν την ενεργοποίηση των τοπικών οστεοβλαστών, οι οποίοι ακολούθως, παράγουν νέο οστό και προσπαθούν να αποκαταστήσουν το έλλειμμα. Αυτή η δυναμική διαδικασία αναδιαμόρφωσης συμβαίνει σε όλη την έκταση του σκελετού και παρέχει την ευκαιρία για τοπικές μεταβολές της οστικής μάζας. Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι οι οστεοκλάστες πέρα από τη προώθηση της οστικής απορρόφησης, διαδραματίζουν και άλλους αξιοσημείωτους ρόλους όπως να ρυθμίζουν θετικά ή αρνητικά τις λειτουργίες των οστεοβλαστών, να διαμεσολαβούν στην εμφάνιση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, να λειτουργούν ως ρυθμιστές του ανοσοποιητικού συστήματος σε παθολογικές καταστάσεις (Brendan F. Boyce, 2008). Τέλος, τα οστεοκύτταρα είναι οριστικά διαφοροποιημένοι οστεοβλάστες. Ενδέχεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση αντιδράσεων του οστού, στην παραμόρφωση και στη μηχανική πίεση.

Αναφορικά με τα μη κυτταρικά συστατικά του, ο οστίτης ιστός συνίσταται στην οργανική και στην ανόργανη θεμέλια ουσία, οι οποίες αποτελούν περίπου το 1/3 και τα 2/3 αντίστοιχα της συνολικής οστικής μάζας. Η αφθονότερη δομική πρωτεΐνη των οστών είναι το κολλαγόνο τύπου I, το οποίο αποτελεί μέχρι και το 90 % της θεμέλιας ουσίας. Άλλες πρωτεΐνες των οστών είναι μικρές ποσότητες κολλαγόνου άλλων τύπων και πολλές μη κολλαγόνες πρωτεΐνες όπως οστεονεκτίνη, οστεοποντίνη, πρωτεογλυκάνες, πρωτεΐνες του ορού κα. Η ανόργανη θεμέλια ουσία αποτελείται σε μεγάλο βαθμό από υδροξυαπατίτη, ένα άλας με τύπο  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , του οποίου οι κρύσταλλοι αποτίθενται στα ινίδια του κολλαγόνου και στις γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες που βρίσκονται μεταξύ των ινιδίων. Στην ανόργανη φάση του οστίτη ιστού είναι ενσωματωμένα και άλλα κατιόντα, ιδιαίτερα μαγνήσιο, νάτριο και φωσφορικά άλατα του ασβεστίου και πολλά ιχνοστοιχεία τα οποία είναι δυνατόν να απελευθερωθούν κατά την επαναρρόφηση του οστού από τους οστεοκλάστες. (Thomas E. Andreoli, 2003)

➤ **Μοριακή προσέγγιση: Λειτουργία του άξονα OPG/ RANKL/ RANK στα οστά**

Τα οστά σε ένα ενήλικο σκελετό στα πλαίσια του οστικού ανασχηματισμού, διαρκώς ανανεώνονται σε απάντηση ποικιλίας διεγερτικών παραγόντων. Οι ακριβείς μηχανισμοί που ενεργοποιούνται σε αυτή τη διαδικασία δεν είναι πλήρως διασαφηνισμένοι. Ωστόσο γνωρίζουμε ότι συμπεριλαμβάνονται καταστροφή μέρους των οστών με ένα φυσιολογικό ρυθμό, αλλαγές σε μηχανικές δυνάμεις οι οποίες διαδέχονται μεταβολές στο σωματικό βάρος ή σχήμα ή στην άσκηση καθώς και τοπική απελευθέρωση κυτταροκινών ή παραγόντων ανάπτυξης ως αποτέλεσμα αλλαγών στα επίπεδα συστηματικών ορμονών. Πρόκειται για μια αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία στην οποία ο σχηματισμός ακολουθεί την απορρόφηση σε συγκεκριμένα σημεία. Κάθε στιγμή υπάρχουν 1.000.000 εντοπίσεις οστικής ανακατασκευής σε ένα ενήλικο σκελετό. Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 συνέβη μια ανακάλυψη-κλειδί στην κατανόηση της βιολογίας των οστών. Διαφορετικές ερευνητικές ομάδες και με ξεχωριστές προσεγγίσεις ταυτοποίησαν ταυτόχρονα νέα μόρια που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό και καλούνται: Osteoprotegerin (OPG), Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand (RANKL), Receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK). Η μελέτη αυτών των μορίων άνοιξε νέους δρόμους τόσο στην διερεύνηση των οστικών διαδικασιών όσο και στην ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων στον τομέα της Ιατρικής (Brendan F. Boyce, 2008).

➤ **RANKL** (Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand)

Ταυτοποιήθηκε σχεδόν ταυτόχρονα από 4 ερευνητικές ομάδες με διαφορετικές ονομασίες όπως TRANCE (Wong et al. , 1997), ODF (Yasuda and co-workers, 1998), OPGL (Lacey et al. , 1998). Τελικά επικράτησε το όνομα RANKL. Κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q14. Αποτελεί μέλος της οικογένειας Tumor Nekrosis Factor – Ligand (TNF-Ligand). Βρίσκεται σε διαλυτή μορφή ή αγκιστρωμένη στη μεμβράνη ως τύπου II ομοτριμερής πρωτεΐνη. Εκφράζεται στους λεμφαδένες, στον θύμο αδένα, στους πνεύμονες, στον σπλήνα, στον μυελό των οστών, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στην καρδιά, στον πλακούντα αλλά και σε καρκινικά κύτταρα. Ελέγχεται από την παραθορμόνη (PTH), τη βιταμίνη D, τις IL-6 και IL-11. Ο ρόλος του στον οστικό μεταβολισμό εντοπίζεται στη συμμετοχή του στην οστεοκλαστογένεση.

➤ **OPG** (Osteoprotegerin)

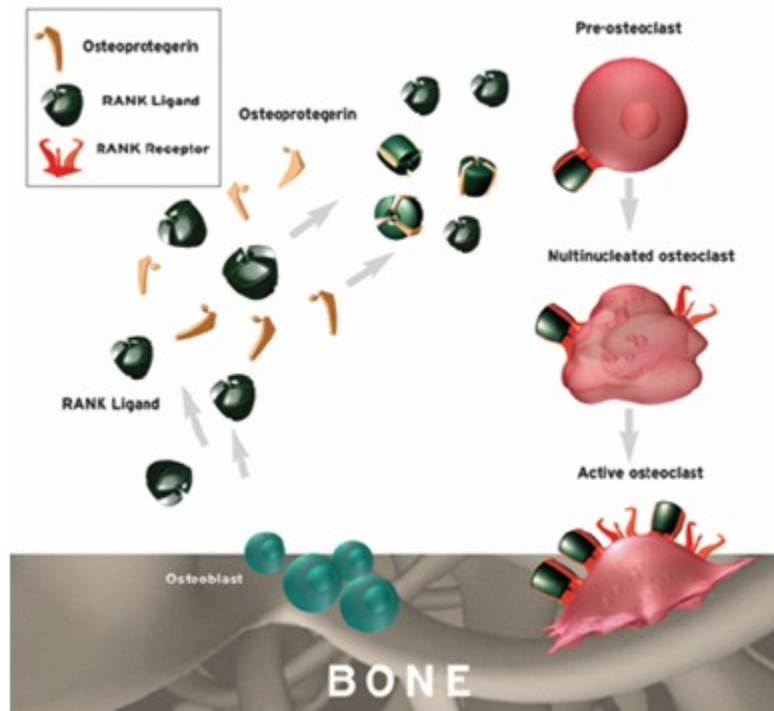
Ομοίως με τον RANKL, ανακαλύφθηκε την ίδια χρονική περίοδο από ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες και παρότι έλαβε αρχικά πολλές ονομασίες όπως OPG (Simonet et al. , 1997), OCIF (Tsude et al. , 1997), TR-1 (Kwon et al. , 1998), FDCR-1 (Yun et al. , 1998), τελικά επικράτησε η πρώτη. (Θεωρήθηκε επιτυχημένο αυτό το όνομα καθώς υποδηλώνει την ιδιότητα της OPG να προστατεύει τον σκελετό από την οστική απώλεια). Κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8q23-24. Αποτελεί μέρος της οικογένειας TNF- Receptor όπως και ο RANKL. Παράγεται στα οστεοκύτταρα, στην καρδιά, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στον σπλήνα, στο μυελό των οστών, στον εγκέφαλο, στο δέρμα, στο στομάχι, στον θυροειδή αδένα. Ελέγχεται από την PTH, βιταμίνη D, IL6, IL11, IL-1, τον TNFa, τον TGFb, τα κορτικοειδή. Κυκλοφορεί σε διαλυτή μορφή. Η λειτουργία της στα οστά αφορά την αναστολή του σχηματισμού των οστεοκλαστών μέσω της σύνδεσης της με τον RANKL.

➤ **RANK** (Receptor activator of NF-Kb)

Συμπληρώνοντας την τριάδα, το 1997 κλωνοποιήθηκε ο RANK (Anderson et al.) ενώ το 1999 εντάχθηκε ως μέλος της οικογένειας του TNF-Receptor (Hsu et al.), όπως και οι RANKL, OPG. Κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q22.1. Πρόκειται για τύπου I ομοτριμερή, διαμεμβρανική πρωτεΐνη. Εκφράζεται στους οστεοκλάστες, στα T και B λεμφοκύτταρα, στα δένδριτικά κύτταρα, αλλά και σε καρκινικά κύτταρα οργάνων με υψηλή πιθανότητα οστικών μεταστάσεων (πχ μαστός,

προστάτης). Συμβάλλει στην οστεοκλαστογένεση ενώ διερευνάται πιθανός ρόλος του στην υπερπλασία των καρκινικών κυττάρων (Λουκάς Δαμιανού, 2009).

*Μονοπάτι OPG/RANKL/RANK Ρύθμιση της διαφοροποίησης, της λειτουργία και της επιβίωσης των οστεοκλαστών.*



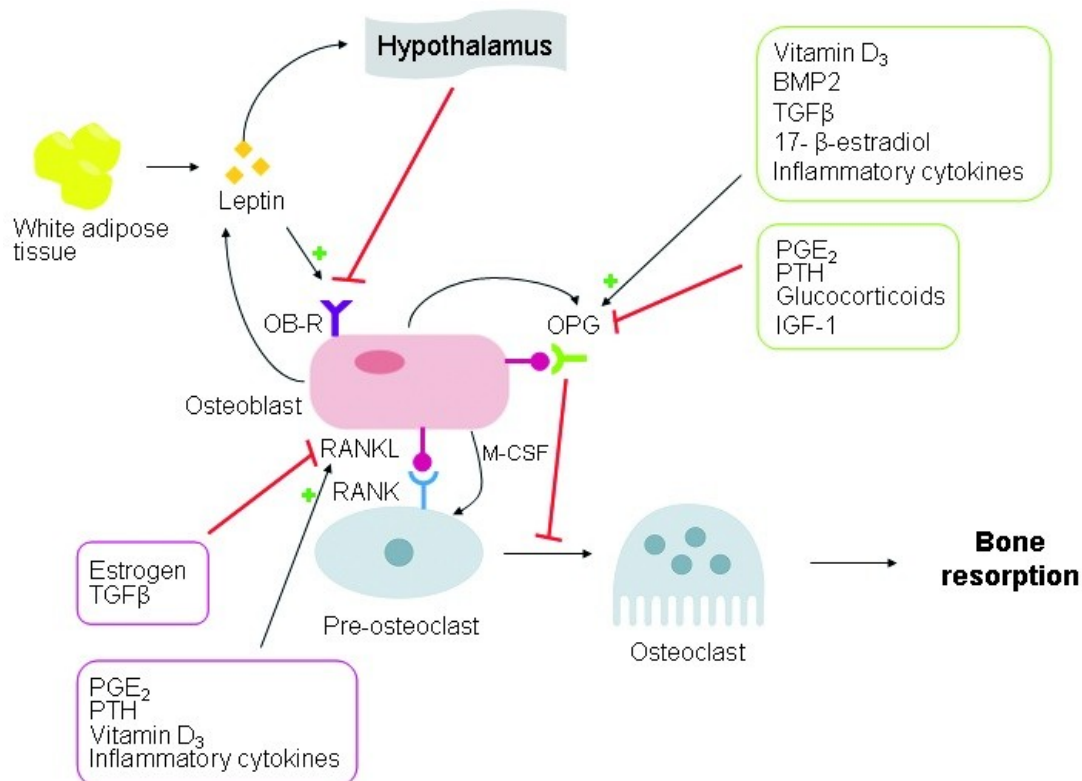
Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337-342.

Παρόλο που RANKL, RANK, OPG παράγονται από πολλούς κυτταρικούς τύπους και ιστούς, η έκφρασή τους σκοπεύει κυρίως σε τρία βιολογικά συστήματα, όπου αυτή η μοριακή τριάδα θα μπορούσε περισσότερο εξειδικευμένα να συμπεριληφθεί, τα οποία είναι: το ερμειστικό, το ανοσοποιητικό και το αγγειακό σύστημα. Ο RANKL προάγει ισχυρά την οστεοκλαστογένεση και κατ' επέκταση την απορρόφηση του οστού μέσω της σύνδεσής του με το RANK. Η OPG αναστέλλει την οστεόλυση και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση RANKL-RANK. Πιο συγκεκριμένα, διαλυτές και μεμβρανικές μορφές του RANKL, που εκφράζονται στους οστεοβλάστες, εκδηλώνουν τη δράση τους με τη σύνδεση τους στον υποδοχέα RANK στους

πρόδρομους οστεοκλάστες. Η σύνδεση αυτή πυροδοτεί την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση και στην επιβίωση των οστεοκλαστών.

Η έκφραση των OPG, RANKL ρυθμίζεται από ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται τα οιστρογόνα, η αυξητική ορμόνη, ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (TGF- $\beta$ ), ο TNF- $\alpha$ , η PTH και τα γλυκοκορτικοειδή. Για τον RANK ο έλεγχος της έκφρασης περιορίζεται περισσότερο στα κύτταρα του ανοσοποιητικού (Sandrine Theoleyre, 2004). Πρόσφατες έρευνες εμπλέκουν και τα οστεοκύτταρα στην έκφραση του RANKL επισημαίνοντας ότι σε απάντηση μηχανικών πιέσεων προωθούν την έκφραση του RANKL στο τοπικό οστικό μικροπεριβάλλον. Έτσι, αυξάνεται ο σχηματισμός και η δράση των οστεοκλαστών σε συγκεκριμένα σημεία, τόπους οστικής απορρόφησης (Brendan F. Boyce, 2008).

Ρόλος του άξονα OPG/RANKL/RANK στην οστική απορρόφηση



Rheugulation Database, knowledge base on rheumatoid arthritis

## ➤ Λόγος OPG/ RANKL

Παρόλο που μέχρι στιγμής υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα, υποστηρίζεται ότι όταν υπάρχει μια υπερευαισθησία στην έκφραση του RANKL, η αντίστοιχη έκφραση της OPG εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία ή τουλάχιστον δεν διεγείρεται στον ίδιο βαθμό όπως ο RANKL. Γι' αυτό, ο λόγος OPG/RANKL αλλάζει ως αποτέλεσμα του βαθμού έκφρασης και δράσης της OPG, που αυξάνει τον οστικό σχηματισμό, και του RANKL, που προωθεί την οστική απορρόφηση. Έτσι, ο αριθμός και η δραστηριότητα των οστεοκλαστών μπορεί να αυξηθεί αν υπάρχει μια αλλαγή στο λόγο OPG/RANKL εξαιτίας είτε της αύξησης του RANKL, είτε της μείωσης της OPG, είτε τέλος μεταβολών και των δύο παραγόντων ταυτόχρονα που οδηγεί όμως σε μετατόπιση της ισορροπίας υπέρ του RANKL.

➤ **OPG, RANKL, RANK και σχετιζόμενες κλινικές καταστάσεις**

Ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής αυξάνει σε πολλές παθολογικές περιπτώσεις που επηρεάζουν τον σκελετό όπως είναι η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, ο υπερπαραθυροειδισμός, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νεφρική οστεοδυστροφία, γενετικές οστικές διαταραχές (πχ η νόσος Paget). Στα κλινικά αυτά περιστατικά παρατηρούνται τοπικές ή συστηματικές αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών ή στις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες οδηγώντας έτσι στη διέγερση της οστικής απορρόφησης. Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες επιτείνουν την απορρόφηση με ένα έμμεσο μηχανισμό, που περιλαμβάνει αύξηση της έκφρασης των RANKL και M-CSF (mononuclear phagocyte colony-stimulating factor) από τους οστεοβλάστες. Η ταυτοποίηση του άξονα OPG/ RANKL/ RANK καθώς και μελέτες σε οστά γενετικά μεταλλαγμένων ποντικών και ζώων με οστικές ασθένειες, συνεισφέρουν σε μεγάλο βαθμό στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που ρυθμίζουν τον σχηματισμό και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών (Brendan F. Boyce, 2008). Ενδεικτικά, έρευνες σε ποντικούς έχουν δείξει ότι σε έλλειψη της OPG παρατηρείται μείωση της οστικής μάζας και υψηλή συχνότητα καταγμάτων, γεγονός που αναστρέφεται με έγχυση OPG πρωτεΐνης. Προκύπτει έτσι εύλογα ένα πρώτο συμπέρασμα για τον ρόλο της OPG στη διατήρηση της οστικής μάζας. Επίσης, τα ποντίκια αυτά έδειξαν ασβεστοποίηση των νεφρικών αρτηριών και της αορτής τους, υποδηλώνοντας συσχέτιση της OPG με την ανάπτυξη οστεοπόρωσης και αγγειακής

ασβεστοποίησης. Ο προστατευτικός ρόλος της OPG στα οστά και μάλιστα ανθρώπων έχει υποστηριχθεί από ασθενείς με νόσο Paget, μια αυτοσωμική γενετική διαταραχή, όπου παρουσιάζεται έλλειψη της OPG. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένο οστικό ανασχηματισμό, οστεοπενία και κατάγματα (Brendan F. Boyce, 2008). Από την άλλη μεριά, ποντικοί με ανενεργό το γονίδιο του RANKL δείχνουν ισχυρή οστεοπέτρωση και αδυναμία προβολής, εμφάνισης δοντιών. Παρουσιάζουν ολοκληρωτική έλλειψη οστεοκλαστών εξαιτίας αδυναμίας των υπαρχόντων οστεοβλαστών να υποστηρίξουν την οστεοκλαστογένεση. Ακόμα εμφανίζουν έλλειψη ανάπτυξης των μαστικών τους αδένων με αποτέλεσμα τον θάνατο των νεογνών τους (Sandrine Theoleyre, 2004).

Η αναγνώριση του ρόλου του συστήματος OPG/RANKL/RANK στον οστικό μεταβολισμό, έχει οδηγήσει στη χρήση των OPG και sRANKL ως δείκτες διάγνωσης, εξέλιξης και ανταπόκρισης στη θεραπεία διάφορων σχετιζόμενων νόσων όπως ο καρκίνος του προστάτη, ο καρκίνος του μαστού, το πολλαπλό μυέλωμα, η νεφρική οστεοδυστροφία. Υπό μελέτη θεραπευτικές εφαρμογές στην οστική νόσο είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL και η ανθρώπινη μονοκλωνική OPG (Λουκάς Δαμιανού, 2009).

## ii) Ανάπτυξη

Η αύξηση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που επηρεάζεται από γενετικούς, ενδοκρινικούς και ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η διεργασία της αύξησης περιλαμβάνει την κυτταρική διαίρεση και την καθαρή πρωτεϊνική σύνθεση σε ολόκληρο το σώμα. Το ανάστημα όμως ενός ατόμου καθορίζεται από την αύξηση των οστών και ειδικότερα αυτών της σπονδυλικής στήλης και των κάτω άκρων. Η αύξηση των διαστάσεων στο πλαίσιο της ωρίμανσης ενός ατόμου ονομάζεται ανάπτυξη.

### ➤ Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η επαρκής λήψη θρεπτικών ουσιών και η αποφυγή ασθενειών είναι οι κύριοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη. Η έλλειψη κατάλληλων ποσοτήτων κάποιου από τα απαραίτητα αμινοξέα, τα απαραίτητα λιπαρά οξέα, τις βιταμίνες ή τα μέταλλα επηρεάζει την ανάπτυξη. Επιπλέον, η συνολική πρωτεΐνη

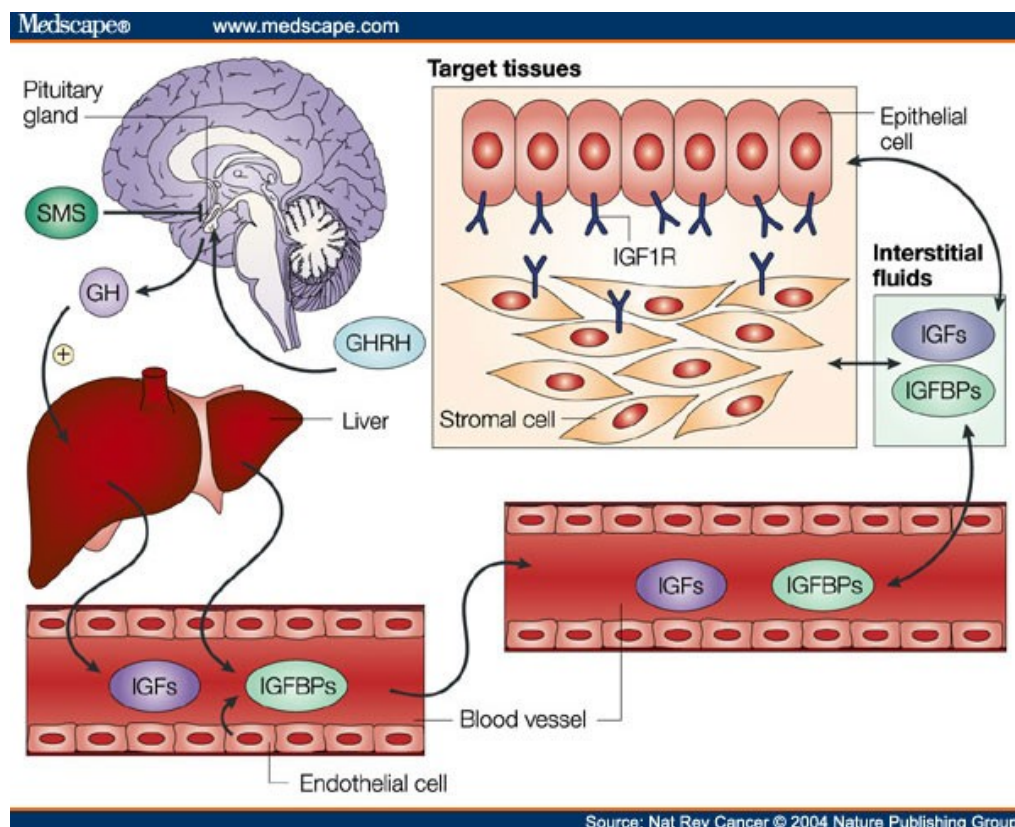
καθώς και τα θρεπτικά συστατικά πρέπει να είναι σε ποσότητες επαρκείς για τις ενεργειακές ανάγκες του ατόμου. Η ανασταλτική δράση της μη ισορροπημένης διατροφής στην ανάπτυξη φαίνεται σε όλες τις εκφάνσεις της. Ωστόσο η δράση αυτής είναι εντονότερη όταν υιοθετείται στα πρώτα στάδια της ζωής. Έχει φανεί ότι οι κακές διατροφικές συνήθειες και επιλογές από τη μητέρα ενδέχεται να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμη, ελλειμματική ανάπτυξη του εγκεφάλου ή σε καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Δεδομένου ότι το χαμηλό βάρος γέννησης έχει υψηλή συσχέτιση με την αυξημένη θνησιμότητα των βρεφών, φαίνεται ότι οι προγεννητικές μη υγιεινές διατροφικές πρακτικές αυξάνουν τους περιγεννητικούς θανάτους των νεογνών. Ακόμη, μη σωστή διατροφή στη νηπιακή, παιδική και εφηβική ηλικία είναι πιθανό να έχει αρνητικό αντίκτυπο τόσο στη νοητική όσο και στη συνολική σωματική ανάπτυξη του παιδιού. Τέλος, να επισημανθεί ότι μετά από μια προσωρινή περίοδο αναστολής της ανάπτυξης λόγω υποσιτισμού ή ασθένειας, και αφού αποκατασταθεί η ισορροπημένη διατροφή και υγεία, υπάρχει η δυνατότητα ανάκαμψης της ανάπτυξης. Ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος γι' αυτή την επιταχυνόμενη ανάπτυξη είναι άγνωστος.

➤ *Ορμονικές επιδράσεις*

Οι σπουδαιότερες ορμόνες που επηρεάζουν την ανάπτυξη του ανθρώπου είναι η αυξητική ορμόνη (σωματοτροπίνη), οι ορμόνες του θυρεοειδούς, η ινσουλίνη, η τεστοστερόνη και τα οιστρογόνα. Επιπλέον, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός από πεπτιδικούς αυξητικούς παράγοντες, καθένας από τους οποίους είναι πολύ αποτελεσματικός στη διέγερση της διαφοροποίησης ή/ και της κυτταρικής διαίρεσης συγκεκριμένων τύπων κυττάρων. Υπάρχουν όμως και πεπτιδικοί ανασταλτικοί αυξητικοί παράγοντες που ρυθμίζουν ουσιαστικά την αύξηση δια μέσω της αναστολής της κυτταρικής διαίρεσης σε ορισμένους ιστούς. Οι διάφορες ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες δεν επιδρούν ταυτόχρονα στην ανάπτυξη. Για παράδειγμα, η εμβρυική ανάπτυξη είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη της αυξητικής ορμόνης, των ορμονών του θυρεοειδούς και των στεροειδών ορμονών καθορισμού φύλου, των ορμονών δηλαδή που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη κατά την παιδική και εφηβική ηλικία.

➤ *Αυξητική ορμόνη και IGF-1*

Η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης ύστερα από διέγερση της σωματοελκυστίνης που παράγεται στον υποθάλαμο (μια άλλη υποφυσιοτροπική ορμόνη, η σωματοστατίνη, αναστέλλει την παραγωγή της). Πρόκειται για την κύρια ορμόνη που ρυθμίζει την ανάπτυξη μετά τη γέννηση. Η βασικότερη δράση της είναι η έμμεση διέγερση της κυτταρικής διαίρεσης σε πολλούς ιστούς στόχους της. Μ' αυτόν τρόπο η αυξητική ορμόνη προάγει την επιμήκυνση των οστών διεγείροντας την ωρίμανση και την κυτταρική διαίρεση των χονδροκυττάρων στους επιφυσιικούς δίσκους. Έτσι, καθώς διευρύνεται διαρκώς ο συζευκτικός χόνδρος, παρέχεται υλικό για τον σχηματισμό οστού. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η αυξητική ορμόνη διεγείρει τη μίτωση όχι άμεσα, αλλά έμμεσα με τη μεσολάβηση χημικών μηνυματοφόρων μορίων των οποίων η σύνθεση και απελευθέρωση πυροδοτείται από εκείνη. Το κυριότερο μόριο καλείται ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας (Insulin-like Growth Factor, IGF-1) (Vander, 2001). Ο IGF-1 αποτελείται από 70 αμινοξέα. Εκκρίνεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ ως ενδοκρινής παράγοντας και εισέρχεται στη συνέχεια στο αίμα. Όμως, παράγεται και από άλλους ιστούς, όπως για παράδειγμα από τον οστίτη οστό, με τη διαφορά ότι στις θέσεις αυτές ο IGF-1 δρα ως αυτοκρινής ή παρακρινής παράγοντας. Όπως προαναφέρθηκε η παραγωγή του IGF-1 διεγείρεται από την αυξητική ορμόνη. Καθυστέρηση ή αναστολή της έκκρισης του μπορεί να σημειωθεί εξαιτίας μειωμένης ευαισθησίας της αυξητικής ορμόνης, έλλειψης υποδοχέων για την αυξητική ορμόνη, αποτυχίας ενεργοποίησης των γεγονότων για την έκκριση του IGF-1, μετά τη σύνδεση της αυξητικής ορμόνης στους υποδοχείς της, καθώς και λόγω υποσιτισμού. Περίπου 98% του IGF-1 βρίσκεται δεσμευμένος με μία από τις 6 δεσμευτικές πρωτεΐνες (IGF binding proteins, IGFBP). Σε μεγαλύτερη κλίμακα (80% δεσμευμένου IGF-1) ο IGF-1 δεσμεύεται στην IGFBP3 σε μοριακή αναλογία 1-1. Η σύνδεση αυτή δημιουργεί ένα σύμπλεγμα μεγαλύτερου μοριακού βάρους σε σχέση με τον IGF-1, επιτρέποντας του έτσι να αποφύγει την ταχεία νεφρική κάθαρση (λόγω του χαμηλού του μοριακού βάρους) και να κυκλοφορήσει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στον ορό του αίματος. Η IGFBP3 όμως δεν παρεμβαίνει στη λειτουργία του IGF-1 καθώς έχει μικρότερη συγγένεια για τον IGF-1 σε σύγκριση με αυτή που έχει ο IGF-1 με τον υποδοχέα του (Wikipedia).



Η σύγχρονη αντίληψη σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο αυξητική ορμόνη και IGF-1 αλληλεπιδρούν στους συζευκτικούς χόνδρους των οστών προωθώντας έτσι την ανάπτυξη είναι η εξής: α) η αυξητική ορμόνη διεγείρει τα πρόδρομα κύτταρα των χονδροκυττάρων (προ- χονδροκύτταρα) ή/ και τα νέα σε ηλικία διαφοροποιημένα χονδροκύτταρα στους συζευκτικούς δίσκους, για να διαφοροποιηθούν σε χονδροκύτταρα, β) κατά τη διάρκεια αυτής της διαφοροποίησης τα κύτταρα ξεκινούν να εκκρίνουν IGF-1 και ταυτόχρονα να απαντούν στα ερεθίσματα του IGF-1., γ) ο IGF-1 ενεργεί τότε ως αυτοκρινής ή παρακρινής παράγοντας (πιθανότητα μαζί με το μεταφερόμενο από το αίμα IGF-1) και διεγείρει την κυτταρική διαίρεση των υπό διαφοροποίηση χονδροκυττάρων.

Η σπουδαιότητα του IGF-1 να παρεμβάλλεται ως κύριος παράγοντας στην προώθηση της δράσης της αυξητικής ορμόνης φαίνεται από το γεγονός ότι ο νανισμός μπορεί να οφείλεται όχι μόνο στη μειωμένη έκκριση αυξητικής ορμόνης, αλλά και στη μειωμένη παραγωγή IGF-1 ή την απουσία απόκρισης από τον ιστό στο ερέθισμα του

IGF-1. Ακόμη είναι μεγάλης σημασίας το γεγονός ότι παρότι ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης στην προγεννητική ανάπτυξη είναι περιορισμένος, ο IGF-1 είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική ολική ανάπτυξη του κυήματος και ειδικότερα για τη σωστή ωρίμανση του νευρικού συστήματος του εμβρύου. Το ερέθισμα για την έκκριση του IGF-1 πριν τη γέννηση δεν έχει ακόμη διασαφηνιστεί. Η έκκριση και η δραστηριότητα του IGF-1 ενδέχεται να επηρεαστεί και από πολλές άλλες ορμόνες εκτός της αυξητικής, αλλά και από τη διατροφική κατάσταση του ατόμου. Για παράδειγμα, τα οιστρογόνα ερεθίζουν την έκκριση του IGF-1 από τα κύτταρα της μήτρας και των ωοθηκών. Επίσης η κακή διατροφή στη παιδική ηλικία αναστέλλει την παραγωγή του IGF-1 παρόλο που η συγκέντρωση της αυξητικής ορμόνης είναι αυξημένη στο πλάσμα, γεγονός που θα έπρεπε να αυξήσει την έκκριση του IGF-1. Τέλος, υπάρχει και ένα άλλο μηνυματοφόρο μόριο, ο ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-2 (IGF-2). Η έκκριση του είναι ανεξάρτητη από την αυξητική ορμόνη. Ωστόσο, σχετίζεται στενά με τον IGF-1. Είναι εξίσου σημαντική με τον IGF-1 η δράση του στην ενδομήτρια ζωή, ενώ και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής συνεχίζει να εκκρίνεται, χωρίς ακόμα να έχει αποσαφηνιστεί η ακριβής λειτουργία του μετά τη γέννηση (Vander, 2001).

iii) Ηλικία κύησης



Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση που εφαρμόζεται στις ΗΠΑ και σε αρκετές άλλες χώρες στηρίζεται στο βάρος γέννησης. Χαμηλού σωματικού βάρους γέννησης (Low

Birth Weight, LBW) χαρακτηρίζονται τα νεογνά με βάρος γέννησης 2500g ή λιγότερο, είτε επειδή γεννήθηκαν πρόωρα είτε απλά επειδή γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης τους (Small for Gestational Age, SGA), είτε και τα δύο. Αντίστοιχα, υπάρχουν οι υποομάδες των νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (Very Low Birth Weight, VLBW), κάτω των 1500g και τέλος με πάρα πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (Extremely Low Birth Weight, ELBW), κάτω από 1000g. Στη γέννηση το νεογνό ενδέχεται να έχει κατάλληλο σωματικό βάρος ή/ και ύψος για την ηλικία κύησης (AGA), να είναι μικρό (SGA) ή μεγάλο (LGA) (Battaglia FC, 1967). Ιδανικά το οριακό σημείο για τον χαρακτηρισμό ενός νεογνού ως SGA θα έπρεπε να διακρίνεται μεταξύ των νεογνών με υψηλό κίνδυνο βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης αδυναμίας ανάπτυξης, ασθενειών, θανάτου και εκείνων με χαμηλό κίνδυνο. Στην πράξη ωστόσο, υπάρχουν διάφορα όρια βασισμένα σε αυθαίρετα, στατιστικά κριτήρια. Μεταξύ των παιδιάτρων-ενδοκρινολόγων υπάρχει η συναίνεση ότι βάρος ή/και ύψος γέννησης μικρότερο από -2 τυπικές αποκλίσεις θα πρέπει να θεωρείται SGA. Οι νεογνολόγοι τείνουν να χρησιμοποιούν ως όριο την 5<sup>η</sup> ή τη 10<sup>η</sup> ποσόστωση για την ηλικία κύησης, μιας και αυτά τα οριακά σημεία σχετίζονται με προβλήματα στην ανάπτυξη. Μέσα στον πληθυσμό των SGA νεογνών, τρεις υποομάδες μπορούν να διακριθούν: νεογνά με χαμηλό σωματικό βάρος αλλά φυσιολογικό ύψος για την ηλικία κύησης (SGA<sub>w</sub> ή SWGA), νεογνά με χαμηλό ύψος αλλά φυσιολογικό βάρος για την ηλικία κύησης (SGA<sub>L</sub> ή SLGA) και τέλος νεογνά με συνδυασμό και χαμηλού σωματικού βάρους και χαμηλού ύψους (SGA<sub>LW</sub> ή SLWGA) (Karlberg J, 1995), (Laron Z, 2005). Τέλος, η πρόωρη γέννηση προσδιορίζεται με βάση την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση. Με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, διακρίνονται τρεις υποομάδες πρόωρων νεογνών: α) πρόωρα με ηλικία κύησης κάτω από 37 εβδομάδες, β) πολύ πρόωρα που γεννήθηκαν σε ηλικία κάτω των 32 εβδομάδων και γ) πάρα πολύ πρόωρα με ηλικία κύησης κατά τη γέννηση κάτω των 28 εβδομάδων. (WHO, 2007) Να επισημανθεί ότι όποιο κριτήριο και αν υιοθετηθεί, προκειμένου να είναι αξιόπιστη η αξιολόγηση των νεογνών ως προς την ανάπτυξη τους, απαιτούνται κατάλληλες τιμές αναφοράς, αντιπροσωπευτικές των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της εκάστοτε περιοχής. Επίσης είναι μεγάλης σημασίας να διεξάγεται ακριβής μέτρηση τόσο των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των νεογνών (βάρος γέννησης, ύψος γέννησης,

περίμετρος κεφαλής στη γέννηση), όσο και της διάρκειας κύησης (Lee PA & Board., 2003).

➤ *Παράγοντες Κινδύνου*

Οι παράγοντες κινδύνου για γέννηση SGA νεογνού συνήθως διακρίνονται σε παράγοντες που πηγάζουν από το έμβρυο, από τη μητέρα και από τον πλακούντα. Πιο συγκεκριμένα, στους εμβρυικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται ανωμαλίες του καρυότυπου όπως το σύνδρομο Down (τρισωμία 21) ή το σύνδρομο Turner (μονοσωμία X), άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως η αποκοπή τμήματος χρωμοσωμάτων, γενετικές ασθένειες όπως η αχονδροπλασία, έμφυτες ανωμαλίες όπως καρδιακές δυσπλασίες. Στους παράγοντες που σχετίζονται με τη μητέρα εντάσσονται η κατάσταση υγείας της (υπέρταση, νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αναιμία και άλλες παθήσεις επηρεάζουν δυσμενώς την ανάπτυξη του εμβρύου), πιθανές λοιμώξεις από διάφορα παράσιτα όπως τοξόπλασμα, τρυπανόσωμα, η κακή διατροφική κατάσταση της είτε εκφράζεται ως πολύ χαμηλό προ εγκυμοσύνης σωματικό βάρος είτε αναφέρεται και σε πλημμελή αύξηση σωματικού βάρους και κακή ποιότητα διατροφής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επίσης, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η λήψη ορισμένων θεραπευτικών φαρμάκων αλλά και η χρήση ναρκωτικών ουσιών από τη μητέρα έχουν αρνητικό αντίκτυπο στο έμβρυο. Στους παράγοντες που αφορούν τον πλακούντα, συμπεριλαμβάνονται δομικές δυσπλασίες του, ανεπαρκής αιμάτωση του εμβρύου λόγω κάποιας ανωμαλίας του πλακούντα, αποκόλληση του. Τέλος, να υπογραμμιστεί ότι υπάρχουν και κάποιοι δημογραφικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις πιθανότητες γέννησης ενός νεογνού SGA όπως είναι η ηλικία της μητέρας (είτε πολύ νεαρή, είτε προχωρημένη για κύηση), το βάρος και το ύψος της μητέρας, το ιστορικό της μητέρας όπως προηγούμενη γέννηση SGA νεογνών, η φυλή καταγωγής των γονέων.

Στους παράγοντες κινδύνου για γέννηση πρόωρου νεογνού συμπεριλαμβάνονται το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό ιστορικό, η Αφρικανοαμερικανική προέλευση, η πολλαπλή εγκυμοσύνη, η δεύτερη εγκυμοσύνη στην εφηβεία, η παράνομη χρήση ουσιών, η εμφάνιση αλλεργίας ή υπερτασικής νόσου στη μητέρα κατά τη διάρκεια

της εγκυμοσύνης. Να σημειωθεί ότι περίπου το 14% του εύρους των τελικών εβδομάδων κύησης ερμηνεύεται από μητρικούς γενετικούς παράγοντες, ενώ μόλις το 11% από εμβρυικούς γενετικούς παράγοντες.



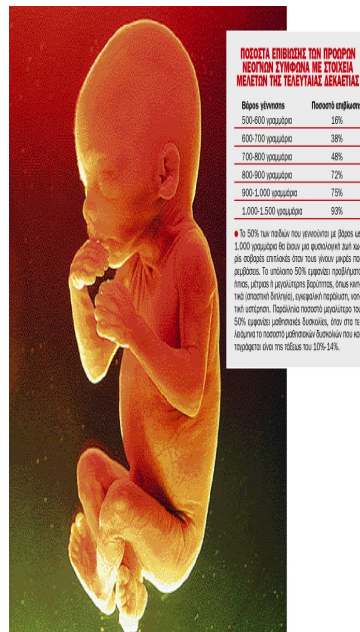
#### ➤ Προγεννητική Ανάπτυξη

Τα πλαίσια ανάπτυξης των τριών υποομάδων SGA νεογνών είναι κατά κάποιο τρόπο διαφορετικά. SLWGA αγόρια έχουν κατά μέσο όρο φτωχότερη νευρολογική ανάπτυξη σε σχέση με τα νεογνά που γεννήθηκαν SWGA, αλλά όχι SLGA. Για υποδήλωση μικρής περιμέτρου κεφαλής, θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν οι όροι SGA<sub>H</sub> ή SHGA. Το στοιχείο αυτό είναι σημαντικό γιατί δείχνει καθυστέρηση τη ενδομητριάκής ανάπτυξης ή σε ακραίες περιπτώσεις μειωμένο βιολογικό αντίκτυπο του IGF-1 είτε λόγω αρχικής ανεπάρκειας είτε λόγω αντίστασης σε αυτόν. Σε αυτό το σημείο πρέπει να επισημανθεί ότι το τρίτο τρίμηνο αναμενόμενης κύησης θεωρείται πολύ σημαντική περίοδος ανάπτυξης. Υποσιτισμός σε αυτή τη χρονική φάση έχει συσχετιστεί με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη κατά την ενήλικη ζωή.

#### Διευκρίνιση : διαχωρισμός SGA από IURG

Παλιότερα οι όροι SGA και ενδομητριάκός περιορισμός της ανάπτυξης (Intrauterine Growth Retardation - IURG) χρησιμοποιούντο για τις ίδιες καταστάσεις. Εντούτοις, οι όροι αυτοί δεν είναι ταυτόσημοι. Ο όρος SGA δεν αναφέρεται στην εμβρυική ανάπτυξη, αλλά στο μικρό μέγεθος του νεογνού ως προς την ηλικία κύησης στη γέννηση. Αντίθετα, ο όρος IURG σχετίζεται με την περιορισμένη ταχύτητα ενδομήτριας ανάπτυξης, που ανιχνεύεται από υπερηχογραφήματα (κατά προτίμηση αρκετά, τουλάχιστον 2). Υποδηλώνει την παρουσία μια παθοφυσιολογικής διαδικασίας που συμβαίνει στο έμβρυο και εμποδίζει την ανάπτυξή του. Ένα νεογνό που γεννιέται SGA δεν έχει απαραίτητα υποστεί περιορισμένη ενδομητριάκή ανάπτυξη (IURG), και

αντίστροφα νεογνά που γεννήθηκαν ύστερα από μια μικρή περίοδο εμβρυικής καθυστέρησης της ανάπτυξης, δεν είναι απαραίτητα SGA. Όταν τα πλαίσια ανάπτυξης ενδομητρίως είναι άγνωστα, τότε ο χαρακτηρισμός SGA ίσως θεωρηθεί δείγμα IURG.



➤ *Αρχική μεταγεννητική ανάπτυξη*

Στις πρώτες εβδομάδες εξωμήτριας ζωής, πολύ πρόωρα νεογνά συχνά εμφανίζουν ενεργειακές και πρωτεϊνικές ελλείψεις παρά τα χορηγούμενα θερμιδικά και πρωτεϊνικά συμπληρώματα. Η κάλυψη των αναγκών δυσχεραίνεται από διάφορες ιατρικές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν όπως είναι η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, τα αναπνευστικά προβλήματα, οι αλλεργίες, συνέπειες της μη αναμενόμενης μεταγεννητικής ζωής. Πλήθος θεραπευτικών μεθόδων επιστρατεύονται προκειμένου να ξεπεραστούν όποια ιατρικά προβλήματα προκύψουν όπως είναι ο μηχανικός αερισμός, η παρεντερική διατροφή και η χορήγηση στεροειδών. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι ακόμα και με αγωγή που αποτελείται από δραστικά σχήματα εντερικής ή/ και παρεντερικής σίτισης, αυτή η κατάσταση ελλείψεων που παρουσιάζεται προκαλεί κατά μέσο όρο μια σημαντική μεταγεννητική αποτυχία ανάπτυξης η οποία είναι πιο έντονη σε χαμηλό βάρος γέννησης, σε μικρή ηλικία κύησης, σε αγόρια, σε μετεγχειρητική χορήγηση δεξαμεθαζόνης (συνθετικό γλυκοκορτικοειδές), σε μακρά περίοδο

αναπνευστικής υποστήριξης και σε σοβαρές ασθένειες. Ενδεικτικό είναι ότι το γεγονός ότι οι αντίστοιχες καμπύλες ανάπτυξης για την ηλικία κύησης και το φύλο παρεκκλίνουν έντονα από ανάλογες καμπύλες αναφοράς. Έτσι το τυπικό πλαίσιο ανάπτυξης των πρόωρων νεογνών περιλαμβάνει μια αρχική μεταγεννητική μείωση σωματικού βάρους (η χαμηλότερη τιμή του παρατηρείται από την 4<sup>η</sup> μέχρι την 7<sup>η</sup> μέρα), που ακολουθείται από μια πρώιμη νεογνική κορύφωση σε ταχύτητα ανάπτυξης που μιμείται τον ρυθμό ανάπτυξης στην αντίστοιχη φάση ενδομήτριας ζωής και ξεκινά τη 2<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής. Το σωματικό βάρος συνήθως ξανακερδίζεται στο διάστημα μεταξύ της 8<sup>ης</sup> και 24<sup>ης</sup> ημέρας ζωής αλλά και νωρίτερα σε νεογνά με υψηλότερα βάρη γέννησης. Περιορισμένη ανάπτυξη στα πρώτα στάδια μετά τη γέννηση παρατηρείται ωστόσο και στα SGA νεογνά. Οι ρυθμοί αύξησης τόσο του βάρους όσο και του ύψους και της περιμέτρου κεφαλής σε κάποιες περιπτώσεις, είναι πιο αργοί σε σχέση με τα AGA νεογνά ίδιας ηλικίας κύησης.



➤ *Αξιολόγηση μεταγεννητικής ανάπτυξης*

Για την αξιολόγηση της μεταγεννητικής ανάπτυξης, χρησιμοποιούνται καμπύλες βάρους γέννησης, ύψους και περιμέτρου κεφαλής για την αντίστοιχη κάθε φορά εβδομάδα κύησης. Μεταγεννητική αποτυχία ανάπτυξης προσδιορίζεται ως βάρος κάτω από το 10<sup>ο</sup> εκατοστημόριο στις 36 εβδομάδες διορθωμένης ηλικίας κύησης (Ehrenkranz, 2000) ή ως μείωση στο z score πάνω από 2 μεταξύ της γέννησης και των 36 εβδομάδων διορθωμένης ηλικίας κύησης (σε περίπτωση που έχουμε πρόωρο νεογνό) (Shah PS, 2006). Επίσης, έχει εισαχθεί ο όρος πρώιμη καθυστέρηση της ανάπτυξης (Preterm Growth Restraint, PGR), με σκοπό να υποδηλωθεί η φτωχή ανάπτυξη στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο είτε στο έμβρυο, είτε στο νεογνό. Στην πρώτη περίπτωση

αναφερόμαστε σε τελειόμνηνα SGA νεογνά, ενώ στη δεύτερη περίπτωση σε πρόωρα νεογνά με φυσιολογικό σωματικό βάρος για την ηλικία κύησης αλλά με χαμηλό ύψος ή/ και βάρος ( $<-2$  SDS) στην αναμενόμενη τελειόμνηνη ηλικία (Wit JM, 2006).



➤ *Επαναφορά ανάπτυξης/ Catch-up growth*

Η επαναφορά της ανάπτυξης συνήθως προσδιορίζεται όταν το SD score για το ύψος και το βάρος φτάνει πάνω από  $-2$  SDS του πληθυσμού αναφοράς. Σε άλλες μελέτες μια αλλαγή μεγαλύτερη από  $0,67$  SD έχει ληφθεί ως όριο. Πρακτικά αυτή η μετατόπιση στα ποσοστά και στις καμπύλες ανάπτυξης συμβαίνει με επίτευξη ταχύτητας ανάπτυξης από το παιδί μεγαλύτερης του μέσου όρου για την ίδια χρονολογική ηλικία και το ίδιο φύλο. Η πλειοψηφία τόσο των τελειόμνηνων SGA νεογνών όσο και των πρόωρων δείχνουν επαναφορά της ανάπτυξης σε βάρος, ύψος και περίμετρο κεφαλής, μετά την αρχική μεταγεννητική αποτυχία ανάπτυξης, γεγονός πολύ σημαντικό για τη νευρολογική τους ανάπτυξη. Γενικά, η επαναφορά της ανάπτυξης ξεκινάει νωρίς τους πρώτους μήνες ζωής και συνήθως ολοκληρώνεται στα πρώτα δύο χρόνια. Στα πρόωρα SGA νεογνά ενδεχομένως να παρατηρηθεί λίγο μακρότερη χρονική περίοδος γρήγορης ανάπτυξης σε σχέση με τα τελειόμνηνα SGA νεογνά. Ωστόσο, πάνω από  $80\%$  των νεογνών που γεννήθηκαν SGA, παρουσιάζουν επαναφορά της ανάπτυξης μέσα στους έξι πρώτους μήνες ζωής. Γι' αυτόν άλλωστε το λόγο, τακτικός έλεγχος της ανάπτυξης κατά τη διάρκεια της πρώιμης μεταγεννητικής περιόδου είναι σημαντικός για την αξιολόγηση της επαναφοράς της ανάπτυξης. Από την άλλη μεριά, υπάρχει ένα ποσοστό περίπου  $10\%$  των SGA νεογνών που παραμένει κάτω από  $-2$ SDS του πληθυσμού αναφοράς για το ύψος καθόλη τη διάρκεια της

παιδικής και εφηβικής ηλικίας ως την ενήλικη ζωή. Μεταξύ των παιδιών που γεννήθηκαν SGA και δεν παρουσίασαν επαναφορά της ανάπτυξης μέχρι τα δύο πρώτα χρόνια ζωής, ο σχετικός κίνδυνος να έχουν χαμηλό ύψος ( $\leq -2\text{SDS}$ ) στην ηλικία των 18 χρόνων είναι 5,2 για τα παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης και 7,1 για εκείνα με χαμηλό ύψος γέννησης. Επομένως, ένα παιδί που γεννήθηκε SGA, δεν παρουσίασε επαναφορά της ανάπτυξης μέσα στα 2-3 πρώτα χρόνια ζωής και δεν υπάρχουν δείγματα για εμφάνιση πιο γρήγορης ανάπτυξης στο αμέσως επόμενο διάστημα, θα πρέπει να απευθυνθεί σε παιδίατρο, μιας και δεν υπάρχουν πολλές πιθανότητες για επαναφορά της ανάπτυξης σε μεγαλύτερη ηλικία. Σε αυτά τα παιδιά γίνεται πιο ενδελεχής έρευνα της κατάστασης της υγείας τους και του ιστορικού τους. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ύστερα από εκτίμηση του παιδίατρου, ακολουθείται αγωγή με αυξητική ορμόνη (Lee PA & Board., 2003).

➤ *Παράγοντες που καθορίζουν την επαναφορά ανάπτυξης*

Λίγα στοιχεία είναι γνωστά σχετικά με τους παράγοντες που καθορίζουν αν θα γίνει ή όχι επαναφορά της ανάπτυξης στα πρόωρα αλλά και στα τελειόμηνα SGA νεογνά, καθώς και αν η επαναφορά θα είναι πλήρης. Στα πρόωρα νεογνά, η αρχική ανάπτυξη και το γενετικό δυναμικό, όπως αντανακλάται από το ύψος των γονιών, εμφανίζονται σημαντικά για την επαναφορά της ανάπτυξης στο ύψος. Η διαφορετική διάρκεια της κύησης ίσως επηρεάζει τον αντίκτυπο όμως των παραπάνω παραγόντων. Άλλοι παράγοντες που έχουν αρνητικά συσχετιστεί με καθυστερημένη ή μη επαναφορά της ανάπτυξης στα πρόωρα και τα SGA τελειόμηνα νεογνά είναι το αρσενικό φύλο, το χαμηλό βάρος και ύψος γέννησης, η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, οι ιατρικές επιπλοκές. Τέλος, να επισημανθεί ότι ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η μεταγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχει αρνητικό αντίκτυπο στην επαναφορά της ανάπτυξης.

➤ *Συνέπειες γέννησης SGA νεογνού στην ανάπτυξη και στην ενήλικη ζωή*

Η γέννηση SGA νεογνού ενέχει αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο κατά την περιγεννητική περίοδο όσο και αργότερα στη ζωή. Κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο έχουν ήδη αναφερθεί οι πιθανές ιατρικές επιπλοκές. Στη συνέχεια, τα βρέφη και τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA είναι επιρρεπή σε νευρολογική δυσλειτουργία, καθυστερημένη γνωστική ανάπτυξη και κακή

ακαδημαϊκή επίδοση. Επίσης, έφηβοι και ενήλικες που γεννήθηκαν SGA, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν παθολογικές καταστάσεις όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ινσουλινοαντίσταση ή/και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, νεφρική ανεπάρκεια, παχυσαρκία, υπέρταση, καθώς και μειωμένη αναπαραγωγική λειτουργία, κυρίως αν είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Δυστυχώς έχουν αναφερθεί συμπτώματα μεταβολικού συνδρόμου ακόμα και σε παιδιά, τα οποία γεννήθηκαν SGA και πήραν υπερβολικά πολύ βάρος κατά την παιδική ηλικία. Επίσης, αποτυχία επίτευξης κατάλληλης επαναφοράς της ανάπτυξη στα πρώτα έτη ζωής καταλήγει σε επίμονη διατήρηση κοντού αναστήματος για την ηλικία και συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση προβλημάτων υγείας και ψυχοκοινωνικής ανισορροπίας, σε σύγκριση με τα άτομα που γεννήθηκαν SGA και κατάφεραν φτάσουν στα μέγιστα δυνατά επίπεδα ανάπτυξης (Paul Saenger, 2007).

Σε αυτό το σημείο κρίνεται απαραίτητο να σημειωθεί ότι όλες οι ενδείξεις που έχουν συγκεντρωθεί για μεγαλύτερο κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών στην ενήλικη ζωή σε άτομα που γεννιούνται SGA προέρχονται από επιδημιολογικές έρευνες, γεγονός που δυσχεραίνει την εύρεση εκείνων των μηχανισμών που ερμηνεύουν τις εντοπισμένες συσχετίσεις. Ακόμη, στην πλειοψηφία των δημοσιεύσεων δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός αιτίας χαμηλού σωματικού βάρους γέννησης, δηλαδή αν αποδίδεται στη πρόωρη γέννηση ή στη γέννηση τελειόμηνου SGA νεογνού. Γενικά ο αριθμός των πρόωρων νεογνών που συμπεριλαμβάνονται στις μελέτες είναι αρκετά μικρός. Έχει γίνει η υπόθεση ότι άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα και άτομα που είχαν τελειόμηνη κύηση αλλά χαμηλό βάρος γέννησης (SGA) παρουσιάζουν παρόμοιες μεταβολικές συνέπειες στην ενήλικη ζωή.

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα ή ως SGA συνήθως επιδεικνύουν σημαντική καθυστέρηση στην ανάπτυξη κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, που τις περισσότερες φορές ακολουθείται από επαναφορά της ανάπτυξης για τα πρώτα 2-3 χρόνια ζωής. Ωστόσο στην ενήλικη ζωή τους παρουσιάζουν ενδεχομένως ελαφρώς χαμηλότερο μέσο ύψος σε σχέση με τους συνομηλίκους τους που είχαν τελειόμηνη κύηση και κατάλληλο μέγεθος για την ηλικία κύησης. Παρουσιάζουν ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών κυρίως αν έχουν υπερβάλλον

σωματικό βάρος. Παρόλο που η επαναφορά της ανάπτυξης είναι ωφέλιμη για τη νευρολογική ανάπτυξη του ατόμου, ίσως οδηγήσει σε μεγαλύτερο κίνδυνο δυσμενών μεταβολικών συνεπειών στην ενήλικη ζωή σε περίπτωση που γίνει πολύ απότομα. Μελλοντικές follow-up μελέτες σε αυτές τις συνέπειες κρίνονται απαραίτητες για την εξαγωγή πιο σίγουρων αποτελεσμάτων (A.M. Euser, 2008).



➤ *Σκοπός της μελέτης*

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί αν υπάρχει σχέση μεταξύ δεικτών οστικού μεταβολισμού και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των νεογνών καθώς και των αντίστοιχων βιοχημικών δεικτών των μητέρων τους, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος ως προς την ηλικία κύησης.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

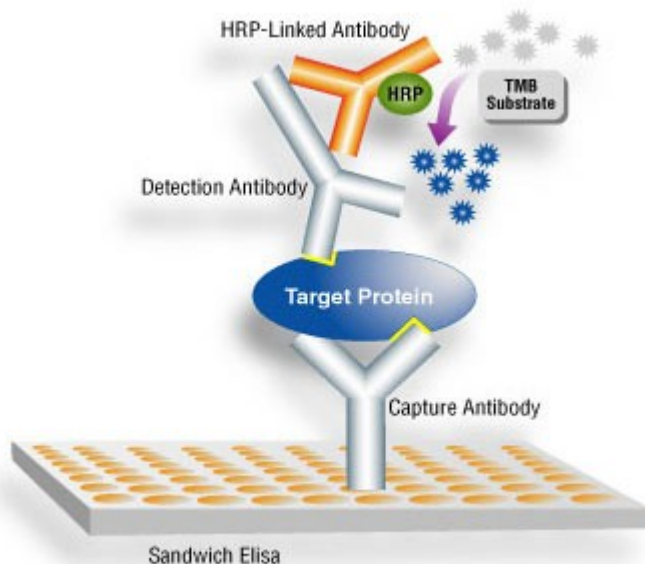
### ➤ Δειγματοληψία και χαρακτηριστικά του υπό μελέτη δείγματος

Για τη συγκεκριμένη μελέτη συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από 20 νεογνά και από τις μητέρες τους τη στιγμή της γέννησης, στο Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας, από τον Σεπτέμβριο του 2008 μέχρι τον Μάρτιο του 2009. Από τα 20 νεογνά της μελέτης, 12 είναι αγόρια και 8 κορίτσια. Το βάρος γέννησής τους κυμαίνεται από 2160 g έως 4350 g και το ύψος γέννησής τους βρίσκεται μεταξύ των 44 cm και 55 cm. Στο σύνολο των νεογνών, 7 νεογνά βρέθηκαν AGA, 7 SGA και 6 LGA. Όσον αφορά στις μητέρες τους, παρουσιάστηκε ηλικιακό εύρος 19 - 34 έτη, ενώ το εύρος για τη διάρκεια κύησης διαμορφώνεται από 38 μέχρι 40 εβδομάδες. Ως προς τα χαρακτηριστικά του τοκετού σημειώνουμε ότι 8 μητέρες είχαν φυσιολογικό τοκετό, σε 8 πραγματοποιήθηκε καισαρική τομή ενώ για τις υπόλοιπες 4 δεν υπάρχουν δεδομένα. Για 9 μητέρες η συγκεκριμένη γέννα ήταν η πρώτη τους, για 3 η δεύτερη, για 2 η τρίτη ενώ για τις υπόλοιπες δεν υπάρχει πληροφόρηση. Τέλος, να σημειωθεί ότι η συμμετοχή στη μελέτη ήταν εθελοντική μετά από σχετική, αναλυτική ενημέρωση των μητέρων για τον σκοπό της μελέτης και για τις μεθόδους που επρόκειτο να χρησιμοποιηθούν. Η έρευνα είχε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής του Νοσοκομείου.

### ➤ Εργαστηριακά πειράματα

Στα δείγματα αίματος των νεογνών και των μητέρων τους προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών: OPG, RANKL, IGF-1 και IGFBP3. Η μέθοδος που ακολουθήθηκε είναι η ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), μια βιοχημική τεχνική που χρησιμοποιείται ευρέως στην ανοσολογία με στόχο να ανιχνεύσει την παρουσία ενός αντιγόνου σε ένα δείγμα. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων του *ampli* – *sRANKL* και της OPG χρησιμοποιήθηκε kit της εταιρείας Biomedica. Για τον καθορισμό των τιμών των IGF-1 και IGFBP3 χρησιμοποιήθηκε kit της εταιρείας R+D Systems. στη γέννηση.

### *Αρχή της μεθόδου ELISA*



#### ➤ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 16.0 Έγινε έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών με το τεστ Kolmogorof-Smirnov, Ιστόγραμμα & Normal Q-Q plo. Ανάμεσα σε ποσοτικές συνεχείς μεταβλητές, επειδή δεν εντοπίστηκε κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman. Για τον ίδιο λόγο, ανάμεσα σε ποσοτικές συνεχείς μεταβλητές και σε ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test, που είναι ο αντίστοιχος μη παραμετρικός έλεγχος του ελέγχου one-way ANOVA. Οι συνεχείς μεταβλητές αναγράφονται ως μέσοι όροι με τις τυπικές τους αποκλίσεις. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση της διακύμανσης των βιοχημικών δεικτών OPG, RANKL, OPG/ RANKL, IGF-1, IGFBP3 των νεογνών στη γέννηση με διάφορες ανεξάρτητες μεταβλητές ως προς διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Επειδή οι τιμές των βιοχημικών δεικτών δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, οι συγκεκριμένες μεταβλητές λογαριθμήστηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στην γραμμική παλινδρόμηση οι δεκαδικοί λογάριθμοι αυτών, των οποίων οι τιμές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Να σημειωθεί ότι επίπεδο σημαντικότητας σε όλες τις συσχετίσεις θεωρήθηκε το 5 %.

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

➤ *Χαρακτηριστικά δείγματος*

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των βασικών περιγραφικών χαρακτηριστικών του δείγματος. Τα στοιχεία παρουσιάζονται έχοντας διαχωρίσει το δείγμα μας σε δύο ομάδες (νεογνά - μητέρες) και σε τρεις υποομάδες με βάση το μέγεθος των νεογνών ως προς τη διάρκεια κύησης αντίστοιχα (SGA-AGA-LGA).

**ΝΕΟΓΝΑ**

Πίνακας 1.: Στοιχεία που αφορούν το φύλο των νεογνών, το είδος και τον αριθμό του τοκετού εκφρασμένα με τη μορφή ποσοστού (%).

| <b>ΗΛΙΚΙΑ</b>    |                      | <b>ΠΟΣΟΣΤΟ</b> |
|------------------|----------------------|----------------|
| <b>ΚΥΗΣΗΣ</b>    |                      | <b>(%)</b>     |
| <b>AGA (N=7)</b> | ΑΓΟΡΙΑ               | 57,1           |
|                  | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ | 42,9           |
|                  | ΠΡΩΤΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ       | 28,6           |
| <b>SGA (N=7)</b> | ΑΓΟΡΙΑ               | 71,4           |
|                  | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ | 42,9           |
|                  | ΠΡΩΤΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ       | 71,4           |
| <b>LGA (N=6)</b> | ΑΓΟΡΙΑ               | 50,0           |
|                  | ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ | 33,3           |
|                  | ΠΡΩΤΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ       | 33,3           |

Πίνακας 2. : Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τιμές βιοχημικών δεικτών των νεογνών.

|                    | <b>SGA (N=7)</b> | <b>AGA (N=7)</b> | <b>LGA (N=6)</b> |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ (g) | 2465,71 ± 156,72 | 3364,29 ± 318,48 | 4205,00 ± 102,71 |
| ΥΨΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ (cm) | 45,00 ± 1,16     | 50,71 ± 1,38     | 53,17 ± 0,98     |
| OPG (pmol/l)       | 3,88 ± 0,20      | 4,08 ± 1,36      | 3,70 ± 0,16      |
| RANKL (pmol/l)     | 0,06 ± 0,03      | 0,14 ± 0,11      | 0,16 ± 0,12      |
| OPG/RANKL          | 100,43 ± 93,75   | 41,86 ± 23,26    | 32,33 ± 16,28    |
| IGF-1 (ng/mL)      | 22,78 ± 17,84    | 50,30 ± 55,04    | 52,87 ± 13,25    |
| IGFBP3 (ng/mL)     | 1419,71 ± 237,57 | 1706,43 ± 571,90 | 2199,83 ± 543,87 |

Στον παραπάνω πίνακα είναι εμφανής η διαφορά του βάρους και του ύψους γέννησης στις τρεις υποομάδες των νεογνών με διαφορετικό μέγεθος ως προς την ηλικία κύησης. Τα SGA έχουν το μικρότερο βάρος και ύψος γέννησης (2465,71 ± 156,72, 45,00 ± 1,16), τα AGA έχουν ενδιάμεσο βάρος και ύψος γέννησης σε σύγκριση με τις άλλες δυο υποομάδες (3364,29 ± 318,48, 50,71 ± 1,38), ενώ τα LGA παρουσιάζουν τις υψηλότερες τιμές (4205,00 ± 102,71, 53,17 ± 0,98).

## ***ΜΗΤΕΡΕΣ***

Πίνακας 3.: Ηλικία των μητέρων, διάρκεια κύησης και τιμές βιοχημικών δεικτών των μητέρων.

|                        | <b>SGA (N=7)</b>  | <b>AGA (N=7)</b>  | <b>LGA (N=6)</b>  |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| ΗΛΙΚΙΑ ΜΗΤΕΡΩΝ (έτη)   | 27,00 ± 4,64      | 25,50 ± 6,03      | 25,60 ± 4,62      |
| ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (εβδ.) | 39,80 ± 0,45      | 39,00 ± 1,45      | 39,40 ± 0,89      |
| OPG (pmol/l)           | 6,47 ± 2,88       | 4,53 ± 1,74       | 4,97 ± 2,59       |
| RANKL (pmol/l)         | 0,16 ± 0,20       | 0,17 ± 0,16       | 0,28 ± 0,38       |
| OPG/RANKL              | 775,41 ± 1760,00  | 55,33 ± 66,68     | 40,40 ± 41,25     |
| IGF-1 (ng/mL)          | 285,68 ± 75,68    | 373,46 ± 160,03   | 424,71 ± 272,54   |
| IGFBP3 (ng/mL)         | 5614,14 ± 1837,55 | 5989,00 ± 1511,00 | 6205,00 ± 1632,90 |

➤ **Αποτελέσματα συσχετίσεων**

• **ΣΥΝΟΛΟ ΝΕΟΓΝΩΝ**

Με βάση την ανάλυση απλών συσχετίσεων προέκυψε πως το βάρος γέννησης του συνόλου των νεογνών συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά και αρνητικά με το λόγο OPG/RANKL ( $\rho = -0,562$ ,  $p = 0,010$ ), ενώ θετικά με τις τιμές των RANKL ( $\rho = 0,611$ ,  $p = 0,004$ ), IGF-1 ( $\rho = 0,573$ ,  $p = 0,008$ ), IGFBP3 ( $\rho = 0,485$ ,  $p = 0,030$ ). Καμία σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με την OPG ( $\rho = -0,366$ ,  $p = 0,112$ ). Το ύψος γέννησης του συνόλου των νεογνών έδειξε θετική συσχέτιση με τον RANKL ( $\rho = 0,565$ ,  $p = 0,010$ ) και τον IGF-1 ( $\rho = 0,520$ ,  $p = 0,019$ ) και αρνητική συσχέτιση με το λόγο OPG/RANKL ( $\rho = -0,523$ ,  $p = 0,018$ ). Η OPG ( $\rho = -0,413$ ,  $p = 0,070$ ) τείνει να έχει αρνητική συσχέτιση ενώ ο IGFBP3 θετική συσχέτιση ( $\rho = 0,411$ ,  $p = 0,072$ ) με το ύψος γέννησης αντίστοιχα (Πίνακας 4.).

Όσον αφορά πιθανές συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών του συνόλου των νεογνών των νεογνών μεταξύ τους, στατιστικά σημαντική και θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του IGF-1 και του RANKL ( $\rho = 0,537$ ,  $p = 0,015$ ) (Πίνακας 5.).

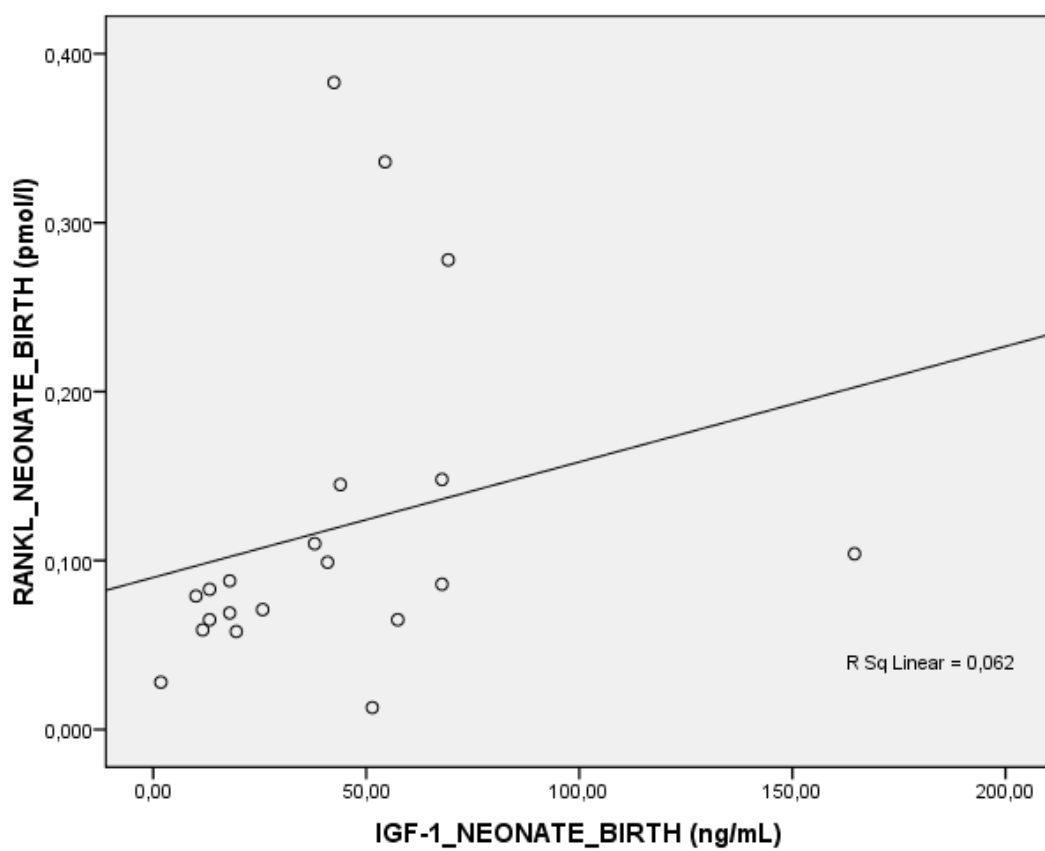
Πίνακας 4.

| N=20           | Βάρος γέννησης (g) |              | Ύψος γέννησης (cm) |              |
|----------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|
|                | Rho                | p            | Rho                | p            |
| OPG (pmol/l)   | -0,366             | 0,112        | -0,413             | 0,070        |
| RANKL (pmol/l) | 0,611              | <b>0,004</b> | 0,565              | <b>0,010</b> |
| OPG/ RANKL     | -0,562             | <b>0,010</b> | -0,523             | <b>0,018</b> |
| IGF1 (ng/ml)   | 0,573              | <b>0,008</b> | 0,520              | <b>0,019</b> |
| IGFBP3 (ng/ml) | 0,485              | <b>0,030</b> | 0,411              | 0,072        |

Πίνακας 5.

| N=20           | IGF1 (ng/ml) |              | IGFBP3 (ng/ml) |       |
|----------------|--------------|--------------|----------------|-------|
|                | Rho          | p            | Rho            | p     |
| OPG (pmol/l)   | -0,027       | 0,910        | 0,074          | 0,758 |
| RANKL (pmol/l) | 0,537        | <b>0,015</b> | 0,131          | 0,582 |
| OPG/ RANKL     | -0,339       | 0,144        | 0,043          | 0,857 |

Γράφημα συσχέτισης του RANKL με τον IGF-1 του συνόλου των νεογνών στη γέννηση.



- **AGA**

Στα AGA νεογνά, δεν φάνηκε κάποια συσχέτιση των βιοχημικών δεικτών ούτε με το βάρος γέννησης, ούτε με το ύψος γέννησης (Πίνακας 6.).

Στατιστικά σημαντική και θετική συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ του IGFBP3 και του λόγου OPG/RANKL ( $\rho = 0,857$ ,  $p = 0,014$ ) . (Πίνακας 7. )

Πίνακας 6.

| AGA ΝΕΟΓΝΑ (N=7) | Βάρος γέννησης (g) |       | Ύψος γέννησης (cm) |       |
|------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|                  | Rho                | p     | Rho                | p     |
| OPG (pmol/l)     | 0,036              | 0,939 | -0,185             | 0,691 |
| RANKL (pmol/l)   | 0,000              | 1,000 | 0,111              | 0,812 |
| OPG/ RANKL       | 0,393              | 0,383 | 0,185              | 0,691 |
| IGF1 (ng/ml)     | 0,342              | 0,452 | 0,374              | 0,409 |
| IGFBP3 (ng/ml)   | 0,321              | 0,482 | 0,259              | 0,574 |

Πίνακας 7.

| AGA ΝΕΟΓΝΑ (N=7) | IGF1 (ng/ml) |       | IGFBP3 (ng/ml) |              |
|------------------|--------------|-------|----------------|--------------|
|                  | Rho          | p     | Rho            | p            |
| OPG (pmol/l)     | 0,234        | 0,613 | 0,643          | 0,119        |
| RANKL (pmol/l)   | 0,631        | 0,129 | -0,321         | 0,482        |
| OPG/ RANKL       | 0,072        | 0,878 | 0,857          | <b>0,014</b> |

- **SGA**

Στα SGA νεογνά βρέθηκε μια τάση του IGFBP3 να παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με το ύψος γέννησης ( $\rho = -0,711$ ,  $p = 0,073$ ). Δε φάνηκε άλλη συσχέτιση του βάρους και του ύψους γέννησης με τους βιοχημικούς τους δείκτες.

(Πίνακας 8. )

Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν εντοπίστηκε μεταξύ των βιοχημικών δεικτών των SGA νεογνών μεταξύ τους. (Πίνακας 9.)

Πίνακας 8.

| SGA ΝΕΟΓΝΑ (N=7) | Βάρος γέννησης (g) |       | Ύψος γέννησης (cm) |       |
|------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|                  | Rho                | p     | Rho                | p     |
| OPG (pmol/l)     | -0,693             | 0,129 | -0,299             | 0,514 |
| RANKL (pmol/l)   | 0,342              | 0,452 | -0,281             | 0,542 |
| OPG/ RANKL       | -0,505             | 0,248 | 0,187              | 0,688 |
| IGF1 (ng/ml)     | 0,450              | 0,310 | -0,374             | 0,408 |
| IGFBP3 (ng/ml)   | 0,270              | 0,558 | -0,711             | 0,073 |

Πίνακας 9.

| SGA ΝΕΟΓΝΑ (N=7) | IGF1 (ng/ml) |       | IGFBP3 (ng/ml) |       |
|------------------|--------------|-------|----------------|-------|
|                  | Rho          | p     | Rho            | p     |
| OPG (pmol/l)     | -0,214       | 0,645 | -0,250         | 0,589 |
| RANKL (pmol/l)   | 0,036        | 0,939 | 0,107          | 0,819 |
| OPG/ RANKL       | -0,143       | 0,760 | -0,179         | 0,702 |

- **LGA**

Το βάρος γέννησης των LGA νεογνών έδειξε αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα του IGF-1 ( $\rho = -0,809$ ,  $p = 0,051$ ), ενώ τάση για αρνητική συσχέτιση φάνηκε και μεταξύ του IGF-1 και του ύψους γέννησης ( $\rho = -0,772$ ,  $p = 0,072$ ). Ωστόσο δε βρέθηκε άλλη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του βάρους και του ύψους γέννησης με τους υπόλοιπους βιοχημικούς δείκτες των LGA νεογνών (Πίνακας 10.).

Ισχυρά θετική συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ του IGF-1 και της OPG ( $\rho = 0,928$ ,  $p = 0,008$ ). Δεν εντοπίστηκε άλλη στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των βιοχημικών δεικτών των LGA νεογνών (Πίνακας 11. ).

Πίνακας 10.

| LGA ΝΕΟΓΝΑ (N=6) | Βάρος γέννησης (g) |              | Ύψος γέννησης (cm) |       |
|------------------|--------------------|--------------|--------------------|-------|
|                  | Rho                | p            | Rho                | p     |
| OPG (pmol/l)     | -0,551             | 0,257        | -0,676             | 0,140 |
| RANKL (pmol/l)   | 0,464              | 0,354        | 0,169              | 0,749 |
| OPG/ RANKL       | -0,529             | 0,280        | -0,171             | 0,745 |
| IGF1 (ng/ml)     | -0,809             | <b>0,051</b> | -0,772             | 0,072 |
| IGFBP3 (ng/ml)   | -0,638             | 0,173        | -0,169             | 0,749 |

Πίνακας 11.

| LGA ΝΕΟΓΝΑ (N=6) | IGF1 (ng/ml) |              | IGFBP3 (ng/ml) |       |
|------------------|--------------|--------------|----------------|-------|
|                  | Rho          | p            | Rho            | p     |
| OPG (pmol/l)     | 0,928        | <b>0,008</b> | 0,486          | 0,329 |
| RANKL (pmol/l)   | -0,232       | 0,658        | -0,314         | 0,544 |
| OPG/ RANKL       | 0,309        | 0,551        | 0,464          | 0,354 |

## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ ΤΟΥΣ

### • AGA

Με βάση την ανάλυση απλών συσχετίσεων, παρατηρήθηκε ισχυρή τάση για αρνητική συσχέτιση του IGFBP3 των μητέρων με τον IGF-1 των AGA νεογνών. ( $\rho = -0,739$ ,  $p = 0,058$ ). Δεν βρέθηκε άλλη συσχέτιση μεταξύ των βιοχημικών δεικτών των μητέρων των AGA νεογνών με τα νεογνά (Πίνακας 12.).

Πίνακας 12.

| ΔΕΙΚΤΕΣ<br>ΝΕΟΓΝΩΝ | ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΗΤΕΡΩΝ |   |       |              |       |        |                |        |              |
|--------------------|----------------------------|---|-------|--------------|-------|--------|----------------|--------|--------------|
|                    | RANKL (pmol/l)             |   |       | IGF1 (ng/ml) |       |        | IGFBP3 (ng/ml) |        |              |
| AGA (N=7)          | p                          | R | p     | Rho          | p     | Rho    | p              | Rho    | p            |
| Βάρος γέννησης (g) | 0,208                      | 0 | 0,337 | -0,314       | 0,544 | 0,429  | 0,337          | 0,000  | 1,000        |
| Υψος γέννησης (cm) | 0,148                      | 0 | 0,465 | -0,290       | 0,577 | 0,667  | 0,102          | 0,000  | 1,000        |
| OPG (pmol/l)       | 0,266                      | 0 | 0,294 | -0,486       | 0,329 | -0,214 | 0,645          | -0,071 | 0,879        |
| RANKL (pmol/l)     | 0,787                      | - | 0,760 | 0,143        | 0,787 | 0,357  | 0,432          | -0,143 | 0,760        |
| OPG/ RANKL         | 0,957                      | 0 | 0,383 | -0,257       | 0,623 | -0,286 | 0,535          | -0,286 | 0,535        |
| IGF1 (ng/ml)       | 0,538                      | 0 | 0,641 | -0,174       | 0,742 | 0,072  | 0,878          | -0,739 | <b>0,058</b> |
| IGFBP3 (ng/ml)     | 0,872                      | 0 | 0,383 | -0,486       | 0,329 | 0,071  | 0,879          | -0,286 | 0,535        |

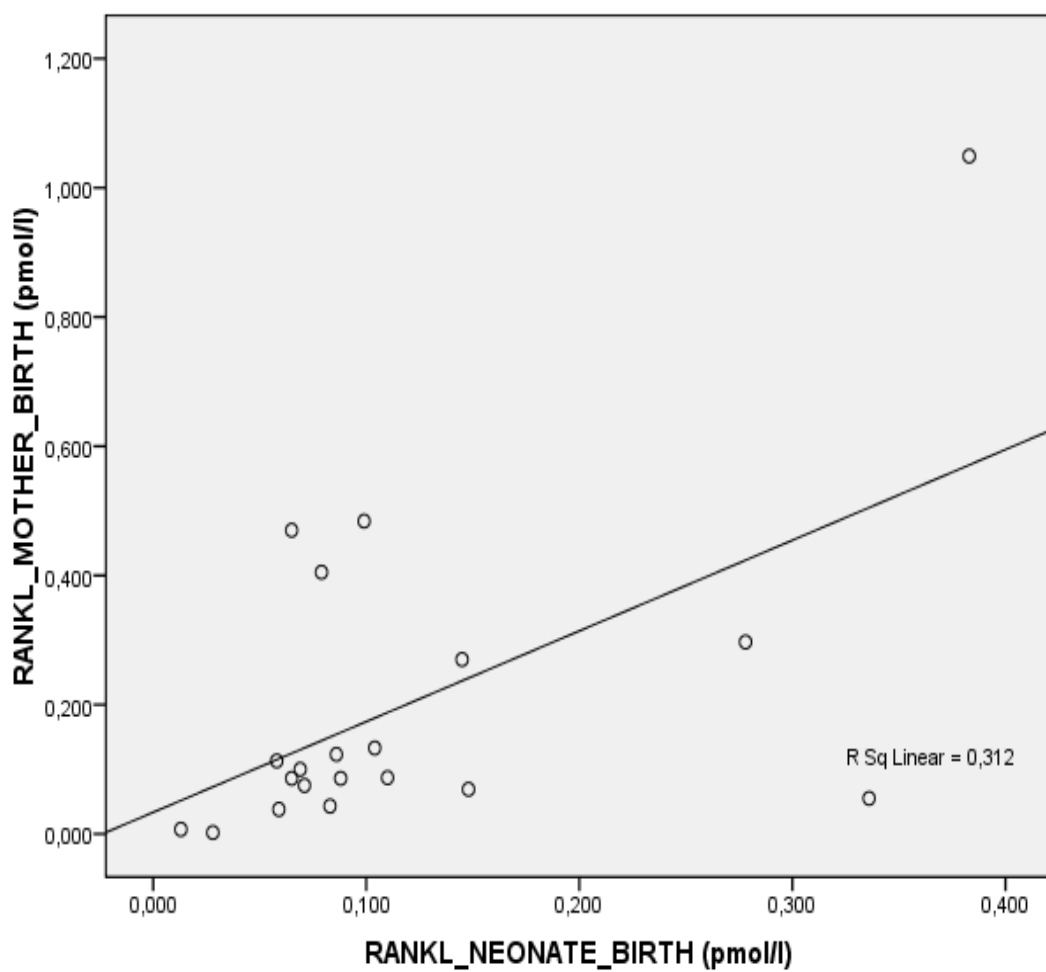
- **SGA**

Όσον αφορά στις μητέρες των SGA νεογνών, ισχυρά θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του RANKL της μητέρας με τον RANKL του νεογνού ( $\rho = 0,929$ ,  $p = 0,003$ ) ενώ αρνητική συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ του RANKL της μητέρας και του λόγου OPG/RANKL του νεογνού ( $\rho = -0,857$ ,  $p = 0,014$ ). Αντίστροφα, πάλι αρνητική συσχέτιση φάνηκε μεταξύ του λόγου OPG/RANKL της μητέρας με τον RANKL του νεογνού ( $\rho = -0,829$ ,  $p = 0,042$ ). Επιπλέον, φαίνεται μια τάση για θετική συσχέτιση του IGFBP3 της μητέρας με την OPG του νεογνού. ( $\rho = 0,679$ ,  $p = 0,094$ ) (Πίνακας 13.).

Πίνακας 13.

| ΔΕΙΚΤΕΣ            |     | ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΗΤΕΡΩΝ |   |              |              |              |        |                |        |
|--------------------|-----|----------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------|----------------|--------|
| NEOΓΝΩΝ            | SGA | RANKL (pmol/l)             |   |              | IGF1 (ng/ml) |              |        | IGFBP3 (ng/ml) |        |
| (N=7)              |     | p                          | R | p            | Rho          | p            | Rho    | p              | Rho    |
| Βάρος γέννησης (g) |     | 0,425                      | 0 | 0,504        | -0,203       | 0,700        | -0,234 | 0,613          | -0,559 |
| Υψος γέννησης (cm) |     | 0,280                      | - | 0,487        | 0,500        | 0,312        | -0,561 | 0,190          | -0,430 |
| OPG (pmol/l)       |     | 0,957                      | 0 | 0,535        | -0,486       | 0,329        | 0,036  | 0,939          | 0,679  |
| RANKL (pmol/l)     |     | 0,957                      | 0 | <b>0,003</b> | -0,829       | <b>0,042</b> | 0,036  | 0,939          | -0,071 |
| OPG/ RANKL         |     | 0,872                      | - | <b>0,014</b> | 0,657        | 0,156        | 0,000  | 1,000          | 0,214  |
| IGF1 (ng/ml)       |     | 0,266                      | 0 | 0,645        | -0,486       | 0,329        | 0,536  | 0,215          | 0,393  |
| IGFBP3 (ng/ml)     |     | 0,623                      | 0 | 0,702        | -0,314       | 0,544        | 0,786  | <b>0,036</b>   | 0,321  |

Γράφημα συσχέτισης του RANKL των SGA νεογνών με τον RANKL των μητέρων τους στη γέννηση.



- **LGA**

Στατιστικά σημαντική και αρνητική συσχέτιση φάνηκε μεταξύ του RANKL των μητέρων και του IGFBP3 των LGA νεογνών ( $\rho = -0,886$  ,  $p = 0,019$ ). Μια τάση για θετική συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ της OPG των μητέρων και του βάρους γέννησης των νεογνών ( $\rho = 0,821$ ,  $p = 0,089$ ) (Πίνακας 14.).

Πίνακας 14.

| ΔΕΙΚΤΕΣ<br>ΝΕΟΓΝΩΝ | ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΗΤΕΡΩΝ |   |              |              |       |        |       |                |       |
|--------------------|----------------------------|---|--------------|--------------|-------|--------|-------|----------------|-------|
|                    | RANKL (pmol/l)             |   |              | IGF1 (ng/ml) |       |        |       | IGFBP3 (ng/ml) |       |
| LGA (N=6)          | p                          | R | P            | Rho          | p     | Rho    | p     | Rho            | p     |
| Βάρος γέννησης (g) | 0,089                      | 0 | 0,538        | 0,154        | 0,805 | 0,319  | 0,538 | 0,174          | 0,742 |
| Υψος γέννησης (cm) | 0,450                      | - | 0,749        | 0,447        | 0,450 | 0,338  | 0,512 | 0,338          | 0,512 |
| OPG (pmol/l)       | 0,747                      | - | 0,468        | -0,300       | 0,624 | -0,543 | 0,266 | 0,029          | 0,957 |
| RANKL (pmol/l)     | 0,624                      | 0 | 0,468        | -0,700       | 0,188 | 0,200  | 0,704 | 0,429          | 0,397 |
| OPG/ RANKL         | 0,624                      | - | 0,321        | 0,700        | 0,188 | -0,145 | 0,784 | -0,290         | 0,577 |
| IGF1 (ng/ml)       | 0,391                      | - | 0,354        | -0,100       | 0,873 | -0,464 | 0,354 | 0,000          | 1,000 |
| IGFBP3 (ng/ml)     | 0,391                      | - | <b>0,019</b> | 0,600        | 0,285 | -0,029 | 0,957 | 0,486          | 0,329 |

Εφαρμόζοντας τη μη παραμετρική εκδοχή της ανάλυσης διακύμανσης ANOVA, που καλείται Kruskal-Wallis, βλέπουμε μεταβολή των βιοχημικών δεικτών RANKL (median = 0,09 , p = 0,049), IGF-1 (median = 39,41 , p = 0,062) και OPG/RANKL (median = 47 , p = 0,058) στο σύνολο των νεογνών, ορισμένων ως προς το μέγεθος για την ηλικία κύησης. Αντίθετα, δεν βρέθηκε στατιστική σημαντική αλλαγή της OPG (median = 3,76 , p = 0,165) και του IGFBP3 (median = 1630 , p = 0,105). (Πίνακας 15.).

Στο σύνολο των μητέρων, η ανάλυση της διακύμανσης δεν έδειξε σημαντική μεταβολή των τιμών ως προς το μέγεθος για την ηλικία κύησης (Πίνακας 16.).

Πίνακας 15.

| NEOΓΝΑ         | Median | 25%     | 75 %    | p            |
|----------------|--------|---------|---------|--------------|
| <b>N=20</b>    |        |         |         |              |
| RANKL (pmol/l) | 0,09   | 0,07    | 0,14    | <b>0,049</b> |
| IGF-1 (ng/mL)  | 39,41  | 14,40   | 56,65   | <b>0,062</b> |
| OPG (pmol/l)   | 3,76   | 3,57    | 3,89    | 0,165        |
| IGFBP3 (ng/mL) | 1630   | 1245,00 | 2292,00 | 0,105        |
| OPG/ RANKL     | 47     | 27,25   | 60,50   | <b>0,058</b> |

Πίνακας 16.

| ΜΗΤΕΡΕΣ        | Median  | 25 %    | 75 %    | p     |
|----------------|---------|---------|---------|-------|
| <b>N=20</b>    |         |         |         |       |
| RANKL (pmol/l) | 0,09    | 0,06    | 0,29    | 0,538 |
| IGF-1 (ng/mL)  | 337,84  | 230,52  | 412,29  | 0,517 |
| OPG (pmol/l)   | 3,85    | 3,69    | 8,29    | 0,321 |
| IGFBP3 (ng/mL) | 5924,50 | 4375,00 | 7055,25 | 0,837 |
| OPG/ RANKL     | 33,00   | 16,00   | 103,00  | 0,553 |

Τέλος, πραγματοποιήθηκε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για την συσχέτιση της διακύμανσης των βιοχημικών δεικτών OPG, RANKL, OPG/RANKL, IGF-1, IGFBP3 των νεογνών με διάφορες ανεξάρτητες μεταβλητές ως προς διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Παρατηρήθηκε ότι υπάρχει τάση συσχέτισης των επιπέδων του IGFBP3 με την ηλικία κύησης (Beta = 0,357 , p = 0,093) και ότι τα SGA σε σχέση με τα AGA παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές

IGFBP3 (Beta = - 0,455 , p = 0,037) , ενώ τα LGA σε σχέση με τα AGA έχουν υψηλότερες τιμές IGFBP3 (Beta = 0,523 , p = 0,018). Επιπλέον, τα SGA νεογνά σε σχέση με τα AGA νεογνά εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα RANKL (Beta = -0,520 , p = 0,036) και σημαντικά υψηλότερες τιμές στο λόγο OPG/ RANKL (Beta = 0,554 , p = 0,014). Θετική συσχέτιση εντοπίζουμε και μεταξύ του IGF-1 και της ηλικίας κύησης (Beta = 0,694 , p = 0,050) . Τέλος, υπάρχει τάση για θετική συσχέτιση του βάρους γέννησης των νεογνών με τα επίπεδα IGFBP3 του ορού τους (Beta = 1,098, p = 0,081) (Πίνακας 17.).

Πίνακας 17.

| ΝΕΟΓΝΑ<br>N=20     | log ( IGFBP3) |              | log ( IGF-1) |              | log ( RANKL) |              | log ( OPG/<br>RANKL) |              |
|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|
|                    | Beta          | p            | Beta         | p            | Beta         | p            | Beta                 | p            |
| Βάρος γέννησης (g) | 1,098         | 0,081        | 0,912        | 0,167        | -0,251       | 0,767        | 0,427                | 0,497        |
| GA                 | 0,357         | 0,093        | 0,694        | <b>0,050</b> | -0,039       | 0,890        | -0,094               | 0,646        |
| GA <sub>1</sub>    | -0,455        | <b>0,037</b> | -0,371       | 0,137        | -0,520       | <b>0,036</b> | 0,554                | <b>0,014</b> |
| GA <sub>2</sub>    | 0,523         | <b>0,018</b> | 0,220        | 0,366        | 0,078        | 0,736        | -0,107               | 0,646        |

**Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένες μεταβλητές: log (IGFBP3), log (IGF-1), log (RANKL), log (OPG/RANKL), και με ανεξάρτητες μεταβλητές: βάρος γέννησης, GA, GA<sub>1</sub>, GA<sub>2</sub>. Σημειώνεται ότι GA: Ηλικία κύησης, GA<sub>1</sub>: SGA ως προς AGA, GA<sub>2</sub>: LGA ως προς AGA.**

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν υπάρχει σχέση μεταξύ δεικτών του οστικού μεταβολισμού και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των νεογνών και των αντίστοιχων βιοχημικών δεικτών των μητέρων τους, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος ως προς την ηλικία κύησης.

Στις απλές συσχετίσεις μεταξύ ανθρωπομετρικών παραμέτρων και βιοχημικών δεικτών των νεογνών, φάνηκε ότι το βάρος γέννησης και το ύψος γέννησης του συνόλου των νεογνών έδειξαν θετική συσχέτιση με τους δείκτες RANKL, IGF-1, IGFBP-3 και αρνητική με τον λόγο OPG/ RANKL. Επίσης ισχυρά θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του RANKL και του IGF-1 των νεογνών. Μετά την εφαρμογή γραμμικής παλινδρόμησης φάνηκε πως τα επίπεδα του IGF-1 των νεογνών παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την ηλικία κύησης. Παράλληλα, και τα επίπεδα του IGFBP3 των νεογνών παρουσίασαν τάση για θετική συσχέτιση όχι μόνο με το βάρος γέννησης αλλά και με την ηλικία κύησης. Η επίδραση των παραπάνω βιοχημικών δεικτών στο βάρος και ύψος γέννησης επιβεβαιώνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα σε δύο σχετικές μελέτες, το βάρος γέννησης φάνηκε να επηρεάζεται από τα επίπεδα IGF-1 και IGFBP3 αλλά και από τη διάρκεια κύησης (Lo HC T. L., 2002), (Yang SW, 2000). Άλλοι ερευνητές διευκρίνισαν πως εντόπισαν θετική συσχέτιση του βάρους και του ύψους γέννησης με τον IGF-1 και IGFBP3 (Chiesa C, 2008), εύρημα που συμβαδίζει με τα δικά μας αποτελέσματα. Θετική συσχέτιση μόνο του βάρους γέννησης με τον IGF-1 παρατηρήθηκε και από άλλη παρόμοια μελέτη (Martos-Moreno GA, 2009).

Επιπρόσθετα, με βάση την ανάλυση διακύμανσης που εφαρμόστηκε στο σύνολο των νεογνών, παρουσιάστηκε μεταβολή των βιοχημικών δεικτών RANKL, IGF-1 και OPG/RANKL, σε σχέση με το μέγεθος για την ηλικία κύησης. Πιο συγκεκριμένα, εξετάζοντας ξεχωριστά τις τρεις υποομάδες νεογνών για να διαπιστωθεί σε ποιές υποομάδες εστιάζονται οι μεταβολές αυτές, παρατηρήθηκε μέσα από απλές συσχετίσεις θετική συσχέτιση μεταξύ του IGFBP3 των AGA νεογνών και του λόγου τους OPG/RANKL. Επίσης, τάση για αρνητική συσχέτιση εντοπίζουμε μεταξύ του IGFBP3 των SGA νεογνών και του ύψους γέννησης και αρνητική συσχέτιση του βάρους και του ύψους γέννησης (τάση) των LGA νεογνών με τα επίπεδα του IGF-1.

Επίσης, θετική συσχέτιση φάνηκε ότι παρουσιάζουν OPG και IGF-1 των LGA νεογνών. Ακόμη, με την εφαρμογή γραμμικής παλινδρόμησης για την συσχέτιση της διακύμανσης των βιοχημικών δεικτών OPG, RANKL, OPG/RANKL, IGF-1, IGFBP3 των νεογνών ως προς διάφορους συγγενικούς παράγοντες παρατηρήθηκε πως τα SGA σε σχέση με τα AGA νεογνά παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα IGFBP3, ενώ τα LGA σε σχέση με τα AGA έχουν υψηλότερα επίπεδα IGFBP3. Ακόμα τα SGA σε σύγκριση με τα AGA παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές RANKL και υψηλότερες τιμές του λόγου OPG/RANKL. Υψηλότερα επίπεδα IGFBP3 αλλά και IGF-1 στα LGA από ότι στα AGA νεογνά εντοπίστηκαν και από άλλους ερευνητές. (Yang SW, 2000) Επίσης, παρατηρήθηκαν και από άλλους ερευνητές χαμηλότερα επίπεδα IGFBP3 και IGF-1 στα SGA σε σχέση με τα AGA (Akman I, 2006), (Chiesa C, 2008). Ωστόσο άλλοι ερευνητές δεν εντόπισαν διαφορές στον οστικό μεταβολισμό SGA και AGA νεογνών (Brendan F. Boyce, 2008).

Όσον αφορά στη σύγκριση νεογνών και μητέρων, παρατηρήσαμε ότι τα επίπεδα του IGF-1 των AGA νεογνών έδειξαν τάση για αρνητική συσχέτιση με τον IGFBP3 των μητέρων τους. Πολλές συσχετίσεις εντοπίστηκαν ακόμα στα SGA νεογνά, με την OPG των νεογνών να τείνει να έχει θετική συσχέτιση με τον IGFBP3 μητέρας, τον IGF-1 της μητέρας να δείχνει θετική συσχέτιση με τον IGFBP3 του νεογνού, τον RANKL του νεογνού να εμφανίζει θετική συσχέτιση με τον RANKL της μητέρας και αρνητική με τον λόγο OPG/ RANKL της μητέρας, ενώ αντίστροφα και ο λόγος OPG/ RANKL του νεογνού βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με τον RANKL μητέρας. Τέλος στα LGA νεογνά, φάνηκε θετική συσχέτιση του βάρους γέννησης με τα επίπεδα OPG των μητέρων και αρνητική συσχέτιση του IGFBP3 του ορού τους με τον RANKL των μητέρων. Σε παρόμοια μελέτη έδειξαν πως τα επίπεδα των IGF-1 και IGFBP3 της μητέρας δεν σχετίζονται με το βάρος γέννησης (Orbak Z, 2001). Σε άλλες μελέτες φάνηκε πως παράγοντες που σχετίζονται με τη μητέρα εμπλέκονται στην ενδομητρίακή ανάπτυξη, δεδομένου πως το βάρος γέννησης των νεογνών συσχετίστηκε σημαντικά με το προ εγκυμοσύνης μητρικό βάρος, την αύξηση σωματικού βάρους στην κύηση και το μητρικό ύψος, ενώ το ύψος γέννησης συσχετίστηκε με το μητρικό ύψος (Yang SW, 2000). Άλλοι ερευνητές εντόπισαν συσχέτιση του βάρους γέννησης με το ανάστημα της μητέρας και με το βάρος της μητέρας προ εγκυμοσύνης. Επίσης και το ύψος γέννησης του νεογνού έδειξε να

σχετίζεται με το ανάστημα της μητέρας (Chiesa C, 2008). Άλλοι παράγοντες που αφορούν τη μητέρα όπως το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα κατά την εγκυμοσύνη, τα αποθέματα λίπους και το βάρος της στη γέννηση φαίνεται πως επηρεάζουν τη νεογνική οστική μάζα ανεξάρτητα από τα επίπεδα IGF-1 στον πλακούντα, όπως υποστηρίζεται από σχετική έρευνα (Javaid MK, 2004). Ακόμα δύο ερευνητικές ομάδες υποστήριξαν πως η εμβρυική και η νεογνική οστική ανακατασκευή είναι αισθητά βελτιωμένη και ανεξάρτητη από τον οστικό μεταβολισμό της μητέρας στα τέλη της εγκυμοσύνης (Briana DD G. D.-P., 2008), (Yamaga A, 1999).

Όσον αφορά στη διακύμανση των τιμών των βιοχημικών παραμέτρων που μελετήσαμε στο σύνολο των μητέρων, ως προς το μέγεθος για την ηλικία κύησης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Μια ομάδα ερευνητών (Uemura H, 2002) που επικεντρώθηκε στη μελέτη των επιπέδων και του ρόλου της OPG στην εγκυμοσύνη και μετά τον τοκετό, παρατήρησε πως τα επίπεδα OPG στη μητέρα σταδιακά αυξάνονταν κατά την κύηση ενώ λίγο πριν τον τοκετό κορυφώθηκαν, έχοντας ως αναφορά της μη εγκυμονούσες και μη θηλάζουσες μητέρες. Μετά τη γέννα διαπιστώθηκε γρήγορη μείωση των επιπέδων OPG στον ορό της μητέρας, ενώ στον ένα μήνα από τη γέννηση εντοπίστηκαν περισσότερο χαμηλές τιμές. Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό και με άλλες παρατηρήσεις των ερευνητών όπως η αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D κατά την κύηση και η γρήγορη επαναφορά της στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τον τοκετό, τους οδήγησε στο συμπέρασμα πως η πτώση των επιπέδων OPG μεταγεννητικά ίσως εν μέρει να συνδέεται με την αισθητή επιτάχυνση της οστικής απορρόφησης στη μητέρα μετά την εγκυμοσύνη. Ίδια πορεία στα επίπεδα OPG στη μητέρα εντόπισαν και άλλοι ερευνητές (Naylor KE, 2003). Παρά την αύξηση της συγκέντρωσης OPG την 36<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, η οστική απορρόφηση την ίδια περίοδο βρέθηκε επίσης αυξημένη. Έτσι οι συγκεκριμένοι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του οστικού μεταβολισμού της μητέρας και των μεταβολών στη συγκέντρωση της OPG. Οι ερευνητές υπογραμμίζουν πως η φυσιολογική σημασία των αυξημένων επιπέδων OPG στην εγκυμοσύνη παραμένει άγνωστη. Αν και εντοπίζουν μεγάλες ποσότητες OPG στο ανθρώπινο γάλα, σημειώνουν πως ο ιστός που αποτελεί την πηγή του OPG

δεν είναι γνωστός. Ενδεχομένως η γρήγορη μείωση των επιπέδων του μετά τον τοκετό στη μητέρα και οι χαμηλές συγκεντρώσεις του και στον ορό των νεογνών, πιθανόν να υποδηλώνει πως ο OPG έχει τελικά πλακουντιακή προέλευση (Briana DD B. M.-P., 2009). Να επισημανθεί ότι η υψηλή συγκέντρωση OPG στο ανθρώπινο γάλα επιβεβαιώθηκε και από άλλους ερευνητές (Vidal K, 2004), οι οποίοι εντόπισαν 1000 φορές πιο υψηλά επίπεδα OPG στο γάλα σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα του στον ανθρώπινο ορό. Επισημάναν επίσης πως *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι ο OPG στο γάλα παρουσιάζει βιολογική ενεργότητα και πιθανόν να συνεισφέρει στην ανταπορροφητική δραστηριότητα του γάλατος στα οστά. Ενδεχομένως τα νεογνά που θηλάζουν αποκτούν μια ασπίδα προστασίας από διαταραχές τόσο των οστών όσο και του ανοσοποιητικού γενικότερα.

Στο σημείο αυτό αναφέρουμε τους δύο περιορισμούς που εντοπίστηκαν στην παρούσα μελέτη. Ο πρώτος περιορισμός σχετίζεται με το μικρό μέγεθος του δείγματος. Ωστόσο καθώς η πηγή των δειγμάτων μας είναι ζευγάρια νεογνών και μητέρων στη γέννηση, είναι δύσκολη η συλλογή μεγάλου αριθμού δειγμάτων. Ως δεύτερο περιορισμό της μελέτης αναφέρεται η μη συγκέντρωση ανθρωπομετρικών στοιχείων που αφορούν τόσο τη μητέρα όσο και τον πατέρα των νεογνών, όπως το βάρος και το ύψος τους. Οι πληροφορίες αυτές θα ήταν χρήσιμες για τον προσδιορισμό του γενετικού υπόβαθρου των νεογνών.

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι συσχετίσεις και άλλων βιοχημικών δεικτών, διαφορετικών από αυτούς που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, με το βάρος γέννησης, το ύψος γέννησης, την ταχύτητα ανάπτυξης καθώς και με πιθανές μεταβολικές αλλαγές στα νεογνά αποτελούν ενδιαφέρον πεδίο έρευνας για πολλούς μελετητές. Η διερεύνηση της επίδρασης των επιπέδων λεπτίνης των νεογνών και των μητέρων τους στον οστικό μεταβολισμό κατέληξε σε αντικρουόμενα μέχρι στιγμής αποτελέσματα. (Lo HC T. L., 2002), (Chiesa C, 2008), (Martos-Moreno GA, 2009), (Akcakus M K. S., 2007), (Yildiz L, 2002), (Mericq V, 2009), (Takaya J, 2007), (Orbak Z, 2001), (Valūniene M, 2009). Ερευνητικό ενδιαφέρον από διάφορες ομάδες παρουσιάζει και η μελέτη των επιπέδων γρελίνης (Chiesa C, 2008), (Martos-Moreno GA, 2009), (Darendeliler F, 2008), ινσουλίνης (Mericq V, 2009), (Sancakli O, 2008), IL-6 (Lo HC T. L., 2002), (Martos-Moreno GA, 2009), (Maria E Street<sup>1</sup>, 2006) ALS (acid-labile subunit) (Lo HC T. L., 2002),

IGFBP1 (Pathmaperuma AN, 2007), IGFBP2 (Lo HC T. L., 2002), (Maria E Street1, 2006) και IGF-2 (Maria E Street1, 2006) στην ανάπτυξη, σε μητέρες, σε νεογνά, αλλά και σε παιδιά στην προεφηβεία. Κλείνοντας, σε σχετική μελέτη παρατηρήθηκε ότι κατά τη διάρκεια των έξι πρώτων χρόνων ζωής, τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA παραμένουν κοντύτερα και ελαφρύτερα σε σχέση με τους συνομήλικους τους. Μεγαλύτερη επαναφορά της ανάπτυξης στον δείκτη μάζας σώματος και τάση για κεντρικό τύπο διανομής λίπους κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών ζωής, ενδεχομένως να αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη μακροπρόθεσμων μεταβολικών επιπλοκών στα άτομα αυτά (Valūniene M, 2009).

#### Συμπεράσματα

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι από τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης φαίνεται να υπάρχει έντονη συσχέτιση του οστικού μεταβολισμού των νεογνών με τα ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά καθώς και με τον οστικό μεταβολισμό των μητέρων τους. Το μέγεθος ως προς την ηλικία κύησης φάνηκε να επηρεάζει τις συσχετίσεις επιβεβαιώνοντας ότι αποτελεί σημαντικό στοιχείο της οστικής ανάπτυξης των νεογνών. Χρειάζεται να πραγματοποιηθούν και άλλες σχετικές μελέτες στο μέλλον προκειμένου να προκύψουν πιο ισχυρά αποτελέσματα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(n.d.) Ανάκτηση από Wikipedia: [http://en.wikipedia.org/wiki/Insulin-like\\_growth\\_factor\\_1](http://en.wikipedia.org/wiki/Insulin-like_growth_factor_1).

A.M. Euser, C. d. (2008). Growth of Preterm Born Children. *Hormone Research*, p. 319-328.

Akcakus M, K. E. (2006, November). The relationship among intrauterine growth, insulinlike growth factor I (IGF-1), IGF-binding protein-3, and bone mineral status in newborn infants. *Am J Perinatol*, p. 473-80.

Akcakus M, K. S. (2007). The relationship between birth weight leptin and bone mineral status in newborn infants. *Neonatology*, p. 101-6.

Akman I, A. P. (2006). Maternal zinc and cord blood zinc, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor binding protein-3 levels in small-for-gestational-age newborns. *Clin Exp Obstet Gynecol*, p. 238-40.

Battaglia FC, L. L. (1967). A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, p. 159-163.

Brendan F. Boyce, M. a. (2008). *Functions of RANKL/ RANK/ OPG in bone modeling and remodeling*. University of Rochester Medical Center, Rochester, New York: Arch Biochem Biophys, Author Manuscript, National Institute of Health Public Access.

Briana DD, B. M.-P. (2009). Circulating osteoprotegerin and sRANKL concentrations in the perinatal period at term. The impact of intrauterine growth restriction. *Neonatology*, p. 132-6.

Briana DD, G. D.-P. (2008, February). Perinatal bone turnover in term pregnancies: the influence of intrauterine growth restriction. *Bone*, p. 307-13.

Chiesa C, O. J. (2008, March). Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem* , p. 550-8.

Darendeliler F, B. F. (2008, November). Elevated ghrelin levels in preterm born children during prepubertal ages and relationship with catch-up growth. *Eur J Endocrinol.* , p 555-60.

Ehrenkranz. (2000). Growth outcomes of very low-birth weight infants in the newborn intensive care unit. *Clin Perinatol* , p. 325-345.

Engström E, N. A. (2005, April). The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-1 among preterm infants. *Pediatr Res* , p. 605-10.

Javaid MK, G. K. (2004, January). Umbilical venous IGF-1 concentration, neonatal bone mass, and body composition. *J Bone Miner Res* , p. 56-63.

Kajantie E, D. L. (2002, May). IGF-1, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1, and postnatal growth in very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* , p 2171-9.

Kajantie E, H. T. (2001, April). Markers of type I and type III collagen turnover, insulin-like growth factors, and their binding proteins in cord plasma of small premature infants: relationships with fetal growth, gestational age, preeclampsia, and antenatal glucocorticoid treatment. *Pediatr Res* , p. 481-9.

Kajantie. (2003). Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants. *Horm Res.*, p. 124-30.

Karlberg J, A. W. (1995). Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* , p 733-739.

Laron Z, M. F. (2005). Confusion around the definition of small for gestational age (SGA). *Pediatr Endocrinol Rev* , p. 364-365.

Lee PA, C. S.-K., & Board., I. S. (2003, June 6). International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24-October, 2001. *Pediatrics* .

Lo HC, T. L. (2005, Mar-Apr). Changes in serum insulin-like growth factors, not leptin, are associated with postnatal weight gain in preterm neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* , p. 87-92.

Lo HC, T. L. (2002, July-August). Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition.* , p 604-8.

Maria E Street<sup>1</sup>, P. S. (2006). Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *European Journal of Endocrinology* , p. 567-574.

Martos-Moreno GA, B. V.-B. (2009, September). Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* , p. 381-9.

Mericq V, I. G. (2009, November 1041-50). Differences in body composition and energy expenditure in prepubertal children born term or preterm appropriate or small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.*

Naylor KE, R. A. (2003, November). Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* , p. 5361-5.

Orbak Z, D. S. (2001, September-October). Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-1)

IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* , p. 1119-27.

Pathmaperuma AN, T. K. (2007, June). Maternal and cord blood levels of insulin-like growth factors--I and--II and insulin-like growth factor binding protein-1: correlation with birth weight and maternal anthropometric indices. *Ceylon Med J* , p. 48-52.

Paul Saenger, P. C. (2007, April). Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocrine Reviews* , p. 219-51.

Sancakli O, D. F. (2008, July). Insulin, adiponectin, IGFBP-1 levels and body composition in small for gestational age born non-obese children during prepubertal ages. *Clin Endocrinol (Oxf)* . , p. 88-92.

Sandrine Theoleyre, Y. W. (2004). The molecular triad OPG/ RANK/ RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 15 , p 457-475.

Shah PS, W. K. (2006). Postnatal Growth Failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinat Med* , p. 484-489.

Takaya J, Y. F. (2007, December). Intracellular magnesium and adipokines in umbilical cord plasma and infant birth size. *Pediatr Res* , p. 700-3.

Thomas E. Andreoli, M. M. (2003). *CECIL ΒΑΣΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ* (Τόμ. 2ος). Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας.

Uemura H, Y. T. (2002, August). Serum osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor during pregnancy and lactation and the relationship with calcium-regulating hormones and bone turnover markers. *J Endocrinol.* , p. 353-9.

Valūniene M, D. A. (2009). [Postnatal growth in children born small and appropriate for gestational age during the first years of life]. *Medicina (Kaunas)*. , p. 51-60.

Vander, M.,. (2001). *Φυσιολογία του ανθρώπου*. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.

Vidal K, v. d.-H. (2004, June). Osteoprotegerin in human milk: a potential role in the regulation of bone metabolism and immune development. *Pediatr Res* , p. 1001-8.

WHO. (2007). *International Classification of Diseases (ICD) 10*.

Wit JM, F. M. (2006). Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* , p. 793-795.

Yamaga A, T. M. (1999, December). Comparison of bone metabolic markers between maternal and cord blood. *Horm Res.* , p 277-9.

Yang SW, Y. J. (2000, February). Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr Int* , p 31-6.

Yildiz L, A. B. (2002, November). Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med* , p. 1114-7.

Λουκάς Δαμιανού, Ν. (2009). *Ο άξονας OPG/RANK/RANKL στην παθογένεια της Νεφρικής Οστικής Νόσου*. 7ο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης στη Νεφρολογία.

