



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΥΠΕΡΒΑΡΟΥ/ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥ
ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΓΕΝΝΗΘΕΝΤΑ ΜΕ ΑΠΟΚΛΙΝΟΝ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΦΗΒΕΙΑ.
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΝΤΟΣ ΜΙΑΣ ΚΟΟΡΤΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ
ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΗΣ ΒΔ ΕΛΛΑΔΟΣ»**

**ΦΩΤΕΙΝΗ ΜΠΑΛΩΜΕΝΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΘΕΙΣΑ ΣΤΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΥΠΕΡΒΑΡΟΥ/ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥ
ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΓΕΝΝΗΘΕΝΤΑ ΜΕ ΑΠΟΚΛΙΝΟΝ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΦΗΒΕΙΑ.
ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΕΝΤΟΣ ΜΙΑΣ ΚΟΟΡΤΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ
ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΗΣ ΒΔ ΕΛΛΑΔΟΣ»**

**ΦΩΤΕΙΝΗ ΜΠΑΛΩΜΕΝΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΘΕΙΣΑ ΣΤΗ ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΑ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μπαλωμένου Φωτεινής: 25-1-2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 796^α/29-3-2017

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Γιάπρος Βασίλειος, Καθηγητής Νεογνολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Τζούφη Μερόπη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδονευρολογία Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σιώμου Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 04-04-2017

«Σύσταση σώματος και ανάπτυξη υπέρβαρου/παχύσαρκου σε παιδιά γεννηθέντα με αποκλίνον βάρος γέννησης κατά την προεφηβεία. Συγκριτική μελέτη εντός μιας κοόρτης παιδιών της περιοχής της ΒΔ Ελλάδος»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 960^α/21-4-2021

1. Γιάπρος Βασίλειος, Καθηγητής Νεογνολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Τζούφη Μερόπη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδονευρολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Σιώμου Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Μάκης Αλέξανδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής – Παιδοαιματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Ράλλης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Νεογνολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Στέφος Θεόδωρος, Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας με έμφαση στην Εμβρυομητρική του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Κωλέττης Θεόφιλος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 25-05-2021

Ιωάννινα 11-6-2021

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άνα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ



Στα παιδιά μου
Χριστίνα & Θεοφάνη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί την περάτωση ενός ερευνητικού «ταξιδιού» με εξαιρετικά ενδιαφέρουσα πορεία, γεμάτη ενθουσιασμό, επίμονη προσπάθεια, με αρκετά εμπόδια, αλλά και πολλές ευχάριστες στιγμές. Το «ταξίδι» μου αυτό, αν και φαίνεται μοναχικό, στην πραγματικότητα δεν ήταν, καθώς κοντά μου υπήρξαν άνθρωποι, που με την παρουσία τους στήριξαν αδιάκοπα την προσπάθειά μου και συνέβαλαν στην επίτευξη του στόχου.

Οι κύριες ευχαριστίες μου, για την καταλυτική συμβολή στην εκπόνηση της παρούσης διατριβής ανήκουν στον επιβλέποντα, καθηγητή Νεογνολογίας, Δάσκαλο και Μέντορά μου, κ. Βασίλειο Γιάπρο, ο οποίος εμπιστεύθηκε την ερευνητική μου διάθεση, μου ανέθεσε τη διατριβή αυτή και με ενθάρρυνε να τη φέρω εις πέρας. Τον ευχαριστώ ολόψυχα για τη σημαντική του καθοδήγηση σε όλα τα στάδια εκπόνησής της, για την αμέριστη υποστήριξή του, τις ατελείωτες ώρες συζητήσεων και προβληματισμών, υποδείξεων κ πολύτιμων συμβουλών, για το χρόνο που αφιέρωσε σε μένα και τη μελέτη αυτή. Χωρίς την καθοριστική του συμβολή, η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη. Πέραν όμως της επιστημονικής του πληρότητας, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω, για την αληθινή του φιλία που αποκόμισα στο διάστημα της συνεργασίας μας.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απονείμω και στα λοιπά μέλη της τριμελούς επιτροπής, που αποτέλεσαν πολύτιμο αρωγό στην προσπάθειά μου αυτή: την Αναπληρώτρια καθηγήτρια Παιδιατρικής κ. Αικατερίνη Σιώμου, που με τις καίριες και εποικοδομητικές της επιστημονικές συνέβαλε στον εμπλουτισμό και την τελειοποίηση της διατριβής και την Αναπληρώτρια καθηγήτρια Παιδιατρικής κ. Μερόπη Τζούφη, για την επιστημονική της συμβολή, τη στήριξη και τις πολύτιμες συμβουλές της και παρατηρήσεις.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή καρδιολογίας κ. Θεόφιλο Κωλέττη, τον καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κ. Θεόδωρο Στέφο, τον Αναπληρωτή καθηγητή Παιδιατρικής κ. Αλέξανδρο Μάκη και τον Επίκουρο καθηγητή Νεογνολογίας κ. Δημήτριο Ράλλη, για τη συμμετοχή τους στην επταμελή επιτροπή και τις γόνιμες παρατηρήσεις τους.

Θα ήταν παράλειψη αν δεν ευχαριστούσα το νοσηλευτικό προσωπικό των εξωτερικών ιατρείων Νεογνών, Χαρίκλεια Γεωργίου και Θεοδώρα Τσιτσέ, για την άριστη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθειά τους, καθώς και τον Γραμματέα του Τομέα Υγείας του Παιδιού Χαράλαμπο Ματσούκα, που επί της ουσίας έδωσε την υλικοτεχνική διάσταση στην όλη διαδικασία.

Επίσης ευχαριστώ τους δασκάλους της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης για την άριστη και αποτελεσματική συνεργασία, προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις των μικρών μαθητών, καθώς και τους γονείς των παιδιών, για την εμπιστοσύνη τους στην επιστημονική έρευνα με τη συγκατάθεσή τους στη συμμετοχή των παιδιών τους στην παρούσα μελέτη.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την αγάπη, τη γενναιοδωρία, την αφοσίωση, τα εφόδια και τη στήριξή τους σε όλα τα βήματα των σπουδών και της ζωής μου.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στα παιδιά μου και τον σύζυγό μου, για τη στήριξή τους, την ανεξάντλητη υπομονή και την αγάπη τους.

Από την παρούσα διατριβή έχει λάβει έγκριση προς δημοσίευση ως ηλεκτρονικά αναρτημένη ανακοίνωση στο συνέδριο:

- VIRTUAL SPIN 2021 - Sharing Progress in Neonatology including the 36th International Workshop on Surfactant Replacement, SPIN Congress. EU June 11-12, 2021, η εξής εργασία:

“DOES ACCELERATED INFANT GROWTH AFFECT BODY MASS INDEX (BMI) AND BODY COMPOSITION DURING CHILDHOOD? A COHORT STUDY ”.

Επίσης βρίσκονται υπό κρίση για δημοσίευση ως ηλεκτρονικά αναρτημένες ανακοινώσεις στο 27^ο European Congress of Perinatal Medicine, 14-17 July, 2021 οι εξής εργασίες:

1. “BIRTH WEIGHT DEVIATIONS AND OVERWEIGHT-OBESITY RISK AT PREPUBERTY. IS THERE A LINK?”
2. “EFFECTS OF IN-UTERO GROWTH RESTRICTION AND POSTNATAL GROWTH VELOCITY ON BODY COMPOSITION DURING CHILDHOOD. WHICH MATTERS MOST?”

Υπό κρίση προς δημοσίευση ως ηλεκτρονικά αναρτημένες ανακοινώσεις στο 4^ο Congress of joint European Neonatal Societies (jENS), Athens, Greece, 14-18 September, 2021, βρίσκονται επίσης οι εξής εργασίες:

1. “IS SMALL FOR GESTATIONAL AGE STATUS INDEPENDENT CORRELATED WITH BMI, AND BODY COMPOSITION DURING CHILDHOOD?”
2. “THE SPECIAL ROLES OF SEVERITY OF IN-UTERO GROWTH RESTRICTION, ASYMMETRY AT BIRTH AND POSTNATAL GROWTH IN FAT AND LEAN MASS VARIATION IN CHILDREN AT SCHOOL AGE”.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	7
Σύνοψη και Σκοπός της Μελέτης	43
Υλικό και Μέθοδοι	45
Αποτελέσματα	53
Συζήτηση	95
Συμπεράσματα	131
Περίληψη	133
Abstract	137
Βιβλιογραφικές Αναφορές	141

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

1. Παχυσαρκία

1.1. Ορισμός

Η παχυσαρκία ορίζεται ως η περίσσεια λίπους στο σώμα με συνοδά σωματικά, ψυχοσυναισθηματικά και κοινωνικά επακόλουθα στο πάσχον άτομο. (1), (2). Αναγνωρίστηκε επίσημα ως νόσος το 1979, από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και τη συμπεριέλαβε στη Διεθνή Ταξινόμηση των Παθήσεων (International Classification of Diseases) (3).

1.2. Ιστορική αναδρομή

Περίπου 2.500 χρόνια πριν ο Ιπποκράτης, καθώς και οι μετέπειτα ιατροί ανά τους αιώνες θεωρούσαν την παχυσαρκία ως μια νοσηρή κατάσταση που απαιτούσε αντιμετώπιση, γι' αυτό και χρησιμοποιούσαν θεραπευτικές μεθόδους παρεμφερείς με τις σημερινές, προκειμένου να την αντιμετωπίσουν.

Αν και πλέον είναι ευρέως αποδεκτό ότι η επιδημική μορφή της παχυσαρκίας απορρέει από τις έξεις του σύγχρονου τρόπου ζωής, η παρουσία της ήταν εμφανής από αρχαιοτάτων χρόνων. Οι θηλυκές θεότητες που απεικονίζονταν σε ειδώλια της παλαιολιθικής εποχής, πριν από 23.000 με 25.000 χρόνια, έχουν στεατοπυγική μορφή, παρουσιάζουν δηλαδή γυναικεία μορφή με σπλαχνική παχυσαρκία, υπερβολικά μεγάλους μαστούς και φαρδείς γλουτούς. Επρόκειτο για τις θεότητες της γονιμότητας και της αφθονίας της γης, με σωματομορφές που σήμερα θα τις κατατάσσαμε στις σοβαρά παχύσαρκες, βάσει του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ ή BMI) (4).

Στη νεολιθική εποχή και μέχρι την εποχή του Χαλκού, περίπου έως το 3000 π.Χ. συναντούμε Μητέρες – Θεότητες με την ίδια στεατοπυγική μορφή, μεγάλους και χαλαρούς μαστούς και ευρεία πύελο.

Προχωρώντας μέσα στο χρόνο, 2900 έως 1500 π.Χ. συναντούμε παρόμοιες μορφές σε αγαλματίδια της Μεσοποταμίας, σε μούμιες Φαραώ και σε τοιχογραφίες τύμβων της Αιγύπτου. Ανάλογες αναφορές γίνονται στη θιβετιανή, κινεζική και ινδική ιατρική, καθώς και σε αυτή των Μάγια και των Αζτέκων, γεγονός που επισημαίνει την ύπαρξη της νόσου σε ολόκληρο τον κόσμο από το μακρινό παρελθόν(4).

Προχωρώντας στους Ελληνορωμαϊκούς χρόνους, ο πατέρας της Ιατρικής Ιπποκράτης στα γραπτά του συνδέει τη συχνότητα αιφνιδίου θανάτου καθώς και τη γυναικεία υπογονιμότητα με την παχυσαρκία (5). Ο Γαληνός, σημαντική προσωπικότητα του ιατρικού κόσμου της Ρωμαϊκής εποχής, είχε διαχωρίσει δύο τύπους παχυσαρκίας, τη μέτρια, η οποία εθεωρείτο φυσιολογική και την υπερβολική, που ήταν νοσογόνος. Την ίδια χρονική περίοδο υπάρχουν περιγραφές που συνδέουν την παχυσαρκία με την υπνική άπνοια, ενώ γίνεται αναφορά σε περιπτώσεις ανθρώπων που απεβίωσαν λόγω υπερβολικού βάρους.

Από το 400 μ.Χ. εμφανίζεται η Αραβική ιατρική. Το κοινό σημείο αναφοράς όλων των θεραπευτικών προσεγγίσεων της παχυσαρκίας από την αρχαιότητα, αποτελεί η δίαιτα και η άσκηση. Ο Ιπποκράτης συνιστούσε στους παχύσαρκους και σε όσους επιθυμούσαν να μειώσουν το σωματικό τους βάρος μεταξύ άλλων, να εκτελούν κάποια επίπονη εργασία προ του γεύματος, να σιτίζονται αμέσως μετά την άσκηση, να μην πίνουν προ των γευμάτων παρά μόνο κρασί αραιωμένο, να προσθέτουν στα γεύματά τους σουσάμι και άλλα καρυκεύματα, να καταναλώνουν αρκετά λιπαρά ώστε ο κορεσμός να επέρχεται ενωρίτερα, να σιτίζονται άπαξ ημερησίως και να κυκλοφορούν γυμνοί όσο περισσότερο μπορούν.

Ο Γαληνός υποστήριζε πως μπορούσε να καταστήσει οποιονδήποτε παχύσαρκο ασθενή, σε βραχύ χρονικό διάστημα, « μετρίως αδύνατο», συνιστώντας γρήγορο τρέξιμο, έντονο μασάζ με τονωτικά έλαια, όχι έντονη δραστηριότητα μετά το γεύμα, άφθονη τροφή, πτωχή σε θρεπτική αξία, ώστε να επιτευχθεί κορεσμός χαμηλής θερμιδικής αξίας.

Ο Πέρσης ιατρός Αβικέννας, ο οποίος ασχολήθηκε εκτενώς με το πρόβλημα της παχυσαρκίας, στον «Κανόνα της Ιατρικής» περιγράφει τη «μέθοδο μείωσης βάρους για τα υπέρβαρα άτομα», ενώ το 18^ο αιώνα ο J. Tweedy προτείνει μία ή δύο αφαιμάξεις για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και συνιστά σωματική άσκηση προοδευτικά αυξανόμενη.

Το 1825, ο Γάλλος πολιτικός και συγγραφέας Jean Anthelme Brillat-Savarin, αναφέρει ως αίτια της παχυσαρκίας την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και τις μη ορθές διατροφικές έξεις, προτείνοντας, δίαιτα λιτή και πτωχή σε άμυλο και δημητριακά, μέτρο στον ύπνο και άσκηση με τα πόδια ή πάνω σε ίππο.

Το 1835, ο Βέλγος αστρονόμος, μαθηματικός, στατιστικολόγος και κοινωνιολόγος Lambert Adolphe Jacques Quetelet, στα πλαίσια έρευνας εισάγει την έννοια του «μέσου ανθρώπου» και χρησιμοποιεί ως μονάδα μέτρησης της παχυσαρκίας την αναλογία του σωματικού βάρους ενός ατόμου προς το τετράγωνο του ύψους του. Επρόκειτο για τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), ο οποίος, αποτελεί έως και σήμερα, 185 έτη μετά, τον επικρατέστερο δείκτη εκτίμησης του σωματικού βάρους και ταξινόμησης της παχυσαρκίας.

Το 1863, ο William Banting, εξέδωσε ένα έντυπο με τίτλο «Επιστολή προς το Κοινό σχετικά με την Παχυσαρκία», εξιστορώντας με τρόπο γλαφυρό την προσπάθεια του ιδίου να μειώσει το σωματικό του βάρος, όντας σοβαρά παχύσαρκος και με συνοδά υποκείμενα νοσήματα. Η πρώτη αυτή σοβαρή προσπάθεια διατροφικών συμβουλών για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας έγινε με τη βοήθεια του ιατρού William Harvey, αλλά ο Banting ήταν εκείνος που έγραψε και χρηματοδότησε την έκδοση του εντύπου με σκοπό να παροτρύνει και να βοηθήσει κι άλλα άτομα να αντιμετωπίσουν το πρόβλημά τους. Η προτεινόμενη δίαιτα ήταν αρκετά αυστηρή, αλλά το έντυπο έτυχε μεγάλης αποδοχής και ζήτησης από το κοινό κι έτσι ο Banting έμεινε στην ιστορία, παρά το γεγονός ότι ήταν ένας εργολάβος ξυλουργός.

Από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα πλήθος ειδικών πρότειναν σε βιβλία τους διάφορες δίαιτες απώλειας βάρους, ενώ μέσα στον 20^ο αιώνα επιπλέον παράμετροι προστέθηκαν στην αντιμετώπιση αυτού του σύνθετου προβλήματος (4, 6).

1.3. Τύποι Παχυσαρκίας

Το λίπος αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό, ο οποίος αποτελεί φυσιολογικό συστατικό του σώματος. Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει ορμόνες και πλέον θεωρείται ένας ενεργός μεταβολικά ιστός. Το ποσοστό του σωματικού λίπους εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο, ενώ υπάρχει ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών τιμών. Στα βρέφη, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής, το λίπος αποτελεί περίπου το 25% της σύστασης του σώματος και σταδιακά μειώνεται με τον χρόνο (7). Στην προεφηβική ηλικία, η διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα αρχίζει να γίνεται εμφανής, με τα κορίτσια να παρουσιάζουν αύξηση του σωματικού λίπους περίπου στο 25%, ενώ τα αγόρια διατηρούν το ίδιο ποσοστό λίπους, περίπου 15%. Μετά την εφηβεία, επέρχεται αύξηση των τιμών με την ηλικία και στα δύο φύλα, χωρίς να είναι γνωστό εάν αυτό αποτελεί φυσιολογική εξέλιξη της ηλικίας ή ευθύνεται η διατροφή και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας που χαρακτηρίζει συνήθως τις ηλικίες αυτές στη σύγχρονη εποχή (8, 9). Στους ενήλικες άνδρες, το φυσιολογικό ποσοστό λίπους αποτελεί το 15-20% της σύστασης του σώματος, ενώ στις ενήλικες γυναίκες το ποσοστό είναι της τάξης του 25-30% (10).

Η Παχυσαρκία διακρίνεται σε δύο τύπους, την κεντρική παχυσαρκία, με αυξημένη κατανομή λίπους στον κορμό και την περιφερική παχυσαρκία, με εναπόθεση λίπους στους μηρούς και στους γλουτούς ή το συνδυασμό των δύο. Η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί τη

νοσογόνο παχυσαρκία, καθώς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (11). Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση του συνολικού σωματικού βάρους δεν οδηγεί υποχρεωτικά σε νόσο, αλλά απαιτείται επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου (12). Το σωματικό βάρος ρυθμίζεται από το ισοζύγιο ενέργειας, δηλαδή την πρόσληψη θερμίδων με την τροφή και την κατανάλωσή τους με τη σωματική δραστηριότητα. Όταν η πρόσληψη ενέργειας είναι μεγαλύτερη από την κατανάλωσή της, τότε το σωματικό βάρος αυξάνεται (13).

1.4. Επιδημιολογικά δεδομένα

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει αντιληπτή η αυξημένη συχνότητα του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, που φθάνει τις διαστάσεις πανδημίας, καθώς και ο κίνδυνος που ενέχει για την υγεία του ανθρώπου (14). Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους πέντε παράγοντες κινδύνου για πρόωρο θάνατο (15). Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παχύσαρκα παιδιά είναι πολύ πιθανό να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες, γι' αυτό η παχυσαρκία στις μικρές ηλικιακές ομάδες εγείρει ιδιαίτερη ανησυχία (16).

Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί πανδημία των ανεπτυγμένων χωρών και έχει εξελιχθεί ως ένα παγκόσμιο, πολύπλοκο πρόβλημα της δημόσιας υγείας, καθώς έχει σημειωθεί δραματική αύξηση των ποσοστών, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (17). Σύμφωνα με τους Simmonds et al, τα παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι έχουν πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες (18).

Το 2007, σύμφωνα με την International Obesity Task Force (OTF), τουλάχιστον 155 εκατομμύρια παιδιά ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα σε όλο τον κόσμο, ενώ σύμφωνα με τα παγκόσμια ποσοστά παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας για τις ανεπτυγμένες χώρες, που συλλέχθηκαν το 2013, το 12,9% των αγοριών και το 13,4% των κοριτσιών παγκοσμίως, είναι παχύσαρκα (16, 19). Στις ΗΠΑ, για το χρονικό διάστημα 1999-2016, το 18,4% των παιδιών 2-19 ετών έπασχε από παχυσαρκία, ενώ το 5,2% έπασχε από σοβαρή παχυσαρκία (16, 20).

Για την Ελλάδα μπορεί να ειπωθεί ότι ιστορικά υπήρχε μία ροπή προς αύξηση του σωματικού βάρους πριν από το Β' Παγκόσμιο πόλεμο, η οποία μειώθηκε κατά τη διάρκεια του πολέμου του 1940 και του εμφυλίου πολέμου που ακολούθησε. Η πρώτη πανελλήνια μελέτη επιπολασμού της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία (ηλικίες 2-19 ετών) πραγματοποιήθηκε το 2003 από την Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας (ΕΙΕΠ) (21).

Στην Ελλάδα τα ποσοστά δείχνουν επίσης αυξητική τάση τις τρεις τελευταίες δεκαετίες. Σε μια πανελλαδική συγχρονική μελέτη που διεξήχθη το 2011, με παιδιά ηλικίας 6–12 ετών, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν 28,7% και, πιο συγκεκριμένα, για τα αγόρια ήταν 31,2%, ενώ για τα κορίτσια ήταν 26,5%. Η τελευταία έκθεση του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) το 2016, έδειξε ότι το 44% των αγοριών και το 38% των κοριτσιών σχολικής ηλικίας στην Ελλάδα είναι παχύσαρκα ή υπέρβαρα. Η Ελλάδα έχει τη μεγαλύτερη αναλογία παχύσαρκων αγοριών στην Ευρώπη (16,7% του πληθυσμού) (22).

Το 2015, σε μεγάλη πανελλαδική επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια εθνικής έρευνας για τη διατροφή και τη φυσική άσκηση, προσδιορίστηκε ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ανά νομό στη χώρα μας. Όπως διαπιστώθηκε, η Ρόδος, η Κως, η Κάλυμνος, η Χίος, και οι νομοί Κιλκίς, Χανίων και Ρεθύμνου αντιμετωπίζουν το μεγαλύτερο πρόβλημα παιδιών με κεντρική παχυσαρκία (> 45%). Ακολουθούν οι νομοί Ηρακλείου, Ροδόπης, Φλώρινας και Λευκάδας συγκεντρώνοντας ποσοστά 42-45% παιδιών με κεντρική παχυσαρκία (23). Σύμφωνα με μια πιο πρόσφατη μελέτη το 2015 (μελέτη μητέρας-παιδιού Κρήτης, Μελέτη ΡΕΑ) που έχει πραγματοποιηθεί στην Κρήτη σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, το 28,7 % των παιδιών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα (24).

Όσον αφορά την παχυσαρκία των ενηλίκων στην Ελλάδα, τα ποσοστά παρουσιάζουν επίσης σημαντική αύξηση. Το ποσοστό της παχυσαρκίας παγκοσμίως αυξήθηκε από 3,2% σε 10,8% για τους ενήλικες άνδρες στο χρονικό διάστημα μεταξύ 1974-2014, ενώ για τις ενήλικες γυναίκες αυξήθηκε αντίστοιχα από 6,4% σε 14,9%, για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Αν διατηρηθεί ο ίδιος ρυθμός αύξησης της παχυσαρκίας, υπολογίζεται ότι το 2030, το 38% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως θα είναι υπέρβαροι και το 20% παχύσαρκοι (25).

1.5. Εκτίμηση της Παιδικής Παχυσαρκίας

Η ανάπτυξη είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της υγείας των βρεφών και των παιδιών. Η αξιολόγηση της ανάπτυξης διαδραματίζει επομένως κεντρικό ρόλο στην παρακολούθηση της υγείας των παιδιών. Για την αξιολόγηση της ανάπτυξης χρησιμοποιούνται τα διαγράμματα ανάπτυξης. Τα διαγράμματα ανάπτυξης χρησιμοποιούνται επίσης για την αξιολόγηση της ανάπτυξης ομάδων παιδιών σε επιδημιολογικές μελέτες. Πολλές χώρες, ανάμεσά τους και η Ελλάδα, έχουν δημιουργήσει τα δικά τους εθνικά διαγράμματα ανάπτυξης. Χώρες που δεν έχουν τα δικά τους γραφήματα πρέπει να βασίζονται σε

γραφήματα που έχουν δημιουργηθεί αλλού. Τα διαγράμματα ανάπτυξης αντιπροσωπεύουν την παρατηρούμενη ανάπτυξη των φυσιολογικών παιδιών που ζουν σε μια καθορισμένη γεωγραφική περιοχή, όπως χώρα ή ήπειρος (π.χ. Ευρώπη) (26, 27).

Οι καμπύλες προσδιορισμού της σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά παρουσιάζουν ιδιαίτερη χρησιμότητα σε εθνικό επίπεδο, αλλά δυσχεραίνουν τις ευρύτερες συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών εθνοτήτων. Τα πολυεθνικά διαγράμματα ανάπτυξης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), που δημιουργήθηκαν το 2006 δημιουργήθηκαν από μετρήσεις παιδιών που ζουν σε έξι χώρες. Αλλά τα παιδιά δεν ήταν αντιπροσωπευτικά της χώρας διαμονής τους. Αντίθετα, επελέχθησαν βάσει κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών και άλλων κριτηρίων, συμπεριλαμβανομένης της συμμόρφωσης ή όχι της διατροφής του παιδιού με τις οδηγίες του WHO(28).

Αν και τα κριτήρια επιλογής ήταν τα ίδια και στις έξι χώρες, η εφαρμογή τους οδήγησε στον αποκλεισμό ενός ποσοστού παιδιών, έτσι ώστε σε ορισμένες χώρες η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών αποκλείστηκε, ενώ σε άλλες αποκλείστηκε μόνο ένα μικρό ποσοστό. Τα διαγράμματα ανάπτυξης που δημιουργήθηκαν αναφέρονται ως πρότυπα ανάπτυξης (29).

Τα Πρότυπα για την Ανάπτυξη των παιδιών του ΠΟΥ προέρχονται από ένα διεθνές δείγμα υγιών βρεφών και μικρών παιδιών, που θήλασαν αποκλειστικά και συνέχισαν να θηλάζουν έως την ηλικία των 12 μηνών, σε περιβάλλον με προϋποθέσεις που δεν περιορίζουν την ανάπτυξη. Οι καμπύλες του WHO περιλαμβάνουν εκατοστιαίες θέσεις και z-scores (29, 30).

Τα Πρότυπα Παιδικής Ανάπτυξης του ΠΟΥ απεικονίζουν τη φυσιολογική ανάπτυξη υπό βέλτιστες περιβαλλοντικές συνθήκες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των παιδιών οπουδήποτε, ανεξάρτητα από την εθνικότητα, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τον τύπο της διατροφής (29).

Τα κριτήρια για την αξιολόγηση της παιδικής παχυσαρκίας ποικίλουν από χώρα σε χώρα, λόγω την διαφορετικών εθνικών ορισμών που χρησιμοποιούνται για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία. Η καμπύλη του BMI ανάλογα με την ηλικία είναι ο συνιστώμενος δείκτης για έλεγχο παιδιών ηλικίας δύο ετών και άνω για αναγνώριση των παιδιών που είναι λιποβαρή, υπέρβαρα ή παχύσαρκα (17).

Για τα παιδιά και τους εφήβους έχουν προταθεί οριακά σημεία (Cut-off points), ως ποσοστά επάνω από ένα δεδομένο ΔΜΣ που προσδιορίζουν το υπέρβαρο και την παχυσαρκία ανά φύλο και ηλικία.

Η εκτίμηση της παχυσαρκίας τόσο σε επιδημιολογικές μελέτες όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη στηρίζεται ευρέως στο ΔΜΣ, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (16, 17, 31). Ο ΔΜΣ έχει το ισχυρό πλεονέκτημα ότι είναι απλός και εύκολα επαναλήψιμος αφού χρειάζεται για τον υπολογισμό του μετρήσεις (βάρος και ύψος σώματος) που ο κάθε παιδίατρος είναι εξοικειωμένος. Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται εύκολα από το πηλίκο: βάρος σώματος / (ύψος σώματος)² [kg/m²](32). Πρέπει να τονιστεί όμως ότι ο δείκτης αυτός δεν είναι ιδανικός αφού δεν έχει άμεση γραμμική συσχέτιση με το ποσοστό σωματικού λίπους. Μειονεκτεί επίσης στο γεγονός ότι μπορεί να χαρακτηρίσει ως υπέρβαρα, παιδιά με αυξημένη μυϊκή ή οστική μάζα, ενώ η υιοθέτηση της 85ης ή της 95ης εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία και το φύλο δεν προβλέπει με ακρίβεια τις παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται με την παχυσαρκία.

1.6. Επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή

Η επίδραση της παιδικής υπέρβαρου κατάστασης και παχυσαρκίας στη σωματική, αλλά και την ψυχική υγεία του παιδιού και του ενήλικα είναι σημαντική, καθώς οποιοδήποτε όργανο μπορεί να υποστεί βλάβη (17).

Η παχυσαρκία σχετίζεται με πληθώρα νοσημάτων, που εκδηλώνονται και στην παιδική ηλικία (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες, αναπνευστικά και ενδοκρινολογικά προβλήματα), κάποια από τα οποία απαντώνται στο Μεταβολικό Σύνδρομο (33-36).

1.6.1. Μεταβολικό σύνδρομο – Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και παχυσαρκία

Το Μεταβολικό Σύνδρομο ή Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη ή Σύνδρομο X αποτελεί ένα σύνολο μεταβολικών και μη διαταραχών, που εμφανίζονται από κοινού με συχνότητα μεγαλύτερη από την τυχαία συνύπαρξη (37). Χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κεντρική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, διαταραχή των παραγόντων πήξης και αύξηση των δεικτών φλεγμονής (38).

Θεωρείται πως το προκαλεί συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η λήψη αυξημένης ποσότητας τροφής και η μειωμένη σωματική άσκηση. Κύριο αίτιο του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται πως αποτελεί η παχυσαρκία, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης, με επακόλουθα την αύξηση των λιπιδίων και την υπέρταση, ενώ η αύξηση του λιπώδους ιστού, οδηγεί στην έκκριση κυτοκινών που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής.

Παρά το γεγονός ότι το Μεταβολικό Σύνδρομο αναγνωρίζεται ως παθολογική οντότητα ήδη από την παιδική ηλικία, ο ορισμός του γι' αυτή την ηλικία δεν έχει καθοριστεί, καθώς ούτε και τα cut-off των παθολογικών τιμών των επιμέρους παραμέτρων του(39).

Το Μεταβολικό Σύνδρομο έχει σημαντικές επιπτώσεις στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, καθώς πολλές μελέτες συσχετίζουν τη στεφανιαία νόσο με την παχυσαρκία (40), την υπερινσουλιναιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αύξηση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων (41). Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική ηλικία αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα του Μεταβολικού Συνδρόμου στην ενήλικη ζωή (42).

Παράλληλα με την αύξηση της παχυσαρκίας και του Μεταβολικού Συνδρόμου, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε άτομα νεαρής ηλικίας (43).

1.6.2. Παχυσαρκία και αγγεία

Η παχυσαρκία προκαλεί αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως προαναφέρθηκε, προάγοντας έτσι την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Η φλεγμονή οδηγεί σε αύξηση του οξειδωτικού stress, εξαιτίας του οποίου οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου υπερβαίνουν τη δυνατότητα αποδόμησής τους. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου προκαλούν οξείδωση των μορίων της χοληστερίνης, η οποία οξειδωμένη χοληστερίνη συμμετέχει στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Όπως έχουν δείξει μελέτες το αυξημένο σωματικό βάρος από την παιδική ηλικία αποτελεί σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στην πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, στην ενήλικη ζωή (44).

1.6.3. Παχυσαρκία και αρτηριακή πίεση

Η παχυσαρκία, τόσο στα παιδιά, όσο και στους ενήλικες, έχει συσχετιστεί σε πολλές μελέτες με αυξημένη αρτηριακή πίεση.

Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας αποτελεί ισχυρό, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και αιφνίδιο θάνατο κατά την ενήλικη ζωή. Μελέτες έχουν συσχετίσει την παχυσαρκία με την πάχυνση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στην παιδική ηλικία (45), ενώ το αυξημένο σωματικό βάρος κατά την παιδική ηλικία προδιαθέτει σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας στην ενήλικη ζωή (46).

1.6.4. Παχυσαρκία και αναπνευστικό σύστημα

Το αναπνευστικό σύστημα επίσης μπορεί να επηρεαστεί λόγω της παχυσαρκίας, καθώς εκτιμάται ότι το 33% των παχύσαρκων παιδιών υποφέρουν από υπνική άπνοια. Σύμφωνα με τους Amin et al, η αύξηση του BMI στα παιδιά σχετίζεται με υπνική άπνοια, η οποία συνοδεύεται από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (47).

Επίσης υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την παχυσαρκία με το άσθμα, τη σοβαρότητα του άσθματος και την πτωχή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή (48).

1.6.5. Παχυσαρκία και μυοσκελετικές επιπλοκές

Τα παχύσαρκα παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν μυοσκελετικές και ορθοπαιδικές διαταραχές με αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα (49).

Από το ενδοκρινικό σύστημα είναι δυνατό να επιφέρει διαταραχές που αφορούν πρόωμη ήβη και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στα κορίτσια, ενώ τα αγόρια κινδυνεύουν από καθυστερημένη αδρεναρχή (31).

1.6.6. Παχυσαρκία και καρκίνος

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν μία ισχυρή συσχέτιση της παιδικής παχυσαρκίας με την εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου στους ενήλικες, όπως ο καρκίνος του οισοφάγου, του παχέος εντέρου, των νεφρών, καθώς και του καρκίνου της μήτρας και του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κ.α. (50). Περίπου 16-20% των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες και 14% στους άνδρες πιθανολογείται ότι οφείλονται στην παχυσαρκία. Αναφορικά με το ρόλο της παχυσαρκίας στην παθογένεια του καρκίνου, υπάρχουν διάφορες θεωρίες. Μία εξ' αυτών αναφέρεται στην ομοιότητα μεταξύ λιπογένεσης και καρκινιγένεσης, καθώς και οι δύο μηχανισμοί προάγουν τον πολλαπλασιασμό κυττάρων, με τη διαφορά ότι στη λιπογένεση επρόκειτο για υγιή κύτταρα. Άλλοι συγγραφείς αποδίδουν την καρκινογένεση στα παχύσαρκα άτομα, στη χρόνια υπερινσουλιναιμία (50).

1.6.7. Ψυχολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας

Πέραν των επιπτώσεων στα διάφορα συστήματα, η παχυσαρκία ευθύνεται για ένα ευρύ φάσμα ψυχολογικών διαταραχών που η έναρξή τους μπορεί να εντοπιστεί από την παιδική ακόμη ηλικία. Συμπτώματα κατάθλιψης, απογοήτευση από την εικόνα του σώματος,

χαμηλή αυτοεκτίμηση, κίνδυνος διαταραχών της όρεξης, διαταραχές συμπεριφοράς και προβληματικές κοινωνικές σχέσεις, μαθησιακά προβλήματα, είναι μερικές από τις επιλοκές στην ψυχολογία του παιδιού, του εφήβου και του ενήλικα (16). Σύμφωνα με μια μελέτη των Rupp and Mc Coy το 2019 σε παιδιά και εφήβους 10-17 ετών τα παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά και έφηβοι συχνά γίνονται θύματα εκφοβισμού (bullying), ενώ τα ίδια διαπράττουν συχνά bullying σε άλλα θύματα (51).

1.6.8. Παχυσαρκία και θνησιμότητα

Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία, συνοδεύεται από αυξημένη θνησιμότητα από όλα τα αίτια αλλά και από καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η θνησιμότητα παρουσιάζει καμπύλη τύπου «U» ανάλογα με το BMI και η χαμηλότερη θνησιμότητα παρατηρείται στα άτομα με BMI κυμαινόμενο μεταξύ 22 και 25 kg/m². Ο αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας των παχύσαρκων ατόμων παραμένει ακόμα και μετά από στατιστική διόρθωση παρουσίας άλλων προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα και προϋπάρχουσες ασθένειες (52).

1.6.9. Δυσλιπιδαιμία

Η χοληστερόλη είναι λιπίδιο και αποτελεί βασικό δομικό υλικό της κυτταρικής μεμβράνης, χρήσιμο για την σύνθεση ορμονών, της βιταμίνης D και για άλλων συστατικών του οργανισμού. Η χοληστερόλη προέρχεται κυρίως από δύο πηγές: α) από το ήπαρ, το οποίο παράγει όση ποσότητα χοληστερόλης χρειάζεται ο οργανισμός για να καλύψει τις ανάγκες του και β) από διάφορες τροφές, κυρίως ζωικής προέλευσης. Είναι αδιάλυτη στο αίμα, με αποτέλεσμα να ενώνεται με πρωτεΐνες για να μπορεί να μεταφερθεί σε διάφορα όργανα του σώματος. Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται λιποπρωτεΐνες. Υπάρχουν διαφόρων ειδών λιποπρωτεΐνες αλλά οι κυριότερες από αυτές είναι η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) και η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL). Η LDL είναι ο κύριος μεταφορέας της χοληστερόλης στο αίμα και συμβάλλει στη δημιουργία των αθηρωματικών πλακών ενώ η HDL, έχει ως βασικό ρόλο την απομάκρυνση της χοληστερόλης από τα τοιχώματα των αρτηριών και τη μεταφορά της πίσω στο ήπαρ. Η παχυσαρκία συνήθως διαταράσσει αυτή την ισορροπία, οδηγώντας σε δυσλιπιδαιμία (53). Η παχυσαρκία επίσης αυξάνει την τιμή των τριγλυκεριδίων (54, 55).

1.6.10. Διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα

Μερικές από τις επιπλοκές της παχυσαρκίας που απαντώνται ακόμη και σε παιδιατρικό πληθυσμό είναι η χολολιθίαση, η λιπώδης διήθηση του ήπατος. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση συμβαίνει σε ποσοστό 13% σε παχύσαρκα παιδιά (56).

Η χολολιθίαση είναι 3-4 φορές συχνότερη στους παχύσαρκους από ότι στο γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος σχηματισμού χολόλιθων αυξάνει σημαντικά ανάλογα με τον ΔΜΣ, ενώ ακόμη και η ήπια παχυσαρκία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. Παθοφυσιολογικά ο λιπώδης ιστός παράγει κυτταροκίνες που προκαλούν τη δυσλειτουργία της χοληδόχου κύστης, ενώ ένας άλλος μηχανισμός που σχετίζεται με τον σχηματισμό χολόλιθων, είναι η αύξηση της χοληστερόλης και η μείωση της κινητικότητας της χοληδόχου κύστης (57).

Επίσης είναι πιθανό παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι να παρουσιάζουν λιπώδη διήθηση του ήπατος, μη αλκοολικής αιτιολογίας, όπως έχουν δείξει μικρές επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποίησαν έμμεσες μεθόδους διάγνωσης, όπως τα ηπατικά ένζυμα και ο υπέρηχος (58).

1.6.11. Ανδρική και γυναικεία υπογονιμότητα

Η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα γονιμότητας έως και στειρότητα τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με ΔΜΣ μεγαλύτερο του φυσιολογικού αντιμετωπίζουν προβλήματα του αναπαραγωγικού κύκλου, τα οποία αυξάνονται όσο αυξάνεται και το πρόβλημα της παχυσαρκίας. Ο λιπώδης ιστός είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, ωστόσο η παχυσαρκία προκαλεί διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και προβλήματα γονιμότητας. Ο αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα σύλληψης, εξαιτίας της διαταραχής που προκαλεί στην έμμηνο ρύση και τις διαταραχές στην ωοθυλακιορρηξία (59). Η παχυσαρκία επηρεάζει τον αναπαραγωγικό κύκλο μέσω της διαταραχής που προκαλείται στην παραγωγή των οιστρογόνων, στις αλλαγές συγκέντρωσης της δεσμευτικής ορμόνης (SHBG), στην υπερινσουλιναμία και πιθανώς στην αλλαγή των επιπέδων της λεπτίνης. Ο ρόλος της λεπτίνης παραμένει ασαφής, παρόλα αυτά φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή. Η παχυσαρκία όμως και το θέμα της υπογονιμότητας δεν είναι πρόβλημα μόνο των γυναικών, αποτελεί σοβαρό πρόβλημα και για τους παχύσαρκους άνδρες (60).

1.6.13. Παχυσαρκία και ανοσοποιητικό σύστημα

Η παχυσαρκία προκαλεί δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλώντας υψηλό ποσοστό λοιμώξεων και καθυστερημένη επούλωση. Το λίπος απαιτεί βασική πηγή παραγωγής προ-φλεγμονωδών ουσιών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (61). Πιθανώς γι' αυτό παρατηρείται αύξηση των λευκοκυττάρων, των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία. Παρά τον αυξημένο αριθμό τους παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων και των natural killer cells (62).

1.6.14. Παχυσαρκία και αιμοποιητικό σύστημα

Σε παχύσαρκους ασθενείς παρατηρείται αύξηση της πήκτικότητας και μειωμένη ινωδογονόλυση. Αυτή η υπερπηκτική διάθεση οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα: ινωδογόνου, των παραγόντων πήξης VII, VIII, και του παράγοντα von Willebrand, που συμβάλλει στην αυξημένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η μειωμένη ινωδογονόλυση που παρατηρείται οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα του αναστολέα 46 ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, ο οποίος παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων, στα ηπατοκύτταρα, στα αιμοπετάλια και στα λιποκύτταρα (63).

1.6.15. Παχύσαρκο παιδί, παχύσαρκος ενήλικας

Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παχυσαρκίας κατά την ενήλικη ζωή, γεγονός που μπορεί να επιταθεί με τη γενικευμένη τάση για αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι σε μεγάλο ποσοστό οι συνήθειες διατροφής και άσκησης, που διαμορφώνονται κατά την παιδική ηλικία εξακολουθούν και στην ενήλικη ζωή. Πρέπει να επισημανθεί ότι η δυνητικά επικίνδυνη παχυσαρκία για καρδιαγγειακές βλάβες, σχετίζεται με την αύξηση του λιπώδους ιστού και την κατανομή του στον οργανισμό, παρά με την αύξηση του σωματικού βάρους απλά (64).

1.7. Αίτια της Παχυσαρκίας

Οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες για τη φυσιολογική ανάπτυξη του παιδιού και του εφήβου είναι η ολική ενέργεια που δαπανάται και κυρίως εκείνη που καταναλώνεται σε σωματική δραστηριότητα, σε σχέση με την ενέργεια που λαμβάνεται με τη λήψη τροφής. Η παιδική και η εφηβική ηλικία είναι περίοδοι ιδιαίτερα σημαντικές, στις οποίες η ημερήσια

προσφορά θερμίδων και θρεπτικών συστατικών θα πρέπει να ικανοποιούν επαρκώς τις ανάγκες του οργανισμού, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, ώστε να επιτευχθεί η ανάπτυξη με τον καλύτερο δυνατό τρόπο και η πρόληψη χρονίων νοσημάτων (65).

Η βρεφική ηλικία και η εφηβική αποτελούν περιόδους ταχείας ανάπτυξης. Η προεφηβική και εφηβική περίοδος είναι ιδιαίτερα κρίσιμες για την ανάπτυξη, διότι μια τυχόν ανισορροπία μεταξύ δαπανώμενης ενέργειας και προσλαμβανόμενης με την τροφή ενέργειας συνεπάγεται σοβαρές επιπτώσεις στην ανάπτυξη, την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, της εμμηναρχής και του ύψους (66).

Το υπερβολικό βάρος είναι αποτέλεσμα απορρύθμισης της ισορροπίας μεταξύ των προσλαμβανόμενων θερμίδων και της δαπάνης ενέργειας. Μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική κατάσταση, η συνεργασία και αλληλεπίδραση γενετικών και μη γενετικών παραγόντων ευθύνεται για την απορρύθμιση αυτή (67). Οι προϊστορικοί πρόγονοι του ανθρώπου βίωναν μακρές περιόδους έλλειψης τροφής και η επιβίωση στηρίζονταν στη συντήρηση και αποθήκευση ενέργειας κατά την περίοδο επάρκειας τροφής. Υπήρχε επιλογή για «ευδόκιμο γονότυπο», που θα μεγιστοποιούσε την αποθήκευση ενέργειας στο λιπώδη ιστό, εξασφαλίζοντας την επιβίωση σε δυσμενείς περιόδους λιμού. Σήμερα ο άνθρωπος έχει εξασφαλίσει αφθονία και ασφάλεια όσον αφορά την πρόσβαση στην τροφή, οπότε ο ευδόκιμος γονότυπος είναι μάλλον επιζήμιος, παρά ευεργετικός (68).

Η παχυσαρκία λοιπόν είναι νόσος πολυπαραγοντική, αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης του περιβάλλοντος και της σωματικής προδιάθεσης σε παχυσαρκία, βασιζόμενη σε γενετικούς παράγοντες και επιγενετικό προγραμματισμό (16).

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία πολλοί είναι οι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την παιδική παχυσαρκία.

Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους (69). Στους μη τροποποιήσιμους συμπεριλαμβάνονται το φύλο, η φυλή και η εθνικότητα, διάφορες ενδοκρινικές καταστάσεις καθώς και συγκεκριμένα γονίδια. Από την άλλη πλευρά, στους τροποποιήσιμους παράγοντες ανήκουν παράμετροι της διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας, καθώς και η ποσότητα του ύπνου και η ολοένα και αυξανόμενη συνήθεια των παιδιών και εφήβων να χρησιμοποιούν ηλεκτρονικές οθόνες (70, 71) των παιδιών ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν και ορισμένα χαρακτηριστικά των γονέων και της οικογένειας. Υπάρχουν κάποιες μελέτες που συσχετίζουν το stress και την αγχώδη συμπεριφορά της εγκύου, αλλά και την αγχώδη συμπεριφορά της μητέρας κατά το πρώτο έτος ζωής με παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία (72).

Πέραν της γενετικής σχέσης μεταξύ σωματικού βάρους γονέα και παιδιού, υπάρχουν ενδείξεις, υποστηριζόμενες από πολλές μελέτες ότι παράγοντες που σχετίζονται με το μητρικό περιβάλλον κατά την περίοδο της κύησης είναι δυνατό να ευθύνονται για την παιδική υπέρβαρο κατάσταση ή/και παχυσαρκία, αλλά και για τις μετέπειτα μεταβολικές της επιπλοκές (73).

Το αυξημένο BMI (Δείκτης Μάζας Σώματος) της μητέρας, καθώς η μεγάλη αύξηση του βάρους της κατά την κύηση, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη γέννηση νεογνού αυξημένου βάρους για την ηλικία κύησης και την επακόλουθη ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών (69, 74) συμπεριλαμβανομένων διαταραχών στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Ο σακχαρώδης διαβήτης κύσεως επίσης αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για τη γέννηση νεογνών με μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύσεως και σύμφωνα με κάποιες μελέτες, για τη μετέπειτα ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 (69, 75).

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η κοινωνική κατανομή της παχυσαρκίας, η οποία στις ανεπτυγμένες χώρες πλήττει σε μεγαλύτερο βαθμό τα άτομα με χαμηλότερο εισόδημα (76). Αντίθετα στις αναπτυσσόμενες χώρες, η αύξηση της παχυσαρκίας ακολουθεί την άνοδο του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου με τις επακόλουθες αλλαγές που συμβαίνουν στον τρόπο ζωής, οι οποίες συνοδεύονται από αύξηση των τιμών των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης (77).

2. Μέθοδοι εκτίμησης της σύστασης του σώματος

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η σύσταση του σώματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα, που μπορεί να επηρεάσει την υγεία του ανθρώπου (78). Σύσταση του ανθρώπινου σώματος λέγεται η ποσοτική συμμετοχή των διαφόρων συστατικών, από τα οποία αποτελείται το ανθρώπινο σώμα. Υπάρχει μια συνεχής ανάγκη για μεθόδους που αποδίδουν πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολικές και βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Με βάση το ευρύ φάσμα των αναλυτών σωματικής σύστασης είναι πλέον εφικτή η ποσοτικοποίηση κάποιων από τα συστατικά του ανθρώπινου σώματος, η παρακολούθηση των αλλαγών, καθώς και της αποτελεσματικότητας των διατροφικών και κλινικών παρεμβάσεων (79). Έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες ότι άτομα ίδιας ηλικίας, ύψους και βάρους, που έχουν δηλαδή το ίδιο BMI, είναι δυνατό να έχουν διαφορετική σύσταση σώματος, ενεργειακές απαιτήσεις και μεταβολικά προφίλ. (78).

Το «τετρασυστατικό μοντέλο» σύστασης σώματος διαιρεί τον ανθρώπινο οργανισμό σε τέσσερα συστατικά: το νερό, το λίπος, τις πρωτεΐνες και τα ανόργανα συστατικά. Το «δυσυστατικό μοντέλο», διαιρεί τον οργανισμό σε δύο συστατικά: το σωματικό λίπος και την άλιπη μάζα. Σωματικό λίπος (Body Fat, BF) θεωρείται το σύνολο των λιπιδίων που βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα, τα οποία βρίσκονται είτε στον λιπώδη ιστό είτε σε άλλους ιστούς του οργανισμού. Τα λιπίδια διαιρούνται σε δύο κατηγορίες, στα ζωτικά και στα μη ζωτικά λιπίδια. Τα πρώτα σχηματίζουν το ζωτικό λίπος του οργανισμού και είναι απολύτως αναγκαία για τη σωστή λειτουργία του. Τα μη ζωτικά λιπίδια σχηματίζουν το αποθηκευτικό λίπος και παρέχουν θερμική μόνωση και μηχανική προστασία στον οργανισμό (80),(81).

Όταν αναφερόμαστε στο ποσοστό σωματικού λίπους, αυτό συμπεριλαμβάνει και το ζωτικό και το αποθηκευτικό λίπος του οργανισμού. Το σωματικό λίπος έχει ουσιαστικό νόημα όταν εκφράζεται επί τοις εκατό (%) και σχεδόν πάντα εκφράζεται με αυτόν τον τρόπο. Άλιπη μάζα (lean mass) θεωρείται το σύνολο όλων των άλλων στοιχείων, εκτός του σωματικού λίπους, που υπάρχουν στον ανθρώπινο οργανισμό και περιλαμβάνει τρία επιμέρους τμήματα: το νερό, τις πρωτεΐνες και τα ανόργανα συστατικά. Στο δυσυστατικό μοντέλο η πυκνότητα των τριών τμημάτων της άλιπης μάζας θεωρείται ότι είναι ίδια σε όλα τα άτομα και η αναλογία τους ως συστατικά της άλιπης μάζας παραμένει σταθερή. Η αναλογία αυτή θεωρείται ότι είναι: νερό 73.8%, πρωτεΐνες 19.4% και μέταλλα 6.8%. Η διαφορά του τετρασυστατικού από το δυσυστατικό μοντέλο είναι ότι το πρώτο δεν θεωρεί δεδομένες τις παραπάνω αναλογίες αλλά τις μετράει. Οι εκτιμήσεις του σωματικού λίπους που χρησιμοποιούν το δυσυστατικό μοντέλο είναι ακριβείς όταν ισχύουν οι παραπάνω

αναλογίες. Όπως έχει αποδειχθεί από έρευνες, οι αναλογίες αυτές ισχύουν σε νεαρούς λευκούς ενήλικες άνδρες, ηλικίας 19-55 ετών και μπορούν να εφαρμοστούν σε τέτοιο πληθυσμό με ακρίβεια (80).

Η απόλυτη ποσότητα λίπους του σώματος που καλείται μάζα λίπους ή λιπώδης μάζα ή FM (από τον όρο Fat Mass), περιλαμβάνει όλα τα λιπίδια, τόσο του λιπώδους ιστού, όσο και των άλλων ιστών, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων που είναι μέρος των μεμβρανών των κυττάρων. Αντίθετα, η άνευ λίπους μάζα του σώματος FFM (από τον όρο Fat Free Mass), αποτελείται από όλους τους υπόλοιπους ιστούς και χημικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των μυών, των οστών, του νερού, των συνδετικών ιστών και των εσωτερικών οργάνων του σώματος, εξαιρουμένου του λίπους που περιέχουν. Ένας άλλος, συγγενικός με το FFM όρος, είναι η άπαχη μάζα σώματος, LBM (από τον όρο Lean Body Mass). Αν και υπάρχει μια μικρή διαφορά μεταξύ τους, συχνά, οι όροι αυτοί συγχέονται και χρησιμοποιούνται εναλλακτικά. Αντίθετα από το FFM που δεν περιέχει κανένα λιπίδιο, το LBM περιλαμβάνει ένα μικρό ποσό απαραίτητων για τον οργανισμό λιπιδίων, όπως παραδείγματος χάριν τα λιπίδια στις μεμβράνες των κυττάρων και τα λοιπά δομικά λιπίδια. Επομένως, ισχύει η σχέση $LBM > FFM$. Σύμφωνα με νέα θεώρηση, για να ταξινομηθούν τα διάφορα όρια παχυσαρκίας χρησιμοποιείται ο όρος επί τοις εκατό ποσοστό λίπους του σώματος, ο οποίος συμβολίζεται ως %BF και προέρχεται από τον αγγλικό όρο percent Body Fat. Το %BF είναι η μάζα του λίπους που εκφράζεται ως ποσοστό της συνολικής μάζας του σώματος [$\%BF = (\text{μάζα λίπους} / \text{μάζα σώματος}) \times 100$] (11).

Η γνώση του ποσοστού του σωματικού λίπους είναι μείζονος σημαντικότητας καθώς αυτό έχει άμεση επίδραση στην υγεία του ανθρώπου (82). Ο κύριος τομέας στον οποίο είναι απαραίτητη η εκτίμηση του σωματικού λίπους είναι η διάγνωση του βαθμού παχυσαρκίας ενός ατόμου. Η εκτίμηση του λίπους είναι το εργαλείο που συντελεί στον προσδιορισμό ενός υγιούς επιπέδου βάρους και στο σχεδιασμό σωστού διαιτολογίου και προγράμματος άσκησης, τα οποία μπορούν να παρακολουθηθούν για την αποτελεσματικότητά τους μέσω του υπολογισμού του ποσοστού λίπους και άλιπης μάζας (83). Επίσης το ποσοστό του λίπους μπορεί να ωφελήσει στην εκτίμηση του κινδύνου παχυσαρκίας των παιδιών, καθώς και στην εκτίμηση των μελλοντικών κινδύνων υγείας των παιδιών λόγω εσφαλμένης διατροφής. Ο αθλητισμός είναι ένας άλλος τομέας όπου είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του λίπους, καθώς η απόδοση των αθλητών εξαρτάται σε κάποιο βαθμό και από το ποσοστό σωματικού λίπους (84).

Ιστορική αναδρομή

Οι πρώτες γνωστές, σύγχρονες έρευνες πάνω στη σύσταση του ανθρώπινου σώματος ξεκίνησαν στα μέσα του 19ου αιώνα από πρωτοπόρους επιστήμονες, όπως τους J. von Liebig, J. Moleschott, L.A.J. Quetelet, L. Pfeiffer κ.ά. Εντούτοις, η συστηματική μελέτη της σύστασης του ανθρώπινου σώματος άρχισε κατά τις δεκαετίες του 1920 και του 1930, όταν πλέον υπήρχαν τα μέσα για ακριβείς μετρήσεις και εξακολουθεί να είναι μέχρι και σήμερα ένα επιστημονικό πεδίο με διαρκώς αυξανόμενο ενδιαφέρον.

Για τη μέτρηση του ποσοστού λίπους εμφανίστηκαν πολλές έμμεσοι μέθοδοι. Στις αρχές του 20ού αιώνα εμφανίστηκε η μέθοδος που μετράει τις πτυχές του δέρματος σε διάφορα σημεία του σώματος και με βάση αυτές τις μετρήσεις υπολογίζει το λίπος. Στα μέσα του αιώνα εμφανίστηκε η μέθοδος που ονομάστηκε «χρυσή σταθερά» γιατί πάνω σε αυτή βασίστηκε η αξιοπιστία όλων των άλλων μεθόδων, είναι η μέθοδος της υποβρύχιας ζύγισης του ατόμου και βασίζεται στην αρχή του Αρχιμήδη (85). Στη συνέχεια εμφανίστηκαν και άλλες μέθοδοι.

Υποβρύχια ζύγιση

Η μέθοδος της υποβρύχιας ζύγισης συμπεριλαμβάνεται στις μεθόδους που βασίζουν την εκτίμηση του λίπους στην πυκνομέτρηση και χωρίζεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο μετριέται το βάρος ενός ατόμου μέσα στο νερό και με βάση αυτό προσδιορίζεται η πυκνότητα ολοκλήρου του ανθρώπινου σώματος. Στο δεύτερο στάδιο, υπολογίζεται το ποσοστό του σωματικού λίπους από την πυκνότητα που έχει μετρηθεί και στη βάση της παραδοχής ότι η πυκνότητα του λίπους είναι 0,90 g/ml και της άλιπης μάζας 1,10 g/ml. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην αρχή του Αρχιμήδη και η πυκνότητα του σώματος υπολογίζεται με εξίσωση. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι τα αποτελέσματά της θεωρούνται από τα πλέον έγκυρα και ότι το κοστολόγιό της, αν και είναι υψηλό, είναι χαμηλότερο από τις πιο καινούργιες εξίσου αξιόπιστες μεθόδους. Το λάθος της μέτρησης θεωρείται ότι είναι της τάξης του 2%. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι χρειάζεται ειδικό εξοπλισμό, ο οποίος έχει σχετικά υψηλό κόστος και μπορεί να υπάρξει μόνο σε εξειδικευμένο εργαστήριο (86).

Η μέθοδος αυτή δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε παιδιατρικό πληθυσμό καθότι απαιτεί ανέβασμα σε μια μεγάλη δεξαμενή νερού, άδειασμα των πνευμόνων με μέγιστη εκπνοή και ακινησία κάτω από το νερό για μερικά δευτερόλεπτα.

Η σύσταση του σώματος και κατ' επέκταση ο υπολογισμός του σωματικού λίπους στα παιδιά μπορεί να εκτιμηθεί έμμεσα με ανθρωπομετρικές μετρήσεις και τη μέτρηση

δερματικών πτυχών με δερματοπτυχόμετρο και άμεσα με Dual energy x-ray absorptiometry (DXA), air displacement plethysmography (ADP), isotope delution, magnetic resonance imaging (MRI) και bioimpedance analysis (BIA) (87).

2.1. Μέτρηση ανθρωπομετρικών τιμών και δερματικών πτυχών

2.1.1. Ανθρωπομετρικές τιμές

Οι ανθρωπομετρικές τιμές δεν είναι επεμβατικές και μας παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη διατροφική κατάσταση του παιδιού, το σωματικό λίπος και τη μυϊκή του μάζα.

Το BMI (ΔΜΣ, Δείκτης Μάζας Σώματος), χρησιμοποιείται ευρέως ως έμμεσος δείκτης για την εκτίμηση του σωματικού λίπους και με τη βοήθεια των καμπυλών βάσει ηλικίας και φύλου, εκτιμάται ο κίνδυνος του παιδιού (88).

Η εκτίμηση της παχυσαρκίας τόσο σε επιδημιολογικές μελέτες όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη στηρίζεται ευρέως στον ΔΜΣ, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Ο ΔΜΣ έχει το ισχυρό πλεονέκτημα ότι είναι απλός και εύκολα επαναλήψιμος αφού χρειάζεται για τον υπολογισμό του μετρήσεις (βάρος και ύψος σώματος) που ο κάθε παιδίατρος είναι εξοικειωμένος (89). Ο δείκτης αυτός, όπως ήδη αναφέρθηκε, υπολογίζεται εύκολα από το πηλίκο: $\text{βάρος σώματος} / (\text{ύψος σώματος})^2$ [kg/m²]. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι το BMI δεν είναι ευαίσθητος δείκτης όσον αφορά την πραγματική κατανομή του σωματικού λίπους, αφού δεν έχει άμεση γραμμική συσχέτιση με το ποσοστό του σωματικού λίπους, καθώς δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ λίπους και άλιπης μάζας και κατ' επέκταση δεν μπορεί να εκτιμηθεί ο κίνδυνος μεταβολικού συνδρόμου. Η περίμετρος μέσης αποτελεί παράμετρο που αντικατοπτρίζει το ενδοκοιλιακό λίπος και άρα σε συνδυασμό με το BMI, μπορεί να παρέχει μία εικόνα του κινδύνου για καρδιαγγειακά και άλλα νοσήματα, απότοκα της παχυσαρκίας. Ο λόγος περιμέτρου μέσης-ισχίου (WHR), χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κατανομής του λίπους στον οργανισμό. Ένας υψηλός λόγος WHR συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών λόγω παχυσαρκίας (89, 90).

2.1.2. Μέτρηση δερματικών πτυχών

Ένας απλός τρόπος εκτίμησης της θρέψης, ιδιαίτερα στη βρεφική και νηπιακή ηλικία, που παρέχει πληροφορίες για την εκτίμηση της παχυσαρκίας, είναι η μέτρηση του πάχους της δερματικής πτυχής (91). Βασίζεται στην αρχή ότι το υποδόριο λίπος αντικατοπτρίζει τη συνολική ποσότητα του λίπους στον οργανισμό. Η τεχνική περιλαμβάνει τον διαχωρισμό από τον υποκείμενο μυ και τη μέτρηση του πάχους μιας διπλής πτυχής του υποδόριου λίπους

και του δέρματος στο σημείο της δερματικής πτυχής. Με τη χρήση ειδικού οργάνου, του δερματοπτυχόμετρου, μετράμε το εύρος των πτυχών του δέρματος σε διάφορα σημεία του σώματος και θέτοντας τις τιμές αυτές σε ειδικές εξισώσεις υπολογίζουμε το ποσοστό σωματικού λίπους. Υπάρχουν πολλές εξισώσεις με μεγάλη αξιοπιστία που εφαρμόζονται για διάφορους πληθυσμούς (π.χ. παιδιά, αθλητές κτλ.) καθώς και «γενικές» εξισώσεις που εφαρμόζονται στο σύνολο των ανθρώπων. Η μέτρηση του πάχους των δερματικών πτυχών με το δερματοπτυχόμετρο γίνεται με ακρίβεια 0,1mm. Η εφαρμογή του γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε η πίεση του να μην προκαλεί πόνο (87).

Οι δερματικές πτυχές που μετρώνται συνήθως είναι η δερματική πτυχή τρικέφαλου, η δερματική πτυχή δικέφαλου, η υπο-ωμοπλατιαία δερματική πτυχή, η υπερ-λαγόνια δερματική πτυχή, η κοιλιακή δερματική πτυχή, η θωρακική δερματική πτυχή, η μηριαία δερματική πτυχή και τέλος η γαστροκνημιαία δερματική πτυχή. Το πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι εφαρμόζεται πολύ εύκολα και δε χρειάζεται τίποτε άλλο παρά ένα δερματοπτυχόμετρο, το οποίο είναι προσιτό στον καθένα (87). Μπορεί έτσι να εφαρμοστεί σε μεγάλο αριθμό ατόμων και σε χώρους όπως γυμναστήρια, γήπεδα, ακόμα και στα σπίτια, γεγονός που δεν αναγκάζει τους εξεταζομένους να μεταφερθούν σε εξειδικευμένο εργαστήριο. Επίσης ο χρόνος που χρειάζεται για να γίνει η μέτρηση είναι λίγα λεπτά. Το συνολικό λάθος της μεθόδου υπολογίζεται σε λιγότερο από 3% (85, 92).

Η μέθοδος αυτή μειονεκτεί στο γεγονός ότι οι μετρήσεις επηρεάζονται από την τεχνική ικανότητα του ατόμου που διενεργεί τη μέτρηση (χρειάζεται εξειδικευμένο προσωπικό για την εφαρμογή της, καθώς η μέτρηση από μη ειδικούς μπορεί να περιέχει μεγάλο σφάλμα), (85, 92), τον τύπο του οργάνου και την εξίσωση που χρησιμοποιείται (80). Η μέτρηση δε θα πρέπει να γίνεται αμέσως μετά από άσκηση, γιατί αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λάθος. Όλες οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται από τον ίδιο εξεταστή έτσι ώστε να αποφεύγονται οι διαφορές που υπάρχουν στη μέτρηση από άτομο σε άτομο. Ένα σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι επίσης ότι δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε υπερβολικά παχύσαρκα άτομα (93).

2.2. Air displacement plethysmography

Η μέθοδος Air displacement plethysmography (ADP), μετρά τον όγκο του σώματος μέσω μετατόπισης αέρα μέσα σε ένα σφραγισμένο θάλαμο. Πρόκειται για μη επεμβατική, γρήγορη τεχνική, που δεν απαιτεί εξειδικευμένο τεχνικό. Μπορούν να εκτιμηθούν βρέφη και παιδιά 0 – 5 ετών, καθώς και παιδιά ηλικίας άνω των 5 ετών. Πλεονεκτήματα τις μεθόδου αποτελούν, η ακρίβεια των μετρήσεων, ο μικρός χρόνος εξέτασης, η απουσία

ιονίζουσας ακτινοβολίας και το συγκριτικά μικρό κόστος που απαιτείται. Περιορισμό στη χρήση αποτελεί η κατάσταση ενυδάτωσης του βρέφους ή παιδιού που εκτιμάται, που μπορεί να επηρεάσει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων (78, 94).

2.3. Dual-energy X-ray absorptiometry

Η μέθοδος Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), αποτελεί μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση του ποσοστού λίπους σώματος σε υπέρβαρα παιδιά και εφήβους (79, 95). Το DXA είναι μια από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές εκτίμησης της σύστασης του σώματος. Είναι κατάλληλο για οποιαδήποτε ηλικία, έχει χαμηλό κόστος και μικρή διάρκεια. Η σάρωση ολόκληρου του σώματος παρέχει πληροφορίες για το σωματικό λίπος, τη μυϊκή μάζα, τα οστά, χωριστά για κάθε άκρο και για τον κορμό (87). Περιορισμό στη χρήση σε παιδιά αποτελεί η δυσπιστία των γονιών απέναντι στη μέθοδο, λόγω της μικρής ποσότητας ακτινοβολίας που απαιτείται (78).

2.4. Μαγνητική Τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί τη μόνη διαθέσιμη τεχνική που δεν απαιτεί ακτινοβολία και επιτρέπει τον in-vivo ποσοτικό προσδιορισμό του συνολικού λιπώδους ιστού και την τμηματική του κατανομή στα επιμέρους διαμερίσματα του οργανισμού. Η χρήση αυτής της τεχνικής περιορίζεται από το υψηλό κόστος, το εξειδικευμένο λογισμικό που απαιτείται για την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Επίσης ο συμμετέχων απαιτείται να είναι ακίνητος κατά τη διάρκεια της σάρωσης, καθιστώντας τη μέτρηση πολύ δύσκολη για τα μικρά παιδιά και για άτομα με κλειστοφοβία (78, 96).

2.5. Quantative Magnetic Resonance

Μεταξύ των νεότερων τεχνικών ανάλυσης της σύστασης του σώματος συγκαταλέγεται η Quantative Magnetic Resonance (QMR). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε νεογέννητα, παιδιά και εφήβους έως 16 ετών. Η μέτρηση επιτυγχάνεται με το συμμετέχοντα σε ύπτια θέση και ο συνολικός χρόνος που απαιτείται είναι 2-4 min. Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτείται από το παιδί να είναι ακίνητο κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Υπολογίζεται το λίπος, η άλιπη μάζα και το TBW (total body water). Έχει υψηλή ακρίβεια και είναι σε θέση να ανιχνεύει αλλαγές στη σύσταση του σώματος, παρουσία μικρών αλλαγών στο σωματικό βάρος, όμως απαιτεί υψηλό κόστος (78, 97).

2.6. Bioelectrical Impedance Analysis

Έχουν περάσει περισσότερα από 50 χρόνια από τότε που ο Thomasett απέδειξε την εφαρμογή της μέτρησης της σύνθετης αντίστασης του ανθρώπινου σώματος στην εκτίμηση του συνολικού νερού του σώματος (98). Η χρήση της τεχνικής βιοηλεκτρικής σύνθετης αντίστασης για την ανάλυση της σύνθεσης του σώματος, ωστόσο, χρειάστηκε άλλα 20 χρόνια έως ότου η Nyoboer χρησιμοποίησε τεχνικές σύνθετης αντίστασης για να εκτιμήσει τη μάζα χωρίς λίπος (FFM) του ανθρώπινου σώματος (99).

Η βιοηλεκτρική εμπέδηση (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA), ορίζεται ως η ικανότητα των βιολογικών ιστών να εμποδίζουν την διέλευση ηλεκτρικού ρεύματος.

Η αρχή στην οποία βασίζεται η μέθοδος της βιοηλεκτρικής εμπέδησης είναι ότι το εξωκυττάριο υγρό του μυϊκού ιστού συναντά μικρότερη αντίσταση στη ροή του ηλεκτρισμού, σε αντίθεση με τον λιπώδη ιστό (100).

Το ανθρώπινο σώμα απαρτίζεται από τη λιπώδη και την άλιπη μάζα σώματος. Η άλιπη μάζα σώματος περιέχει σε μεγάλο ποσοστό νερό, αγωγίμο στοιχείο, σε σχέση με το σωματικό λίπος που είναι σχετικά άνυδρο. Καθώς κάθε ιστός παρουσιάζει διαφορετική αντίσταση στη διέλευση του ρεύματος (το λίπος παρουσιάζει μεγάλη αντίσταση εξαιτίας της χαμηλής σύστασής του σε νερό), μπορεί και γίνεται μια εκτίμηση της σύστασης του σώματος βασισμένη σε προγνωστικές εξισώσεις (101). Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές εξισώσεις για την εκτίμηση της σύστασης σώματος οι οποίες διαφοροποιούνται με βάση τη φυλή, φύλο, την ηλικία, το βάρος, το ύψος ή/και την αθλητική κατάσταση του ατόμου.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της Bioelectrical Impedance Analysis (BIA). Η τεχνική αυτή υπολογίζει τη σύσταση του σώματος, εκμεταλλευόμενη την ηλεκτρική αγωγιμότητα του ανθρώπινου σώματος (85). Λειτουργεί μετρώντας την αντίσταση των ιστών του σώματος μέσω χαμηλής ροής ηλεκτρικού ρεύματος σε μια σταθερή συχνότητα. Τα τελευταίας τεχνολογίας BIA διαθέτουν σύστημα πολλαπλών συχνοτήτων. Η μέτρηση βασίζεται στο ότι η άλιπη μάζα του οργανισμού, που αποτελείται από ύδωρ και ηλεκτρολύτες, είναι καλός αγωγός του ηλεκτρικού ρεύματος, ενώ το λίπος αποτελεί κακό αγωγό του ηλεκτρικού ρεύματος (102). Η μέθοδος BIA αποτελεί ασφαλή, γρήγορη, οικονομική, φορητή και εύκολη μέθοδο εκτίμησης της σύστασης του σώματος, κατάλληλη για εκτεταμένες επιστημονικές μελέτες (80, 103, 104).

Η ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης έχει αποδειχθεί σε πρόσφατες μελέτες ότι είναι ιδιαίτερα ακριβής για τον προσδιορισμό της άλιπης ή της λιπώδους μάζας στους

ανθρώπους. Σε σύγκριση με τις μεθόδους BMI, ανθρωπομετρίας και δερματοπτυχομετρίας, η BIA προσφέρει πιο ακριβή αποτελέσματα στην εκτίμηση του λιπώδους ιστού στους ανθρώπους (104).

Παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης της σύστασης σώματος μέσω BIA είναι το φύλο, η ηλικία, η κατάσταση ενυδάτωσης, η σοβαρή δυσθρεψία και νευρολογικές διαταραχές (105-107). Η μέτρηση της βιοηλεκτρικής εμπέδησης γίνεται πρακτικά με τη χρήση κατάλληλων μηχανημάτων τα οποία μπορούν και μετρούν τη βιοηλεκτρική αντίσταση σε ολόκληρο το σώμα ή τμηματικά. Στο εμπόριο υπάρχουν συσκευές με μία (50kHz) ή περισσότερες συχνότητες ρεύματος, γεγονός που διαφοροποιεί την ποιότητα αλλά και τη λεπτομερή ανάλυση των αποτελεσμάτων της μέτρησης. Συνήθως διαθέτουν μεταλλικές επιφάνειες για απευθείας επαφή ή ηλεκτρόδια που ακουμπούν το σώμα με ειδικά αυτοκόλλητα στα χέρια ή/και τα πόδια (108). Για λόγους ασφαλείας, τη μέτρηση αυτή δεν μπορούν να κάνουν όσοι φέρουν βηματοδότη στην καρδιά καθώς και γυναίκες που κυοφορούν (Tanita instruction manual)(22).

2.6.1. TANITA DC-430U

Στην παρούσα μελέτη εκτός της μέτρησης των δερματικών πτυχών, η σύσταση του σώματος στα παιδιά εκτιμήθηκε με τη μέθοδο BIA, χρησιμοποιώντας τον αναλυτή TANITA DC-430U. Ο αναλυτής μας είναι φορητός. Η συσκευή είναι κατασκευασμένη ώστε να μπορεί να εκτιμήσει άτομα ηλικίας 5-99 ετών. Οι μετρήσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν σε λιγότερο από 30 sec, με επαφή των γυμνών ποδιών του παιδιού πάνω στα ηλεκτρόδια της συσκευής (Tanita instruction manual)(22).

Με τον αναλυτή TANITA DC-430U γίνεται υπολογισμός των παρακάτω παραμέτρων:

- 1) Ποσοστό σωματικού λίπους.
- 2) Λιπώδης μάζα σε kg.
- 3) Ποσοστό άλιπης σωματικής μάζας.
- 4) Άλιπη σωματική μάζα σε kg.
- 5) Συνολικό σωματικό βάρος σε kg (από την αρχική εισαγωγή των στοιχείων).
- 6) Ποσοστό νερού σώματος.
- 7) Συνολικό νερό σώματος σε Kg.
- 8) Δείκτης μάζας σώματος σε kg/m^2 .
- 9) Εμπέδηση (Tanita instruction manual) (22).

3. Ταξινόμηση SGA, LGA, AGA

Σύμφωνα με τον W.H. Dietz, υπάρχουν τρεις περίοδοι στην παιδική ηλικία που είναι κρίσιμες για την ανάπτυξη παχυσαρκίας που θα παραμείνει στην ενήλικη ζωή. Η εμβρυϊκή περίοδος, η περίοδος αναστροφής του ΔΜΣ (adiposity rebound) και η εφηβεία. Η κατάσταση θρέψης στην εμβρυϊκή ηλικία θεωρείται κρίσιμη για την μετέπειτα ανάπτυξη και την εν γένει υγεία του εμβρύου. Η αναστροφή του δείκτη μάζας σώματος (adiposity rebound) (17) είναι το σημείο όπου η καμπύλη του δείκτη μάζας σώματος μετά από μια αύξηση στη βρεφική ηλικία, ακολουθούμενη από μια πτώση στη νηπιακή και προσχολική ηλικία ακολουθείται από την τελική αύξηση. Η ηλικία που παρατηρείται αυτή η αναστροφή είναι γύρω στο 6ο – 7ο έτος ζωής. Η εφηβεία αποτελεί κρίσιμη ηλικία για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας με κίνδυνο παραμονής στην ενήλικη ζωή. Έτσι έχει βρεθεί ότι όσο ωριμάζει ο παχύσαρκος έφηβος, τόσο περισσότερο αυξάνονται οι πιθανότητες για παραμονή της παχυσαρκίας (18).

Το βάρος γέννησης και γενικότερα το μέγεθος του νεογνού κατά τη γέννηση, αποτελεί κλινική παράμετρο, η οποία προσδιορίζει την κατάσταση της υγείας του νεογνού και συνδέεται στενά με περιγεννητικά προβλήματα και επιπλοκές κατά τον τοκετό.

Το βάρος γέννησης αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα και φαίνεται να συσχετίζεται με υπέρβαρο κατάσταση ή παχυσαρκία, σύμφωνα με πολλές μελέτες και να αποτελεί δείκτη της κατάστασης που βιώνει το έμβρυο στη μήτρα. Κάποιες μελέτες, αλλά όχι όλες υποστηρίζουν ότι τα νεογνά που γεννήθηκαν SGA (Small for gestational age), αποτελούν υποομάδα με αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία (109-118). Αντίστοιχα διάφορες μελέτες σχετικά με νεογνά γεννηθέντα LGA (Large for gestational age), συσχετίζουν την υποομάδα αυτή με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας (109-121) και συνεπακόλουθων μεταβολικών και καρδιαγγειακών διαταραχών, σε σχέση με νεογνά που γεννιούνται AGA (appropriate for gestational age).

3.1. Appropriate for gestational age (AGA)

Ορίζονται ως AGA νεογνά (appropriate for gestational age), τα νεογνά με βάρος γέννησης μεταξύ της 10^{ης} και της 90^{ης} εκατοστιαίας θέσης, για τη συγκεκριμένη ηλικία κύησης του νεογνού (122).

3.2. Small for gestational age (SGA)

3.2.1. Γενικά

Ο όρος SGA (small for gestational age) χρησιμοποιείται για να περιγράψει νεογνά με βάρος, μήκος και/ή περίμετρο κεφαλής, χαμηλότερα του αναμενόμενου για την ηλικία κύησης και το φύλο. Διαφέρει από τον όρο IUGR (intrauterine growth restriction), που χρησιμοποιείται για νεογνά με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, διαπιστωμένη σε δύο τουλάχιστον υπερηχογραφικές μετρήσεις. Τα IUGR νεογνά είναι εκείνα που δεν κατάφεραν να φτάσουν τη γενετικά προγραμματισμένη τους ανάπτυξη και μέγεθος (123). Ο χαρακτηρισμός ενός νεογνού ως SGA τίθεται κλινικά, ενώ ως IUGR, τίθεται υπερηχογραφικά. Ο όρος SGA διαφέρει και από τον όρο προωρότητα, που χαρακτηρίζει νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη των 37 εβδομάδων. Παραταύτα, μερικά νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ή/και προωρότητα, μπορεί να γεννηθούν SGA (124).

Όταν χαρακτηρίζουμε ένα νεογνό SGA, αναφερόμαστε στο μέγεθος κατά τη γέννηση και όχι στην ανάπτυξη του εμβρύου. Έτσι μπορούμε να διακρίνουμε τρεις κατηγορίες SGA νεογνών, τα SGA λόγω βάρους, SGA λόγω ύψους και τα SGA λόγω βάρους και ύψους (125). Όταν το ενδομήτριο περιβάλλον είναι προβληματικό από άποψης παροχής διατροφής και οξυγόνωσης, στο έμβρυο συμβαίνουν κάποιες αλλαγές, προκειμένου να επιβιώσει. Η αναπτυξιακή βιολογία αποκαλεί τη διαδικασία αυτή «προγραμματισμό», η οποία μπορεί να επιφέρει μεταβολές στη δομή των οργάνων ή στη λειτουργία τους, καθώς και στην ομοιόσταση (126).

3.2.2. Αίτια γέννησης SGA νεογνών

Για τη γέννηση ενός SGA νεογνού ευθύνονται μητρικοί παράγοντες (χρόνιες νόσοι, υποσιτισμός, πολλαπλή κύηση, μεγάλο υψόμετρο, υπέρταση, προεκλαμψία, κάπνισμα), παράγοντες από τον πλακούντα, παράγοντες από το νεογνό, συγγενείς λοιμώξεις, χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Στην κατηγορία των SGA νεογνών, εκτός από τα IUGR νεογνά, υπάγονται και τα ιδιοσυστασιακά μικρά νεογνά, τα οποία αποτελούν το 70% των νεογνών με βάρος γέννησης <10^η εκατοστιαία θέση και είναι φυσιολογικά μικρόσωμα νεογνά χωρίς να αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου (127).

3.2.3. Ορισμός SGA

Παρά τις πιθανές σημαντικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις που έχει στην υγεία η γέννηση ενός SGA νεογνού, ο ακριβής ορισμός του SGA παραμένει αόριστος. Πάνω από πενήντα χρόνια συζητείται ο ορισμός των SGA νεογνών. Πριν από τη δεκαετία του 1960, νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από 2500g, ταξινομούνταν ως SGA. Από τη δεκαετία του 1960 είχε επιλεγεί το κατώφλι της 10^{ης} εκατοστιαίας θέσης ως απόρροια πολλών μελετών που κατέληξαν ότι κάτω από αυτό η θνησιμότητα ήταν αυξημένη συγκριτικά με ομάδα αναφοράς ίδιας ηλικίας κύησης (124). Την ίδια δεκαετία άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν ως ορισμό των SGA νεογνών το βάρος γέννησης δύο σταθερές αποκλίσεις (2SD) κάτω από το μέσο βάρος (124). Ο διχασμός αυτός βέβαια δημιουργεί σύγχυση στα αποτελέσματα των επιστημονικών μελετών, καθώς δυσχεραίνεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα κριτήρια, όπως είναι το βάρος γέννησης, το μήκος ή/και η περίμετρος κεφαλής κάτω από την 10^η, 5^η, 3^η εκατοστιαία θέση. Σύμφωνα με έναν άλλο ορισμό τα SGA, είναι τα νεογνά που το βάρος τους βρίσκεται δύο σταθερές αποκλίσεις από το μέσο βάρος για τη συγκεκριμένη ηλικία κύησης (128).

Το 2007 οι International Societies of pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society, πρότειναν τα εξής κριτήρια σχετικά με τον ορισμό SGA: Το βάρος γέννησης, το μήκος σώματος και την περίμετρο κεφαλής για την ηλικία κύησης, κάτω από τη 10^η ή την 3^η εκατοστιαία θέση ή δύο σταθερές αποκλίσεις κάτω από το μέσο βάρος για την ηλικία κύησης (129).

Σύμφωνα με τον WHO Expert Committee και The American College of Obstetrics and Gynecology, ως SGA ορίζονται τα νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης του νεογνού και το φύλο (130).

3.2.4. Βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα προβλήματα των SGA

Το μικρό βάρος γέννησης συσχετίστηκε αρχικά με νοσήματα της ενήλικης ζωής όπως ο διαβήτης τύπου-2 και η ισχαιμική καρδιοπάθεια από τον επιδημιολόγο David Barker στην Αγγλία την 10ετία του '80 (131). Οι αρχικές παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιωθεί από μελέτες σε πληθυσμούς άλλων χωρών οι οποίες και επέκτειναν τις συσχετίσεις αυτές και με άλλες παθολογικές καταστάσεις στην ενήλικη ζωή όπως υπέρταση ή αγγειακά επεισόδια αλλά και με παράγοντες κινδύνου για νοσήματα φθοράς, ήδη από την παιδική ηλικία, όπως το μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον έχουν δημοσιευτεί πειραματικές μελέτες που οι πιο πολλές

έχουν επιβεβαιώσει τα επιδημιολογικά ευρήματα (132). Παγκοσμίως το 16% των νεογνών γεννιούνται SGA, με μια διακύμανση από 7% στις βιομηχανικές χώρες, έως 41.5% στη Νότια Ασία (133).

A) Περιγεννητικά προβλήματα των SGA νεογνών

Τα SGA νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο θάνατο κατά τη νεογνική περίοδο και αργότερα. Είναι πολύ πιο πιθανό αυτά τα νεογνά να εμφανίσουν μετά τον τοκετό νεογνικές λοιμώξεις, αναπνευστικά προβλήματα, υπερχολερυθριναιμία, πολυαιρυθραιμία, υπογλυκαιμία, δυσκολίες στη σίτιση και υποθερμία, γεγονός που τα καθιστά αυξημένου κινδύνου (134).

B) Μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι για τα SGA νεογνά

Στους μακροπρόθεσμους κινδύνους των SGA νεογνών κατατάσσονται οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές, η πρόωμη ήβη, η αντίσταση στην ινσουλίνη (135), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο (136), η καρδιαγγειακή νόσος, η νεφρική βλάβη και η παχυσαρκία (137). Σε μια προσπάθεια να εξηγήσουμε αυτόν τον συσχετισμό, υιοθετήθηκε η “thrifty phenotype hypothesis”, σύμφωνα με την οποία, το έμβryo πραγματοποιεί μεταβολικές προσαρμογές για να μεγιστοποιήσει τις πιθανότητες επιβίωσης μετά τον τοκετό ως απόκριση σε ανεπαρκή ενδομήτρια θρεπτικά συστατικά, τα οποία άλλαξαν μόνιμα την ανάπτυξη και λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος, οδηγώντας τελικά σε μεταβολικές αλλαγές μετά τη γέννηση, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη (ή αντίσταση στην ινσουλίνη) και την παχυσαρκία (138).

B.1. Νευροανάπτυξη των SGA

Νεογνά SGA έχουν 2.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καθυστέρηση της νευροανάπτυξης (127, 134). Υπάρχουν κάποιες περιορισμένες ενδείξεις που τα συσχετίζουν με διάσπαση προσοχής και καθυστέρηση της γνωστικής λειτουργίας κατά την παιδική ηλικία (139), ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρονται καθυστέρηση ομιλίας και προβλήματα συμπεριφοράς. Καλύτερη νευρολογική πρόγνωση φαίνεται πως έχουν όσα επιτυγχάνουν αναπληρωματική αύξηση. Σε μεγάλες μελέτες παρατήρησης οι γνωστικές διαταραχές έχουν συσχετιστεί ανεξάρτητα με το μικρό βάρος γέννησης, το μικρό μήκος και τη μικρή περίμετρο κεφαλής,

σε σχέση με την ηλικία κύησης. Παιδιά που δεν παρουσίασαν αναπληρωματική αύξηση (catch up growth), έχουν χειρότερη πρόγνωση. Σύμφωνα με τους Clayton et al, τα SGA έχουν συσχετιστεί ιδιαίτερα με μειωμένη απόδοση στα μαθηματικά και την ανάγνωση και με τη διαταραχή ADHD (attention deficit hyperactivity disorders). Παρά ταύτα, τα μακροπρόθεσμα στοιχεία για τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA, δε δείχνουν διαφορά στη συχνότητα εργασιακής απασχόλησης, την οικογενειακή κατάσταση και την ικανοποίηση από τη ζωή. Όμως τα άτομα αυτά κατέχουν λιγότερες διευθυντικές θέσεις και χαμηλότερο εισόδημα, σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογικό βάρος γέννησης (125).

B.2. Ενδοκρινολογικά προβλήματα των SGA

Στα περισσότερα SGA η εφηβεία επέρχεται σε φυσιολογικό χρόνο. Υπάρχουν κάποιες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η εφηβική ανάπτυξη είναι μετρίως μειωμένη, ενώ στα θήλεα η εμμηναρχή εμφανίζεται 5-10 μήνες ενωρίτερα απ' ό,τι συμβαίνει φυσιολογικά. Απόρροια όλων αυτών είναι το βραχύ ανάστημα των παιδιών αυτών ως ενήλικες. Στα παιδιά με πρόωμη ήβη προηγείται συνήθως περίοδος ταχείας ανάπτυξης που οδηγεί σε χαμηλό ύψος στην ενήλικη ζωή. Τα κορίτσια που γεννήθηκαν SGA και παρουσίασαν ταχεία αύξηση βάρους κατά την πρόωμη παιδική ηλικία, είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν πρόωμη αδρεναρχή. Η ήβη και η εμμηναρχή είναι δυνατό να εμφανιστούν νωρίτερα στα θήλεα SGA με πρόωμη αδρεναρχή απ' ό, τι στα AGA θήλεα με πρόωμη αδρεναρχή. Ο χρόνος αδρεναρχής δε διαφέρει από του γενικού πληθυσμού σε όσα SGA δεν παρουσίασαν αναπληρωματική ανάπτυξη στο ύψος και το βάρος (125, 140).

Στα SGA αγόρια απαντώνται συχνότερα η κρυσορχία και ο υποσπαδίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (125).

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι τα SGA κορίτσια μπορεί να παρουσιάζουν δυσλειτουργία των ωοθηκών, μειωμένη γονιμότητα ή πρόωμη εμμηνόπαυση. Παρολαυτά, κάποιες έφηβοι που γεννήθηκαν SGA ενδέχεται να παρουσιάζουν επιβραδυνόμενο ρυθμό ωορρηξίας, αυξημένη έκκριση επινεφριδιακών και ωοθηκικών ανδρογόνων, αυξημένο κοιλιακό λίπος (ακόμη και χωρίς παχυσαρκία) υπερινσουλιαιμία (125) και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (141).

Επίσης μητέρες που γεννήθηκαν SGA έχουν αυξημένο κίνδυνο να γεννήσουν SGA νεογνά, αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία και σακχαρώδη διαβήτη κύησης (125).

B.3. Μεταβολικό Σύνδρομο στα SGA

Το μεταβολικό Σύνδρομο ή Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών, που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη/υπερινσουλιναιμία, διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, δισλιπιδαιμία, υπέρταση και παχυσαρκία (142). Σε αντίθεση με το Μεταβολικό Σύνδρομο των ενηλίκων, για την παιδική ηλικία δεν υπάρχει σαφής ορισμός που να χαρακτηρίζει τις μεταβολικές διαταραχές στην ηλικία αυτή (143). Πρακτικά μέσα για την παρακολούθηση και την αξιολόγηση του μεταβολικού κινδύνου αποτελούν η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η γλυκόζη νηστείας και τα λιπίδια.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ίσως την βασικότερη παράμετρο του μεταβολικού συνδρόμου και μία από τις πρώτες που έχουν συσχετισθεί με το χαμηλό βάρος γέννησης (126, 144, 145). Έχει θεωρηθεί σαν ουσιώδης αντιρροπιστικός μηχανισμός για το έμβρυο που αναπτύσσεται σε ένα αντίξοο ενδομήτριο περιβάλλον στοχεύοντας στην εξοικονόμηση ενέργειας για ζωτικά όργανα όπως ο εγκέφαλος σε βάρος των μυών. Η παθοφυσιολογία της στα άτομα που γεννήθηκαν λιποβαρή δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Είναι πιο πιθανά αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής γλυκόζης και αυξημένης συγκέντρωσης λιπαρών οξέων παρά ελαττωμένης εναπόθεσης της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς (132).

Πολλά από τα εργαστηριακά ευρήματα της αντίστασης στην ινσουλίνη που προηγούνται της ανάπτυξης ΣΔ τύπου-2 μπορεί να ανιχνευτούν σε άτομα που γεννήθηκαν λιποβαρή πολλές δεκαετίες πριν την εμφάνιση της νόσου. Διαταραχές στην παραγωγή, έκκριση και δράση της ινσουλίνης έχουν παρατηρηθεί σε άτομα που γεννήθηκαν λιποβαρή από την ηλικία των 3 ετών με σταδιακή επιδείνωση με την ηλικία οδηγώντας σε ΣΔ τύπου 2 έως 30% από τα άτομα με ΒΓ < 2500g. Σε παιδιά που γεννήθηκαν λιποβαρή έχει δειχθεί μία μετάβαση από χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και αυξημένη ινσουλινική ευαισθησία κατά τη γέννηση σε αντίσταση στην ινσουλίνη κατά την ηλικία των 3 ετών. Αυτή η μετάβαση συσχετίζεται με ταχεία αναπληρωματική αύξηση που μπορεί να υποδηλώνει μια τάση για κεντρογενή εναπόθεση λίπους. Υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζεται σε παιδιά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης συσχετίζεται με την παρουσία περισσότερο από το φυσιολογικό λίπος ή στην παθολογική ανακατανομή του λίπους που επισυμβαίνει κατά την διάρκεια της αναπληρωματικής αύξησης. Κατά την προσχολική ηλικία τα λιποβαρή παιδιά έχουν ήδη αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία και συσχετίζεται με την βαρύτητα της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης. Κατά την παιδική ηλικία η ινσουλινική ευαισθησία φαίνεται ότι συσχετίζεται επίσης με τον δείκτη

μάζας σώματος (ΔΜΣ), αλλά τόσο ο ΔΜΣ όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη εξαρτώνται από την απότομη αύξηση του σωματικού βάρους τα πρώτα έτη ζωής. Η μεγάλη διαχρονική μελέτη κούρτης από την Γαλλική πόλη Haguenau έδειξε ότι όλες οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου ήταν υψηλότερες και η συχνότητά του εξαπλάσια σε νεαρούς ενήλικες που γεννήθηκαν λιποβαρείς σε σχέση με όσους γεννήθηκαν με κανονικό ΒΓ. Σε νεαρούς ενήλικες, μελέτες που χρησιμοποίησαν μεθόδους αναφοράς για την εκτίμηση του μεταβολισμού της γλυκόζης, έχουν δείξει μια καθαρή συσχέτιση μεταξύ της αναπληρωματικής αύξησης και της αντίστασης στην ινσουλίνη (132).

B.4. Νεφρική λειτουργία των SGA

Η δημιουργία των νεφρώνων, των ανατομικών και λειτουργικών μονάδων του νεφρού δηλαδή, ολοκληρώνεται έως την 34^η-36^η εβδομάδα κύησης. Μετά την 36^η εβδομάδα κύησης δε δημιουργούνται νέοι νεφρώνες. Πειραματικές μελέτες σε διάφορα ζωικά είδη, αλλά και ολιγάριθμες ιστομορφομετρικές μελέτες σε ανθρώπους, έδειξαν συσχέτισμό του μικρού βάρους γέννησης και μειωμένου αριθμού νεφρώνων (126). Χαρακτηριστική ήταν η μελέτη του Hinchliffe από το Λίβερπουλ, στην οποία διαπιστώθηκε ότι τα νεογνά που γεννήθηκαν λιποβαρή για την ηλικία κύησης, είχαν 33% λιγότερους νεφρώνες. Αργότερα, ο Manalich στη δική του μελέτη διαπίστωσε ότι τα νεογνά που γεννήθηκαν με βάρος γέννησης μικρότερο των 2500g, είχαν σημαντικά λιγότερους νεφρώνες και αυξημένο όγκο σπειραμάτων, συγκριτικά με αυτά που γεννήθηκαν με βάρος μεγαλύτερο των 2500g. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει μικρότερο αριθμό νεφρώνων σε διάφορα ζωικά είδη και μάλιστα ανεξάρτητα από τον τρόπο που επετεύχθη η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (126).

B.5. SGA και αρτηριακή πίεση

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μαζί με την παχυσαρκία, που σχετίζονται με το χαμηλό βάρος γέννησης και αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για υπέρταση. Διαταραχή του ενδοθηλίου μπορεί να συνδέει την αυξημένη αρτηριακή πίεση με την ινσουλινική αντίσταση. Η ινσουλινική αντίσταση και η παχυσαρκία μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των μεγάλων αγγείων, ήδη από την πρώτη δεκαετία της ζωής. Η βλάβη στο ενδοθήλιο προκαλείται πιθανώς από χαμηλού βαθμού φλεγμονή ή από την αντίσταση στην ινσουλίνη ή την παραγωγή λιποκινών από το λιπώδη ιστό (126).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ταχεία αναπληρωματική αύξηση που εμφανίζει η πλειοψηφία των SGA (catch-up growth), μπορεί να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση ως ανεξάρτητος παράγοντας, συνεργικά με το χαμηλό βάρος γέννησης. Θεωρείται πως για να επέλθει η υπέρταση, δεν αρκεί ο μικρότερος αριθμός νεφρώνων, αλλά πρέπει να επισυμβεί και η ταχεία αναπληρωματική αύξηση, η οποία οδηγεί σε stress τον νεφρό, καθώς αυξάνει απότομα τις ανάγκες για νεφρική διήθηση (the 2-hit hypothesis). Η αντισταθμιστική υπερτροφία είναι πιο έντονη στο νεαρό σε σχέση με τον ώριμο νεφρό και έτσι διατηρείται ευκολότερα η σπειραματική διήθηση βραχυπρόθεσμα (146). Αναλογικά μεγαλύτερος είναι όμως και ο κίνδυνος για νεφρική νόσο και υπέρταση μακροπρόθεσμα. Κοινός παρονομαστής θεωρείται η ενδομήτρια δυστροφία και η αυξημένη όρεξη, με αποτέλεσμα την ταχεία μεταγεννητική αύξηση (126). Έχει υποστηριχτεί από τον Brenner ότι οι μειωμένοι νεφρώνες υπερλειτουργούν αντιροπιστικά, υπερτρέφονται και αναπτύσσεται αρχικά ενδονεφρωνική και εν συνεχεία συστηματική υπέρταση και πρωτεϊνουρία (132).

Η παχυσαρκία και ιδίως η κεντρογενής κατανομή του λίπους, που παρατηρείται στα SGA, αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα για αυξημένη αρτηριακή πίεση, αλλά όχι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη υπέρτασης στα παιδιά αυτά (126).

B.6. Στεφανιαία νόσος και SGA

Τα πιο πολλά στοιχεία σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία των SGA προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και αυτό είναι δυνατόν να δημιουργήσει σύγχυση των αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζεται τόσο με καρδιαγγειακή νόσο, όσο και με το χαμηλό βάρος γέννησης (147-149).

Έχει αναφερθεί μία θετική συσχέτιση του βάρους γέννησης και της επακόλουθης αύξησης του BMI και της περιμέτρου κοιλίας, αύξηση 0.6-0.7 Kg/m² για κάθε 1 Kg αύξησης του βάρους γέννησης. Σε μία συστηματική μεταανάλυση ο κίνδυνος παχυσαρκίας συσχετίστηκε με την ταχεία αναπλήρωση βάρους κατά τη βρεφική ηλικία (125).

Σχετικά με τη Στεφανιαία Νόσο, κάθε 1 Kg επιπλέον στο βάρος γέννησης, συσχετίστηκε με μείωση κατά 10%-20% της συχνότητας της Στεφανιαίας Νόσου. Μια συστηματική ανασκόπηση αναφέρει ότι η αύξηση του βάρους γέννησης κατά 1 Kg αυξάνει κατά 20% τον κίνδυνο για Στεφανιαία Νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (125).

3.2.5. Αναπληρωματική αύξηση (Catch-up growth) και παχυσαρκία

Η ανάπτυξη επιταχύνεται φυσιολογικά μετά τον τοκετό σε όλα τα νεογνά και βρέφη και ιδιαίτερα στα SGA νεογνά (150). Η πλειοψηφία των SGA νεογνών πραγματοποιεί αναπληρωματική αύξηση (catch up growth) από τους πρώτους μήνες μέχρι τα δύο έτη, κυρίως το πρώτο έτος ζωής (151, 152) και το 85% - 95% του συνόλου των SGA ολοκληρώνει την αναπληρωματική αύξηση έως την ηλικία των τεσσάρων ετών (129). Οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ως περίοδο μείζονος σημασίας για την αναπληρωματική αύξηση του βάρους τους πρώτους 6 μήνες και για το ύψος, τους πρώτους 9 μήνες ζωής (153). Μπορούμε κοινώς να ορίσουμε το catch up ως αύξηση πάνω από τη 10^η εκατοστιαία θέση στα διαγράμματα ανάπτυξης (154). Παιδιά που γεννήθηκαν SGA έχουν χαμηλότερο ύψος κατά την παιδική ηλικία και ως ενήλικες το μέσο ύψος τους κυμαίνεται περίπου 1SD χαμηλότερα του μέσου όρου (125).

Το 10% των SGA που δεν επιτυγχάνει την αναπληρωματική αύξηση, δεν καταφέρνει να φτάσει το αναμενόμενο ύψος. Τα άτομα αυτά γίνονται βραχύσωμοι ενήλικες (155, 156). Ο σαφής μηχανισμός με βάση τον οποίο επιτυγχάνεται το catch up παραμένει άγνωστος. Θεωρείται όμως απαραίτητη διαδικασία που αφορά όχι μόνο τη σωματική ανάπτυξη, αλλά και τη νευροανάπτυξη του παιδιού (129).

Σύμφωνα με τους Lei et al ο βέλτιστος ρυθμός ανάπτυξης για τα SGA είναι η ταχεία ανάπτυξη έως την 30^η εκατοστιαία θέση τους πρώτους μήνες, με επακόλουθη μέτρια αύξηση έως την 50^η εκατοστιαία θέση κατά την ηλικία των 7 ετών (157, 158).

Πολλές μελέτες στο παρελθόν έχουν συσχετίσει την αντιρρόπηση αυτή στην αύξηση των SGA νεογνών, με υπέρβαρο κατάσταση ή/και παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία, αλλά και κατά την ενήλικη ζωή (159). Έκτοτε αρκετές μελέτες ασχολήθηκαν με τον κίνδυνο παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου σε άτομα που γεννήθηκαν SGA (129). Παρά ταύτα δεν είναι γνωστό ούτε το ποσοστό των SGA που είναι παχύσαρκα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αλλά ούτε και η επίπτωση της παχυσαρκίας στα SGA (129). Ουσιαστικά λοιπόν δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί αν τα SGA (με ή χωρίς αναπληρωματική αύξηση) γίνονται αργότερα υπέρβαρα ή/και παχύσαρκα. Οι Cianfarani et al, σε μια μελέτη τους δεν ανέφεραν συσχέτιση του ρυθμού ανάπτυξης με την ευαισθησία στην ινσουλίνη (160), ενώ οι Forsen et al, στη δική τους μελέτη έδειξαν ότι παιδιά που γεννήθηκαν SGA και παρουσίασαν υψηλό ρυθμό ανάπτυξης μεταξύ 0-7 ετών, είχαν υψηλότερο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση (161).

Οι Kramer et al, το 2014 σε μια μελέτη κοόρτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA, μελλοντικά γίνονται βραχύσωμα και χαμηλότερου βάρους, σε σχέση με τα αντίστοιχα AGA, και αυτή η παρατήρηση αφορά και στα SGA που σημείωσαν catch up growth κατά τους πρώτους μήνες ζωής (162). Το συμπέρασμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες, όπως αυτή των Hediger et al, που έδειξαν ότι τα SGA γίνονται βραχύσωμα και είναι μικρότερου βάρους κατά την πρώιμη παιδική ηλικία και δεν παρουσιάζουν catch up growth μεταξύ 36 – 83 μηνών ζωής (163). Το 22% των βραχύσωμων ενηλίκων έχει γεννηθεί SGA (155).

Στον αντίποδα αυτών των συμπερασμάτων βρίσκονται άλλες μελέτες που συσχετίζουν την αναπληρωματική αύξηση και την ταχεία αναπληρωματική αύξηση, με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας και μεταβολικής νόσου στη μετέπειτα ζωή.

Οι Ibanez et al, το 2006 συσχέτισαν το catch up που συμβαίνει μεταξύ γέννησης και δύο ετών, με κεντρικού τύπου παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη, στις ηλικίες μεταξύ δύο και τεσσάρων ετών (164). Σύμφωνα με τους Hong et al, η ανάκτηση βάρους κατά το πρώτο έτος ζωής επηρεάζει τον μεταβολικό κίνδυνο (157). Οι Leunissen et al, στη μελέτη τους αναφέρουν συσχετισμό μεταξύ της ταχείας ανάκτησης βάρους κατά το πρώτο τρίμηνο της ζωής και αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους, κεντρικής παχυσαρκίας και μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε νεαρούς ενήλικες που γεννήθηκαν SGA (165).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένα ολοένα αυξανόμενο ενδιαφέρον σχετικά με το βαθμό στον οποίο διαφέρει η σύσταση του σώματος, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, στα παιδιά εκείνα με αποκλίνον βάρος γέννησης (166).

3.2.6. Σύσταση σώματος των SGA

Έχει δειχθεί κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ βάρους γέννησης και ΔΜΣ ή παχυσαρκίας. Όμως ο ΔΜΣ δεν δίνει πληροφορίες για την συσχέτιση μεταξύ μυϊκού και λιπώδους ιστού ούτε για την κατανομή του λίπους στο σώμα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ΒΓ και της ανάπτυξης μυϊκού ιστού και θετική με την ανάπτυξη λιπώδους ιστού. Συνεπώς στα λιποβαρή παιδιά η ταχεία μετά τη γέννηση αναπληρωματική αύξηση αφορά κατά κύριο λόγο τον λιπώδη ιστό. Μια αιτία είναι η ενδομήτρια μειονεκτική ανάπτυξη των κυττάρων του μυϊκού ιστού στα παιδιά αυτά πιθανά σαν αποτέλεσμα του ενδομήτριου προγραμματισμού. Εκτός από αύξηση

του λιπώδους ιστού και εμφάνιση παχυσαρκίας, στα άτομα αυτά πλεονεκτεί το σπλαχνικό λίπος οδηγώντας σε κεντρικού τύπου κατανομή, η οποία είναι άμεσα συνδεδεμένη με την αντίσταση στην ινσουλίνη (132).

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που έχουν κατά καιρούς ασχοληθεί με τον κίνδυνο ή μη παχυσαρκίας σε παιδιά που γεννήθηκαν SGA, η σύσταση του σώματος και ιδιαίτερα η κατανομή του λίπους, τόσο στα SGA που παρουσίασαν catch up growth, όσο και σε αυτά χωρίς αναπληρωματική αύξηση, αποτελούν πεδίο μελέτης μη αποσαφηνισμένο (167).

Οι Hediger et al, το 1998 σε μια προσπάθεια τους να εκτιμήσουν τη σύσταση του σώματος των SGA σε σχέση με LGA και AGA παιδιά 2-47 μηνών χρησιμοποιώντας μετρήσεις των δερματικών πτυχών κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα: Τα βρέφη SGA παραμένουν μικρότερα σε μέγεθος και τα LGA μεγαλύτερα έως την πρώιμη παιδική ηλικία, αλλά οι διαφορές στο βάρος οφείλονται κυρίως σε διαφορές στη μυϊκή μάζα σώματος. Το ποσοστό σωματικού λίπους φαίνεται να είναι σχετικά υψηλότερο για τα παιδιά που ήταν SGA κατά τη γέννηση και χαμηλότερο σε εκείνα που ήταν LGA κατά τη γέννηση. Αυτές οι διαφορές στη σύνθεση του σώματος για βρέφη SGA τεκμηριώνουν τη σχέση μεταξύ διαταραχών στην ενδομήτρια ανάπτυξη και χρονίας νόσου που σχετίζεται με επακόλουθη παχυσαρκία κατά την ενηλικίωση (168). Οι Clayton et al το 2007 δημοσίευσαν μια μελέτη για τη διαχείριση των SGA νεογνών αναφέροντας σχετικά με τη σύσταση του σώματος αυτών των ατόμων ότι SGA άτομα έχουν μικρότερο ποσοστό άλιπης μάζας και μπορεί να έχουν κεντρική κατανομή του λίπους (125).

Σύμφωνα με μια ανασκοπική μελέτη των Finken et al, στην ηλικία των 4 ετών, το ολικό και το κοιλιακό λίπος των παιδιών που γεννήθηκαν SGA, σχετίστηκε με την αύξηση βάρους τα πρώτα δύο χρόνια ζωής. Πιο συγκεκριμένα, στην ηλικία των 4 ετών τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA, είχαν φυσιολογικό ποσοστό σπλαχνικού λίπους στην κοιλιακή χώρα, αλλά εντυπωσιακή μείωση του υποδορίου λίπους. Η διαφορά στη σύσταση του σώματος που παρατηρείται στην παιδική ηλικία, παραμένει και στην πρώιμη ενηλικίωση. Όσον αφορά την ενήλικη ζωή, συγκριτικά με τα άτομα που γεννήθηκαν AGA, το ποσοστό λίπους ήταν παρόμοιο με αυτό των βραχύσωμων ενηλίκων που γεννήθηκαν SGA και υψηλότερο στα SGA που είχαν παρουσιάσει catch up growth και πέτυχαν φυσιολογικό ύψος και βάρος. Το ποσοστό της άλιπης μάζας ήταν μικρότερο σε ενήλικες SGA σε σχέση με τους AGA, εξαιτίας της αναπληρωματικής αύξησης ή θεραπείας με αυξητική ορμόνη (169).

3.3. Large for gestational age (LGA)

3.3.1. Ορισμός LGA

Κάποιοι ορισμοί που χρησιμοποιήθηκαν για τα LGA (large for gestational age) νεογνά αφορούσαν βάρος γέννησης μεγαλύτερο των 4000g ή των 4500g, ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης. Σύμφωνα με έναν άλλον ορισμό, ο όρος LGA περιλαμβάνει τα νεογνά με βάρος γέννησης δύο σταθερές αποκλίσεις πάνω από το μέσο βάρος για την ηλικία κύησης ή βάσει άλλου ορισμού, νεογνά με βάρος γέννησης πάνω από την 90^η εκατοστιαία θέση για το φύλο και την ηλικία κύησης του νεογνού (122, 170).

3.3.2. Αίτια γέννησης LGA

Τα LGA αποτελούν το 10% των γεννήσεων εντός μίας κοόρτης. Παράγοντες κινδύνου για τη γέννηση LGA νεογνών αποτελούν η μητρική παχυσαρκία προ της κύησης, η υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη, ο σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας και ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης. LGA νεογνά έχουμε σε διάφορα σύνδρομα (π.χ. Beckwith-Wiedemann syndrome), εμβρυϊκό ύδρωπα, συγγενείς καρδιοπάθειες (ιδίως μετάθεση μεγάλων αγγείων). Εδώ κατατάσσονται και τα ιδιοσυστασιακά μεγαλόσωμα νεογνά, μεγαλόσωμων γονέων, ενώ προδιαθεσικοί παράγοντες για τη γέννηση LGA νεογνού είναι τα νεογνά με ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 42 εβδομάδων, το άρρεν φύλο και συγκεκριμένες εθνικότητες. Τα LGA νεογνά συχνά στη βιβλιογραφία αναφέρονται ως νεογνά με «μακροσωμία».

Η συχνότητα γέννησής τους έχει αυξηθεί κατά 15-20% κατά τις τελευταίες δεκαετίες, σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες (166).

3.3.3. Προβλήματα των LGA νεογνών

Η αύξηση των τοκετών LGA νεογνών τις τελευταίες δεκαετίες οφείλεται αφ' ενός σε γενετική προδιάθεση, αλλά και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως προαναφέρθηκε. Η ανάπτυξη του εμβρύου υπόκεινται σε μία σειρά πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γονιδίων του εμβρύου και του περιβάλλοντος της μήτρας, με τη γλυκόζη της μητέρας να αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει το βάρος γέννησης και πιθανή μετέπειτα υπέρβαρο κατάσταση ή παχυσαρκία (171). Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία Σουηδών επιδημιολόγων, το 2014, το 3,7% των ζώντων γεννήσεων ήταν LGA (166), ενώ σύμφωνα με τους Derraik et al, το ποσοστό αυτό για τις αναπτυσσόμενες χώρες κυμαίνεται από 1% έως 14,9% (172).

Η γέννηση LGA νεογνών σύμφωνα με πολλές μελέτες συνοδεύεται από κάποιες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου, βραχυπρόθεσμες όπως η υψηλότερη θνησιμότητα κατά το πρώτο έτος ζωής, αλλά και μεταβολικές επιπτώσεις, κατά την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή, όπως παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και υπέρταση (173). Επιπλέον μητέρες που γεννήθηκαν LGA, έχουν αυξημένο κίνδυνο να γεννήσουν LGA νεογνά (171).

Το μεγάλο μέγεθος των LGA νεογνών μπορεί να έχει ως επακόλουθο περατεινόμενο τοκετό, κεφαλοπυελική δυσαναλογία, δυστοκία ώμων, κατάγματα κλείδας και βραχιονίου, κακώσεις του ΚΝΣ, παράλυση φρενικού νεύρου και αυξημένη συχνότητα καισαρικών τομών (174). LGA νεογνά έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν περιγεννητική ασφυξία και μεταβολικές διαταραχές μετά τον τοκετό. Η υπογλυκαιμία των LGA, εμφανίζεται τα πρώτα 30 λεπτά έως και δύο ώρες μετά τον τοκετό, μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εμφανίζεται με δυσκολία στη σίτιση, τρόμο, σπασμούς, άπνοια και υποθερμία. Άλλες μεταβολικές διαταραχές που μπορεί να εμφανίσουν είναι η υπασβεστιαμία και η υπομαγνησιαμία.

Όσον αφορά τα LGA νεογνά διαβητικών μητέρων, (το 24-39% των μητέρων με σακχαρώδη διαβήτη κύησης αποκτά νεογνό LGA), μπορούν να εμφανίσουν αρκετές διαταραχές και από τα υπόλοιπα συστήματα (175). Τα νεογνά αυτά παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης παροδικής ταχύπνοιας και συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ). Από το καρδιαγγειακό σύστημα είναι πιθανό να παρουσιάσουν υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σε ποσοστό περίπου 30%, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές σε ποσοστό 40% και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό 5-10%. Από το αιμοποιητικό σύστημα μπορούν να εμφανιστούν πολυερυθραιμία, θρομβοπενία, υπερχολερυθριναιμία και αγγειακές θρομβώσεις. Τα LGA νεογνά διαβητικών μητέρων είναι δυνατόν να εμφανίζουν συγγενείς ανωμαλίες, λόγω αυξημένων επιπέδων γλυκόζης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, κατά το οποίο συμβαίνει η οργανογέννεση.

Στους μακροπρόθεσμους κινδύνους των LGA νεογνών διαβητικών μητέρων εντάσσονται πιθανές νευρολογικές διαταραχές, ψυχοκινητική καθυστέρηση, παιδική παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 κατά την ενήλικη ζωή. Παιδιά που γεννήθηκαν LGA έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν αντίσταση στην ινσουλίνη στη μετέπειτα ζωή τους (146).

3.3.4. LGA και παχυσαρκία

Από τις μακροπρόθεσμους κινδύνους που διατρέχουν τα LGA νεογνά, η παχυσαρκία και οι επακόλουθες συνέπειες της είναι μείζονος σημασίας. Είναι πολλές οι μελέτες που συνδέουν τα LGA με υπέρβαρο κατάσταση ή παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία (176). Οι Taal et al, στη μελέτη τους έδειξαν ότι άτομα που γεννήθηκαν LGA, παρουσιάζουν αυξημένο BMI, κατά την πρώιμη παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή. Όμως μεταξύ των LGA, αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία παρουσίαζαν όσα εξ αυτών δε σημείωσαν επιβράδυνση της ανάπτυξης κατά τους πρώτους μήνες της ζωής (catch down growth) (177).

3.3.5. Σύσταση σώματος των LGA

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάλυση της σύστασης του σώματος των LGA νεογνών κατά τη γέννηση και μεταγενέστερα. Οι Hammami et al στη μελέτη τους κατέληξαν ότι τα LGA ως νεογνά έχουν μεγαλύτερο ποσοστό λίπους σώματος και λιγότερη άλιπη μάζα σε σχέση με τα AGA νεογνά (178), ενώ οι Biosca et al κατέληξαν ότι κατά την παιδική ηλικία τα LGA είναι μεγαλόσωμα σε σχέση με τα AGA ίδιας ηλικίας και φύλου, αλλά με φυσιολογική σύσταση σώματος και κατανομή σωματικού λίπους (179).

ΣΥΝΟΨΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συνοψίζοντας λοιπόν όσα προαναφέρθηκαν σχετικά με τα νεογνά με αποκλίνον βάρος γέννησης, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η γέννηση SGA και LGA νεογνών σχετίζεται αφενός με αποκλίσεις στην ανάπτυξη τους και αφετέρου με πιθανές μελλοντικές επιπλοκές στην υγεία των ατόμων αυτών, τόσο στην παιδική ηλικία, όσο και στην ενήλικη ζωή.

Τα SGA νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν δυσκολίες στην ανάπτυξη και συχνά εμφανίζουν κοντό ανάστημα στην παιδική ηλικία και ως ενήλικες (137). Επίσης τα νεογνά αυτά ενδέχεται να παρουσιάσουν επιπλοκές όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, καρδιαγγειακά νοσήματα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η σύνδεση των SGA με μετέπειτα παχυσαρκία τυγχάνει προσοχής και μελέτης σε παγκόσμιο επίπεδο τα τελευταία χρόνια. Αυτό που δεν είναι ξεκαθαρισμένο στη βιβλιογραφία είναι 1. Ποια πορεία ανάπτυξης ακολουθούν τελικά τα SGA και αν καταλήγουν υπέρβαρα ή/και παχύσαρκα. 2. Αν η αναπληρωματική ανάπτυξη (catch up growth) και ο ρυθμός με τον οποίο επιτυγχάνεται, συνδέονται ή όχι με υπέρβαρο κατάσταση ή/και παχυσαρκία, 3. Ποια είναι η σύσταση του σώματος και η κατανομή του λίπους των νεογνών αυτών στην παιδική ηλικία σε σχέση με τα παιδιά που γεννήθηκαν AGA. Η ανάλυση της σύστασης του σώματος είναι σημαντική καθώς είναι πιθανό το ποσοστό λίπους σώματος αυτής της υποομάδας και κυρίως η κεντρική κατανομή του λίπους να αποτελεί δείκτη πρόβλεψης της αντίστασης στην ινσουλίνη με τα δυσμενή μεταβολικά αποτελέσματα που προαναφέρθηκαν και επίσης η φυσιολογική ανάπτυξη και νευροανάπτυξη των παιδιών αυτών να εξαρτάται από το ποσοστό αύξησης της άλιπης μάζας 4. Αν το catch up growth επηρεάζει τη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία μεταξύ των SGA που παρουσίασαν αναπληρωματική αύξηση και όσων δεν παρουσίασαν.

Αντίστοιχα στα LGA νεογνά, το μεγάλο βάρος γέννησης έχει συνδυαστεί με μεταβολικό κίνδυνο στην παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή, με τα ποσοστά των LGA γεννήσεων να αυξάνονται τα τελευταία χρόνια. Αυτή η αύξηση είναι παράλληλη με την αύξηση που παρουσιάζεται στο βάρος της μητέρας, καθώς υπέρβαρες και παχύσαρκές μητέρες γεννούν νεογνά μεγαλύτερου βάρους και υπάρχει συσχετισμός μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη της μητέρας και LGA νεογνών (χωρίς να επρόκειτο για νεογνά διαβητικών μητέρων) (180). Το βάρος γέννησης εξαρτάται από την αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζει η μητέρα, φαινόμενο το οποίο εξαρτάται από το ποσοστό λίπους της μητέρας. Επιπρόσθετα, μητέρες που οι ίδιες γεννήθηκαν LGA γεννούν LGA νεογνά. Σε διεθνές επίπεδο η έρευνα σ' αυτή την υποομάδα νεογνών δεν είναι επαρκής.

Αυτό που δεν είναι αποσαφηνισμένο στη βιβλιογραφία όσον αφορά τα LGA νεογνά είναι 1. Αν τα νεογνά αυτά στην παιδική ηλικία είναι υπέρβαρα ή/και παχύσαρκα, 2. Η σύσταση του σώματος και η κατανομή του λίπους στην παιδική ηλικία σε σχέση με τα αντίστοιχα AGA παιδιά ίδιας ηλικίας και φύλου, 3. Αν η αύξηση βάρους της μητέρας κατά την κύηση επηρεάζει τη σύσταση του σώματος στα νεογνά αυτά κατά την παιδική ηλικία.

Δεν υπάρχουν μεγάλες κλινικές μελέτες που να έχουν λάβει υπόψη καταγεγραμμένες περιγεννητικές, αλλά και μεταγεννητικές παραμέτρους, εξετάζοντας ταυτόχρονα τις δύο υποομάδες των SGA και LGA. Επιπλέον δεν υπάρχουν καθόλου τέτοιες Ελληνικές μελέτες και ειδικά στον πληθυσμό της ΒΔ Ελλάδος.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνήσει τα σωματομετρικά στοιχεία, την αναλογία λιπώδους ιστού και γενικότερα τη σύσταση του σώματος στην προεφηβική ηλικία σε συσχέτιση με το βάρος γέννησης (SGA, LGA, AGA) συμπεριλαμβάνοντας περιγεννητικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες και να δώσει απάντηση στα πιο πάνω ερωτήματα όπως αυτά έχουν τεθεί.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη αυτή περιελήφθησαν 710 παιδιά από την αστική περιοχή των Ιωαννίνων από τα οποία στην τελική ανάλυση περιελήφθησαν συνολικά 686 παιδιά 7-10 ετών. Αποκλείστηκαν από την ανάλυση 24 παιδιά διότι, είτε τα στοιχεία τους κρίθηκαν ελλιπή ή υπήρξαν αμφιβολίες για την ακεραιότητα των μετρήσεων. Τα 686 παιδιά ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το βάρος κατά τη γέννηση: είτε μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (SGA), είτε μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά (LGA) και συγκρίθηκαν με κανονικού βάρους γέννησης παιδιά, (AGA) ίδιας ηλικίας. Τα παιδιά αυτά μελετήθηκαν είτε στα σχολεία όπου φοιτούσαν μετά από σχετική έγκριση από την επιτροπή της Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης είτε στα εξωτερικά ιατρεία της Νεογνολογικής Κλινικής, μετά από προγραμματισμένο ραντεβού που τους δίνονταν. Σε ό,τι αφορά την εκτίμηση στα σχολεία δόθηκε έμφαση ώστε να αντιπροσωπεύονται όλες οι περιοχές κέντρου και προαστίων κατά τις γενόμενες μετρήσεις. Ο αριθμός των παιδιών που τελικά εξετάστηκαν (686) και λαμβανομένου υπόψη του αριθμού των γεννήσεων ανά έτος στην αστική περιοχή των Ιωαννίνων (περίπου 700-800 γεννήσεις ανά έτος) εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 22-24% των παιδιών ηλικίας 7-10 ετών της προαναφερθείσας περιοχής.

Ως SGA ορίστηκαν τα παιδιά εκείνα που γεννήθηκαν κατά μεν την τελειόμηνο ηλικία (37-41 εβδομάδες) με $BΓ < 2500$ γραμμάρια ενώ για εκείνα που γεννήθηκαν με ηλικία < 37 εβδομάδες (και μέχρι 32 εβδομάδες που απετέλεσε και το κατώτερο ηλικιακό όριο περίληψης στην μελέτη) επιλέγησαν όσα έχουν $BΣ < 10$ εκατοστιαία θέση στις νέες καμπύλες που έχουν προκύψει από την INTERGROWTH STUDY (181). Για πιο ακριβή ταξινόμηση και επειδή είναι γνωστό ότι μερικά λιποβαρή νεογνά είναι από ιδιοσυστασιακούς παράγοντες λιποβαρή και δεν έχουν υποστεί ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης ελήφθησαν υπόψη στην ταξινόμηση και ορισμένοι άλλοι παράγοντες πλην του σωματικού βάρους κατά τη γέννηση. Συγκεκριμένα, επειδή είναι γνωστό ότι οι μικρόσωμες μητέρες γεννούν και μικρόσωμα νεογνά από ιδιοσυστασία, δεν περιελήφθησαν στην κατηγορία των SGA παιδιά που είχαν γεννηθεί από μητέρες με ύψος μικρότερο από 2 σταθερές αποκλίσεις (2 SDs) από τον μέσο όρο είτε μεταξύ μίας και δύο σταθερών αποκλίσεων από το μέσο όρο όταν από το ιστορικό υπήρχε προηγηθείσα γέννηση SGA νεογνού. Αντίθετα περιελήφθησαν τα παιδιά εκείνα που στο ιστορικό υπήρχε προηγούμενο

λιποβαρές νεογνό, αλλά η μητέρα διέθετε ύψος τουλάχιστον επί του μέσου όρου ή περισσότερο διότι στις περιπτώσεις αυτές πιθανότερο αίτιο για γέννηση SGA νεογνού είναι πλακουντιακά αίτια και όχι η ιδιοσυστασία. Αντίστοιχα ως LGA επιλέγησαν τα παιδιά εκείνα που γεννήθηκαν με ΒΣ> 4000 γραμμάρια κατά την τελειόμηνο ηλικία (37-41 εβδομάδες), ενώ για όσα γεννήθηκαν με μικρότερη ηλικία (<37 εβδομάδες) εφαρμόστηκαν οι καμπύλες από την προαναφερόμενη σύγχρονη μελέτη. Ως κανονικού βάρους (AGA) επιλέγησαν παιδιά παρόμοιας ηλικίας που το ΒΓ κυμαινόταν μεταξύ 10^{ης} και 90^{ης} εκατοστιαίας θέσεως.

Από το περιγεννητικό ιστορικό καταγράφηκαν και αξιοποιήθηκαν τα παρακάτω στοιχεία: φύλο, βάρος γέννησης, μήκος σώματος, περίμετρος κεφαλής, ηλικία κύησης, είδος και σειρά τοκετού, τρόπος τοκετού, επάγγελμα γονέων, διεύθυνση, τηλέφωνα, αιτία λιποβαρούς αν περιγράφεται, γέννηση προηγούμενου SGA νεογνού, υπερτασική νόσος κύησης, παθολογία πλακούντα, ηλικία μητέρας, παθολογία κύησης ή άλλο νόσημα μητέρας με έμφαση στο σακχαρώδη διαβήτη της κύησης, βάρος νεογνού κατά την έξοδο, είδος διατροφής (μητρικός θηλασμός, γάλα φόρμουλας ή μικτή διατροφή).

Τα παιδιά αυτά ύστερα από τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς προσήλθαν με τους γονείς τους στα Εξωτερικά Ιατρεία της ΜΕΝΝ ή εξετάστηκαν στα σχολεία τους όπου έγινε ζύγιση, μέτρηση ύψους και μέτρηση 6 δερματικών πτυχών και περιμέτρου μέσης καθώς και εις διπλούν λήψη της αρτηριακής πίεσης. Το σωματικό βάρος χωρίς υποδήματα και με ελαφρύ ρουχισμό μετρήθηκε στο πλησιέστερο 0.05 kg χρησιμοποιώντας την συσκευή ακριβείας Tanita DC 430-U. Το ύψος (cm) μετρήθηκε στο πλησιέστερο 0,1 εκατοστό με την σταδιόμετρο (SECA, Vogel & Halke GmbH & CO. KG, Αμβούργο, Γερμανία or Harpenden stadiometer). Τα πάχη των δερματικών πτυχών μετρήθηκαν στην αριστερή πλευρά του σώματος στο πλησιέστερο 0,1 χιλιοστό με ειδικό μετρητή δερματοπτυχών (Calipers UK) στις ακόλουθες περιοχές εις τριπλούν: τρικέφαλους, στο μέσον της διαδρομής μεταξύ του ακρωμίου και του ωλεκράνου, τους δικέφαλους, στο ίδιο επίπεδο ως τρικέφαλους δερματοπτυχών και ακριβώς πάνω από το κέντρο του κυβοειδούς βόθρου, ωμοπλάτης, περίπου 20 χιλιοστά κάτω από την άκρη της ωμοπλάτης και 45^ο από την πλάγια πλευρά του σώματος. Υπερλαγόνιες, περίπου 20 mm πάνω από τη λαγόνιο ακρολοφία και 20 mm από τη μέση γραμμή. Μηρού, στη μέση γραμμή της μπροστινής πλευράς του μηρού, στο μέσο μεταξύ της βουβωνικής πτυχής και του εγγύς ορίου της επιγονατίδας και του γαστροκνημίου, στο επίπεδο της μέγιστης περιμέτρου του

γαστροκνημίου, στην έσω πτυχή του γαστροκνημίου. Ο ίδιος ο υποψήφιος μετά από εκπαίδευση πραγματοποίησε τις μετρήσεις όλων των δερματικών πτυχών. Προηγήθηκε ανάλυση του σφάλματος 2 διαδοχικών μετρήσεων από το ίδιο άτομο (τον υποψήφιο) (intraobserver variability) ούτως ώστε τελικά και πριν την εφαρμογή της μεθόδου τα τεχνικά σφάλματα μέτρησης ήταν μικρότερα από 1 mm και η αξιοπιστία μεγαλύτερη από 95% (182).

Επιπλέον μετά από δεκάλεπτη ανάπαυση μετρήθηκε στην καθιστή θέση η αρτηριακή πίεση δύο φορές σε κάθε παιδί με μεσολάβηση διαστήματος 10 λεπτών και ελήφθη ο μέσος όρος. Εν συνεχεία ακολούθησε ο προσδιορισμός της σύστασης του σώματος ως περιγράφεται κατωτέρω. Όλοι οι γονείς υπέγραψαν έγγραφη συναίνεση και η μελέτη έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου (ΑΡΙΘ. ΠΡΩΤΟΚΟΛΟΥ: 934/10-7-2018)

Επιπλέον κατά την ημέρα της εξέτασης ελήφθησαν στοιχεία αύξησης σε βάρος και ύψος από τα βιβλιάρια υγείας των παιδιών από τη γέννηση και καθ' όλο το πρώτο έτος ζωής στην πλειοψηφία των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη. Σε έναν όμως αριθμό παιδιών αυτό δεν κατέστη δυνατόν είτε διότι οι γονείς δεν προσκόμισαν το βιβλιάριο κατά την ημέρα της εξέτασης ή δε διέθεσαν τα στοιχεία του (φωτοτυπία/ ψηφιακή φωτογραφία) όταν ακολούθησε και τηλεφωνική υπενθύμιση μετά την εξέταση των παιδιών. Η μη καταγραφή της αύξησης τον πρώτο χρόνο ζωής δε θεωρήθηκε λόγος αποκλεισμού των παιδιών αυτών από τη μελέτη καθόσον μάλιστα κατά την γενομένη σχετική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά αυτά σαν ομάδα δε διέφεραν από τα υπόλοιπα που είχαν προσκομίσει τα βιβλιάρια υγείας σε κανέναν από τους περιγεννητικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες που αναλύθηκαν. Κατά την επίσκεψη στο ιατρείο ή μετά από τηλεφωνική επικοινωνία με τους γονείς των παιδιών που εξετάστηκαν στο σχολείο ελήφθησαν τα εξής στοιχεία από το οικογενειακό ιστορικό: βάρος και ύψος των δύο γονέων, βάρος μητέρας πριν την κύηση, βάρος που κέρδισε στην εγκυμοσύνη, παθολογία της κύησης που δεν περιγράφηκε πιθανά στο ιστορικό και προβλήματα Μεταβολικού Συνδρόμου και στους δύο γονείς, επάγγελμα γονέων, βάρος και ύψος και των δύο γονέων. Επιπλέον ελήφθησαν πληροφορίες για τη διατροφή των παιδιών με ιστορικό συχνότητας τροφίμων (συμπληρώνοντας ένα ερωτηματολόγιο τριών ημερών) τυχόν ασθένειες, καθώς και η αναφερόμενη αθλητική ή ισοδύναμη δραστηριότητα των παιδιών.

Από το ατομικό αναμνηστικό των παιδιών φωτοτυπήθηκε το διάγραμμα αύξησης από τη γέννηση μέχρι την παρούσα φάση από το βιβλιάριο υγείας, καταγράφηκε με λεπτομέρεια η διάρκεια του μητρικού θηλασμού, η έναρξη τεχνητής διατροφής, η διάρκεια μικτής διατροφής, καθώς και ο χρόνος έναρξης στερεών τροφών.

Για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) χρησιμοποιώντας την συσκευή TANITA DC 430-U. Η τεχνική αυτή υπολογίζει τη σύσταση του σώματος, εκμεταλλευόμενη την ηλεκτρική αγωγιμότητα του ανθρώπινου σώματος (85). Λειτουργεί μετρώντας την αντίσταση των ιστών του σώματος μέσω χαμηλής ροής ηλεκτρικού ρεύματος σε μια σταθερή συχνότητα. Τα τελευταίας τεχνολογίας BIA όπως η παρούσα (TANITA DC 430-U) διαθέτουν σύστημα πολλαπλών συχνοτήτων. Η μέτρηση βασίζεται στο ότι η άλιπη μάζα του οργανισμού, που αποτελείται από ύδωρ και ηλεκτρολύτες, είναι καλός αγωγός του ηλεκτρικού ρεύματος, ενώ το λίπος αποτελεί κακό αγωγό του ηλεκτρικού ρεύματος (102). Η μέθοδος BIA αποτελεί ασφαλή, γρήγορη, οικονομική, φορητή και εύκολη μέθοδο εκτίμησης της σύστασης του σώματος, κατάλληλη για εκτεταμένες επιστημονικές μελέτες (80, 103, 104, 183). Το μοντέλο του αναλυτή της σύστασης του σώματος που χρησιμοποιήθηκε είναι κατάλληλο για μετρήσεις παιδιών ηλικίας 5 ετών και άνω. Ο αναλυτής εκτιμά το σωματικό βάρος, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), το σωματικό λίπος σε ποσοστό και σε απόλυτο αριθμό, τη ελευθέρα λίπους μάζα και την άλιπη μάζα σε απόλυτο αριθμό, το ύδωρ του σώματος σε απόλυτο αριθμό και σε ποσοστό. Οι πληροφορίες που εισάγονται από τον χειριστή είναι το φύλο, η ηλικία και το ύψος του παιδιού. Η χρονική διάρκεια κάθε μέτρησης δεν ξεπερνά τα 30 sec.

Για μεγαλύτερη ακρίβεια, οι μετρήσεις έγιναν τουλάχιστον τρεις ώρες μετά το πρωινό ξύπνημα των παιδιών και τουλάχιστον τρεις ώρες από το τελευταίο τους γεύμα, ενώ συστήθηκε στους γονείς να φροντίσουν ώστε για τουλάχιστον δώδεκα ώρες πριν να μην έχει προηγηθεί έντονη άσκηση ώστε να μην αφυδατωθούν, ούτε βαρύ γεύμα. Επίσης συστήθηκε στα παιδιά να προσέλθουν για μέτρηση αφού ουρήσουν. Τα παιδιά τοποθέτησαν γυμνά τα κάτω άκρα και παράλληλα πάνω στα 4 ηλεκτρόδια της συσκευής, με τα γόνατα ευθεία. Το βάρος των ρούχων αφαιρέθηκε αυτόματα από τον αναλυτή.

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε από τον τύπο βάρος σώματος σε χιλιόγραμμα προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα. Ο PONDERAL INDEX υπολογίστηκε από τον τύπο του βάρους σώματος του νεογνού σε γραμμάρια x 100 /μήκος

(εκατοστά) εις τον κύβο $[BΣ(γρ) \times 100 / \text{μήκος}^3 (\text{εκατοστά})]$. Σε ό,τι αφορά τις δερματικές πτυχές εκτός από τον προσδιορισμό τους που περιγράφηκε πιο πάνω έγιναν επιπλέον οι υπολογισμοί της **προβλεπόμενης σωματικής πυκνότητας** βασισμένοι στους παρακάτω τύπους. Για τα άρρενα από την εξίσωση $D=1.1533-(0.0598 \times L)$ και για τα θήλεα $D=1.1369-(0.0643 \times L)$ όπου D η προβλεπόμενη σωματική πυκνότητα (g/ml) και L ο δεκαδικός λογάριθμος του αθροίσματος σε χιλιοστά τεσσάρων δερματικών πτυχών (δικεφάλου, τρικεφάλου, υποπλάτιου, υπερλαγόνιου). Επίσης υπολογίστηκε το **ποσοστιαίο (%) λίπος** βασιζόμενοι στην προβλεπόμενη σωματική πυκνότητα χρησιμοποιώντας της εξίσωση του **Siri** ($\% \text{ Body Fat} = (495 / \text{Body Density}) - 450$). Η εξίσωση αυτή βασίζεται στο μοντέλο των δύο διαμερισμάτων ότι δηλαδή το σώμα ουσιαστικά συνίσταται από δύο διαμερίσματα: τη λιπώδη μάζα (το συνολικό λίπος ενός ατόμου) και την ελευθέρα λίπους μάζα (οτιδήποτε άλλο, οστά νερό, μυϊκός ιστός κλπ). Οι μελέτες έχουν καθορίσει ότι η πυκνότητα από τις δύο αυτές συνιστώσες είναι: λιπώδης μάζα = 0.9 γρ / κ.εκατ και ελευθέρα λίπους μάζα 1.10 γρ/κ.εκατ. Καθώς η πυκνότητα είναι μάζα/όγκος και η μάζα στον άνθρωπο συνίσταται από το σύνολο της λιπώδους και της ελευθέρως λίπους μάζας συνεπάγεται πυκνότητα=(λιπώδης μάζα + ελευθέρα λίπους μάζα)/ όγκος. Ακολουθώντας αυτό το λόγο και αντικαθιστώντας μάζα/πυκνότητα αντί για όγκο και χρησιμοποιώντας τις παραπάνω τιμές της πυκνότητας τελικά λαμβάνεται η εξίσωση του Siri όπως περιγράφηκε (184, 185).

Σε ό,τι αφορά την υποκατηγοριοποίηση των SGA κατά τη γέννηση, σε εκείνα τα οποία έκαναν ταχεία αναπληρωματική αύξηση μετά τη γέννηση και σε εκείνα που δεν έκαναν ταχεία μεταγεννητική αύξηση χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο των 0.67 σταθμισμένων σταθερών αποκλίσεων (z-scores) ως προς την κτήση του βάρους εντός της βρεφικής ηλικίας. Η τιμή 0.67 z score δεν είναι αυθαίρετη αλλά αντιστοιχεί στην απόσταση μεταξύ 2 μείζονων εκατοστιαίων θέσεων στις καμπύλες αύξησης π.χ. 10-25^η, 25-50^η κοκ και υποδηλώνει την ανοδική διάσπαση των καμπυλών αύξησης που επισυμβαίνει στα λιποβαρή νεογνά που πραγματοποιούν αναπληρωματική αύξηση. Αποτελεί δε μια ομοφωνία να χρησιμοποιείται στον ορισμό της επιταχυνόμενης αύξησης ώστε να μπορούν να είναι συγκρίσιμα τα αποτελέσματα από διαφορετικές μελέτες που ασχολούνται με αυτό το θέμα (186).

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Τα πρωτογενή αποτελέσματα που αναλύθηκαν είναι το ΒΣ, ύψος, ΔΜΣ, οι εξισώσεις των δερματικών πτυχών, περίμετρος μέσης, απόλυτες τιμές και ποσοστά λιπώδους και άλιπου ιστού, αρτηριακή πίεση συστολική και διαστολική στις 3 ομάδες των παιδιών σε σύγκριση τόσο με την ομάδα των μαρτύρων αλλά μεταξύ των 2 υπό μελέτη ομάδων (SGA vs LGA). Η ανάλυση έγινε με τις κατάλληλες στατιστικές μεθόδους (ANOVA, ANCOVA, paired t-tests, x-squared) χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο StatView (SAS, CA USA). Οι περιγεννητικοί και οι μεταγεννητικοί παράγοντες με ιδιαίτερη έμφαση στο ρυθμό της μεταγεννητικής αύξησης εισήλθαν στο στατιστικό μοντέλο σαν ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιώντας τις στατιστικές δοκιμασίες multiple regression analysis και logistic regression analysis.

Η ανάλυση χωρίστηκε σε δύο μείζονα τμήματα. Στο πρώτο τμήμα αναλύθηκαν και συγκρίθηκαν οι παράμετροι από τη σύσταση του σώματος όπως λιπώδης ιστός, άλιπος ιστός, περίμετρος κοιλίας καθώς και ο ΔΜΣ στις τρεις ομάδες παιδιών ανάλογα με το βάρος γέννησης, δηλαδή SGA, LGA, AGA. Συνεπώς κατά τη φάση αυτή η κατηγοριοποίηση του παιδιού στη γέννηση αποτέλεσε την εξαρτημένη μεταβλητή στην πολυπαραγοντική ανάλυση ενώ οι άλλοι αναφερόμενοι παράγοντες ήταν οι ανεξάρτητες μεταβλητές. Στο δεύτερο τμήμα η κατηγοριοποίηση των παιδιών έγινε με βάση τον ΔΜΣ στην ηλικία που εξετάστηκαν, δηλ. κανονικού βάρους, υπέρβαρα, παχύσαρκα και λιποβαρή και οι παράμετροι αυτοί αποτέλεσαν την εξαρτημένη μεταβλητή στο δεύτερο αυτό τμήμα της ανάλυσης ενώ οι υπόλοιπες παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

Οι παράμετροι που διερευνήθηκαν σαν ανεξάρτητες μεταβλητές στην ανάλυση ήταν οι παράγοντες εκείνοι που είτε έδειξαν σημαντικές διαφορές ή τάσεις να διαφέρουν μεταξύ των ομάδων μετά την ανάλυση κατά ANOVA πχ διάρκεια μητρικού θηλασμού, θηλασμός ή τεχνητή διατροφή, είδος τοκετού, η ύπαρξη προηγούμενου λιποβαρούς νεογνού, είτε εκείνοι που είναι γνωστό από άλλες μελέτες ή από τη φυσιολογία ότι μπορεί να επηρεάσουν τα σωματομετρικά και τη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία όπως είναι οι ακόλουθοι: η ηλικία των παιδιών, το φύλο τους, το βάρος της εγκύου, το κτηθέν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παθολογία της κύησης με ιδιαίτερη έμφαση στον σακχαρώδη διαβήτη της κύησης και στην υπερτασική νόσο της κύησης, η σειρά του τοκετού, το ιστορικό χορήγησης μητρικού θηλασμού ή γάλακτος φόρμουλας, καθώς και η διάρκεια του μητρικού θηλασμού, ο χρόνος εισαγωγής στερεών τροφών, η ύπαρξη και διάρκεια της σωματικής άσκησης, η κοινωνική τάξη, και τα σωματομετρικά στοιχεία των γονέων (ύψος,

βάρος και ΔΜΣ). Οι μεταβλητές εκείνες που είναι από τη φύση τους συνεχείς πχ διάρκεια θηλασμού, ΔΜΣ κλπ εισήλθαν σαν συνεχείς μεταβλητές στο στατιστικό μοντέλο ενώ όπου χρειάστηκε να γίνει κατηγοριοποίηση αυτό περιγράφεται ξεκάθαρα στο τμήμα των αποτελεσμάτων.

Ο ρυθμός αύξησης σε βάρος ή σε μήκος σώματος εξετάστηκε αναλύοντας χωριστά κάθε περίοδο δηλαδή τις περιόδους 0-2 μήνες, 0-4 μήνες, 0-6 μήνες, 0-12 μήνες, 2-12 μήνες και 6-12 μήνες. Σκοπός των αναλύσεων αυτών ανά περίοδο ήταν να διαπιστωθεί αν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη περίοδος που ο ρυθμός αύξησης είτε σε βάρος είτε σε μήκος συσχετίζεται ισχυρότερα με κάποια στοιχεία από τη σωματοδομή στην παιδική ηλικία.

Ο ρυθμός αύξησης σε βάρος υπολογίστηκε σε γραμμάρια ανά ημέρα διότι είναι ο πλέον απλός και κατανοητός τρόπος αντίληψης της εικόνας των αποτελεσμάτων. Για τον σκοπό αυτό το κάθε μεσοδιάστημα σε ημέρες ανάμεσα σε δύο υπό εξέταση περιόδους πχ μεταξύ 0 και 4 μηνών διαιρέθηκε με το σύνολο του βάρους σε γραμμάρια που κέρδισε το βρέφος στο ίδιο χρονικό διάστημα, όπως αυτά αποτυπώνονται στο βιβλιάριο υγείας του παιδιού. Ο ρυθμός αύξησης σε μήκος υπολογίστηκε εκτιμώντας το σύνολο του μήκους που κέρδισε το νεογνό μεταξύ των δύο οποιωνδήποτε υπό εξέταση περιόδων.

Ο ορισμός του κανονικού βάρους, υπέρβαρου ή παχύσαρκου παιδιού ορίστηκε με βάση τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και βασίστηκε στις καμπύλες του ΠΟΥ. Η καμπύλη του ΒΜΙ ανάλογα με την ηλικία είναι ο συνιστώμενος δείκτης για έλεγχο παιδιών ηλικίας δύο ετών και άνω για αναγνώριση των παιδιών που είναι λιποβαρή, υπέρβαρα ή παχύσαρκα (17).

Τα πολυεθνικά διαγράμματα ανάπτυξης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), που δημιουργήθηκαν το 2006 δημιουργήθηκαν από μετρήσεις παιδιών που ζουν σε έξι χώρες. Αλλά τα παιδιά δεν ήταν αντιπροσωπευτικά της χώρας διαμονής τους. Αντίθετα, επελέχθησαν βάσει κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών και άλλων κριτηρίων, συμπεριλαμβανομένης της συμμόρφωσης ή όχι της διατροφής του παιδιού με τις οδηγίες του ΠΟΥ. Αν και τα κριτήρια επιλογής ήταν τα ίδια και στις έξι χώρες, η εφαρμογή τους οδήγησε στον αποκλεισμό ενός ποσοστού παιδιών, έτσι ώστε σε ορισμένες χώρες η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών αποκλείστηκε, ενώ σε άλλες αποκλείστηκε μόνο ένα μικρό ποσοστό. Τα διαγράμματα ανάπτυξης που δημιουργήθηκαν αναφέρονται ως πρότυπα ανάπτυξης (29). Τα Πρότυπα για την Ανάπτυξη των παιδιών του ΠΟΥ προέρχονται από ένα διεθνές δείγμα υγιών βρεφών και μικρών παιδιών, που θήλασαν αποκλειστικά και συνέχισαν να θηλάζουν έως την ηλικία των 12 μηνών, σε περιβάλλον με προϋποθέσεις που δεν περιορίζουν την ανάπτυξη. Οι καμπύλες του ΠΟΥ περιλαμβάνουν εκατοστιαίες θέσεις και

z- scores (29, 30). Τα Πρότυπα Παιδικής Ανάπτυξης του ΠΟΥ απεικονίζουν τη φυσιολογική ανάπτυξη υπό βέλτιστες περιβαλλοντικές συνθήκες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των παιδιών οπουδήποτε, ανεξάρτητα από την εθνικότητα, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τον τύπο της διατροφής (29).

Η αρτηριακή πίεση των παιδιών μετρήθηκε με μηχανικό παιδιατρικό πιεσόμετρο HS 20S, στο δεξί χέρι, σε καθιστή θέση, με περιχειρίδα κατάλληλη για την ηλικία κάθε παιδιού. Οι τιμές αρτηριακής πίεσης για κάθε παιδί εκτιμήθηκαν με βάση τα κριτήρια του Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents (FR), του 2004 και των ανανεωμένων κριτηρίων του 2017 από την American Academy of Pediatrics (AAP), για τη διάγνωση της υπέρτασης στα παιδιά (187, 188).

Σε όλους τους μαθητές με $BP \geq 90$ κατά τη ημέρα εξέτασης δόθηκε η οδηγία να επαναληφθούν οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι ή από τον παιδίατρό τους, τουλάχιστον για δύο επιπλέον μετρήσεις ώστε να επιβεβαιωθεί η αρχική διάγνωση υπέρτασης.

Μέγεθος δείγματος και ανάλυση ισχύος

Δημιουργήθηκαν 3 κύριες ομάδες με 530, 106 και 50 παιδιά εκάστη. Ένα δείγμα 580-640 παιδιών περίπου ανά κατηγορία συγκρίσεων (άνισες ομάδες με πολυπληθέστερη την ομάδα των μαρτύρων) θα επιτρέψει να αναδείξει διαφορές μεταξύ των ομάδων νεογνών με αποκλίνουσα αύξηση (SGA, LGA) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων της τάξεως του 5-10% στις υπό εξέταση παραμέτρους στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας του 5% με ισχύ >80% (189).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΤΜΗΜΑ ΠΡΩΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ

1) ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

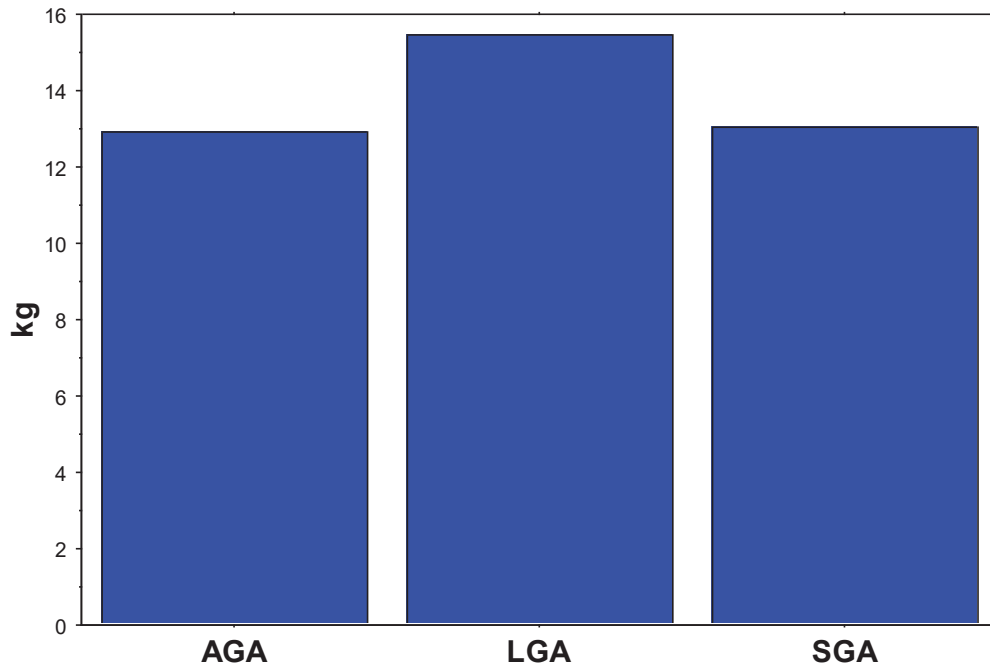
Μελετήθηκαν συνολικά **686** παιδιά ηλικίας 7-10 ετών εκ των οποίων 357 ήταν θήλεα και 329 ήταν άρρενα. Σε ό,τι αφορά το βάρος κατά τη γέννηση **106** ήταν μικρά για την ηλικία κύησης (SGA), **50** ήταν μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA) και τα υπόλοιπα 530 ήταν κατάλληλα για την ηλικία κύησης (AGA). Από τα 686 αυτά παιδιά καμπύλες αύξησης για τα πρώτα έτη ζωής ήταν διαθέσιμες στα 395 εξ αυτών και συγκεκριμένα σε 75 SGA, 30 LGA και σε 290 AGA.

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά των 3 ομάδων των παιδιών της μελέτης

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Περιγεννητικά χαρακτηριστικά των 3 ομάδων των παιδιών της μελέτης

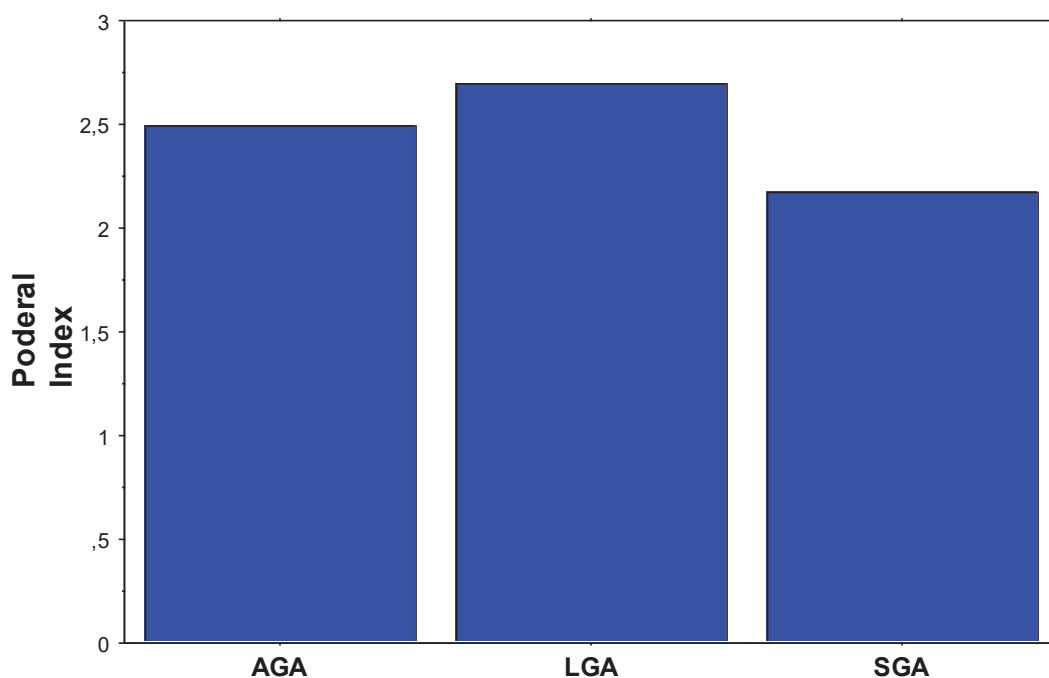
Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=686	530	106	50
Ηλικία κύησης	38.6±1.2	37 ±1.9***	39.5±0.9***
Φύλο άρρεν	251(47.3%)	49(46%)	29(58%)
Βάρος γέννησης	3200±282	2262±355***	4110±176***
Σειρά τοκετού (1,2, >2)	326/158/46	74/27/5	30/15/5
Είδος τοκετού (ΚΤ)	178(33.5%)	76(71.7%)*	17(34%)
Μήκος σώματος	50.5±1	47.1±2***	53.6±1.6***
Ponderal Index	2.49±0.2	2.17±0.2	2.72±0.2
Ηλικία μητέρας	31±4	31±4	32±4
Βάρος κατά την εγκυμοσύνη	12.9±6	13±6	15.5±6**
ΣΔ κήσεως	40(7.5%)	14(13.2%)	3(6%)
Υπερτασική νόσος	13(2.4%)	2(1%)	2(4%)
Υποθυρεοειδισμός	21(3.9%)	6(5.6%)	2(4%)
Προηγούμενο SGA	15	25***	1

*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$, $t=trend$ ($0.05<p<0.10$) μεταξύ κάθε μιας από τις ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA, LGA) και των μαρτύρων (AGA)



ΣΧΗΜΑ 1. Βάρος των μητέρων κατά την εγκυμοσύνη στις 3 ομάδες παιδιών (LGA vs AGA $p < 0.01$)

Από τον **Πίνακα 1** παρατηρούμε ότι η ηλικία κύησης είναι μικρότερη κατά 1 περίπου εβδομάδα στα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά ενώ αντίθετα είναι μεγαλύτερη κατά 1 περίπου εβδομάδα στα μεγάλα για την ηλικία κύησης ($p < 0.001$). Το βάρος γέννησης και το μήκος του σώματος όπως είναι αναμενόμενο διαφέρει λίαν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Το ίδιο διαφέρει και ο Ponderal index (Πίνακας 1 & Σχήμα 2) ο οποίος εκφράζει τον λόγο του βάρους προς την τρίτη δύναμη του μήκους $[(\text{Βάρος σώματος (γρ)} : \text{μήκος σώματος (εκατ)}^3) \times 100$ και υποδηλώνει την ύπαρξη συμμετρικού ή ασύμμετρου νεογνού και έχει ιδιαίτερη σημασία ειδικά για τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά στα οποία η συμμετρία ή μη συσχετίζεται με την χρονική στιγμή ενδομήτρια που επέρχεται η καθυστέρηση.



ΣΧΗΜΑ 2. Ο Ponderal Index στις 3 ομάδες των παιδιών της μελέτης ($p < 0.001$)

Από τα άλλα στοιχεία του **Πίνακα 1** παρατηρείται ότι οι μητέρες δε διέφεραν ως προς την ηλικία τους κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης όμως διέφεραν σημαντικά ως προς το βάρος που πήραν κατά την εγκυμοσύνη (Σχήμα 1). Συγκεκριμένα οι εγκύμονες υπέρβαρων νεογνών πήραν περισσότερο βάρος σε σύγκριση με τις άλλες 2 ομάδες που όμως δε διέφεραν μεταξύ τους. Από τους παράγοντες που εξετάστηκαν αναφορικά με την παθολογία της κύησης δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων. Εξάιρεση αποτέλεσε το γεγονός ότι οι εγκύμονες με μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό είχαν υπερδιπλάσια πιθανότητα να υποστούν καισαρική τομή ως τρόπο τοκετού συγκριτικά με εκείνες με νεογνό κανονικού βάρους. Ενδιαφέρον τέλος είναι το εύρημα ότι οι γυναίκες που γέννησαν μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό είχαν σε πολύ υψηλότερο και στατιστικά σημαντικό βαθμό ιστορικό προηγούμενου μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Χαρακτηριστικά διατροφής και άσκησης των 3 ομάδων παιδιών της μελέτης

Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=686	530	106	50
Μητρικός θηλασμός (ΜΘ)	263	32***	28
Τεχνητή διατροφή	154	48***	13
Μικτή διατροφή	113	26	9
Διάρκεια ΜΘ	7.6± 4.3	5.2 ± 4.5*	6.3± 3.5
ΜΘ στους 6 μήνες	178	20***	20
Ηλικία έναρξης στερεών	5.9 ± 0.6	6.1 ± 0.5	6.05 ± 0.5
Ώρες άσκησης/εβδομάδα	3.7 ± 2.4	3.6 ± 3.3	3.4 ± 2.5

*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$, $t = \text{trend}$ ($0.05 < p < 0.10$) μεταξύ κάθε μιας από τις ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA, LGA) και των μαρτύρων (AGA)

Σε ό,τι αφορά τα διατροφικά χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης, παρατηρήθηκε ότι τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά είχαν σε σημαντικό μικρότερο ποσοστό μητρικό θηλασμό αλλά επίσης και σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό διάρκεια μητρικού θηλασμού. Πιο συγκεκριμένα τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά είχαν μητρικό θηλασμό σε ποσοστό 30.1% έναντι 49.6% των παιδιών κανονικού βάρους γέννησης ενώ επιπλέον η διάρκεια θηλασμού στα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά περιορίστηκε στους 5.2 ± 4.5 μήνες έναντι 7.6 ± 4.3 στα κανονικού βάρους γέννησης καθώς και εκείνης των υπέρβαρων παιδιών που ήταν παρόμοια με εκείνη των παιδιών κανονικού βάρους γέννησης. Σαν συνέπεια τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό λήψη τεχνητής διατροφής με γάλα φόρμουλας, ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο ποσοστό των παιδιών που τους χορηγήθηκε μικτή διατροφή μεταξύ των 3 ομάδων.

Παρατηρείται επίσης στον ίδιο πίνακα ότι η ηλικία έναρξης στερεών τροφών δε διέφερε μεταξύ των τριών ομάδων και ήταν ο έκτος μήνας ζωής ενώ δε διέφεραν επίσης οι αναφερόμενες ώρες άσκησης σε εβδομαδιαία βάση που κυμαινόταν από 3.4-3.7 ώρες στις 3 ομάδες των υπό μελέτη παιδιών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σωματομετρικά στοιχεία και δημογραφικά χαρακτηριστικά των γονέων των παιδιών της μελέτης

Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=686	530	106	50
Ύψος μητέρας(cm)	165±±5	164±5**	167±5
Βάρος μητέρας(kg)	65±11	62±11*	70±12**
ΔΜΣ μητέρας	23.7±4	23.2±4	24.5±6
Ύψος πατέρα(cm)	179±6	179±6	181±7
Βάρος πατέρα (kg)	86±12	86±14	89±12
ΔΜΣ πατέρα	26.5±3	26.8±3	26.2±5
Κοινωνικο-οικονομική τάξη (ανώτερη/μεσαία/κατώτερη)	53/190/287	7/44/55	6/18/26

*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$, $t=trend$ ($0.05<p<0.10$) μεταξύ κάθε μιας από τις ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA, LGA) και των μαρτύρων (AGA)

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα σωματομετρικά στοιχεία των γονέων των παιδιών της μελέτης καθώς και η κοινωνικο-οικονομική τάξη ταξινομημένη σε 3 κατηγορίες ως ανώτερη, μέση και κατώτερη.

Είναι ενδιαφέρον ότι οι μητέρες των παιδιών που ήταν μικρά για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερο ύψος σε σχέση με τις μητέρες των παιδιών που είχαν κανονικό βάρος κατά τη γέννηση. Το ίδιο όμως ισχύει και για το βάρος τους που και αυτό ήταν σημαντικά χαμηλότερο. Αντίθετα ο δείκτης μάζας σώματος δε διέφερε μεταξύ των δύο αυτών ομάδων υποδηλώνοντας ότι οι μητέρες των παιδιών που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης ήταν γενικά πιο μικρόσωμες αλλά με συγκρίσιμο ΔΜΣ. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις ίδιες ομάδες ως προς τα σωματομετρικά στοιχεία του πατέρα που ήταν παρόμοια.

Σε ό,τι αφορά την ομάδα των παιδιών που ήταν μεγάλα για την ηλικία κύησης στη γέννηση οι μητέρες τους διαπιστώθηκε ότι είχαν σημαντικά μεγαλύτερο βάρος και επίσης έτειναν να έχουν και μεγαλύτερο ύψος σε σχέση με τις μητέρες της ομάδας των νεογνών κανονικού βάρους γέννησης ενώ ο ΔΜΣ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Δε διαπιστώθηκαν μεταξύ των ιδίων ομάδων διαφορές στα σωματομετρικά στοιχεία του πατέρα.

Σε ό,τι αφορά την κατανομή κατά κοινωνική τάξη, η κατανομή αυτή διαπιστώθηκε ότι ήταν παρόμοια και στις τρεις ομάδες.

II) ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ, ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ & ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

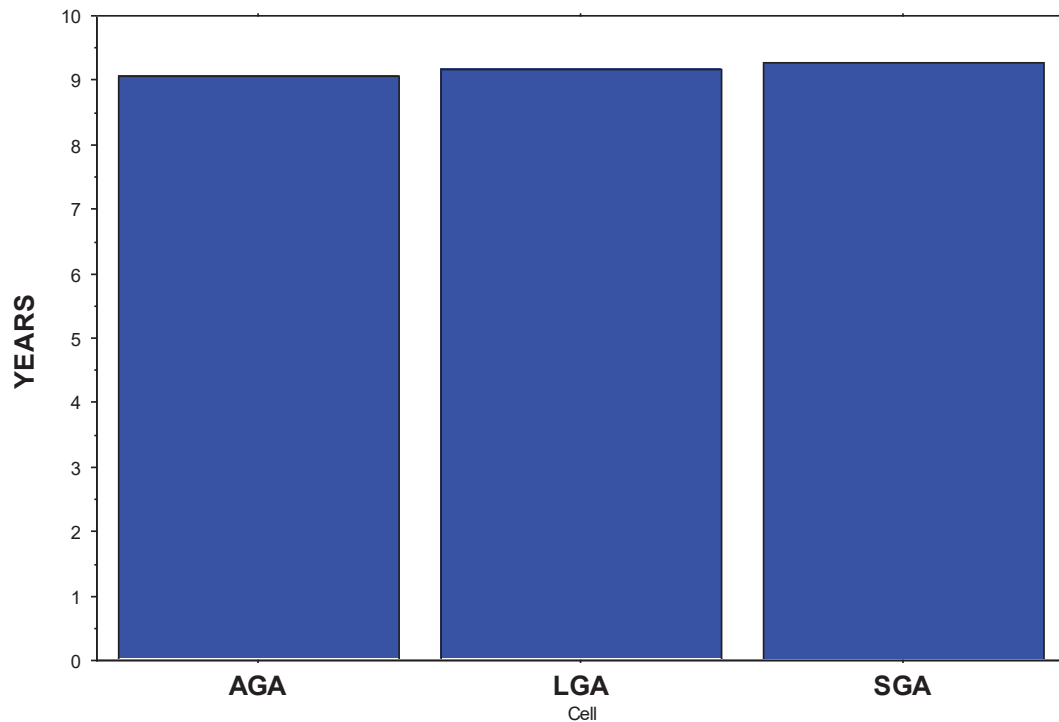
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σωματομετρικά στοιχεία, σύσταση σώματος και αρτηριακή πίεση (Α/Π) στο σύνολο των παιδιών της μελέτης στην μέση ηλικία των 9 ετών

Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=686	530	106	50
Ηλικία	9.1±1.6	9.2±1.6	9.2±1.8
Φύλο άρρεν (%)	251(47.3%)	49(46%)	29(58%)
Βάρος	34.2±10	32.6±11	34.9±9
Ύψος	136.8±12	135.5±12	138.8±11
ΔΜΣ z-score	0.46±0.84	0.26±0.89*	0.49±0.85
Περίμετρος κοιλίας z-score	0.00±0.58	-0.14±0.56	-0.06±0.42
6 δερματικές πτυχές (άθροισμα)	33.6±16	32.6±18	32.2±17
Λίπος (χλγ)	7.4±4.3	7.17±4.9	6.9±3.4
Λίπος (%)	20.4±6.7	20.1±7.9	19.0±6.1
Μάζα ελευθέρων λιπών (χλγ)	26.9±6.8	25.2±6.9 ^t	27.7±6.7
Άλιπη μάζα (χλγ)	25.6±6.4	24.0±6.6 ^t	26.5±6.2
Συστολική Α/Π (mm/Hg)	100.7±12	98±11*	100.7±12
Διαστολική Α/Π (mm/Hg)	66.4±8	64.7±8*	66.3±8

*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$, $t = \text{trend}$ ($0.05 < p < 0.10$) μεταξύ κάθε μιας από τις ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA, LGA) και των μαρτύρων (AGA)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Οι δερματικές πτυχές και οι παραγόμενες από αυτές εκτιμήσεις της σωματικής πυκνότητας και της (%) λιπώδους μάζας σώματος στο σύνολο των παιδιών της μελέτης στην μέση ηλικία των 9 ετών

Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=686	530	106	50
ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ			
Δικέφαλος	5.6±3	5.2±3.1	4.8±3
Τρικέφαλος	5.2±2.9	4.9±2.9	5.0±3.2
Υποπλάτιος	5.7±2.5	5.5±2.4	5.3±2.2
Υπερλαγόνιος	8.7±4.3	8.7±4.6	9.0±4.5
Μηρού	3.1±2.9	3.0±3.1	2.8±3.5
Γαστροκνήμιος	5.2±3	5.2±3.2	5.2±3.1
% λιπώδης ιστός (Siri equation)	18.6±6.6	18.7±6.9	16.8±7.3 ^t
Σωματική πυκνότητα (g/ml)	1.06±0.15	1.061±0.16	1.065±0.17



ΣΧΗΜΑ 3. Ηλικία κατά την εξέταση στις 3 ομάδες νεογνών της μελέτης (p=ns)

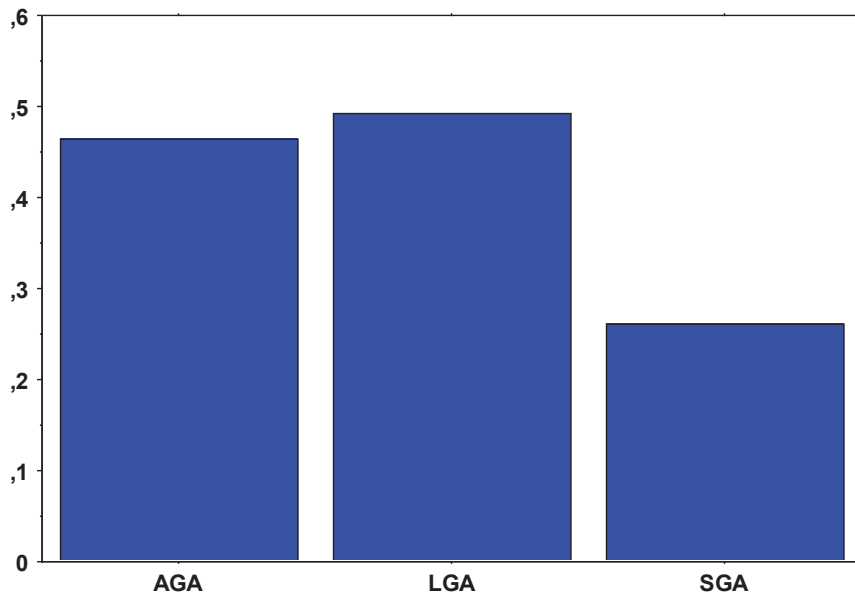
Από τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4** και στο **Σχήμα 3** διαπιστώνεται ότι κατά την περίοδο των μετρήσεων οι τρεις ομάδες παιδιών είχαν **επακριβώς την ίδια μέση ηλικία**. Σε ότι αφορά την κατανομή του φύλου παρατηρούμε ότι η ομάδα των παιδιών που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνη των μαρτύρων και μάλιστα εμφανίζει ποσοστό αρρένων/θηλέων σχεδόν ίσο με την ομάδα των μαρτύρων. Αντίθετα παρατηρείται ότι στην ομάδα των παιδιών που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης πλεονεκτεί ελαφρά το άρρεν φύλο.

Σε ό,τι αφορά τις μετρήσεις στην ομάδα των παιδιών που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης παρατηρείται ότι στην ηλικία των 9 ετών εμφανίζουν **σημαντικά μικρότερο ΔΜΣ** σε σχέση με τους μάρτυρες. Αυτό αποδίδεται περισσότερο στο συγκριτικά μικρότερο βάρος τους μολονότι η διαφορές βάρους δεν άγγιζαν την στατιστική σημαντικότητα σε σχέση με τους μάρτυρες. Είναι ενδιαφέρον ότι παρά τον μικρότερο ΔΜΣ τα παιδιά που γεννήθηκαν λιποβαρή εμφανίζουν **παρόμοια περίμετρο κοιλίας (ΠΚ)** σε σχέση με τους μάρτυρες υποδηλώνοντας πιθανά ένα διαφορετικό σωματότυπο με συγκριτικά αυξημένο το περικοιλιακό λίπος. Το άθροισμα των 6 δερματικών πτυχών που μετρήθηκαν (δικεφάλου, τρικεφάλου, υποπλατίου, υπερλαγόνιου, μηρού και γαστροκνημίου) **δε διέφερε** μεταξύ των παιδιών που γεννήθηκαν λιποβαρή και των μαρτύρων. Επίσης δεν διέφερε κάποια

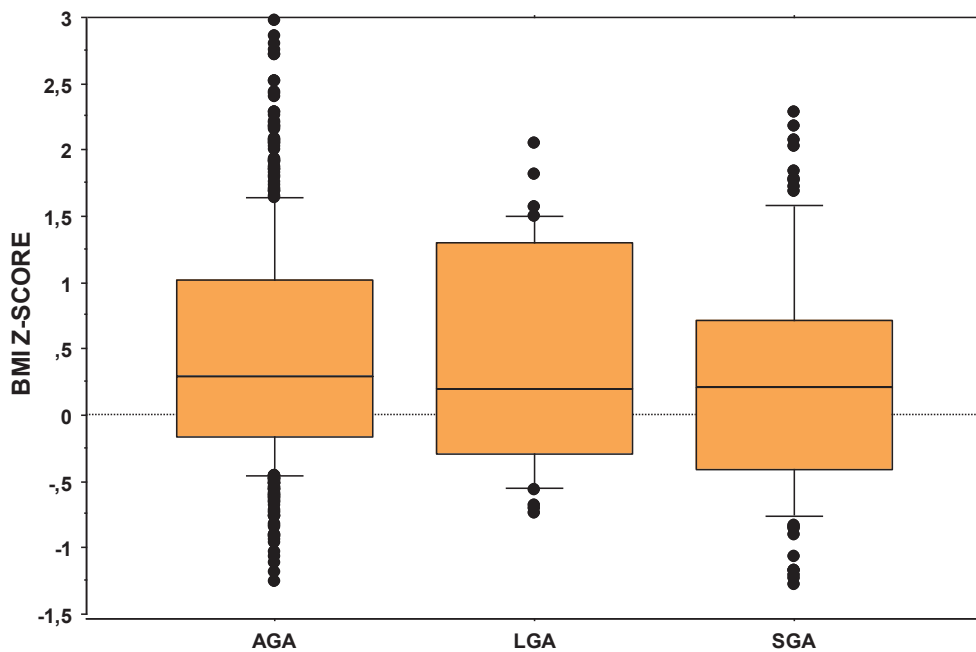
δερματική πτυχή εξεταζόμενη χωριστά μεταξύ των τριών ομάδων ούτε η πυκνότητα του σώματος και το επί % ποσοστό λίπους όπως εκτιμήθηκε από τις δερματικές πτυχές με την εξίσωση του Siri (**Πίνακας 5**). Η εκτίμηση του % λίπους με την μέθοδο του Siri εμφάνισε υψηλή συσχέτιση με την % μέτρηση του λίπους με την μέθοδο της βιοηλεκτρικής αντίστασης ($R=0.90$, $p<0.001$) με βάση την οποία επίσης δε διέφερε σε σημαντικό βαθμό μεταξύ των ιδίων ομάδων η μέτρηση του λιπώδους ιστού είτε σαν απόλυτος αριθμός είτε σαν ποσοστό επί της συνολικής μάζας του παιδιού. Εξετάζοντας συγκριτικά τους πίνακες 4 και 5, το ποσοστό λίπους με την μέθοδο του Siri και με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής αντίστασης πολύ λίγο φαίνεται να διαφέρουν (5% λιγότερο με βάση την εξίσωση Siri). Από τις υπόλοιπες μετρήσεις με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής αντίστασης διαπιστώθηκε μια **τάση** στα παιδιά που γεννήθηκαν λιποβαρή να εμφανίζουν **μικρότερη άλιπη μάζα** αλλά και **μικρότερη μάζα ελευθέρων λίπους**. Συμπερασματικά δηλαδή ενώ τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης έχουν **παρόμοιες τιμές συνολικού λιπώδους ιστού** είτε προσδιοριζόμενο με τις δερματικές πτυχές είτε με την βιοηλεκτρική αντίσταση και παρόμοιες τιμές περιμέτρου κοιλίας που αντιστοιχεί σε κεντρική εναπόθεση λίπους την ίδια στιγμή τείνουν να εμφανίζουν **μικρότερες τιμές άλιπης μάζας** (και κατά αναλογία **μυϊκής μάζας**) και **μικρότερο ΔΜΣ**.

Σε ό,τι αφορά τις μετρήσεις στην ομάδα των παιδιών που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης οι τιμές για όλες τις εξετασθείσες παραμέτρους δε διέφεραν από εκείνες των παιδιών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος γέννησης.

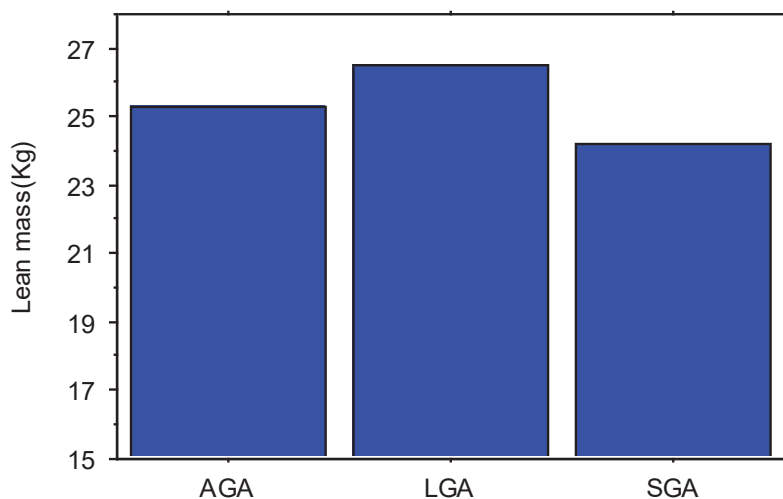
Τέλος η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) τόσο η συστολική όσο και η διαστολική βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες στα παιδιά που ήταν μικρά για την ηλικία κύησης (*πιθανά λόγω μικρότερου ΔΜΣ*). Μολονότι οι διαφορές ήταν μικρές (της τάξεως του 2%) κατέδειξαν στατιστική σημαντικότητα. Η σημαντικότητα αυτή έπαψε να υφίσταται όταν έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση που περιέλαβε και τον ΔΜΣ.



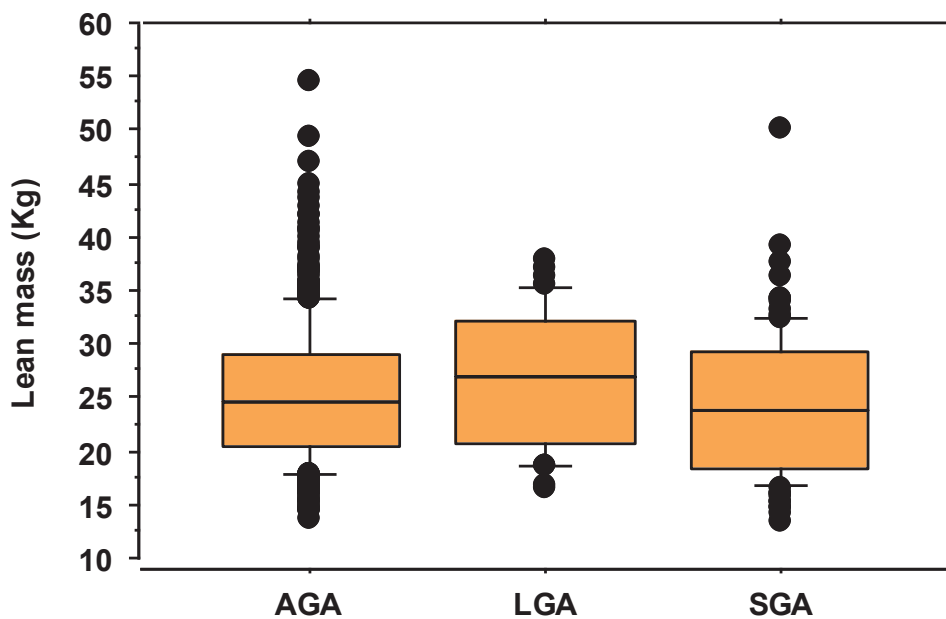
ΣΧΗΜΑ 4. Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ, z-scores) στις 3 ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την ηλικία των 9 ετών



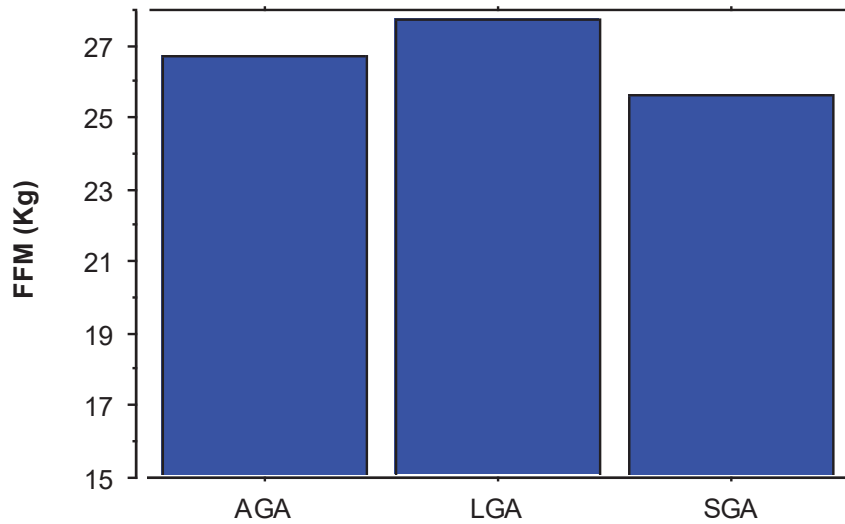
ΣΧΗΜΑ 5. Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) (Box and Plot απεικόνιση) στις 3 ομάδες παιδιών της μελέτης κατά τη μέση ηλικία των 9 ετών (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών, κάτω και άνω, στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκίδες απεικονίζονται οι αποκλίνουσες τιμές (outliers))



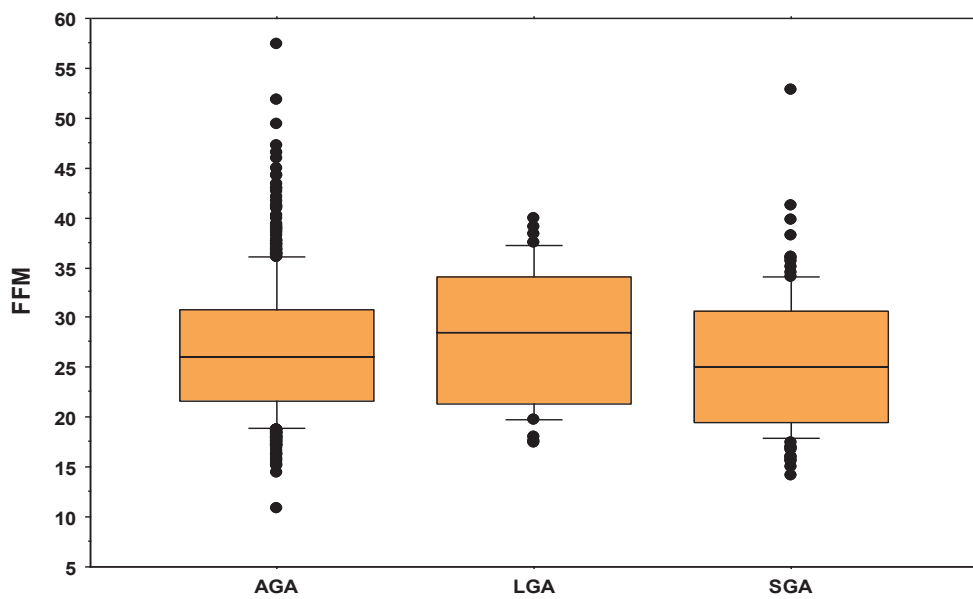
ΣΧΗΜΑ 6. Άλιπη μάζα στις 3 ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την ηλικία των 9 ετών (kg)



ΣΧΗΜΑ 7. Άλιπη μάζα (Box and Plot απεικόνιση) στις 3 ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την μέση ηλικία των 9 ετών (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στη διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών, κάτω και άνω, στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα), (interquartile range), με κουκίδες απεικονίζονται οι αποκλίνουσες τιμές (outliers)



ΣΧΗΜΑ 8. Ελευθέρα λίπους μάζα στις 3 ομάδες παιδιών της μελέτης κατά τη μέση ηλικία των 9 ετών



ΣΧΗΜΑ 9. Ελευθέρα λίπους μάζα (Box and Plot απεικόνιση) στις 3 ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την μέση ηλικία των 9 ετών (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών, κάτω και άνω, στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκίδες απεικονίζονται οι παρεκκλίνουσες τιμές (outliers)

ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Τα παραπάνω ευρήματα που αποτελούν και τον βασικό κορμό της μελέτης στη συνέχεια υποβάλλονται στη διαδικασία της πολυπαραγοντικής ανάλυσης multiple regression και logistic regression analysis η οποία θα επιτρέψει να εξαχθεί το συμπέρασμα εάν οι παρατηρηθείσες διαφορές μεταξύ παιδιών που γεννήθηκαν λιποβαρή ή υπέρβαρα σε σύγκριση με εκείνα που γεννήθηκαν με φυσιολογικό σωματικό βάρος είναι ανεξάρτητες από τους άλλους παράγοντες που μελετήθηκαν και ότι παραμένουν ακόμη και αν οι παράγοντες αυτοί ληφθούν υπόψη στην ανάλυση. Οι παράμετροι που θα διερευνηθούν σαν ανεξάρτητες μεταβλητές στην ανάλυση που ακολουθεί είναι οι παράγοντες εκείνοι που είτε έδειξαν σημαντικές διαφορές ή τάσεις να διαφέρουν μεταξύ των δύο ομάδων πχ διάρκεια μητρικού θηλασμού, θηλασμός ή τεχνητή διατροφή, είδος τοκετού, η ύπαρξη προηγούμενου λιποβαρούς νεογνού που υποδηλώνει ιδιοσυστατικό παράγοντα παρά παθολογία κύησης είτε εκείνοι που είναι γνωστό από άλλες μελέτες ή από τη φυσιολογία ότι μπορεί να επηρεάσουν τα σωματομετρικά και τη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία όπως είναι οι ακόλουθοι: η ηλικία των παιδιών, το φύλο τους, το βάρος της εγκύου το κτηθέν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παθολογία της κύησης, η σειρά του τοκετού, το ιστορικό χορήγησης μητρικού θηλασμού ή ξένου γάλακτος, ο χρόνος εισαγωγής στερεών τροφών, η ύπαρξη και διάρκεια της σωματικής άσκησης, η κοινωνική τάξη, και τα σωματομετρικά στοιχεία των γονέων (ύψος, βάρος και ΔΜΣ)

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Οι ανεξάρτητες συσχετίσεις του μικρού για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση (SGA) με τα σωματομετρικά στοιχεία κατά τη μέση ηλικία των 9 ετών

	P=	beta (β)	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval (CI)
Άλιπη μάζα (χλγ)	0.01	-2.43	0.95	0.91-0.99
Μάζα ελευθέρα λίπους (χλγ)	0.01	-2.41	0.95	0.92-0.99
Λίπος (χλγ)	0.16	-1.3	0.96	0.91-1.01
Λίπος(%)	0.21	-1.2	0.98	0.94-1.01
ΔΜΣ	0.02	-2.33	0.7	0.55-0.94
Περίμετρος κοιλίας z-scores	0.13	-1.33	1.0	0.74-3.8

1. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με την άλιπη μάζα

Σαν ανεξάρτητες μεταβλητές περιελήφθησαν η ηλικία των παιδιών, το φύλο τους, το βάρος της εγκύου το κτηθέν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παθολογία της κύησης, η σειρά του τοκετού, η ύπαρξη προηγούμενου λιποβαρούς νεογνού, το ιστορικό χορήγησης μητρικού θηλασμού ή ξένου γάλακτος, η διάρκεια μητρικού θηλασμού, ο χρόνος εισαγωγής στερεών τροφών, η ύπαρξη και διάρκεια της σωματικής άσκησης, η κοινωνική τάξη, και τα σωματομετρικά στοιχεία των γονέων (ύψος, βάρος και ΔΜΣ). Διαπιστώθηκε **ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση (αρνητική)** μεταξύ του μικρού για την ηλικία κύησης κατά την γέννηση και της **άλιπης μάζας** στην μέση ηλικία των 9 ετών $p=0.01$, $\beta = -2.43$ OR:0.95 CI: 0.91-0.99 (Πίνακας 6). Δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις στην ομάδα των υπέρβαρων κατά την γέννηση παιδιών.

2. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με την ελεύθερη λίπους μάζα

Περιελήφθησαν οι ίδιες με τις παραπάνω ανεξάρτητες μεταβλητές. Διαπιστώθηκε **ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση (αρνητική)** μεταξύ του μικρού για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση και της **ελευθέρως λίπους μάζας** στη μέση ηλικία των 9 ετών: $p=0.01$, $\beta = -2.41$ OR:0.95 CI: 0.92-0.99 (Πίνακας 6). Δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις στην ομάδα των υπέρβαρων κατά τη γέννηση παιδιών.

3. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με τη λιπώδη μάζα

Περιελήφθησαν οι ίδιες με τις παραπάνω ανεξάρτητες μεταβλητές. Δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις για τις δύο παραπάνω παραμέτρους ούτε στην ομάδα των λιποβαρών ούτε στην ομάδα των υπέρβαρων κατά τη γέννηση παιδιών.

4. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με το ποσοστό λιπώδους μάζας

Περιελήφθησαν οι ίδιες με τις παραπάνω ανεξάρτητες μεταβλητές. Δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις για τις δύο παραπάνω παραμέτρους ούτε στην ομάδα των λιποβαρών ούτε στην ομάδα των υπέρβαρων κατά τη γέννηση παιδιών.

5. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με τον ΔΜΣ

Περιελήφθησαν οι ίδιες με τις παραπάνω ανεξάρτητες μεταβλητές. Διαπιστώθηκε **ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση (αρνητική)** μεταξύ του λιποβαρούς κατά την γέννηση και του ΔΜΣ στην ηλικία των 9 ετών $p=0.019$, $\beta = -2.33$ OR:0.7 CI: 0.55-0.94 (Πίνακας 6). Δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις στην ομάδα των υπέρβαρων κατά τη γέννηση παιδιών.

6. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με την περίμετρο κοιλίας (ΠΚ)

Δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις στην ομάδα των υπέρβαρων κατά την γέννηση παιδιών.

Συμπερασματικά διαπιστώνεται ότι όλες οι ευρεθείσες σημαντικές διαφορές ή οι τάσεις διαφοράς μεταξύ παιδιών που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης και μαρτύρων που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 **παραμένουν ισχυρές ή και ενισχύονται περαιτέρω** μετά από την αντιστάθμιση για διάφορους περιγεννητικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες που περιγράφησαν ανωτέρω. Πιο συγκεκριμένα παραμένουν ως ανεξάρτητες οι στατιστικά σημαντικές διαφορές στον **ΔΜΣ** ενώ ισχυροποιούνται περαιτέρω και γίνονται πλέον στατιστικά σημαντικές οι τάσεις για διαφορές στην **μάζα ελευθέρων λιπών** και στην **άλιπη μάζα** (Πίνακας 6).

Αντίθετα καμία ανεξάρτητη συσχέτιση δεν αναδείχτηκε στην ομάδα των υπέρβαρων κατά τη γέννηση παιδιών (LGA).

Συνεπώς εξάγεται το συμπέρασμα ότι, στα παιδιά που μελετήθηκαν, το μικρό βάρος στη γέννηση συσχετίζεται με μειωμένη άλιπη μάζα (και αναλογικά μικρότερη μυϊκή μάζα) κατά την παιδική ηλικία (μέση 9 έτη) χωρίς όμως συνακόλουθη αντίστοιχη μείωση της λιπώδους μάζας. Επιπλέον φαίνεται από έμμεσα στοιχεία ότι η κατανομή του λιπώδους ιστού είναι περισσότερο κεντρογενής στα παιδιά αυτά.

ΤΜΗΜΑ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΥΠΟΟΜΑΔΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕ ΚΑΤΑΓΕΓΡΑΜΜΕΝΗ ΜΕΤΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΥΞΗΣΗ

1) ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ

Εδώ η ανάλυση αφορά την υποομάδα των παιδιών της μελέτης ($n=395$) που διέθεταν σωματομετρικά στοιχεία από τη γέννηση μέχρι τον πρώτο χρόνο ζωής ώστε να μελετηθεί και η επίδραση του ρυθμού αύξησης μετά τη γέννηση στα ευρήματα της σύστασης του σώματος κατά την παιδική ηλικία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Παρουσιάζονται τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά, στοιχεία διατροφής, άσκησης και σωματομετρικά των γονέων των 3 ομάδων των παιδιών της μελέτης της υποκατηγορίας ($n=395$) που υπήρχαν διαθέσιμα σωματομετρικά στοιχεία στο 1ο έτος ζωής

Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=395	290	75	30
Ηλικία κύησης	38.6±1.4	37.1 ±2.1***	39.6±0.9**
Φύλο άρρεν	158(41%)	30(40%)	15(50%)
Βάρος γέννησης	3169±280	2280±350***	4122±164***
Σειρά τοκετού (1,2, >2)	153/105/32	50/20/5	15/11/4
Είδος τοκετού (ΚΤ)	115(39.5%)	54(72%)***	9(30%)
Μήκος σώματος	50.6±1.4	47.2±2***	53±1.8***
Ponderal Index	2.44±0.2	2.22±0.2***	2.70±0.2***
Ηλικία μητέρας	31±4	31.4±4	31.4±4
Βάρος κατά την εγκυμοσύνη	12.6±5	13.5±5	16.2±5.6**
ΣΔ κύησης	20(6.9%)	13(17%)	5(17%)
Υπερτασική νόσος	5(1.7%)	2(2.7%)	3(10%)
Υποθυρεοειδισμός	12(4%)	6-5(6.6%)	3(10%)
Προηγούμενο SGA	18	16***	0
Μητρικός θηλασμός (ΜΘ)	133	21***	15
Τεχνητή διατροφή	87	38***	8
Μικτή διατροφή	70	16	7
Διάρκεια ΜΘ	7.8± 4.1	5.2 ± 4.3*	6.1± 3.2
ΜΘ στους 6 μήνες	90	11**	12
Ηλικία έναρξης στερεών	5.9 ± 0.6	6.0 ± 0.6	6.1 ± 0.5
Ωρες άσκησης/εβδομάδα	3.8 ± 2.4	3.6 ± 2.7	3.2 ± 2.9
ΔΜΣ μητέρας	23.7±4	23.5±5	25.1±4
ΔΜΣ πατέρα	26.7±3	26.4±3	27.1±3.5
Κοινωνικο-οικονομική τάξη (ανώτερη/μεσαία/κατώτερη)	25/105/160	4/32/39	4/12/14

*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$, t =trend ($0.05<p<0.10$) μεταξύ κάθε μιας από τις ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA, LGA) και των μαρτύρων (AGA)

Από τον **Πίνακα 7** συνάγεται ότι τα χαρακτηριστικά των τριών υποομάδων των 395 παιδιών για τα οποία ήταν διαθέσιμα τα σωματομετρικά στοιχεία αύξησης το πρώτο έτος μετά τη γέννηση ήταν παρόμοια με του αρχικού συνόλου των 686 παιδιών που αποτελούν το πλήρες υλικό της μελέτης. Συνεπώς παρατηρήθηκαν και εδώ διαφορές ως κάτωθι: τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) ήταν στατιστικά σημαντικά πιθανότερο να έχουν γεννηθεί με καισαρική τομή, να έχουν μικρότερο ποσοστό μητρικού θηλασμού, να έχουν θηλάσει για μικρότερο χρονικό διάστημα, να έχουν μεγαλύτερο ποσοστό τεχνητής διατροφής και λιγότερο ποσοστό να είναι ακόμη θηλάζοντα τον 6^ο μήνα ζωής. Δεν διέφεραν όμως ως προς το φύλο (ταυτόσημα) και την κοινωνική τάξη σε σχέση με τα παιδιά που γεννήθηκαν με κανονικό βάρος. Τα παιδιά που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA) διέφεραν πέραν των περιγεννητικών σωματομετρικών ως προς το βάρος των μητέρων τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

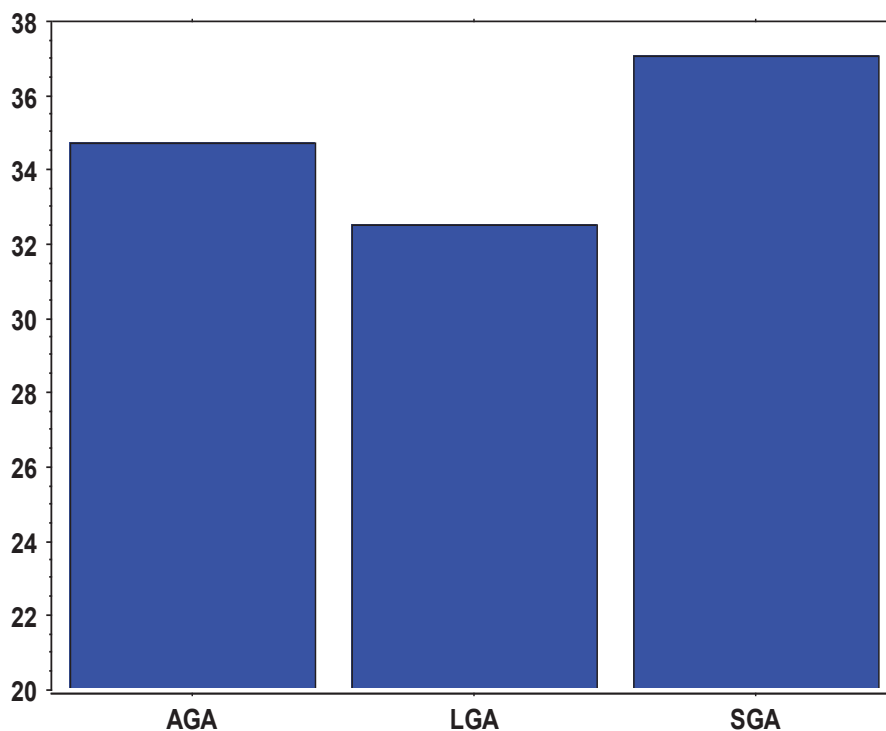
Πίνακας 8. Ρυθμός αύξησης του βάρους μετά τη γέννηση στις 3 ομάδες των παιδιών της μελέτης της υποκατηγορίας (n=395) που υπήρχαν διαθέσιμα σωματομετρικά στοιχεία κατά το πρώτο έτος ζωής (γραμμάρια/ημέρα)

Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=395	290	75	30
0-2 μήνες	35±8	37±11**	32±7
0-4 μήνες	29±5	30.5±5*	28±5
0-6 μήνες	25±4	26.5±0.5**	24±4
0-12 μήνες	18±2	19±3**	18±3
2-12 μήνες	15±2	16±3*	16±2*
6-12 μήνες	11.4±3	12.4±3**	12.6±2*

*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$, $t=trend$ ($0.05<p<0.10$) μεταξύ κάθε μιας από τις ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA, LGA) και των μαρτύρων (AGA)

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 8** οι τρεις υποομάδες παιδιών διέφεραν σημαντικά ως προς τον ρυθμό αύξησης σε βάρος μετά τη γέννηση και καθ' όλη την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής. Η αύξηση αυτή περιγράφεται σαν ημερήσια αύξηση σε γραμμάρια ύστερα από υπολογισμό της διαφοράς του σωματικού βάρους μεταξύ 2 περιόδων μέτρησης πχ (μεταξύ έκτου μήνα και γέννησης) και εν συνεχεία διαίρεση της διαφοράς αυτής με τον ακριβή αριθμό ημερών που έχουν μεσολαβήσει μεταξύ των δύο μετρήσεων.

Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν οι παρακάτω διαφορές: η ομάδα των παιδιών που είχαν γεννηθεί μικρά για την ηλικία κύησης εμφανίζουν σταθερά μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης σε βάρος σε οποιοδήποτε μεσοδιάστημα μεταξύ γέννησης και πρώτου έτους ζωής συγκριτικά με τα παιδιά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος κατά την γέννηση. Αυτός ο ρυθμός αύξησης φαίνεται να είναι επιταχυνόμενος (catch-up growth) ιδιαίτερα κατά το πρώτο εξάμηνο μετά την γέννηση και ειδικά εντός του πρώτου διμήνου (Σχήμα 10). Όπως όμως φαίνεται στον Πίνακα 8 ακόμη και μετά την εξαίρεση του πρώτου διμήνου ή ακόμη και μετά την εξαίρεση του πρώτου εξαμήνου ο ρυθμός αύξησης των μικρών για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση παιδιών υπερβαίνει σε σημαντικό βαθμό εκείνον των παιδιών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος.



ΣΧΗΜΑ 10. Ημερήσιος ρυθμός αύξησης σε βάρος κατά τους πρώτους 2 μήνες ζωής στις 3 ομάδες νεογνών της υποκατηγορίας (n=395) που υπήρχαν διαθέσιμα σωματομετρικά στοιχεία κατά το πρώτο έτος ζωής

Διαφορετικά είναι τα ευρήματα για τα παιδιά της μελέτης που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης. Συγκεκριμένα στα παιδιά αυτά η αύξησή τους δε διέφερε από εκείνη των μαρτύρων κατά την αμέσως μετά την γέννηση περίοδο φαίνεται δε μάλιστα ότι ήταν και ελαφρά μικρότερη (η περιγραφείσα στην βιβλιογραφία catch-down growth) μολονότι η

διαφορά αυτή δεν ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα (πιθανά λόγω του μικρού σχετικά αριθμού αυτής της ομάδος παιδιών). Εν συνεχεία και μετά τους πρώτους 2 μήνες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση με αποτέλεσμα τα παιδιά αυτά να έχουν σημαντικά μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης (προφανώς ακολουθώντας ένα υψηλότερο ενδογενές δυναμικό αύξησης) τις περιόδους εκείνες που δεν περιέλαβαν τους πρώτους μήνες ζωής δηλ την περίοδο μεταξύ 2-12 και μεταξύ 6-12 μήνες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Ρυθμός αύξησης του μήκους μετά τη γέννηση στις 3 ομάδες νεογνών της υποκατηγορίας (n=395) που υπήρχαν διαθέσιμα σωματομετρικά στοιχεία κατά το πρώτο έτος ζωής (σε cm μήκους)

Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=395	290	75	30
0-2 μήνες	7.5±2	8.1±2.5*	8.5±2.7 [†]
0-4 μήνες	13.1±2.2	13.4±3.4 [†]	14.7±2.7*
0-6 μήνες	17.4±2.7	18.1±3.7 [†]	18.5±2.3
0-12 μήνες	26.7±3.1	28.3±3.3**	28.0±3.2 [†]
2-12 μήνες	19.1±2.5	20.1±2.3**	19.5±2.4
6-12 μήνες	9.2±2.1	10.1.7±2.0**	9.6±1.8

*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$, $t = trend (0.05 < p < 0.10)$ μεταξύ κάθε μιας από τις ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA, LGA) και των μαρτύρων (AGA)

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζεται ο ρυθμός αύξησης σε μήκος στις 3 ομάδες των παιδιών της μελέτης. Παρατηρείται ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης εμφανίζουν μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης του μήκους σώματος που διαφέρει σημαντικά από τους μάρτυρες κανονικού βάρους γέννησης ήδη από τους πρώτους 2 μήνες ζωής. Στην συνέχεια η διαφορά αυτή παραμένει και ενισχύεται στατιστικά μέχρι το τέλος της βρεφικής περιόδου δηλαδή την ηλικία των 12 μηνών.

Τα παιδιά που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA) αντίθετα εμφανίζουν ένα ρυθμό αύξησης του μήκους σώματος που δε διαφέρει σημαντικά από εκείνον των παιδιών κανονικού βάρους γέννησης. Από τις 6 περιόδους που παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 τα παιδιά που γεννήθηκαν υπέρβαρα δείχνουν σημαντικά υψηλότερο ρυθμό αύξησης τους πρώτους 4 μήνες ζωής ενώ μια τάση σημαντικότητας (trend) παρατηρήθηκε και κατά τις χρονικές περιόδους 0-2 και 0-12 μήνες.

Φαίνεται λοιπόν σε συνδυασμό και από τους 2 πίνακες αύξησης, ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης ως προς μεν το βάρος επιταχύνουν το ρυθμό αύξησης μετά τους πρώτους 2-6 μήνες ζωής ενώ ως προς το μήκος αυτό επιτελείται πρωιμότερα, δηλαδή κυρίως μέχρι τον τέταρτο μήνα ζωής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Σωματομετρικά στοιχεία, σύσταση σώματος και αρτηριακή πίεση (Α/Π) στις 3 ομάδες παιδιών της υποκατηγορίας (n=395) που υπήρχαν διαθέσιμα σωματομετρικά στοιχεία κατά το πρώτο έτος ζωής

Ομάδα	AGA	SGA	LGA
N=395	290	75	30
Ηλικία	9.4±1.6	9.3±1.8	9.3±1.7
Βάρος	35.5±10	33.5±10	34.7±8
Ύψος	139±11	135.9±12**	140±9
ΔΜΣ z-score	0.44±0.64	0.34±0.90 ^t	0.29±0.80
Π.Κοιλίας z-score	-0.02±0.56	-0.04±0.56	-0.09±0.42
6 δερματικές πτυχές (άθροισμα)	33.7±17	34±19	29.9±18
Λίπος (χγγ)	7.7±4.5	7.6±5.1	6.4±2.9
Λίπος(%)	20.5±6.9	21.0±8.2	17.8±5
Μάζα ελευθέρων λιπών	27.8±6.7	25.7±6.4*	27.8±6.4
Άλιπη μάζα	26.4±6.3	24.3±6.1*	26.8±5.8
Συστολική Α/Π	101±11	98±11*	98±11
Διαστολική Α/Π	67±8	65±7*	65±7

*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$, $t=trend$ ($0.05<p<0.10$) μεταξύ κάθε μιας από τις ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA, LGA) και των μαρτύρων (AGA)

Σε ό,τι αφορά τους προσδιορισμούς των σωματομετρικών, της σύστασης του σώματος και της Α/Π όπως αυτές φαίνονται στον **Πίνακα 10**, παρατηρήθηκαν μόνο μικρές διαφοροποιήσεις στην υποκατηγορία αυτή σε σύγκριση με το σύνολο των παιδιών της μελέτης (βλέπε συγκριτικά Πίνακα 4). Συγκεκριμένα τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά εμφανίζουν παρόμοιες με τους μάρτυρες τιμές λιπώδους ιστού και ποσοστού λιπών ενώ παράλληλα εμφανίζουν σημαντικά **μικρότερη άλιπη μάζα και ελευθέρων λιπών μάζα**. Επίσης ενώ **τείνουν να έχουν μικρότερο ΔΜΣ** δεν διαφέρουν ούτε ως προς την **περίμετρο μέσης** ούτε ως προς το άθροισμα των 6 μετρηθέντων δερματικών πτυχών σε σχέση με τους μάρτυρες. Τα ευρήματα από την μέτρηση της Α/Π είναι επίσης παρόμοια με τα παρατηρηθέντα στο σύνολο των παιδιών δηλαδή μικρή αλλά σημαντική στατιστικά μείωση της Α/Π στην ομάδα των μικρών για την ηλικία κύησης παιδιών.

II) ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΥΞΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ

Δεν είναι απόλυτα αποδεδειγμένο αν καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη διαταραχών στη σύσταση του σώματος ή/και παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία είναι το αποκλίνον βάρος κατά τη γέννηση (λιποβαρές, υπέρβαρο) ή ο ρυθμός αύξησης μετά τη γέννηση (σε βάρος ή/και μήκος) που είναι συχνά επιταχυνόμενος (αναπληρωματική αύξηση, catch-up growth) στα παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης και επιβραδυνόμενος (catch down growth στα παιδιά που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης) ή παίζουν ρόλο και οι δύο αυτοί παράμετροι.

Μέχρι τώρα διαπιστώσαμε **ανεξάρτητες συσχετίσεις** του μικρού για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση με τη μετέπειτα **σωματοδομή** αντισταθμίζοντας για διάφορους σημαντικούς περιγεννητικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες καθώς και παράγοντες όπως η άσκηση και η διατροφή που θα μπορούσαν να αποτελέσουν συγχυτικούς παράγοντες.

Στο τμήμα αυτό της ανάλυσης θα μελετήσουμε στις 3 ομάδες των παιδιών της μελέτης τον ρόλο της μεταγεννητικής αύξησης σε βάρος αλλά και σε μήκος και σε διάφορες περιόδους κατά τη βρεφική ηλικία. Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου από τα 686 παιδιά που περιελήφθησαν στη μελέτη, για τα 395 υπήρχε λεπτομερής καταγραφή των σωματομετρικών τους στοιχείων από τη γέννηση μέχρι το τέλος της βρεφικής ηλικίας.

Έγινε λοιπόν μια πολυπαραγοντική ανάλυση (logistic regression) με σκοπό να συσχετίσει τον παράγοντα μικρό ή μεγάλο βάρος γέννησης (SGA, LGA) με σταθερά το φυσιολογικό βάρος γέννησης (AGA) (εξαρτημένες μεταβλητές) με κάθε ένα από τα σωματομετρικά στοιχεία κατά την παιδική ηλικία (ανεξάρτητη μεταβλητή). Τα σωματομετρικά στοιχεία που εξετάστηκαν σαν ανεξάρτητη μεταβλητή ήταν το καθένα από: η άλιπη μάζα, η ελεύθερα λίπους μάζα, η λιπώδης μάζα, η λιπώδης μάζα (%), ο ΔΜΣ, και η περίμετρος μέσης (ΠΜ).

Η **αντιστάθμιση** έγινε για όλες τις παραμέτρους που εξετάστηκαν και στην προηγούμενη πολλαπλή ανάλυση, δηλαδή στο σύνολο των παιδιών λαμβάνοντας όμως επιπλέον υπόψη **τον ρυθμό αύξησης** μέσα στον πρώτο χρόνο ζωής. Συγκεκριμένα περιελήφθησαν οι παράμετροι ηλικία των παιδιών, το φύλο τους, το βάρος της εγκύου το κτηθέν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παθολογία της κύησης, η σειρά του τοκετού, η ύπαρξη προηγούμενου λιποβαρούς νεογνού, το ιστορικό χορήγησης μητρικού θηλασμού ή

γάλακτος φόρμουλας, η διάρκεια μητρικού θηλασμού, ο χρόνος εισαγωγής στερεών τροφών, η ύπαρξη και διάρκεια της σωματικής άσκησης, η κοινωνική τάξη, και τα σωματομετρικά στοιχεία των γονέων (ύψος, βάρος και ΔΜΣ). Ο ρυθμός αύξησης σε βάρος ή σε μήκος σώματος εξετάστηκε αναλύοντας χωριστά κάθε περίοδο δηλαδή τις περιόδους 0-2 μήνες, 0-4 μήνες, 0-6 μήνες, 0-12 μήνες, 2-12 μήνες και 6-12 μήνες. Σκοπός των αναλύσεων αυτών ανά περίοδο ήταν να διαπιστωθεί αν υπάρχει κάποια **συγκεκριμένη περίοδος** που ο ρυθμός αύξησης συσχετίζεται ισχυρότερα με κάποια στοιχεία από την σωματοδομή στην παιδική ηλικία. Οι συσχετίσεις αυτές που απεικονίζονται στον **Πίνακα 11** ήταν οι εξής:

1. Συσχέτιση του αποκλίνοντος βάρους γέννησης με την *άλιπη μάζα*

Το μικρό για την ηλικία κύησης συσχετίστηκε σημαντικά (αρνητικά) με την **άλιπη μάζα** ανεξάρτητα από όλους τους άλλους παράγοντες που περιέλαβαν επιπλέον τον ρυθμό **μεταγεννητικής αύξησης σε βάρος ή σε ύψος** σε οποιαδήποτε εξετασθείσα περίοδο κατά την διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Ενδεικτικά η αύξηση σε βάρος τις περιόδους 0-6 μήνες και 0-12 μήνες εισερχόμενη στο μοντέλο της ανάλυσης έδωσε για την συσχέτιση λιπόβαρου στη γέννηση και *άλιπη μάζα* στην παιδική ηλικία: $p=0.006$, β : -2.73, OR:0.93, CI: 0.88-0.98 και $p=0.0005$ β : -3.5, OR:0.90 CI: 0.85-0.95 (Πίνακας 11) αντίστοιχα.

Δε διαπιστώθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις στην ομάδα των παιδιών που γεννήθηκαν υπέρβαρα.

2. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με την *ελεύθερη λίπους μάζα*

Το μικρό για την ηλικία κύησης συσχετίστηκε σημαντικά (αρνητικά) με την **ελεύθερη λίπους μάζα** ανεξάρτητα από όλους τους άλλους παράγοντες που περιέλαβαν επιπλέον **τον ρυθμό μεταγεννητικής αύξησης σε βάρος ή σε ύψος** σε οποιαδήποτε εξετασθείσα περίοδο κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Ενδεικτικά η αύξηση σε βάρος τις περιόδους 0-6 μήνες και 0-12 μήνες εισερχόμενη στο μοντέλο της ανάλυσης έδωσε για τη συσχέτιση λιπόβαρου στη γέννηση και την *ελεύθερη λίπους μάζα* στην παιδική ηλικία: $p=0.007$ β : -2.69, OR:0.93 CI: 0.89-0.98 και $p=0.007$ β : -2.69, OR:0.92 CI: 0.89-0.98 (Πίνακας 11) αντίστοιχα.

Δε διαπιστώθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις στην ομάδα των παιδιών που γεννήθηκαν υπέρβαρα.

3. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με τη **λιπώδη μάζα**.

Δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις για τις δύο παραπάνω παραμέτρους ούτε στην ομάδα των λιποβαρών ούτε στην ομάδα των υπέρβαρων κατά τη γέννηση παιδιών.

4. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με το ποσοστό **λιπώδους μάζας**

Δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις για τις δύο παραπάνω παραμέτρους ούτε στην ομάδα των λιποβαρών ούτε στην ομάδα των υπέρβαρων κατά τη γέννηση παιδιών.

5. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με τον **ΔΜΣ**

Το μικρό για την ηλικία κύησης συσχετίστηκε σημαντικά (αρνητικά) με **τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)** ανεξάρτητα από όλους τους άλλους παράγοντες που περιέλαβαν **επιπλέον τον ρυθμό μεταγεννητικής αύξησης** σε βάρος ή σε ύψος σε οποιαδήποτε εξετασθείσα περίοδο κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Ενδεικτικά η αύξηση σε βάρος τις περιόδους 0-6 μήνες και 0-12 μήνες εισερχόμενη στο μοντέλο της ανάλυσης έδωσε για τη συσχέτιση λιπόβαρου στη γέννηση και του **δείκτη μάζας σώματος** στην παιδική ηλικία: $p=0.05$, $\beta: -1.89$, $OR:0.69$ $CI: 0.47-0.99$ και $p=0.012$, $\beta: -2.49$, $OR:0.59$ $CI: 0.39-0.89$ (Πίνακας 11) αντίστοιχα.

Δε διαπιστώθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις στην ομάδα των παιδιών που γεννήθηκαν υπέρβαρα.

6. Συσχέτιση αποκλίνοντος βάρους γέννησης με την **περίμετρο κοιλίας (ΠΚ)**

Το μικρό για την ηλικία κύησης δεν έδειξε συσχέτιση **με την περίμετρο κοιλίας (ΠΚ)** ανεξάρτητα από όλους τους άλλους παράγοντες που περιέλαβαν **επιπλέον** τον ρυθμό μεταγεννητικής αύξησης σε βάρος ή σε ύψος σε οποιαδήποτε εξετασθείσα περίοδο κατά την διάρκεια της βρεφικής ηλικίας.

Δε διαπιστώθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις στην ομάδα των παιδιών που γεννήθηκαν υπέρβαρα (LGA).

Συμπερασματικά διαπιστώνεται μετά την είσοδο στο μοντέλο και της παραμέτρου της **μεταγεννητικής αύξησης** ότι όλες οι ευρεθείσες σημαντικές διαφορές ή οι τάσεις διαφοράς μεταξύ παιδιών που γεννήθηκαν λιποβαρή και μαρτύρων που διαπιστώθηκαν στην προηγούμενη πολλαπλή ανάλυση του συνόλου των παιδιών της μελέτης (Πίνακας 6) που δεν περιελάμβανε όμως τη μεταγεννητική αύξηση παραμένουν ισχυρές ή και ενισχύονται περαιτέρω μετά από την αντιστάθμιση για τον ρυθμό της αύξησης μετά τη γέννηση, είτε σε

σωματικό βάρος είτε σε σωματικό μήκος. Δηλαδή με διαφορετική διατύπωση, το μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) παιδί εμφανίζει διαφορές στον ΔΜΣ και τη σύσταση σώματος οι οποίες είναι ανεξάρτητες από τον ρυθμό που θα αναπτυχθεί τον πρώτο χρόνο ζωής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Οι ανεξάρτητες συσχετίσεις του μικρού για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση με τα σωματομετρικά στοιχεία κατά την ηλικία των 9 ετών ύστερα από αντιστάθμιση για τον ρυθμό αύξησης σε βάρος μετά τη γέννηση (η αύξηση σε βάρος 0-12 μήνες χρησιμοποιήθηκε για τις συσχετίσεις που περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα)

	P=	beta (β)	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval(CI)
Άλιπη μάζα (χλγ)	0.0005	-3.5	0.90	0.85-0.95
Μάζα ελευθέρων λιπών (χλγ)	0.007	-2.69	0.92	0.89-0.98
Λίπος (χλγ)	0.17	-1.32	0.96	0.89-1.03
Λίπος(%)	0.12	-1.6	0.96	0.92-1.01
ΔΜΣ	0.012	-2.49	0.59	0.39-0.89
Περίμετρος κοιλίας (z-score)	0.12	-1.19	1.2	0.7-3.7

Μέχρι αυτό το σημείο λοιπόν εξάγονται τα κάτωθι αποτελέσματα:

- α) το μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με **μικρότερη άλιπη μάζα**, μικρότερη **ελευθέρων λιπών μάζα** και μικρότερο **ΔΜΣ** κατά την παιδική ηλικία ανεξάρτητα από τη μεταγεννητική αύξηση και τους λοιπούς περιγεννητικούς, επιδημιολογικούς παράγοντες που εξετάστηκαν, την διατροφή τους πρώτους μήνες ζωής και την άσκηση.
- β) το μικρό για την ηλικία κύησης (SGA) δεν συσχετίζεται ανεξάρτητα ούτε με αυξημένο αλλά ούτε με μειωμένο λιπώδη ιστό (παρά την μειωμένη άλιπη μάζα και τον μειωμένο μυϊκό ιστό αναλογικά) κατά την παιδική ηλικία. Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό με τον μικρότερο ΔΜΣ αλλά τις παρόμοιες τιμές περιμέτρου μέσης υποδηλώνει περισσότερο κεντρογενή κατανομή του λίπους στα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης.
- γ) το μεγάλο για την ηλικία κύησης (LGA), δεν συσχετίζεται με κάποιον από τους υπό διερεύνηση σωματομετρικούς παράγοντες κατά την παιδική ηλικία ανεξάρτητα από τη μεταγεννητική αύξηση και τους λοιπούς περιγεννητικούς, επιδημιολογικούς παράγοντες που εξετάστηκαν, τη διατροφή τους πρώτους μήνες ζωής και την άσκηση.

III) ΜΙΚΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ (SGA) ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΑΧΕΙΑ ΜΕΤΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΥΞΗΣΗ

Στο τμήμα αυτό των αποτελεσμάτων τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά (SGA) για τα οποία υπάρχει λεπτομερής αποτύπωση των σωματομετρικών τους στοιχείων τον πρώτο χρόνο ζωής (n=75) ταξινομούνται σε 2 κατηγορίες ανάλογα με τον ρυθμό της αναπληρωματικής αύξησης σε βάρος αλλά και σε μήκος κατά τον πρώτο χρόνο ζωής. Σε 34 νεογνά υπήρξε υψηλός ρυθμός αύξησης (> 0.67 z scores, ομάδα A) και σε 41 χαμηλός ρυθμός αύξησης <0.67 z scores (ομάδα B), (η τιμή 0.67 z score δεν είναι αυθαίρετη αλλά όπως έχει ήδη περιγραφεί αντιστοιχεί στην απόσταση ανάμεσα από 2 μείζονες εκατοστιαίες θέσεις στις καμπύλες αύξησης πχ 10-25^η, 25-50^η κοκ και υποδηλώνει την ανοδική διάσπαση των καμπυλών αύξησης που επισυμβαίνει στα λιποβαρή νεογνά που πραγματοποιούν αναπληρωματική αύξηση). Τα αποτελέσματα συγκρίνονται με την ομάδα των AGA μαρτύρων (n=530), συνολικά δηλαδή 605 παιδιά.

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Περιγεννητικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των 3 ομάδων παιδιών της μελέτης, νεογνά φυσιολογικού βάρους γέννησης (AGA), νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης που πραγματοποίησαν ταχεία μεταγεννητική αύξηση (SGA A) και νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης που δεν πραγματοποίησαν ταχεία μεταγεννητική αύξηση (SGA B)

Ομάδα	AGA	SGA (A)	SGA(B)
N=605	530	34	41
Ηλικία κύησης	38.6±1.2	36.1 ±2**	^b 37.8±1.1**
Φύλο άρρεν	241	13	15
Βάρος γέννησης	3200±282	2250±400***	^a 2407±291***
Είδος τοκετού (KT)	178(33.5%)	28(82%)***	26(63%)***
Ponderal Index	2.49±0.2	2.25±0.2***	2.19±0.2***
Ηλικία μητέρας	31±4	32±5	31±4
Βάρος κατά την εγκυμοσύνη	12.9±6	14.1±5	12.9±6
Μητρικός θηλασμός (ΜΘ)	263(49.6%)	12(35%)	10(24%)***
Τεχνητή διατροφή	154(29%)	19(56%)***	18(44%) ^t
Μικτή διατροφή	113 (21.3%)	3(8.8%) ^{t=0.08}	13(31.7%)
Διάρκεια ΜΘ	7.6± 6.3	5.1 ± 5	4.8± 3.5**
ΜΘ στους 6 μήνες	178 (33.5%)	6(17%)	5(12%)
Ηλικία έναρξης στερεών	5.9 ± 0.6	6.1 ± 0.5	6.00 ± 0.5
Ωρες άσκησης/εβδομάδα	3.7 2.4	3.7 ± 2.6	3.4 ± 3.2
ΔΜΣ μητέρας	23.7±4	23.8±4	23.4±4
ΔΜΣ πατέρα	26.5±3	27±3	27±4
Κοινωνική τάξη (ανώτερη/μεσαία/κατώτερη)	58/188/284	3/12/19	1/20/20

*=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.001, t=trend (0.05<p<0.10) σύγκριση μεταξύ κάθε μιας από τις 2 ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA A, SGA B) και των μαρτύρων (AGA)

^a=p<0.05, ^b=p<0.01, ^c=p<0.001 σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων των παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA A vs SGA B)

Από τον Πίνακα 12 παρατηρείται ότι τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά με ταχεία μεταγεννητική αύξηση SGA(A) διέφεραν από εκείνα με τη λιγότερο ταχεία μεταγεννητική αύξηση SGA (B) ως προς την ηλικία κύησης και ως προς το βάρος γέννησης που ήταν και τα 2 μικρότερα στην ομάδα των SGA με την ταχεία μεταγεννητική αύξηση. Από τις άλλες παραμέτρους που απεικονίζονται στον Πίνακα 12 παρατηρείται ότι τα SGA με ταχεία μεταγεννητική αύξηση είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό τεχνητής διατροφής τους πρώτους μήνες ζωής σε σχέση με τους μάρτυρες ενώ εκείνα με την λιγότερο ταχεία μεταγεννητική αύξηση έτειναν επίσης να έχουν σε μεγαλύτερο βαθμό τεχνητή διατροφή αλλά παράλληλα και μικρότερο ποσοστό μητρικού θηλασμού και διάρκεια μητρικού θηλασμού σε σχέση με τους μάρτυρες. Άρα σε ό,τι αφορά τη διατροφή μετά τη γέννηση φαίνεται ότι τα SGA(A) έχουν κυρίως τεχνητή διατροφή με γάλα φόρμουλας (54%), αλλά όταν η διατροφή τους είναι ο ΜΘ η διάρκειά του είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με τα SGA (B).

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Ρυθμός αύξησης του βάρους μετά τη γέννηση στις 2 υποομάδες των λιπόβαρων στη γέννηση παιδιών της μελέτης (SGA) με βάση τον ρυθμό αναπληρωματικής αύξησης (ομάδα SGA A: υψηλός, ομάδα SGA B: χαμηλός) και των μαρτύρων (AGA) κατά το πρώτο έτος ζωής (γραμμάρια/ημέρα)

	AGA	SGA (A)	SGA(B)
N=385¹	280	34	41
0-2 μήνες	35±8	43.5±9***	^c 31.1±8***
0-4 μηνες	29±5	34±4***	^c 27.5±4
0-6 μηνες	25±4	29±3***	^c 24±4
0-12 μηνες	18±2	20.6±2.5***	^b 18.5±2.6

¹ Για τη σύγκριση του ρυθμού αύξησης υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία μόνο για τους 280/530 μάρτυρες γι' αυτό το σύνολο των παιδιών είναι μικρότερο (n= 385) στον παραπάνω πίνακα

*=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.001, t=trend (0.05<p<0.10) σύγκριση μεταξύ κάθε μιας από τις 2 ομάδες παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA A, SGA B) και των μαρτύρων (AGA)

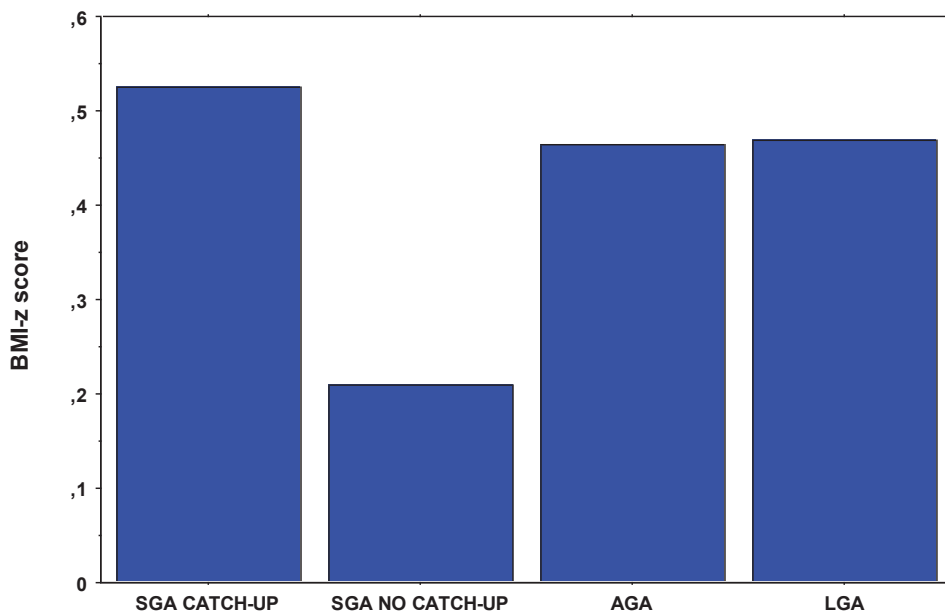
^a=p<0.05, ^b=p<0.01, ^c=p<0.001 σύγκριση μεταξύ των 2 ομάδων των παιδιών με αποκλίνον βάρος γέννησης (SGA A vs SGA B)

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Σωματομετρικά και σύσταση σώματος κατά την παιδική ηλικία στις 2 υποομάδες των λιπόβαρων στη γέννηση παιδιών της μελέτης (SGA) με βάση τον ρυθμό αναπληρωματικής αύξησης (ομάδα SGA (A): υψηλός, ομάδα SGA (B): χαμηλός καθώς και των μαρτύρων (AGA)

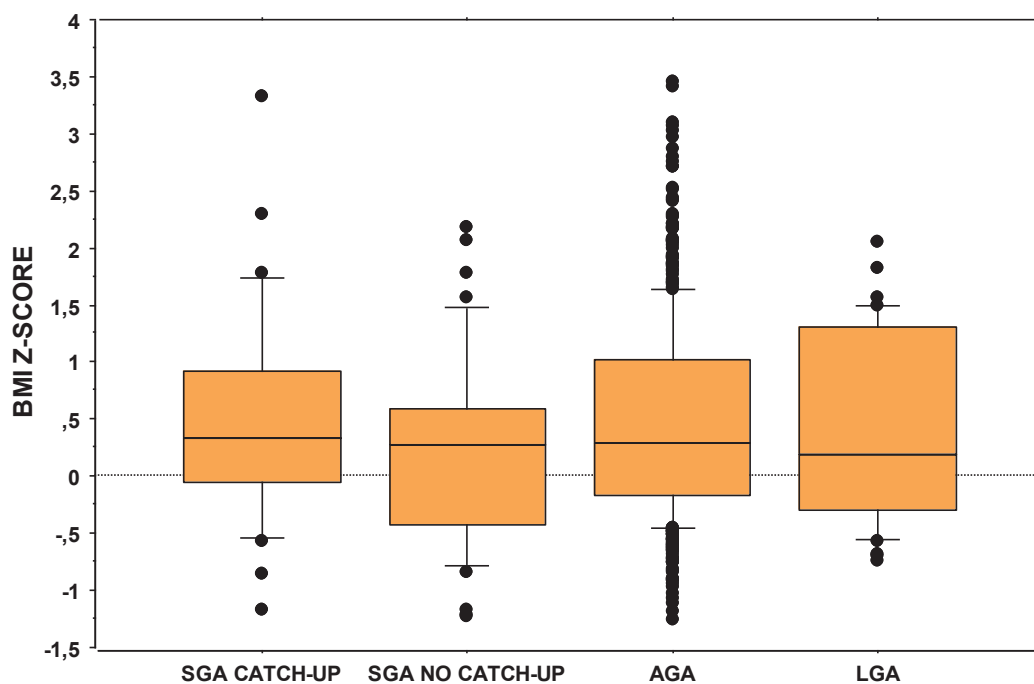
	AGA	SGA(A)	SGA(B)
N=605	530	34	41
Ηλικία	9.0±1.6	9.2±1.7	9.4±1.7
Φύλο αρρεν (%)	241(45.5%)	13(38%)	15(37%)
Βάρος	34.2±10	35.1±11	32.2±10
Ύψος	136.8±12	137.1±12	135.1±12
ΔΜΣ z-score	0.46±0.84	0.52±0.94	^t 0.19±0.85
Π.Κοιλίας z-score	0.00±0.58	0.11±0.54	^t -0.18±0.55
6 δερματικές πτυχές (άθροισμα)	33.6±16	36.8±20	31.7±17
Λίπος (χλγ)	7.4±4.3	8.34±4.9	6.9±4.8
Λίπος(%)	20.4±6.7	22.1±7.1	19.8±8.6
Μάζα ελευθέρα λίπους	26.9±6.8	26.7±6.5	25.2±6.4
Άλιπη μάζα	25.6±6.4	25.3±6.2	23.9±6.1

Από τον **Πίνακα 14** φαίνεται καταρχήν ότι τα SGA παιδιά δε διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς το φύλο και την ηλικία, θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα SGA B παιδιά φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη μέση ηλικία κατά 0.4 έτη δηλ περίπου 5 μήνες. Αναφορικά με τα σωματομετρικά και τη σύσταση του σώματος τα λιποβαρή με τον χαμηλό ρυθμό αύξησης (**SGA B**) μετά τη γέννηση, τείνουν να εμφανίζουν **μικρότερο ΔΜΣ** (παρά την κατά 0.4 έτη μικρότερη ηλικία) σε σχέση με τους μάρτυρες και τα SGA(A) ενώ δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον άλιπο και λιπώδη ιστό παρότι οι μέσες τιμές τους, όπως και οι διάμεσες είναι χαμηλότερες (Πίνακας 14, Σχήματα 11-16).

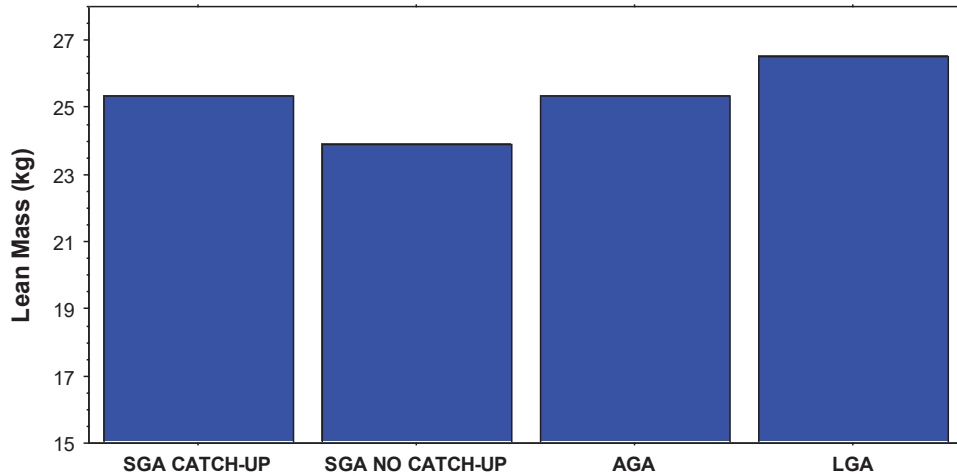
Αντίθετα τα SGA (A) με τον υψηλό ρυθμό αύξησης φαίνεται να έχουν ακριβώς ίδια μέση άλιπη μάζα με τους μάρτυρες και μια ελαφρά μη στατιστικά σημαντική αύξηση στη λιπώδη μάζα (Πίνακας 14, Σχήματα 11-16).



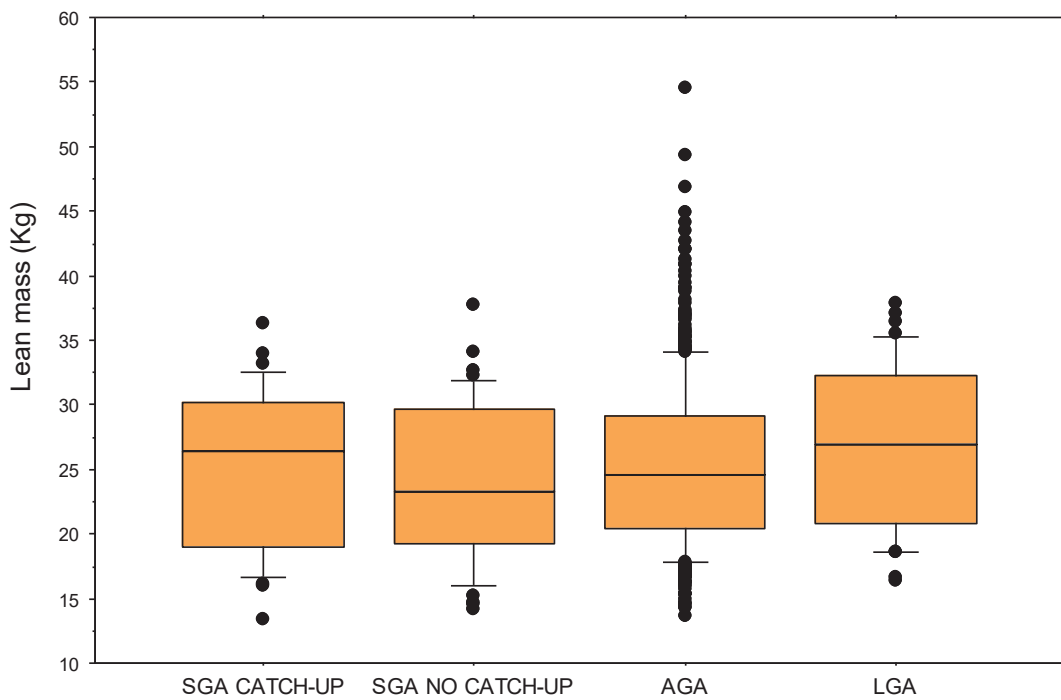
ΣΧΗΜΑ 11. Δείκτης μάζας σώματος (BMI z-score) στις δύο υποομάδες των SGA που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν επιταχυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση (SGA-CATCH-UP, SGA NON CATCH-UP αντίστοιχα) καθώς και στις ομάδες των LGA και των μαρτύρων (AGA)



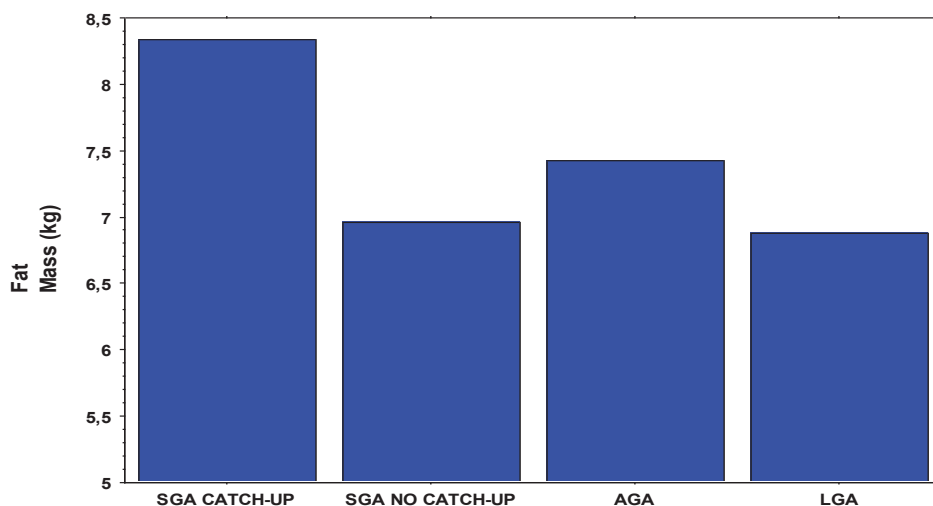
ΣΧΗΜΑ 12. Δείκτης μάζας σώματος (BMI z-score) (Box and Plot απεικόνιση) στις δύο υποομάδες των SGA που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν επιταχυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση (SGA CATCH-UP, SGA NON CATCH-UP αντίστοιχα), καθώς και στις ομάδες των LGA και των μαρτύρων (AGA), (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών, κάτω και άνω, στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκίδες απεικονίζονται οι αποκλίνουσες τιμές (outliers))



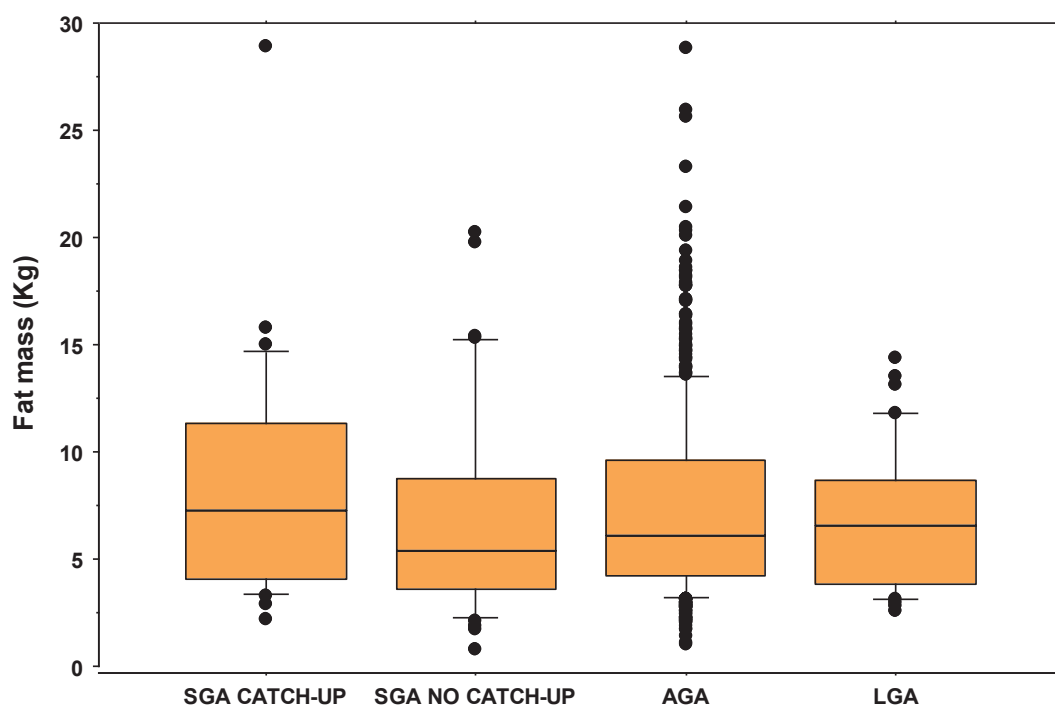
ΣΧΗΜΑ 13. Άλιπη μάζα στις δύο υποομάδες των SGA που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν επιταχυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση (SGA CATCH-UP, SGA NON CATCH-UP αντίστοιχα) καθώς και στις ομάδες των LGA και των μαρτύρων (AGA)



ΣΧΗΜΑ 14. Άλιπη μάζα (Box and Plot απεικόνιση) στις δύο υποομάδες των SGA που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν επιταχυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση (SGA CATCH-UP, SGA NON CATCH-UP αντίστοιχα) καθώς και στις ομάδες των LGA και των μαρτύρων (AGA), (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών κάτω και άνω στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκίδες απεικονίζονται οι αποκλίνοσες τιμές (outliers)



ΣΧΗΜΑ 15. Λιπώδης μάζα στις δύο υποομάδες των SGA που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν επιταχυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση (SGA CATCH-UP, SGA NON CATCH-UP αντίστοιχα) καθώς και στις ομάδες των LGA και των μαρτύρων (AGA)



ΣΧΗΜΑ 16. Λιπώδης μάζα (Box and Plot απεικόνιση) στις δύο υποομάδες των SGA που εμφάνισαν ή δεν εμφάνισαν επιταχυνόμενη αύξηση μετά την γέννηση (SGA-CATCH-UP, SGA NON CATCH-UP αντίστοιχα) καθώς και στις ομάδες των LGA και των μαρτύρων (AGA), (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών κάτω και άνω στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκίδες απεικονίζονται οι παρεκκλίνουσες τιμές(outliers))

ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Εν συνεχεία έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση με την κατηγοριοποίηση σε SGA A, SGA B, AGA σαν εξαρτημένη μεταβλητή και τους παράγοντες από την ανάλυση της σύστασης του σώματος κάθε έναν χωριστά σαν ανεξάρτητες μεταβλητές (Πίνακας 15). Έγινε αντιστάθμιση για τους λοιπούς περιγεννητικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν και στις προηγούμενες αναλύσεις δηλ. ηλικία των παιδιών, το φύλο τους, το βάρος της εγκύου, η παθολογία της κύησης, το ιστορικό χορήγησης μητρικού θηλασμού ή γάλακτος φόρμουλας, ο χρόνος εισαγωγής στερεών τροφών, η ύπαρξη και διάρκεια της σωματικής άσκησης, η κοινωνική τάξη και τα σωματομετρικά των γονέων (ύψος, βάρος και ΔΜΣ).

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Ανεξάρτητες συσχετίσεις των 2 υποομάδων μικρών για την ηλικία κύησης παιδιών με τα σωματομετρικά και την σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία. Νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης που πραγματοποίησαν ταχεία μεταγεννητική αύξηση (SGA A) και νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης που δεν πραγματοποίησαν ταχεία μεταγεννητική αύξηση (SGA B).

SGA A, SGA B		P=	Beta (β)	Odds ratio(OR)	Confedence Interval(CI)
Άλιπη μάζα (χλγ)	SGA A SGA B	0.93 0.0001	-3.88	0.80	0.72-0.90
Μάζα ελευθέρα λίπους (χλγ)	SGA A SGA B	0.69 0.0001	-3.83	0.82	0.75-0.92
Λίπος (χλγ)	SGA A SGA B	0.32 0.10			
Λίπος(%)	SGA A SGA B	0.27 0.23			
ΔΜΣ	SGA A SGA B	0.60 0.024	-2.24	0.58	0.36-0.93
Περίμετρος κοιλίας	SGA A SGA B	0.22 0.07			

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις αποκλειστικά για την ομάδα των μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών με μειωμένη μεταγεννητική αύξηση **SGA(B)**. Συγκεκριμένα η ομάδα αυτή των λιπόβαρων κατά τη γέννηση παιδιών έδειξε μια πολύ ισχυρή ανεξάρτητη (αρνητική) συσχέτιση με την **άλιπη μάζα, την μάζα ελευθέρα λίπους** καθώς και **τον ΔΜΣ**. Συνεπώς φαίνεται ότι για τις παρατηρηθείσες στα

προηγούμενα αποτελέσματα συσχετίσεις (Πίνακας 11) μεταξύ του συνόλου των SGA παιδιών, το κύριο βάρος θα πρέπει να αποδοθεί σε αυτήν την υποομάδα. Δεν αποτελεί έκπληξη ότι αυτές οι συσχετίσεις δεν αποτυπώθηκαν σαν σημαντικές διαφορές στον **Πίνακα 14** διότι ‘αμβλύθηκαν’ από τη σχετική ανομοιογένεια τόσο στην ηλικία όσο και το φύλο των SGA(B) παιδιών συγκριτικά με τους μάρτυρες. Αυτές όμως οι διαφορές όπως και άλλες αντισταθμίστηκαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση που ακολούθησε και που κατέδειξε τα αποτελέσματα του **Πίνακα 15**.

ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται ότι τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά διαφέρουν ως προς τον ΔΜΣ και τη σύσταση του σώματος στη μέση ηλικία των 9 ετών από τα παιδιά που γεννήθηκαν με κανονικό βάρος. Εμφανίζουν σαν ομάδα στατιστικά σημαντικά **μικρότερη άλιπη μάζα, μικρότερη ελευθέρα λίπους μάζα και μικρότερο ΔΜΣ** αλλά παρόμοιο λιπώδη ιστό (παρά τον μειωμένο μυϊκό ιστό, ο οποίος εκτιμάται κατ' αναλογία με την άλιπη μάζα), κατά την παιδική ηλικία. Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό με τις παρόμοιες τιμές περιμέτρου μέσης υποδηλώνει περισσότερο κεντρογενή κατανομή του λίπους στα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης.

Αν αυτά τα παιδιά ταξινομηθούν με βάση τον ρυθμό μεταγεννητικής αύξησης έχουμε τα εξής επιπλέον ευρήματα:

Τα SGA με την υψηλή μεταγεννητική αύξηση έχουν τον ίδιο ΔΜΣ και το ίδιο ποσό άλιπης μάζας (και συνεπώς και μυϊκής μάζας) με τα κανονικού βάρους ενώ μια μέση αύξηση στον λιπώδη ιστό κατά 1 kg περίπου δεν κατέστη στατιστικά σημαντική. Μπορεί κανείς να συμπεράνει λοιπόν ότι τα SGA παιδιά με το μεγαλύτερο catch-up κερδίζουν περισσότερο μυϊκό ιστό αλλά τείνουν να συσσωρεύουν και αυξημένο λιπώδη ιστό.

Αντίθετα τα SGA με τη χαμηλή μεταγεννητική αύξηση υπολείπονται των παιδιών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος σε ΔΜΣ και άλιπη μάζα (άρα και μυϊκή) χωρίς όμως να συσσωρεύουν περισσότερο λιπώδη ιστό.

Συνεπώς για τα παιδιά που εξετάσαμε, μεγάλη αύξηση μετά τη γέννηση στο μικρό για την ηλικία κύησης παιδί επιτυγχάνει φυσιολογικό μυϊκό ιστό στην παιδική ηλικία με τάση όμως συσσώρευσης περισσότερο λίπους ενώ πιο μετριασμένη αύξηση σε βάρος μετά τη γέννηση οδηγεί σε μειονεκτική αύξηση του μυϊκού ιστού, όπως έμμεσα συμπεραίνεται από την εύρεση μικρότερης άλιπης μάζας στην ομάδα αυτή. Άρα, ρυθμός αύξησης μετά τη γέννηση στα SGA και μυϊκός και λιπώδης ιστός έχουν θετικές συσχετίσεις. Συνεπώς τόσο το βάρος γέννησης όσο και η μεταγεννητική αύξηση επιδρούν στα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά σε ό,τι αφορά τον ΔΜΣ και τη σύσταση του σώματος στη μέση ηλικία των 9 ετών. Δε διαπιστώθηκαν ανάλογες συσχετίσεις για τα παιδιά που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA).

ΤΜΗΜΑ ΤΡΙΤΟ
ΥΠΕΡΒΑΡΟ-ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Με βάση τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) διαπιστώθηκε κατά τη μέση ηλικία των 9 ετών παχυσαρκία σε 53 παιδιά ήτοι στο 7.7% των παιδιών της μελέτης. Επιπλέον υπέρβαρα βρέθηκαν να είναι 152 παιδιά ήτοι το 22% των παιδιών της μελέτης. Συνολικά λοιπόν το 29.7 % των παιδιών της μελέτης ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Από τα υπόλοιπα παιδιά 11 (1.6%) ήταν λιποβαρή ενώ το υπόλοιπο 68.7% ήταν παιδιά φυσιολογικού βάρους. Στον πίνακα που ακολουθεί εμφανίζονται τα χαρακτηριστικά των παιδιών των τεσσάρων ομάδων.

Πίνακας 16. Περιγεννητικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των παιδιών της μελέτης ταξινομημένα σε 4 ομάδες με βάση τα z-scores του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κατά την περίοδο της εξέτασης δηλαδή κανονικού βάρους, υπέρβαρα, παχύσαρκα και λιποβαρή

N =686	ΚΑΝΟΝΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ N=470	ΥΠΕΡΒΑΡ Α N=152	ΠΑΧΥΣΑΡΚ Α N=53	ΛΙΠΟΒΑΡΗ N=11
Ηλικία κύησης	38.4±1.4	38.4 ±1.7	38.3±1.5	37.3±2.5**
SGA/LGA	83/25	16*/16*	1***/9*	6***/0
Βάρος γέννησης	3092±460	3174±515	3103±462	2632±640**
Είδος τοκετού (ΚΤ)	180	63	21	3
Μήκος σώματος	50.0±1.9	50.3±2.3	50±1.9	48.1±2.6**
Ponderal Index	2.45±0.25	2.46±0.25	2.43±0.23	2.32±0.30
Ηλικία μητέρας	31±4.4	31±4.3	30±4.4	33±2.7
Βάρος κατά την εγκυμοσύνη	13±5	12.3±5	15±10*	14±4
ΣΔ κύησης	45	8	5	0
Υπερτασική νόσος	10	4	3	0
Μητρικός θηλασμός	234	65	21	4
Τεχνητή διατροφή	87	49***	15	4
Μικτή διατροφή	149	38 ^t	17	3
Διάρκεια ΜΘ	4.6± 6.3	3.7± 5	4.6± 5	2.9± 2
ΜΘ στους 6 μήνες	160	40	16	1
Ηλικία έναρξης στερεών	5.9 ± 0.6	5.9 ± 0.5	6.1 ± 0.5	6.0 ± 0.5
Ωρες άσκησης /εβδομάδα	3.7 ± 2.4	3.7 ± 2.2	3.4 ± 2.7	2.8 ± 2.5

*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$, $t=trend$ ($0.05<p<0.10$) σύγκριση μεταξύ κάθε μιας από τις 3 ομάδες παιδιών υπέρβαρων, παχύσαρκων, λιποβαρών με εκείνα κανονικού βάρους.

Από τον **Πίνακα 16** παρατηρούμε ότι τα παιδιά που ήταν υπέρβαρα αλλά και εκείνα που ήταν παχύσαρκα, ήταν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό **μεγάλα για την ηλικία κύησης** κατά τη γέννηση, συγκεκριμένα 25 παιδιά από τα 50 που γεννήθηκαν μεγάλα για την ηλικία κύησης (50%) βρέθηκε να είναι είτε υπέρβαρα είτε παχύσαρκα κατά την παιδική ηλικία. Επιπλέον από τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον ίδιο πίνακα διαπιστώνεται ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν **μικρά για την ηλικία κύησης** ήταν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό υπέρβαρα είτε παχύσαρκα κατά την παιδική ηλικία με βάση πάντα τον ΔΜΣ. Μόλις 17/106 (16%) μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά ήταν υπέρβαρα/παχύσαρκα κατά την παιδική ηλικία. Από την άλλη πλευρά από τα 11 παιδιά που ήταν λιποβαρή κατά την παιδική ηλικία τα 6 (54.5%) ήσαν και μικρά για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση.

Από τον ίδιο πίνακα διαπιστώνεται σημαντική διαφορά στη διατροφή τους πρώτους μήνες ζωής μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα τα υπέρβαρα παιδιά είχαν σε σημαντικά αυξημένο ποσοστό (49/152, 32%) σίτιση αμιγώς με γάλα φόρμουλας μετά τη γέννησή τους. Παρεμφερές ποσοστό 28% σίτισης αμιγώς με γάλα φόρμουλας εμφανίζει και η ομάδα των παχύσαρκων παιδιών. Αντίθετα στην ομάδα των παιδιών με κανονικό βάρος στην παιδική ηλικία μόλις το 18.5% σιτίστηκε στη βρεφική ηλικία με αμιγώς γάλα φόρμουλας. Δηλαδή σχεδόν 2 στα 6 υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά έχει ιστορικό σίτισης μόνον με γάλα φόρμουλας, ενώ τα μισά περίπου δηλαδή 2 στα 11 παιδιά με κανονικό βάρος είχαν ιστορικό λήψης γάλατος φόρμουλας μετά τη γέννηση ως αποκλειστική διατροφή.

Μητρικό γάλα πλήρως ή μερικώς έλαβαν το 67.8% των υπέρβαρων παιδιών ενώ έλαβαν το 80.6% των παιδιών με φυσιολογικό βάρος κατά την παιδική ηλικία.

Από τις λοιπές σημαντικές διαφορές που περιγράφονται στον πίνακα παρατηρούμε ότι οι μητέρες των παχύσαρκων παιδιών της μελέτης είχαν κερδίσει σημαντικά περισσότερο **βάρος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** αλλά δε διέφεραν σε διάφορες κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζουν την παθολογία της κύησης με σπουδαιότερες τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης και την υπερτασική νόσος της κύησης. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι ο τρόπος τοκετού δηλαδή φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή δε διέφερε μεταξύ των παιδιών και των τεσσάρων ομάδων.

Πίνακας 17. Σωματομετρικά των γονέων και κοινωνική τάξη των παιδιών της μελέτης ταξινομημένα σε 4 ομάδες με βάση τα z-scores του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κατά την περίοδο της εξέτασης δηλαδή κανονικού βάρους, υπέρβαρα, παχύσαρκα και λιποβαρή

N =686	ΚΑΝΟΝΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ N=470	ΥΠΕΡΒΑΡΑ N=152	ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ N=53	ΛΠΠΟΒΑ ΡΗ N=11
Ύψος μητέρας	165±5	166±5	164±6	165±2
Βάρος μητέρας	63.7±10	68±11***	70±12***	57±7*
ΔΜΣ μητέρας	23.3±3.7	25.2±4***	26±6***	21 ±6*
Ύψος πατέρα	179±6	179±7	180±7	177±5
Βάρος πατέρα	85±11	88±13***	93±15***	81±5
ΔΜΣ πατέρα	26.3±3	27.4±3***	28.8±5***	25.8 ±5
Κοινωνική τάξη (ανώτερη/μεσαία/κατώ τερη)	59 /176/235	10*/57/85	5/12/36	2/4/5

*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$, $t = trend (0.05 < p < 0.10)$ σύγκριση μεταξύ κάθε μιας από τις 3 ομάδες παιδιών υπέρβαρων, παχύσαρκων, λιποβαρών με εκείνα κανονικού βάρους

Από τον Πίνακα 17 παρατηρούμε ότι **οι γονείς** των παιδιών που ήσαν υπέρβαρα ή παχύσαρκα κατά την παιδική ηλικία είχαν **αυξημένο βάρος σώματος και αυξημένο ΔΜΣ** σε σχέση με τους γονείς των παιδιών με κανονικό βάρος κατά την παιδική ηλικία. Οι μέσες τιμές μάλιστα των παραμέτρων αυτών που ήταν αυξημένες στην ομάδα των υπέρβαρων παιδιών ήταν ακόμη πιο αυξημένες στην ομάδα των παχύσαρκων παιδιών. Παρατηρείται συγκεκριμένα ότι από τους γονείς των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών βρέθηκαν να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι στα παρακάτω ποσοστά: για μεν την ομάδα **υπέρβαρων** παιδιών σε 79/152 (52%) παιδιά ο πατέρας ήταν επίσης υπέρβαρος ενώ σε άλλα 31/152 (20%) ήταν παχύσαρκος. Στην ίδια ομάδα η μητέρα ήταν επίσης υπέρβαρη σε 44/152 (29%) περιπτώσεις και παχύσαρκη σε επιπλέον 20/152(13%) περιπτώσεις. Για την ομάδα των **παχύσαρκων** παιδιών σε 24/53 (45%) ο πατέρας ήταν επίσης υπέρβαρος ενώ σε άλλα 14/53 (26%) ήταν παχύσαρκος. Στην ίδια ομάδα η μητέρα ήταν επίσης υπέρβαρη σε 13 /53 (24%) περιπτώσεις και παχύσαρκη σε επιπλέον 11/53 (21%) περιπτώσεις. Δηλαδή συμπερασματικά τα μεν υπέρβαρα παιδιά είχαν σε ποσοστό 72% υπέρβαρο ή παχύσαρκο τον πατέρα και σε ποσοστό 42% υπέρβαρη/παχύσαρκη την μητέρα. Τα παχύσαρκα παιδιά αντίστοιχα είχαν σε ποσοστό 71% υπέρβαρο ή παχύσαρκο τον πατέρα και σε ποσοστό 45% υπέρβαρη/ παχύσαρκη την μητέρα.

Σε ό,τι αφορά την ομάδα των **λιποβαρών** παιδιών διαπιστώθηκε ότι οι μητέρες τους είχαν σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό χαμηλό βάρος αλλά και ΔΜΣ.

Σε ό,τι αφορά την κοινωνικο-οικονομική τάξη διαπιστώθηκε ότι η ομάδα των υπέρβαρων παιδιών παρουσίαζε σε σημαντικά μικρότερο βαθμό παρουσία γονέων που να ανήκουν στην τάξη Α.

ΠΙΝΑΚΑΣ 18. Μεταγεννητική αύξηση σε σωματικό βάρος κατά τη βρεφική ηλικία των παιδιών της μελέτης ταξινομημένα σε 4 ομάδες με βάση τα z-scores του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κατά την περίοδο της εξέτασης δηλαδή κανονικού βάρους, υπέρβαρα, παχύσαρκα και λιποβαρή

	ΚΑΝΟΝΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ N=262	ΥΠΕΡΒΑΡΑ N=93	ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ N=32	ΛΙΠΟΒΑΡΗ N=8
N=395				
0-2 μήνες	34.7±8.5	35.6±10	37.2±10	32.8±5
0-4 μήνες	29±5.5	29.4±5.3	31.5±6.5**	25.4±3.1*
0-6 μήνες	25±4	26±4*	28±5**	22±2
0-12 μήνες	18.2±2.5	19±2.2*	20.3±3.8**	16.2±1*
2-12 μήνες	19±3	19±2	19±6	18.8±2.4
6-12 μήνες	11±3	12±3	12.5±3	10±1.5

*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$, $t = \text{trend}$ ($0.05 < p < 0.10$) σύγκριση μεταξύ κάθε μιας από τις 3 ομάδες παιδιών υπέρβαρων, παχύσαρκων, λιποβαρών με εκείνα κανονικού βάρους

Ο Πίνακας 18 αποτυπώνει τον ρυθμό αύξησης σε σωματικό βάρος των τεσσάρων ομάδων των παιδιών της μελέτης ταξινομημένα με βάση τον ΔΜΣ και για τα οποία (395/686) ήταν διαθέσιμες λεπτομερείς καμπύλες αύξησης τον πρώτο χρόνο ζωής. Παρατηρείται για τα **υπέρβαρα παιδιά** μεγαλύτερη αύξηση σε βάρος κατά τον πρώτο χρόνο ζωής (περίοδος 0-12 μήνες) η οποία μάλιστα γίνεται εμφανής ήδη από τον 6^ο μήνα ζωής (περίοδος 0-6 μήνες). Αντίθετα η αύξησή τους πρώτους 4 μήνες ζωής δε διέφερε από εκείνα τα παιδιά με φυσιολογικό βάρος κατά την παιδική ηλικία. Τα **παχύσαρκα** κατά την παιδική ηλικία παιδιά διαπιστώνεται ότι παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερη αύξηση σε σωματικό βάρος από ό,τι τα υπέρβαρα και μάλιστα ήδη από τους πρώτους 4 μήνες ζωής η οποία συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας. Σε ό,τι αφορά την ομάδα των

λιποβαρών παιδιών, αυτά διαπιστώθηκε ότι εμφανίζουν μικρότερο ρυθμό αύξησης σε σωματικό βάρος, ήδη από τον 4^ο μήνα ζωής η οποία υστέρηση στον ρυθμό αύξησης παραμένει και στον 12^ο μήνα ζωής

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Μεταγεννητική αύξηση σε μήκος σώματος (cm) κατά τη βρεφική ηλικία των παιδιών της μελέτης ταξινομημένα σε 4 ομάδες με βάση τα z-scores του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κατά την περίοδο της εξέτασης δηλαδή κανονικού βάρους, υπέρβαρα, παχύσαρκα και λιποβαρή

ΚΑΝΟΝΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ N=262	ΥΠΕΡΒΑΡΑ N=93	ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ N=32	Μήκος σώματος (cm)	ΛΙΠΟΒΑΡΗ N=8
N=395				
7.6±2.3	7.8±2.2	8.3±2.9	0-2 μήνες	8.9±1
13.2±2.6	13.3±2.8	13.5±2.7	0-4 μήνες	14±1.1
17.5±2.7	17.9±3.4	18±3.4	0-6 μήνες	18.5±2.2
26.9±3.1	27±3.4	28±3.8*	0-12 μήνες	27.7±2.4
19±2.5	19±2.6	19.5±1.9	2-12 μήνες	18.9±2.4
9.3 ±2	9.4±2.4	10.2±1.8	6-12 μήνες	8.9±2.2

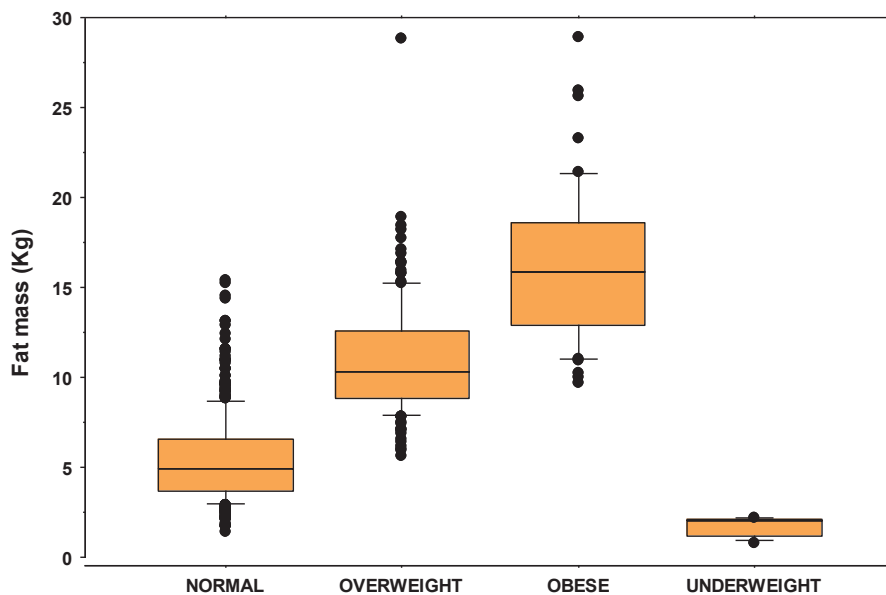
*= $p<0.05$, **= $p<0.01$, ***= $p<0.001$, $t=trend$ ($0.05<p<0.10$) σύγκριση μεταξύ κάθε μιας από τις 3 ομάδες παιδιών υπέρβαρων, παχύσαρκων, λιποβαρών με εκείνα κανονικού βάρους.

Στον **Πίνακα 19** αποτυπώνεται ο ρυθμός της σε μήκος αύξησης των παιδιών της μελέτης που υπήρχαν διαθέσιμα σωματομετρικά στοιχεία το πρώτο έτος ζωής. Η σε μήκος αύξηση δε διέφερε μεταξύ των τεσσάρων ομάδων με εξαίρεση την ομάδα των παχύσαρκων νεογνών που παρουσίασε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση του μήκους σώματος από τη γέννηση μέχρι τον πρώτο χρόνο ζωής.

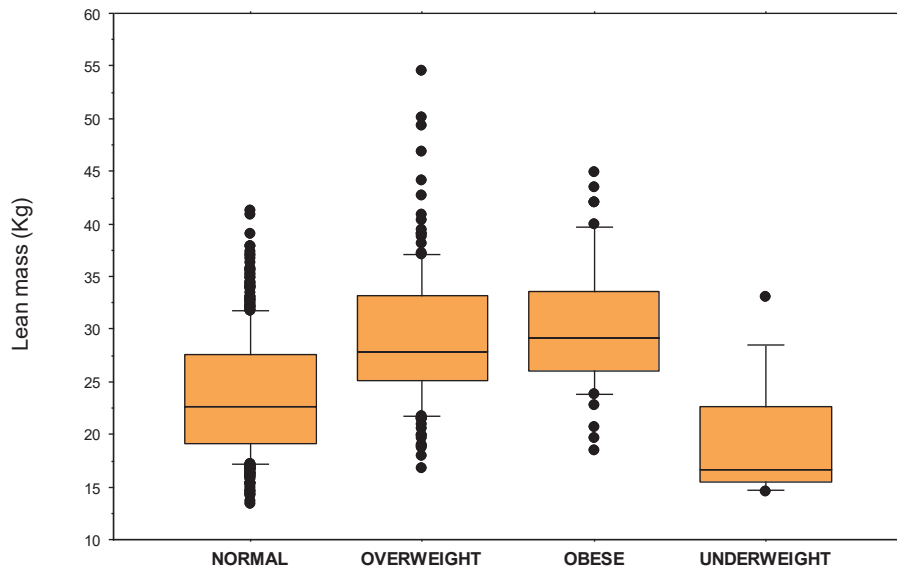
ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Σωματομετρικά και σύσταση σώματος των παιδιών της μελέτης ταξινομημένα σε 4 ομάδες με βάση τα z-scores του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κατά την περίοδο της εξέτασης δηλαδή κανονικού βάρους, υπέρβαρα, παχύσαρκα και λιποβαρή

N =686	ΚΑΝΟΝΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ N=470	ΥΠΕΡΒΑΡΑ N=152	ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ N=53	ΛΙΠΟΒΑΡΗ N=11
ηλικία	9.0±1.6	9.3±1.6*	9.1±1.6	8.8±1.5
Φύλο άρρεν (%)	46%	55.5%*	54%	27%
Βάρος ((χλγ)	30±7	42±9***	48±9***	22±1.8***
Ύψος (cm)	135±12	140±11***	139±10**	133±16
ΔΜΣ z-score	0.02±0.46	1.2±0.28***	2.4±0.44***	-1.2±0.08***
Π. Κοιλίας z-score	-0.31±0.33	0.44±0.32***	1.1±0.45***	-0.85±0.83***
6 δερματικές πτυχές (άθροισμα)	26±11	50±11***	61±11***	14±2***
Λίπος (χλγ)	5.4±2.3	11.03±3.2***	16.4±4.3***	1.7±0.5***
Λίπος(%)	17±4	26±4***	34±5***	8±3***
Μάζα ελευθέρω λίπους (χλγ)	25±5.9	31±7***	31±6***	20±6***
Άλιπη μάζα (χλγ)	23.6±5.5	29.6±6***	29.9±6***	19.2±5.8***

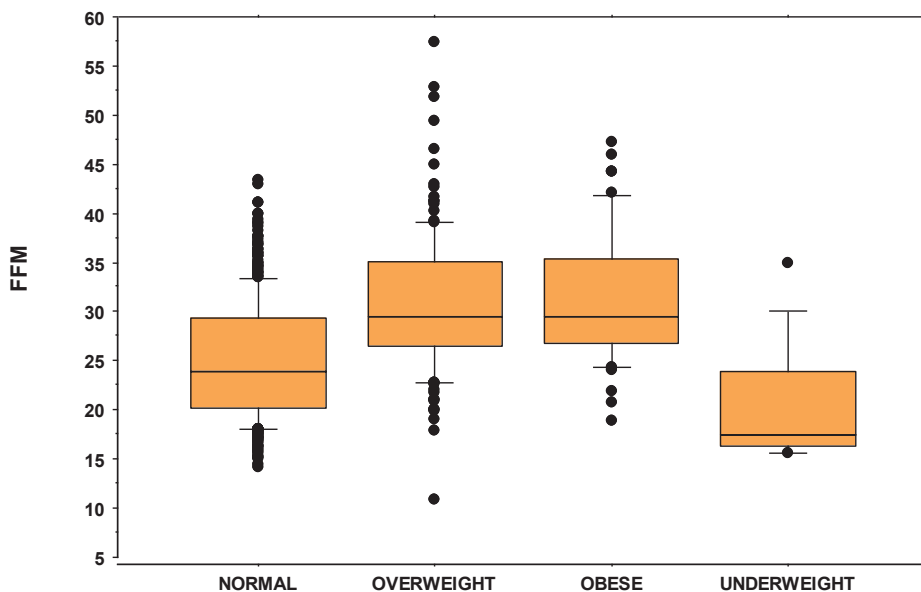
*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$, ***= $p < 0.001$, $t = \text{trend}$ ($0.05 < p < 0.10$) σύγκριση μεταξύ κάθε μιας από τις 3 ομάδες παιδιών υπέρβαρων, παχύσαρκων, λιποβαρών με εκείνα κανονικού βάρους



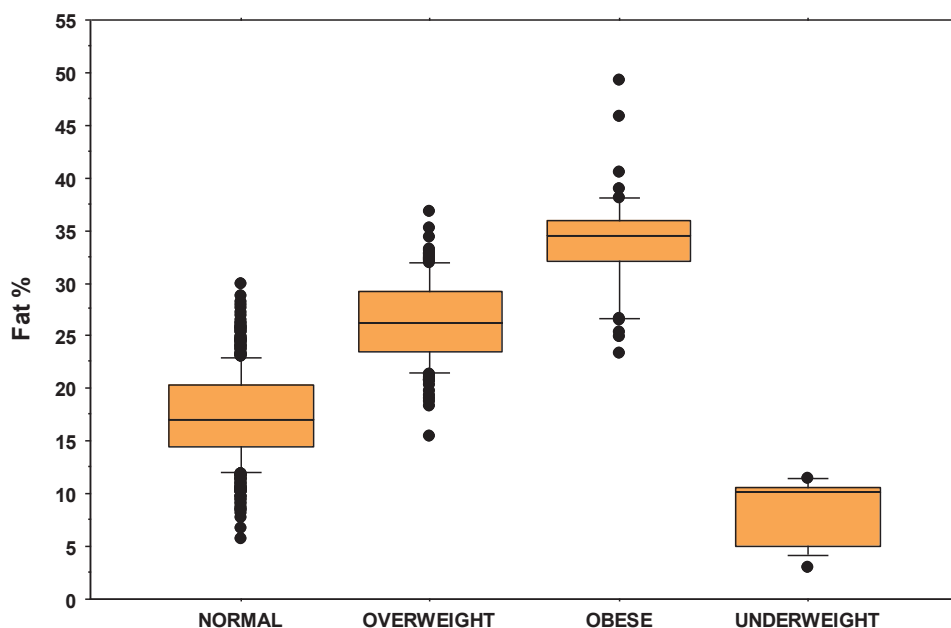
ΣΧΗΜΑ 17. Λιπώδης μάζα (Box and Plot απεικόνιση) στις 4 ομάδες παιδιών όπως ταξινομήθηκαν με βάση τον ΔΜΣ σε υπέρβαρα, παχύσαρκα, λιποβαρή και κανονικού βάρους στη μέση ηλικία των 9 ετών (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών κάτω και άνω στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκκίδες απεικονίζονται οι παρεκκλίνουσες τιμές (outliers)



ΣΧΗΜΑ 18. Άλιπη μάζα (Box and Plot απεικόνιση) στις 4 ομάδες παιδιών όπως ταξινομήθηκαν με βάση τον ΔΜΣ σε υπέρβαρα, παχύσαρκα, λιποβαρή και κανονικού βάρους στη μέση ηλικία των 9 ετών (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών κάτω και άνω στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκίδες απεικονίζονται οι παρεκκλίνουσες τιμές (outliers)



ΣΧΗΜΑ 19. Ελευθέρη λίπος μάζα (Box and Plot απεικόνιση) στις 4 ομάδες παιδιών όπως ταξινομήθηκαν με βάση τον ΔΜΣ σε υπέρβαρα, παχύσαρκα, λιποβαρή και κανονικού βάρους στη μέση ηλικία των 9 ετών (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών κάτω και άνω στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκίδες απεικονίζονται οι παρεκκλίνουσες τιμές (outliers)



ΣΧΗΜΑ 20. Λιπώδης μάζα (%) (Box and Plot απεικόνιση) στις 4 ομάδες παιδιών όπως ταξινομήθηκαν με βάση τον ΔΜΣ σε υπέρβαρα, παχύσαρκα, λιποβαρή και κανονικού βάρους στη μέση ηλικία των 9 ετών (η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεση (median) τιμή των μετρήσεων και τα όρια των κουτιών κάτω και άνω στην 25^η και 75^η ΕΘ αντίστοιχα (interquartile range), με κουκκίδες απεικονίζονται οι παρεκκλίουσες τιμές (outliers)

Στον Πίνακα 20 και στα Σχήματα 17-20 αποτυπώνονται οι διαφορές στις σωματομετρικές παραμέτρους και στη σύσταση του σώματος στις 4 ομάδες των παιδιών που ταξινομήθηκαν ανάλογα τον ΔΜΣ κατά την παιδική ηλικία. Σε ό,τι αφορά την ηλικιακή κατανομή η ομάδα των υπέρβαρων νεογνών βρέθηκε να είναι ελαφρώς μεγαλύτερη κατά (0.3 έτη = 3-4 μήνες περίπου) από την ομάδα των παιδιών κανονικού βάρους. Το σωματικό βάρος και ο ΔΜΣ όπως ήταν αναμενόμενο διέφερε πολύ σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων, καθώς ο τελευταίος ήταν και το κριτήριο κατηγοριοποίησης των παιδιών της μελέτης στις 4 ομάδες του Πίνακα 20. Η περίμετρος της κοιλίας και το άθροισμα των μετρηθέντων 6 δερματικών πτυχών ήταν επίσης αυξημένο στα υπέρβαρα και ακόμη πιο αυξημένο στα παχύσαρκα παιδιά σε σχέση με τους μάρτυρες. Αντίθετα ήταν και τα δύο σημαντικά χαμηλότερα στα λιποβαρή παιδιά της μελέτης.

Σε ό,τι αφορά στην σύσταση του σώματος όπως αυτή εκτιμήθηκε με την μέθοδο της βιοηλεκτρικής αντίστασης διαπιστώθηκαν τα παρακάτω ευρήματα ανά ομάδα:

Τα **υπέρβαρα παιδιά** εμφάνιζαν σε σχέση με τους μάρτυρες αυξημένο λίπος και σε απόλυτο ποσό (μέση διαφορά 6 kg) και σε αναλογία, αλλά σχεδόν στον ίδιο βαθμό επίσης αυξημένη και την άλιπη μάζα (μέση διαφορά 6 kg) και την μάζα ελευθέρων λιπών.

Τα **παχύσαρκα παιδιά** εμφάνιζαν σε σχέση με τους μάρτυρες αυξημένο λίπος και σε απόλυτο ποσό (μέση διαφορά 11 kg) και σε αναλογία και επίσης αυξημένη αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό και την άλιπη μάζα (μέση διαφορά 6.3 kg) και την μάζα ελευθέρων λίπους.

Τέλος τα **λιπόβαρα παιδιά** εμφάνιζαν σε σχέση με τους μάρτυρες μειωμένο λίπος και σε απόλυτο ποσό (μέση διαφορά 3.7 kg) και σε αναλογία αλλά επίσης μειωμένη και την άλιπη μάζα (μέση διαφορά 4.4kg) και την μάζα ελευθέρων λίπους σε περίπου παρόμοιο βαθμό.

Στο στατιστικό μοντέλο της πολλαπλής παλίνδρομης ανάλυσης η κατηγοριοποίηση με βάση τον ΔΜΣ (κανονικού βάρους, υπέρβαρο, παχύσαρκο και λιπόβαρο) χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή και ως ανεξάρτητες μεταβλητές η ηλικία, το φύλο, το βάρος γέννησης, ο τρόπος τοκετού, το βάρος της μητέρας στην εγκυμοσύνη, η διάρκεια του μητρικού θηλασμού, η ηλικία έναρξης στερεών τροφών, η διάρκεια της άσκησης, η κοινωνική τάξη και ο ΔΜΣ της μητέρας και το πατέρα.

Ανεξάρτητοι παράγοντες σχετιζόμενοι θετικά με **παχύσαρκο παιδί** βρέθηκε να είναι ο ΔΜΣ και των 2 γονέων με τον ΔΜΣ μητέρας: $\beta=2.95$, $p=0.003$ και τον ΔΜΣ πατέρα: $\beta=4.1$, $p=0.001$ καθώς και το βάρος που πήρε η μητέρα κατά την εγκυμοσύνη: $\beta=2.45$ $p=0.012$. Όπως φαίνεται ο στατιστικά ισχυρότερος παράγοντας είναι ο ΔΜΣ του πατέρα.

Ανεξάρτητοι παράγοντες για παρουσία **υπέρβαρου παιδιού** βρέθηκε να είναι ο ΔΜΣ και των 2 γονέων με τον ΔΜΣ μητέρας: $\beta =2.1$, $p=0.03$ και τον ΔΜΣ πατέρα: $\beta =2.5$, $p=0.01$.

Όταν η παραπάνω ανάλυση έγινε στην υποομάδα ($n=385$) των παιδιών που είχαν δεδομένα αύξησης τον πρώτο χρόνο της ζωής τους από τις παραπάνω συσχετίσεις μόνο ο ΔΜΣ του πατέρα παρέμεινε ανεξάρτητος παράγων για υπέρβαρο-παχύσαρκο παιδί, ενώ επιπλέον η μεταγεννητική αύξηση σε βάρος εμφάνισε μια ισχυρή ανεξάρτητη (θετική) συσχέτιση στα παχύσαρκα ($p=0.004$, $\beta =2.8$, OR:1.33 (CI: 1.09-1.32) ή τάση συσχέτισης στα υπέρβαρα ($p=0.080$, $\beta =1.75$, OR:1.10 (CI: 0.99-1.2)).

Συμπερασματικά φαίνεται από την παρούσα μελέτη ότι τα υπέρβαρα παιδιά του πληθυσμού της μελέτης είχαν αυξημένο σε ίδιο βαθμό τον μυϊκό και λιπώδη ιστό σε σχέση με τους μάρτυρες (μέση αύξηση 6kg), ενώ τα παχύσαρκα, αν και είχαν και εκείνα περίπου την ίδια αύξηση στον μυϊκό ιστό (μέση αύξηση 6kg), είχαν πολλαπλάσια αύξηση του λίπους (μέση διαφορά 11 kg). Οι πιο ισχυροί **ανεξάρτητοι παράγοντες** συσχετιζόμενοι με την

παχυσαρκία ήταν ο αυξημένος ΔΜΣ του πατέρα και η ταχεία μεταγεννητική αύξηση σε βάρος τον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ παρόμοιες πιο ήπιες συσχετίσεις δείχτηκαν για το υπέρβαρο παιδί. Επιπλέον η παρουσία μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού ήταν σπάνιο να συνδέεται με παχυσαρκία στην παιδική ηλικία (1/106, 0.94%) και ασύνηθες να συνδέεται με υπέρβαρον (16/106, 15%). Αντίθετα τα μισά LGA νεογνά εξελίχτηκαν σε παχύσαρκα/υπέρβαρα παιδιά. Ενώ είναι ακόμη αξιοσημείωτο ότι στη μικρή, αλλά σημαντική από κλινικής απόψεως ομάδα των λιποβαρών παιδιών περισσότερα από τα μισά ήσαν SGA κατά τη γέννηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τμήμα Α

Συνοπτική παρουσίαση κύριων ευρημάτων

Αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να διαπιστώσει τυχόν συσχετίσεις του αποκλίνοντος βάρους κατά τη γέννηση (μικρό ή μεγάλο για την ηλικία κύησης) με την παρουσία υπέρβαρου ή παχύσαρκου παιδιού στη μέση ηλικία των 9 ετών σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών μιας αστικής περιοχής της ΒΔ Ελλάδος. Πιο αναλυτικά, είχε ως σκοπό να συσχετίσει το βάρος γέννησης και τις αποκλίσεις αυτού με τη σωματοδομή, δηλαδή το μέγεθος αλλά και την κατανομή του λιπώδους ιστού και την αναλογία αυτού σε σχέση με την άλιπη μάζα κατά την ίδια ηλικία.

Για να έχουν ακρίβεια και αξιοπιστία οι τυχόν συσχετίσεις, λήφθηκαν υπόψη και αναλύθηκαν διεξοδικά μια σειρά προγεννητικών, περιγεννητικών και μεταγεννητικών παραγόντων. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην αύξηση σε βάρος αλλά και σε μήκος, στην αμέσως μετά τη γέννηση περίοδο.

Από την σύνθετη ανάλυση όλων των παραμέτρων διαπιστώθηκαν συνοπτικά τα ευρήματα που περιγράφονται κατωτέρω:

- το μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό κατά τη γέννηση (SGA), συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μικρότερη άλιπη μάζα (και συνεπώς αναλογικά μειωμένη μυϊκή μάζα), μικρότερη ελευθέρα λίπους μάζα και μικρότερο ΔΜΣ κατά την παιδική ηλικία ανεξάρτητα από τη μεταγεννητική αύξηση και τους λοιπούς περιγεννητικούς, επιδημιολογικούς παράγοντες που εξετάστηκαν, τη διατροφή τους πρώτους μήνες ζωής και την άσκηση. Δε συσχετίζεται όμως κατά την παιδική ηλικία ανεξάρτητα ούτε με αυξημένο αλλά ούτε με μειωμένο λιπώδη ιστό. (Ο λιπώδης ιστός εκτιμήθηκε με δύο μεθόδους, αυτή της βιοηλεκτρικής αντίστασης και από την εξίσωση του SIRI βασισμένη στις δερματοπτυχές). Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό, με τις παρόμοιες τιμές περιμέτρου μέσης, υποδηλώνει περισσότερο κεντρογενή κατανομή του λίπους στα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης.

- Ύστερα από ταξινόμηση των μικρών για την ηλικία κύησης παιδιών σε δύο υποομάδες ανάλογα με τον ρυθμό της μεταγεννητικής αύξησης διαπιστώθηκαν τα εξής: στα SGA που παρουσίασαν βραδεία μεταγεννητική αύξηση υπήρξε μια ισχυρή ανεξάρτητη, αρνητική, συσχέτιση **με την άλιπη-μυϊκή μάζα, τη μάζα ελευθέρων λιπών** καθώς και **τον ΔΜΣ**. Δηλαδή τα SGA με τη μειωμένη μεταγεννητική αύξηση βρέθηκε να υπολείπονται των παιδιών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος σε ΔΜΣ και άλιπη-μυϊκή μάζα, χωρίς όμως να συσσωρεύουν περισσότερο λιπώδη ιστό. Αντίθετα τα SGA με την υψηλή μεταγεννητική αύξηση είχαν τον ίδιο ΔΜΣ και το ίδιο ποσό άλιπης μάζας με τα κανονικού βάρους ενώ μια αύξηση στον μέσο λιπώδη ιστό κατά 1 kg περίπου δεν κατέστη στατιστικά σημαντική. Μπορεί κανείς να συμπεράνει λοιπόν ότι τα SGA παιδιά με το μεγαλύτερο catch-up κερδίζουν συγκριτικά περισσότερο μυϊκό ιστό, αλλά τείνουν να συσσωρεύουν και αυξημένο λιπώδη ιστό. Συνεπώς μεγάλη αύξηση μετά τη γέννηση στο μικρό για την ηλικία κύησης παιδί επιτυγχάνει φυσιολογικό μυϊκό ιστό στην παιδική ηλικία, με τάση όμως συσσώρευσης περισσότερων λιπών. Αντίθετα πιο μετριασμένη αύξηση σε βάρος μετά τη γέννηση οδηγεί σε μειονεκτική αύξηση του μυϊκού ιστού, χωρίς όμως διαταραχή του λιπώδους ιστού.
- το μεγάλο για την ηλικία κύησης νεογνό κατά τη γέννηση (LGA), δε συσχετίζεται με κάποιον από τους υπό διερεύνηση σωματομετρικούς παράγοντες κατά την παιδική ηλικία ανεξάρτητα από τη μεταγεννητική αύξηση και τους λοιπούς περιγεννητικούς, επιδημιολογικούς παράγοντες που εξετάστηκαν, τη διατροφή τους πρώτους μήνες ζωής και την άσκηση.
- διαπιστώθηκε **παχυσαρκία** στο 7,7% των παιδιών της μελέτης, ενώ το 22% των παιδιών της μελέτης ήταν **υπέρβαρα**. Τα παιδιά που ήταν υπέρβαρα - παχύσαρκα ήταν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό **μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA)**. Αντίθετα η παρουσία μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (SGA) ήταν σπάνιο να συνδέεται με παχυσαρκία στην παιδική ηλικία (0,94%) και ασύνηθες να συνδέεται με υπέρβαρο κατάσταση (15%). Από την άλλη πλευρά από τα 11 παιδιά που ήταν λιποβαρή κατά την παιδική ηλικία τα 6 (54,5%) ήταν και μικρά για την ηλικία κύησης.
- τα υπέρβαρα παιδιά του πληθυσμού της μελέτης είχαν αυξημένο σε ίδιο βαθμό την άλιπη και λιπώδη μάζα σε σχέση με τους μάρτυρες (μέση διαφορά 6kg). Τα παχύσαρκα αν και είχαν και εκείνα περίπου την ίδια αύξηση στην άλιπη μάζα (μέση διαφορά 6kg) είχαν πολλαπλάσια αύξηση του λίπους (μέση διαφορά 11 kg).

- τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είχαν σε σημαντικά αυξημένο ποσοστό σίτιση αμιγώς με **γάλα φόρμουλας** μετά τη γέννησή τους και οι μητέρες τους είχαν **κερδίσει** σημαντικά **περισσότερο βάρος** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά δε διέφεραν σε άλλους περιγεννητικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες.
- Οι πιο ισχυροί **ανεξάρτητοι παράγοντες** συσχετιζόμενοι με την παχυσαρκία ήταν ο αυξημένος ΔΜΣ του πατέρα και η ταχεία μεταγεννητική αύξηση σε βάρος τον πρώτο χρόνο ζωής ενώ παρόμοιες πιο ήπιες συσχετίσεις δείχτηκαν για τα υπέρβαρα παιδιά.

Τμήμα Β

Μικρό βάρος γέννησης και σύσταση σώματος στην παιδική ηλικία

Το πρώτο βασικό συμπέρασμα, στο **σύνολο** των παιδιών που μελετήθηκαν, ήταν ότι κατά την παιδική ηλικία (μέση 9 έτη) το μικρό βάρος στη γέννηση συσχετίζεται με μειωμένη άλιπη και κατ' αναλογία μυϊκή μάζα (190), μειωμένη ελεύθερη λίπους μάζα, χωρίς όμως συνακόλουθη αντίστοιχη μείωση του λιπώδους ιστού. Επιπλέον φαίνεται από έμμεσα στοιχεία ότι η κατανομή του λιπώδους ιστού είναι περισσότερο κεντρογενής στα παιδιά αυτά. Έχουν γίνει διάφορες μελέτες μέχρι τώρα με σκοπό να συσχετίσουν το βάρος στη γέννηση με τη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία με αποτελέσματα όμως συχνά αντικρουόμενα.

Μια από τις μεγαλύτερες μελέτες αυτού του σχεδιασμού πραγματοποιήθηκε από τον Rogers et al το 2006 και περιέλαβε περισσότερα από 6000 παιδιά, στα οποία η σύσταση του σώματος υπολογίστηκε με τη χρήση DEXA (Dual energy x-ray-absorptiometry), που θεωρείται από αρκετούς ως μέθοδος σημαντικής ακρίβειας για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος (191). Οι ερευνητές αυτοί δεν διέθεταν ευρήματα από την μετά τη γέννηση αύξηση των παιδιών αυτών. Συνεπώς τα αποτελέσματά τους μπορούν να συγκριθούν με τα ευρήματα της παρούσης μελέτης κατά το τμήμα που αναλύθηκε το σύνολο των παιδιών και δεν εξετάστηκε η μεταγεννητική αύξηση. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η συσχέτιση του βάρους και του μήκους κατά τη γέννηση, με τη σύσταση του σώματος και την κατανομή του λίπους κατά την παιδική ηλικία. Από αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι το βάρος γέννησης και ο Ponderal Index συσχετιζόταν θετικά τόσο με την ανάπτυξη του μυϊκού όσο και του λιπώδους ιστού. Συνεπώς, η μελέτη αυτή συμφωνεί μερικώς με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης υποδηλώνοντας ότι τα παιδιά με μικρότερο βάρος γέννησης είχαν και μειωμένη μυϊκή και λιπώδη μάζα κατά την ηλικία των 9-10 ετών που εξετάστηκαν. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε μειωμένη η άλιπη αλλά όχι η λιπώδης μάζα. Βέβαια πρέπει να τονιστεί ότι στη μελέτη αυτή μολονότι περιελήφθη μεγάλος αριθμός παιδιών, δεν εξετάστηκαν τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά σαν ξεχωριστή ομάδα αλλά ούτε και γίνεται αναφορά πόσα παιδιά ήταν μικρά για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση. Πιθανά η ανωτέρω διαφορά στην εκτίμηση της λιπώδους μάζας να οφείλεται στο διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών. Στην μελέτη των Rogers et al, η συσχέτιση του βάρους γέννησης

με τη σύσταση του σώματος έγινε γραμμικά και διαφέρει ως σχεδιασμός από τη διακριτή ταξινόμηση σε υποομάδες μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών, κατάλληλων για την ηλικία κύησης και μεγάλων για την ηλικία κύησης, που έγινε στην παρούσα μελέτη. Είναι γνωστό και γενικά παραδεκτό ότι τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά αποτελούν φυσιολογικά και φυσιοπαθολογικά μια ξεχωριστή ομάδα με ιστορικό, στις περισσότερες περιπτώσεις, ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης. Συνεπώς, μολονότι το βάρος γέννησης είναι μια συνεχής μεταβλητή, θεωρούνται από τους περισσότερους ως μια ξεχωριστή ομάδα, όπως άλλωστε και τα νεογνά, τα μεγάλα για την ηλικία κύησης.

Σε μιά άλλη μεγάλη μελέτη των Hediger et al εξετάστηκε ο συσχετισμός του βάρους γέννησης, με την αύξηση και τη σύσταση του σώματος. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με την εκτίμηση των δερματικών πτυχών σε παιδιά, τα οποία όμως σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη ταξινομήθηκαν σε SGA, LGA και AGA, με βάση το βάρος γέννησης, όπως και στην παρούσα μελέτη. Η ηλικία εκτίμησης ήταν 3-6 έτη μετά την γέννηση και περιελήφθησαν 3192 παιδιά από τις ΗΠΑ (163). Σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη έδειξαν ότι ειδικά για τα SGA παιδιά υπήρχε τάση για ανάπτυξη μειωμένου μυϊκού ιστού, ενώ οι ίδιοι συγγραφείς είχαν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα και σε προηγούμενη μελέτη τους (168). Στην ίδια μελέτη περιγράφεται ότι η συσχέτιση με τον λιπώδη ιστό δεν κατέστη στατιστικά σημαντική παρά μόνο σε μια υποπερίοδο της μελέτης που ουσιαστικά υποδηλώνει ότι τα μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά είχαν παρόμοιο λιπώδη ιστό με τα κανονικού βάρους εύρημα που είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης. Οι συγγραφείς βέβαια αποδίδουν θεωρητικά την μη ύπαρξη συσχέτισης του SGA με τον λιπώδη ιστό ως αποτέλεσμα της επίδρασης περιβαλλοντολογικών παραγόντων πάνω στην ανάπτυξη του λίπους. Η μελέτη αυτή μολονότι περιέλαβε μεγάλο αριθμό παιδιών, δε χρησιμοποίησε κάποια ειδική μέθοδο εκτίμησης της σύστασης του σώματος, αλλά βασίστηκε αποκλειστικά στον υπολογισμό των δερματικών πτυχών. Σε αυτό το σημείο μειονεκτεί και από την προηγούμενη μελέτη των Rogers et al, πλην όμως υπερέχει στο γεγονός ότι σαφώς διακρίνει τα νεογνά σε διακριτές κατηγορίες ανάλογα με το βάρος γέννησης. Συγκριτικά με την παρούσα μελέτη πρέπει να τονιστεί ότι στην μελέτη των Hediger et al, η εκτίμηση έγινε στην ηλικία μεταξύ 3-6 ετών, η οποία είναι πολύ μικρότερη από τη μέση ηλικία των 9 ετών που εξετάστηκαν τα παιδιά στην παρούσα μελέτη. Επίσης ως δείκτης εκτίμησης του λιπώδους ιστού αξιολογήθηκαν οι δερματικές πτυχές αποκλειστικά. Η εκτίμηση των δερματικών πτυχών μολονότι χρήσιμη σε μεγάλες

επιδημιολογικές μελέτες, δε φαίνεται να είναι τόσο ακριβής όσο άλλοι μέθοδοι προσδιορισμού της σύστασης του σώματος. Η μέθοδος της βιοηλεκτρικής αντίστασης που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται καλά με τη μέθοδο DEXA που θεωρείται και από πολλούς ως μέθοδος αναφοράς (192).

Μια άλλη πιο πρόσφατη μελέτη που βρίσκεται πιο κοντά σε σχεδιασμό με την παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους Kramer et al και δημοσιεύτηκε το 2014. Στη μελέτη αυτή περιελήφθησαν 17,000 παιδιά από τη Λευκορωσία, τα οποία ταξινομήθηκαν σε SGA, LGA και AGA με βάση το βάρος γέννησης. Τα παιδιά αυτά εξετάστηκαν στην ηλικία των 11,5 ετών με προσδιορισμό της σύστασης του σώματος, τόσο με εκτίμηση των δερματικών πτυχών, όσο και με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής αντίστασης (193). Διαπιστώθηκε, σε συμφωνία με τα δικά μας ευρήματα, ότι τα παιδιά τα οποία είχαν γεννηθεί μικρά για την ηλικία κύησης εμφάνισαν μικρότερο ΔΜΣ στην ηλικία των 11.5 ετών. Διαπίστωσαν επίσης, σε αντίθεση με τα δικά μας ευρήματα, και χαμηλότερο ποσοστό λιπώδους ιστού, σε σχέση με εκείνα που ήταν κανονικού βάρους κατά τη γέννηση. Βέβαια εξετάζοντας με λεπτομέρεια τα ευρήματα της μελέτης που αναφέρουμε, όπως αποτυπώνονται στους πίνακες των αποτελεσμάτων, διαπιστώνει κανείς ότι ενώ η διαφορά στο ποσοστό του λιπώδους ιστού μεταξύ π.χ. των ηπίως SGA κατά τη γέννηση και κανονικού βάρους κατά τη γέννηση είναι της τάξης του 0,5% η αντίστοιχη διαφορά στον μέσο ΔΜΣ, αν αναχθεί επί τοις εκατό, είναι επτά φορές μεγαλύτερη (3,5%). Αυτό υποδηλώνει ότι οι διαφορές στον λιπώδη ιστό ακόμη και αν υφίστανται μεταξύ SGA και AGA κατά την παιδική ηλικία από κλινικής απόψεως είναι λιγότερο σημαντικές, μιας και είναι πολύ μικρής τάξεως, ειδικά σε σχέση με την υστέρηση της ίδιας ομάδος ως προς τον ΔΜΣ, ο οποίος συνεκτιμά και τον μυϊκό και τον λιπώδη ιστό. Οι συγγραφείς πάλι αποδίδουν στη συζήτηση το εύρημα του μικρότερου λιπώδους ιστού στα λιποβαρή κατά τη γέννηση παιδιά, στο γεγονός ότι στη χώρα που έγινε η μελέτη η επίπτωση της παχυσαρκίας είναι πολύ χαμηλότερη από άλλες περιοχές του αναπτυγμένου κόσμου. Το εύρημα αυτό είναι σε αντιδιαστολή με άλλες μελέτες που έχουν δείξει αντίθετα αποτελέσματα.

Να σημειώσουμε ότι στη μελέτη αυτή δε δίνονται απευθείας αποτελέσματα για τον υπολογισμό της άλιπης μάζας με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής αντίστασης, ώστε να συγκρίνουμε με τα δικά μας αποτελέσματα. Βέβαια τονίζεται ότι το σημαντικό μειονέκτημα αυτής της μελέτης, παρά την παρουσία τόσο μεγάλου αριθμού παιδιών και τη χρήση της μεθόδου της βιοηλεκτρικής αντίστασης για την εκτίμηση της σύστασης του

σώματος, είναι το γεγονός ότι δεν περιελήφθησαν παιδιά που γεννήθηκαν με βάρος γέννησης μικρότερο από 2500g. Συνεπώς επί της ουσίας αναλύθηκαν τα ευρήματα από παιδιά που ήσαν οριακά SGA, ή χαμηλού φυσιολογικού βάρους τα οποία πιθανότατα εμφανίζουν διαφορετικό μεταβολικό προφίλ από τα SGA < 2500g, που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη.

Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη του λιπώδους ιστού σε παιδιά που γεννήθηκαν λιποβαρή, βρίσκονται ενδιάμεσα από το σύνολο των μελετών της βιβλιογραφίας. Από τις μελέτες αυτές άλλες έχουν δείξει μικρότερο ποσοστό λιπώδους ιστού, όπως οι προαναφερόμενες δύο από τις τρεις μελέτες, ενώ μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει μεγαλύτερο ποσοστό λιπώδους ιστού, κυρίως κεντρογενούς κατανομής (194-197). Στην παρούσα μελέτη δείχθηκε ότι το ποσοστό του λιπώδους ιστού δε διέφερε μεταξύ των SGA και των μαρτύρων. Από την άλλη πλευρά τα SGA παιδιά είχαν μικρότερο ποσοστό άλιπης μάζας και ΔΜΣ. Αυτό εμμέσως υποδηλώνει τη σχετική αύξηση του λιπώδους ιστού στην ομάδα αυτή. Επιπλέον η μη ύπαρξη διαφοράς στην περίμετρο μέσης παρά τον μικρότερο ΔΜΣ υποδηλώνει επίσης, σε συμφωνία με άλλες μελέτες, μια σχετικά κεντρογενή κατανομή του λιπώδους ιστού στα παιδιά αυτά.

Συμπερασματικά σε ό,τι αφορά το αποκλίνον βάρος κατά τη γέννηση (SGA, LGA) και τη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία και συγκεκριμένα την ηλικία 7-10 ετών (μέση ηλικία τα 9 έτη) μπορούν να ειπωθούν τα κάτωθι: σε ό,τι αφορά τα μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) παιδιά, φαίνεται ότι η κατάσταση αυτή συσχετίζεται πολύ σημαντικά με τη σωματοδομή στην παιδική ηλικία. Τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA, εξεταζόμενα σαν ενιαία ομάδα, υπολείπονται σε δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), μυϊκό ιστό και άλιπο ιστό, συγκριτικά με εκείνα που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος κατά την γέννηση (AGA). Το εύρημα ότι δεν εμφανίζουν παράλληλα και μειωμένο λιπώδη ιστό αλλά παρόμοιο με τα AGA, ενώ εμφανίζουν και παρόμοια περίμετρο μέσης υποδεικνύει παρουσία σχετικά περισσοτέρου λιπώδους ιστού στα παιδιά αυτά με πιο κεντρογενή κατανομή του λίπους. Συνεπώς μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι το μικρό βάρος γέννησης, που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υποδηλώνει ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, έχει επίδραση και μάλιστα δυσμενή στη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία με μια ανισόρροπη ανάπτυξη λιπώδους και μυϊκού ιστού. Οι διαταραχές αυτές έχει δειχθεί ότι μπορεί να έχουν μεταβολικές συνέπειες και είναι ιδιαίτερα σημαντικές ως προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης εγκατεστημένων νόσων κατά την ενήλικη ζωή (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, υπέρταση, στεφανιαία νόσος). Είναι άλλωστε γνωστό ότι δεν έχουν όλα τα παχύσαρκα

άτομα τον ίδιο κίνδυνο (μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι) (1, 38), όπως δεν έχουν χαμηλό κίνδυνο όλα τα άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ όταν υπάρχουν διαταραχές στην αναλογία και στην κατανομή του λιπώδους ιστού. Η ανισορροπία αυτή στη σύσταση του σώματος που παρατηρήσαμε πιθανά 'ταξιδεύει' και σε μεγαλύτερες ηλικίες, όπως έχει δειχθεί από μελέτες που θα αναλυθούν στο επόμενο κεφάλαιο. Αυτά τα ευρήματα καθιστούν ακόμη πιο σημαντική την πρόωμη διάγνωση της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης και τη σωστά χρονολογημένη παρέμβαση για έγκαιρη γέννηση του νεογνού, μόλις αυτό ως έμβρυο έχει προσεγγίσει μια ασφαλή ηλικία κυήσεως ώστε να μην κινδυνεύει περισσότερο από τις επιπλοκές της προωρότητας. Επίσης καθιστά επίκαιρες διαχρονικές μελέτες παρακολούθησης των παιδιών αυτών που διαπιστώθηκαν διαταραχές στη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία με ταυτόχρονη καταγραφή του μεταβολικού τους προφίλ. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα ευρήματα που περιγράφηκαν σε αυτό το κεφάλαιο της συζήτησης και βρίσκονται σε συμφωνία με τμήμα της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας έχουν εξαχθεί μετά από λεπτομερή ανάλυση πολλών συγχυτικών παραγόντων που δεν ελήφθησαν υπόψη σαν σύνολο παρά σε ελάχιστες δημοσιεύσεις.

Μεταξύ των ευρημάτων αυτής της μελέτης ήταν και η διαφορά που παρατηρήθηκαν στην **Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ)**, συστολική και διαστολική μεταξύ της ομάδος των λιπόβαρων στη γέννηση παιδιών και των μαρτύρων. Υπενθυμίζεται ότι η ΑΠ στα SGA παιδιά ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μολονότι αυτή η διαφορά ήταν πολύ μικρής τάξεως (3% περίπου).

Το χαμηλό βάρος γέννησης (<2500g), ή η γέννηση SGA νεογνού, σε ό,τι αφορά το νεφρικό σύστημα, είναι συνυφασμένα με μικρότερους σε μέγεθος νεφρούς, μικρότερο αριθμό νεφρώνων, πιθανά ανώμαλους νεφρώνες και μειωμένη GFR. Έτσι οι οργανισμοί αυτοί θεωρούνται επιρρεπείς στην ανάπτυξη υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής νόσου (198). Η χρονική περίοδος στην οποία δύναται να επισυμβεί η υπέρταση δεν είναι σαφής. Η «small baby syndrome hypothesis», αφορά την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ του βάρους γέννησης και του κινδύνου υπέρτασης. Παρά ταύτα, η θεωρία αυτή βρίσκεται υπό αμφισβήτηση.

Οι Basioti et al, στη μελέτη τους εξέτασαν τη νεφρική λειτουργία παιδιών προσχολικής ηλικίας, που γεννήθηκαν SGA. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 100 παιδιά, 60 SGA και 40 AGA, που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Τα SGA διαχωρίστηκαν σε δύο υποκατηγορίες με βάση την 3^η και τη 10^η εκατοστιαία θέση. Στην ηλικία των 5 ετών ελέγχθηκε η νεφρική λειτουργία και μορφολογία, καθώς και η αρτηριακή πίεση. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η

αρτηριακή πίεση επηρεάστηκε από το χαμηλό βάρος γέννησης και μάλιστα όσο πιο σοβαρό ήταν το SGA, τόσο πιο αυξημένη ήταν η συστολική και διαστολική πίεση των παιδιών, ενώ το μέγεθος των νεφρών ήταν φυσιολογικό (199).

Οι Mu et al, πραγματοποίησαν μια μεταανάλυση προκειμένου να συνοψίσουν μελέτες που συσχέτισαν το βάρος γέννησης με μελλοντικό κίνδυνο υπέρτασης.

Συνολικά συμπεριέλαβαν 20 μελέτες. Βάρος γέννησης μικρότερο των 2500g, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης, σε σχέση με νεογνά βάρους γέννησης μεγαλύτερου των 2500g. Βάρος γέννησης μεγαλύτερο των 4000g, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο υπέρτασης. Συγκεκριμένα η μέση συστολική πίεση ήταν αυξημένη κατά 2.28mmHg, στα άτομα με βάρος γέννησης κάτω των 2500g, ενώ για τα άτομα με βάρος γέννησης άνω των 4000g, η μέση συστολική πίεση ήταν μειωμένη κατά 2.08 mmHg. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση βάρους γέννησης και συστολικής αρτηριακής πίεσης στην ενήλικη ζωή (200).

Στη δική μας μελέτη προέκυψαν αντίθετα ευρήματα στην αρτηριακή πίεση των παιδιών. Πιθανόν επειδή στην ηλικία αυτή ο ΔΜΣ, που ήταν μεγαλύτερος στους μάρτυρες από ό,τι στα SGA παιδιά, διαδραματίζει περισσότερο σημαντικό ρόλο και επηρεάζει την παράμετρο αυτή. Άλλωστε τα ευρήματα αυτά δεν ήταν πλέον σημαντικά όταν έγινε αντιστάθμιση για τον ΔΜΣ.

Τμήμα Γ

Μεταγεννητική αύξηση

Η μεταγεννητική αύξηση σε βάρος αλλά και σε μήκος, όπως ήδη αναφέραμε στην εισαγωγή, μπορεί να συσχετίζεται με τη σωματοδομή κατά την παιδική ηλικία. Οι συσχετίσεις μάλιστα του βάρους κατά τη γέννηση με τη μετέπειτα σωματοδομή θα μπορούσαν να επηρεάζονται από τον ρυθμό αύξησης μετά τη γέννηση σε μικρό ή μεγαλύτερο βαθμό. Γι' αυτό από πολλούς έχει προταθεί η λεγόμενη υπόθεση των δύο χτυπημάτων, ότι δηλαδή ο συνδυασμός καθυστερημένης ενδομήτριας αύξησης (άρα μικρού βάρους γέννησης), με επιταχυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση, επιφέρει μεταβολές στη σύσταση του σώματος, που μπορεί να συσχετίζονται με μελλοντικό καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Αυτό το οποίο ενδιαφέρει επί της ουσίας είναι εάν οι μεταβολές αυτές της σωματοδομής, κατά την παιδική ηλικία, δημιουργούν φαινοτύπους δυνητικά επιρρεπείς σε κίνδυνο σοβαρών εκφυλιστικών νοσημάτων (καρδιοπάθεια, διαβήτης, υπέρταση) στην ώριμη ηλικία. Έχουν λοιπόν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες, όπως οι προαναφερόμενες, οι οποίες έχουν συσχετίσει το βάρος γέννησης με τη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία (και άλλες κατά την ενήλικη ζωή). Πολύ λιγότερες όμως μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε νεογνά με αποκλίνον βάρος γέννησης, έχουν λάβει παράλληλα υπόψη και τη μεταγεννητική αύξηση, τόσο σε βάρος, όσο και σε μήκος. Και μάλιστα με λεπτομερείς μετρήσεις καθ' όλο το πρώτο έτος ζωής, περίοδος που θεωρείται κρίσιμη για την μετέπειτα αύξηση.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η 'παράμετρος' μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό, (SGA), συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μικρότερη άλιπη μάζα, μικρότερη ελευθέρα λίπους μάζα και μικρότερο ΔΜΣ κατά την παιδική ηλικία ανεξάρτητα από την **μεταγεννητική αύξηση** και τους λοιπούς περιγεννητικούς, επιδημιολογικούς παράγοντες που εξετάστηκαν, τη διατροφή τους πρώτους μήνες ζωής και την άσκηση. Συνεπώς η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (και το μικρό βάρος γέννησης ως στενή προσέγγισή της) έχει επίδραση στη μετέπειτα σωματοδομή, ανεξάρτητα από τον ρυθμό της μεταγεννητικής αύξησης. Μετά από ταξινόμηση των μικρών για την ηλικία κύησης παιδιών σε δύο ομάδες, ανάλογα με τον ρυθμό της μεταγεννητικής αύξησης, διαπιστώθηκαν με περαιτέρω ανάλυση, τα ακόλουθα: στην ομάδα των λιποβαρών κατά τη γέννηση παιδιών, που παρουσίασαν στη συνέχεια σχετικά βραδεία μεταγεννητική αύξηση, διαπιστώθηκε μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την άλιπη και κατά αναλογία την μυϊκή μάζα, τη μάζα

ελευθέρα λίπους καθώς και τον ΔΜΣ. Συνεπώς τα SGA με την μειωμένη μεταγεννητική αύξηση υπολείπονται των παιδιών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος σε ΔΜΣ και μυϊκή μάζα χωρίς όμως να συσσωρεύουν περισσότερο λιπώδη ιστό. Αυτά τα ευρήματα που είναι αρκετά παρόμοια με τα ευρήματα επί του συνόλου των SGA παιδιών καταδεικνύουν τον βαρύνοντα ρόλο που είχε η υποομάδα των SGA με επιβραδυνόμενη αύξηση στην διαμόρφωση αυτών των διαφορών. Αντίθετα στα SGA με την υψηλή μεταγεννητική αύξηση διαπιστώθηκε ότι έχουν τον ίδιο ΔΜΣ και το ίδιο ποσό άλιπης μάζας με τα κανονικού βάρους, ενώ μια αύξηση στον μέσο λιπώδη ιστό κατά 1 kg περίπου δεν κατέστη στατιστικά σημαντική. Μπορεί λοιπόν κανείς να συμπεράνει ότι τα SGA παιδιά με το μεγαλύτερο catch-up κερδίζουν περισσότερο μυϊκό ιστό αλλά τείνουν να συσσωρεύουν και αυξημένο λιπώδη ιστό.

As εξετάσουμε στη συνέχεια πώς συγκρίνονται τα ευρήματα αυτής της μελέτης, με εκείνα που έχουν δημοσιεύσει άλλοι ερευνητές, σχετικά με την επίδραση του συνδυασμού του βάρους γέννησης και της μεταγεννητικής αύξησης στη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία.

Σε μια μεγάλη ευρωπαϊκή μελέτη του 2014 από τους Gishti et al ερευνήθηκαν οι συσχετίσεις του ρυθμού της αύξησης τόσο ενδομήτρια όσο και μεταγεννητικά με το συνολικό και το κοιλιακό λίπος κατά την παιδική ηλικία. Για τον σκοπό αυτό εξέτασαν 6,464 παιδιά στη μέση ηλικία των 6 ετών. Προσδιόρισαν τον λιπώδη ιστό και την κατανομή του χρησιμοποιώντας υπερηχογράφημα για προσδιορισμό του προπεριτοναϊκού λίπους και DEXA για προσδιορισμό του συνολικού λίπους (201). Διαπίστωσαν ότι ο ρυθμός αύξησης βάρους κατά τη βρεφική ηλικία συσχετίστηκε με υψηλότερο ΔΜΣ καθώς και με υψηλότερο ποσοστό λίπους κατά την παιδική ηλικία, καθώς και με τη συσσώρευση κοιλιακού λίπους. Το εύρημα αυτό είναι σε μερική συμφωνία με τα ευρήματα από την παρούσα μελέτη σε ό,τι αφορά την ομάδα των μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών. Συγκεκριμένα διαπιστώσαμε ότι η ομάδα των SGA που παρουσίασαν στη συνέχεια ταχεία μεταγεννητική αύξηση ήταν η ομάδα στην οποία διαπιστώθηκε αυξημένη άλιπη/μυϊκή μάζα, αυξημένος ΔΜΣ και τάση για αυξημένη συσσώρευση λίπους, ενώ αντίθετα η ομάδα των SGA χωρίς επιταχυνόμενη αύξηση παρουσίασε μια ισχυρή ανεξάρτητη (αρνητική) συσχέτιση με την άλιπη μάζα, τη μάζα ελευθέρα λίπους καθώς και τον ΔΜΣ. Βέβαια ο σχεδιασμός στις δύο μελέτες διαφέρει. Η μελέτη στην οποία αναφερόμαστε εξετάζει γραμμικά το βάρος γέννησης, ενώ η δική μας μελέτη το εξετάζει κατηγορικά σε υποομάδες. Διαπίστωσαν όμως επιπλέον οι ίδιοι ερευνητές, ότι τα παιδιά εκείνα που είχαν εμφανίσει ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης

και ταυτόχρονα επιταχυνόμενη αύξηση μετά την γέννηση, ήταν εκείνα τα οποία είχαν τη μικρότερη μυϊκή μάζα και περισσότερο κεντρική κατανομή του λίπους (android/gynoid ratio). Το εύρημα σχετικά με τη μικρότερη μυϊκή μάζα βρίσκεται σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη, διότι διαπιστώσαμε στο σύνολο των SGA, σημαντικά μικρότερη άλιπη μάζα και συνεπώς και μυϊκή μάζα, καθώς οι δύο παράμετροι συσχετίζονται πολύ ισχυρά. Η διαφορά της παρούσης μελέτης με εκείνη των Gishti et al, έγκειται στο γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη δεν προσδιορίστηκε ο ρυθμός της εμβρυϊκής αύξησης, αλλά το βάρος γέννησης χρησιμοποιήθηκε ως μια καλή προσέγγιση της ενδομήτριας αύξησης.

Σε μια άλλη σημαντική μελέτη των Chomtho et al το 2007 μελετήθηκαν 234 παιδιά και έφηβοι στο Ηνωμένο Βασίλειο. Για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος χρησιμοποίησαν τη μέθοδο των 4^{ov} διαμερισμάτων, DEXA, και προσδιορισμό των δερματικών πτυχών. Σε αυτή τη μελέτη δεν περιελήφθη ξεχωριστή ομάδα νεογνών μικρών για την ηλικία κύησης. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι η σχετική αύξηση σε βάρος μεταξύ γέννησης και τριών μηνών, καθώς και μεταξύ τριών και έξι μηνών, σχετίστηκε θετικά με τον λιπώδη ιστό κατά την παιδική ηλικία, την περίμετρο μέσης και το λίπος στον κορμό (202). Επιπλέον το σχετικό βάρος από 0-3 μηνών συσχετίστηκε θετικά με την ανάπτυξη του μυϊκού ιστού. Τα ευρήματα αυτά, μολονότι δεν αφορούν SGA, αλλά μια κοόρτη παιδιών γενικότερα, βρίσκονται σε αναλογία με εκείνα της δικής μας μελέτης, όπου διαπιστώθηκε ότι τα SGA παιδιά που είχαν επιταχυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση δεν υπολείπονταν σε άλιπη ούτε και λιπώδη μάζα, σε σχέση με τους μάρτυρες, Αντίθετα τα SGA παιδιά, που δεν έκαναν επιταχυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση, υπολείπονταν σε άλιπη μάζα (που ανακλά και τον μυϊκό ιστό), σε σχέση με τους μάρτυρες. Μολονότι αυτή η μελέτη δεν περιέλαβε ξεχωριστή ομάδα SGA παιδιών, είναι γνωστό ότι τα μικρού βάρους κατά τη γέννηση παιδιά είναι εκείνα που έχουν επιταχυνόμενη αύξηση την αμέσως μετά τη γέννηση περίοδο. Επίσης μολονότι δε βρέθηκε στην παρούσα μελέτη διαφορά στην περίμετρο μέσης μεταξύ SGA και κανονικού βάρους γέννησης παιδιών, αυτό αποτελεί ένα έμμεσο σημείο κεντρικής συσσώρευσης λίπους, διότι τα SGA παιδιά είχαν μικρότερο ΔΜΣ και θα ανέμενε κανείς φυσιολογικά και μικρότερη περίμετρο μέσης. Αυτό το εύρημα είναι σε συμφωνία με την μελέτη των Chomtho et al.

Σε μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη των Taal et al μελετήθηκε η συσχέτιση του βάρους γέννησης και της μεταγεννητικής αύξησης στη σύσταση του σώματος κατά την παιδική ηλικία. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε μόνο η εκτίμηση των δερματικών πτυχών, σε αντίθεση με την προηγούμενη που χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DEXA, η μέθοδος των

τεσσάρων διαμερισμάτων και των δερματικών πτυχών για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος. Παρά ταύτα όμως μελετήθηκε ένας πολύ μεγαλύτερος αριθμός παιδιών (3,941 παιδιά), γεγονός που επέτρεψε την ταξινόμησή τους σε SGA, AGA και LGA (177). Από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι τα SGA τα οποία έκαναν αναπληρωματική αύξηση μετά τη γέννηση, (όπως επίσης και τα κανονικού βάρους κατά τη γέννηση, που παρουσίασαν μεταγεννητικά επιταχυνόμενη αύξηση), εμφάνισαν υψηλότερο ΔΜΣ. Σε συμφωνία όμως με τη δική μας μελέτη δε διαπιστώθηκε αυξημένη ποσότητα λίπους στα SGA παιδιά κατά την παιδική ηλικία. Μάλιστα σχολιάζουν στη συζήτηση ότι ο αυξημένος κίνδυνος για παχυσαρκία στην ομάδα αυτή, που έχει αναφερθεί από άλλους ερευνητές, φαίνεται ότι δεν υφίσταται σε αυτή την ηλικία, αλλά ίσως αναπτύσσεται μεταγενέστερα. Να τονίσουμε ότι και στη δική μας μελέτη υπήρξαν έμμεσα ευρήματα για παρουσία περισσότερου λιπώδους ιστού στα λιποβαρή κατά τη γέννηση νεογνά, ειδικά σε εκείνα που είχαν μεγάλη μεταγεννητική αύξηση, αλλά δε συσχετίστηκε το SGA με την ανάπτυξη παχυσαρκίας, όπως θα αναπτύξουμε στη συνέχεια αυτής της συζήτησης. Επίσης οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι παρά την αναπληρωματική αύξηση, τα λιποβαρή στη γέννηση παιδιά παρέμειναν ελαφρύτερα και κοντύτερα με μικρότερο ΔΜΣ από τα κανονικού βάρους μέχρι την ηλικία των τεσσάρων ετών που εξετάστηκαν, εύρημα που είναι σε συμφωνία με τα αντίστοιχα της δικής μας μελέτης. Επίσης διαφορές στον ΔΜΣ καταδείχθηκαν και εντός της ομάδας των λιποβαρών στη γέννηση παιδιών, όταν ταξινομήθηκαν ανάλογα με τη μεταγεννητική αύξηση. Επιπλέον η ίδια μελέτη δεν απέδειξε αυξημένη παρουσία λίπους στα LGA κατά τη γέννηση παιδιά, σε συμφωνία πάλι με τη δική μας μελέτη. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα παιδιά αυτά στην πλειοψηφία τους είχαν επιβραδυνόμενη αύξηση μετά τη γέννηση και εκεί αποδίδεται το παραπάνω αναφερόμενο εύρημα.

Η χρονική στιγμή που επέρχονται οι μεταβολές στη σύσταση του σώματος, ανάλογα με το βάρος κατά τη γέννηση και την ύπαρξη ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης, δεν έχει καθοριστεί πλήρως. Υπάρχουν ευρήματα ότι οι μεταβολές αυτές, τουλάχιστον εν μέρει, επέρχονται ήδη κατά τη βρεφική ή την πρώιμη νηπιακή ηλικία και πιθανώς «ταξιδεύουν» εν συνεχεία σε άλλες πιο όψιμες φάσεις της ζωής του ανθρώπου, μέχρι και την ενήλικη ζωή. Οι Rogero et al εξέτασαν μια ομάδα προώρων νεογνών, τα οποία και ταξινόμησαν σε SGA και AGA με ή χωρίς εξωμήτρια καθυστέρηση της αύξησης και μελέτησαν την μεταγεννητική τους αύξηση. Διαπιστώθηκε ότι σε όλες τις ομάδες συμπεριλαμβανομένων και των SGA, κατά την τελειόμηνη ηλικία (40 εβδομάδες), η λιπώδης μάζα ήταν μεγαλύτερη από εκείνη τελειόμηνων με την ίδια ηλικία κύησης, μολονότι τα SGA υπολείπονταν σε

βάρος. Άρα συμπεραίνουν οι συγγραφείς, ότι η αλλαγή στη σύσταση του σώματος, με επιλεκτική ανάκτηση του λιπώδους ιστού, επισυμβαίνει πολύ πρώιμα μετά τη γέννηση (203). Έχει επίσης δειχθεί από την ομάδα των Ibanez et al ότι και τελειόμηνα SGA νεογνά που κάνουν αναπληρωματική αύξηση μετά τη γέννηση, εμφανίζουν ήδη στην ηλικία των δύο ετών παρόμοια ποσότητα λιπώδους ιστού με παιδιά που γεννήθηκαν κατάλληλα για την ηλικία κύησης (AGA). Επιπλέον οι ίδιοι συγγραφείς έχουν διαπιστώσει μια σημαντική μετάβαση σε κεντρογενή παχυσαρκία των SGA παιδιών με χρόνο επέλευσης αυτής της μεταβολής να είναι η περίοδος μεταξύ δύο και τεσσάρων ετών. Επιπλέον έχουν δείξει αυξημένη ακόμη περισσότερο κεντρική παχυσαρκία μέχρι τα 6 έτη ζωής. Βέβαια, παρά τις εξειδικευμένες τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες για τον προσδιορισμό του σπλαχνικού λίπους, αν μελετήσει κανείς προσεκτικά τις μεθόδους των συγγραφέων, θα διαπιστώσει τους μικρούς αριθμούς παιδιών που εξετάστηκαν και την ετερογένεια των δύο ομάδων ως προς το φύλο, το οποίο ως γνωστό επηρεάζει την σύσταση του σώματος ήδη από την παιδική ηλικία (164, 204). Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν επίσης πρώιμη αποκατάσταση του λιπώδους ιστού στα SGA παιδιά ήδη από τον 4^ο μήνα ζωής, χωρίς μάλιστα διαφοροποιήσεις στη σύσταση του σώματος και το μεταβολικό προφίλ, τουλάχιστον στο πρώτο έτος ζωής (205). Συνεπώς φαίνεται ότι ο λιπώδης ιστός ανακτάται πρώιμα μετά τη γέννηση μολονότι η κατανομή αυτού, αν δηλαδή υπερέχει ο κεντρογενής τύπος ή όχι δεν έχει ακόμη καθοριστεί με σαφήνεια. Οι Willemsen et al εξέτασαν SGA παιδιά σε ηλικία παρόμοια με εκείνη που εξετάστηκαν τα παιδιά στη δική μας μελέτη, τα 7 έτη περίπου. Στη μελέτη αυτή και σε αντίθεση με εκείνες των Ibanez, που προαναφέραμε, διαπιστώθηκε ελαττωμένος συνολικά λιπώδης ιστός σε πρόωρα χαμηλού αναστήματος SGA παιδιά, αλλά παρόμοια κατανομή του λιπώδους ιστού με τους AGA μάρτυρες. Αυτό υποδηλώνει έμμεσα και σε συμφωνία με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης, μια τάση των SGA παιδιών για ανάπτυξη κεντρικής παχυσαρκίας η οποία όμως φαίνεται ότι δεν είναι ακόμη πρόδηλη στην παιδική ηλικία (206). Συμπερασματικά λοιπόν, αξιολογώντας το σύνολο των σχετικών μελετών, καταδεικνύεται ότι στα SGA παιδιά υπάρχει μια τάση αποκατάστασης του λιπώδους ιστού που ξεκινά ήδη από τη γέννηση. Δεν υπάρχει εξεσημασμένη παχυσαρκία, όμως υπάρχουν απλές ενδείξεις για κεντρογενή κατανομή του λιπώδους ιστού. Αυτά τα ευρήματα έχουν ουσιαστικά καταδειχθεί και από την παρούσα μελέτη. Είναι αξιοσημείωτο ότι, μολονότι η βρεφική ηλικία θεωρείται η πιο κρίσιμη περίοδος, εντός της οποίας τα λιποβαρή νεογνά θα κάνουν την αναπληρωματική αύξηση σε βάρος ή σε ΔΜΣ, εξακολουθούν να υφίστανται αλλαγές, ειδικά ως προς τη σύσταση του σώματος και στην

επόμενη περίοδο της παιδικής ηλικίας (207). Πιθανά οι παραπάνω διαφοροποιήσεις στη συσσώρευση μυϊκού ή λιπώδους ιστού να παραμένουν ή ακόμη περισσότερο να μεγενθύνονται κατά την ενήλικη ζωή. Ενδείξεις υπέρ αυτής της άποψης δίνει μια καλοσχεδιασμένη προοπτική μελέτη παρακολούθησης ενηλίκων που γεννήθηκαν SGA ή AGA στο χρονικό διάστημα μιας οκταετίας (197). Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι νεαροί ενήλικες που γεννήθηκαν SGA, απέκτησαν περισσότερο λιπώδη ιστό παρακολουθούμενοι από τα 22-30 έτη ζωής, σε σύγκριση με άτομα που γεννήθηκαν με κανονικό βάρος γέννησης. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι καταστάσεις που συσχετίζονται με το χαμηλό βάρος γέννησης δρουν στη σύσταση του σώματος, όχι μόνον πρώιμα τους πρώτους μήνες ζωής, αλλά και μεταγενέστερα, κατά την ενήλικη ζωή. Παρόμοια ευρήματα κατέδειξαν και άλλες μελέτες (208, 209). Συνεπώς είναι σημαντικό να εξετάζονται άτομα με αποκλίνον βάρος γέννησης και πολύ πέραν της βρεφικής ηλικίας, όπως στην παρούσα μελέτη η οποία έδωσε πληροφορίες σε μεγάλο αριθμό παιδιών για τη σύσταση του σώματος κατά την προεφηβική ηλικία.

Όλες οι παραπάνω μελέτες, περιλαμβανομένης της δικής μας, καταδεικνύουν ότι: το μικρό βάρος γέννησης, (ως προσέγγιση της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης) οδηγεί σε μεταβολές στη σύσταση του σώματος οι οποίες συμβαίνουν διαχρονικά αλλά και διαφέρουν ανάλογα με την περίοδο ζωής που εξετάζεται. Αμέσως μετά τη γέννηση εμφανίζουν αναπληρωματική αύξηση, η οποία όταν είναι έντονη οδηγεί σε ανάκτηση και του μυϊκού και του λιπώδους ιστού. Παρόλα αυτά από την πλειοψηφία των μελετών καταδεικνύεται ότι η ανάπτυξη του λιπώδους ιστού δεν οδηγεί σε παχυσαρκία στην παιδική ηλικία, αλλά πιθανώς σε μια πιο κεντρογενή κατανομή του λίπους. Αργότερα, κατά την ενήλικη ζωή, είναι πιθανόν ότι τα άτομα αυτά έχουν μια τάση να αναπτύσσουν περισσότερο, συγκριτικά, λιπώδη ιστό. Έτσι επιβεβαιώνουν τη θεωρία του Barker, για τη σημασία της πρώιμης αύξησης και την επίδρασή της σε μεταγενέστερο χρόνο, πιθανώς μέσω επιγενετικών μηχανισμών, που λειτουργούν στις λεγόμενες «κρίσιμες περιόδους» της αύξησης και τέτοιες θεωρούνται η όψιμη εμβρυϊκή, η πρώιμη μεταγεννητική, αλλά και η περίοδος της παιδικής ηλικίας (131, 210).

Συμπερασματικά από αυτό το κεφάλαιο της συζήτησης καταφαίνεται ότι σε ό,τι αφορά το ρυθμό της **μεταγεννητικής αύξησης**, διαπιστώνονται διαφοροποιήσεις στη σύσταση του σώματος, όταν τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά ταξινομηθούν ανάλογα με τον ρυθμό της μεταγεννητικής αύξησης, χρησιμοποιώντας κοινώς αποδεκτούς ορισμούς της επιταχυνόμενης και επιβραδυνόμενης αύξησης, (δηλαδή αύξηση > ή < από 0.67 z scores).

Διαπιστώθηκε δηλαδή, ότι ο ρυθμός αυτός έχει σημαντική και ανεξάρτητη επίδραση από όλους τους υπό εξέταση παράγοντες της σύστασης του σώματος στη μέση ηλικία των 9 ετών. Συγκεκριμένα, τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA και είχαν ταχεία μεταγεννητική αύξηση, διαπιστώθηκε ότι ανέκτησαν ΔΜΣ και άλιπη-μυϊκή μάζα συγκρίσιμο με τα παιδιά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος γέννησης, αλλά και έτειναν να εμφανίζουν περισσότερη λιπώδη μάζα (διαφορά κατά μέσο όρο 1 kg). Αντίθετα τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA και εμφάνισαν επιβραδυνόμενο ρυθμό αύξησης μετά τη γέννηση, φάνηκε να υπολείπονται σε ανάπτυξη άλιπου-μυϊκού ιστού, χωρίς όμως παράλληλα να έχουν συσσωρεύσει περισσότερη λιπώδη μάζα κατά το ίδιο χρονικό διάστημα. Συνάγεται λοιπόν το συμπέρασμα ότι πέραν από το βάρος γέννησης και ο ρυθμός μεταγεννητικής αύξησης ασκεί ανεξάρτητη επίδραση στη σωματοδομή κατά την παιδική ηλικία, επιβεβαιώνοντας τη θεωρία του διπλού χτυπήματος (two hits hypothesis) στην οποία έχουμε ήδη αναφερθεί στην εισαγωγή. Καθίσταται επιπλέον προφανές ότι η ιχνηλάτηση της μεταγεννητικής αύξησης σε αυτή την κατηγορία παιδιών αποτελεί από κλινική σκοπιά μια σημαντική πρόκληση για τον παιδίατρο, διότι τόσο η πολύ ταχεία όσο και η βραδεία αύξηση οδηγούν η καθεμία σε διαφορετικές μεταβολές στη σύσταση του σώματος. Θα μπορούσε να συσταθεί, εάν αυτό είναι εφικτό, να ακολουθείται ο μέσος όρος. Αυτός θα μπορούσε να συμπίπτει με το όριο διαχωρισμού των δύο υποομάδων σε ταχεία και βραδεία μεταγεννητική αύξηση δηλ. η 0.67 z-scores. Η τιμή αυτή αντιστοιχεί όπως έχουμε αναφέρει στην απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών βασικών εκατοστιαίων θέσεων στις καμπύλες αύξησης του βάρους πχ μεταξύ 3^{ης} και 10^{ης} Ε.Θ. ή μεταξύ 10^{ης} και 25^{ης} Ε.Θ. ούτως ώστε το λιποβαρές νεογνό να εισέλθει εντός φυσιολογικών καμπυλών αύξησης, αλλά όχι να κερδίσει υπερβολικό βάρος διασπώντας ανοδικά σειρά από καμπύλες. Η σύσταση μάλιστα αυτή θα μπορούσε να είναι σημείο εκκίνησης και υπόθεση για άλλες παρόμοιες μελέτες που θα προχωρήσουν περαιτέρω τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, θέτοντας με τα ευρήματά τους ουσιαστική συμβολή στην επιτήρηση της μεταγεννητικής αύξησης στα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης και αποτελούν σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού (5-15%). Να σημειωθεί ότι η παρούσα μελέτη κατά αυτό το τμήμα παρουσιάζει **πρωτότυπα** αποτελέσματα, διότι μελέτες με παρόμοιο σχεδιασμό σε ό,τι αφορά την παρακολούθηση των SGA παιδιών, την κατάταξή τους ανάλογα με τη μεταγεννητική αύξηση και της εκτίμησης ενός πάνελ προγεννητικών, περιγεννητικών και μεταγεννητικών μεταβλητών δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία μέχρι τώρα.

Τμήμα Δ

Αποκλίνον βάρος γέννησης και υπέρβαρο-παχύσαρκο παιδί

Η σχέση του μικρού βάρους γέννησης με την εκδήλωση παχυσαρκίας αργότερα στην ζωή, αποτελεί πεδίο εκτεταμένης επιστημονικής έρευνας, με τα αποτελέσματα των μελετών να είναι αντικρουόμενα και αντιφατικά. Ένας αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι τα SGA νεογνά, κατά την παιδική ηλικία είναι λιποβαρή ή φυσιολογικού βάρους, ενώ αντίθετα άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα νεογνά αυτά έχουν προδιάθεση στο να γίνουν υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά και κατ' επέκταση παχύσαρκοι ενήλικες.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) ήταν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό υπέρβαρα είτε παχύσαρκα κατά την παιδική ηλικία με βάση τον ΔΜΣ. Μόλις 17/106 (16%) μικρά για την ηλικία κύησης παιδιά ήταν υπέρβαρα/παχύσαρκα κατά την παιδική ηλικία. Από την άλλη πλευρά από τα 11 παιδιά που ήταν λιποβαρή κατά την παιδική ηλικία τα 6 (54.5%) ήσαν και μικρά για την ηλικία κύησης κατά την γέννηση.

Οι Wang et al δημοσίευσαν το 2018 μία μελέτη προκειμένου να συσχετίσουν το χαμηλό βάρος γέννησης με την παχυσαρκία έως την ηλικία των 5 ετών. Συνολικά συμπεριέλαβαν 23,871 υγιή παιδιά, από 18 περιφέρειες της Σανγκάης, που γεννήθηκαν SGA, στην τελειόμηνη ηλικία. Ως SGA ορίστηκαν όσα κατά τη γέννηση είχαν βάρος που αντιστοιχούσε κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση. Στα παιδιά αυτά πραγματοποιήθηκαν 12 διαδοχικές μετρήσεις βάρους, ύψους και περιμέτρου κεφαλής, από ηλικία ενός μηνός έως την ηλικία των 5 ετών. Η παχυσαρκία ορίστηκε με βάση τις καμπύλες του ΔΜΣ. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά αυτά στην ηλικία των 5 ετών ήταν πιο μικρόσωμα (μικρότερο βάρος, ύψος και περίμετρος κεφαλής), συγκριτικά με αυτά που γεννήθηκαν AGA. Η μεγαλύτερη επίπτωση της παχυσαρκίας και υπέρβαρου κατάστασης εντοπίζεται στις ηλικίες 4 έως 18 μηνών, ενώ τα άρρενα είναι αυτά που πλήττονται περισσότερο. Πριν τα 2 έτη και στην ηλικία των 5 ετών δεν υπάρχουν διαφορές (211). Η μελέτη αυτή βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, στην οποία επίσης συμπεριλήφθησαν υγιή, τελειόμηνα SGA, με επίσης βάρος γέννησης <10^η ΕΘ.

Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Lindberg και συν., μελετώντας 285 παιδιά με βάρος γέννησης 2000-2500 γρ., εκ των οποίων το 44% ήταν SGA, και 95 παιδιά με

φυσιολογικό βάρος γέννησης, που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Τα σωματομετρικά τους εκτιμήθηκαν στην ηλικία των 3.5 και 7 ετών, ενώ η σύσταση του σώματος εκτιμήθηκε με DEXA στην ηλικία των 7 ετών. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι τα παιδιά με το χαμηλό βάρος γέννησης, είχαν μικρότερο ΔΜΣ στην ηλικία των 7 ετών, χωρίς αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία (212). Η μελέτη χρησιμοποίησε τη μέθοδο DEXA, που θεωρείται από ορισμένους μέθοδος εκλογής για τον προσδιορισμό της σύστασης του σώματος και η ηλικία των παιδιών είναι πλησιέστερη στην ηλικία των παιδιών της δικής μας μελέτης, καταλήγοντας στα ίδια συμπεράσματα. Μολονότι τα συμπεράσματα αφορούν γενικά τα παιδιά που γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης, επαγωγικά εξάγεται το συμπέρασμα ότι και τα SGA της μελέτης συμπεριφέρθηκαν ομοίως.

Στα αντίθετα αποτελέσματα κατέληξαν οι Gallo και συν., το 2016 σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην Νάπολη και στην ευρύτερη περιοχή της Καμπανίας, συλλέγοντας δείγμα από 8 παιδιατρικά πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Το δείγμα αποτέλεσαν 400 τελειόμηνα SGA, ηλικίας 2 έως 10 ετών, (ορίζοντας ως SGA, όσα γεννήθηκαν με βάρος κάτω από την 3^η εκατοστιαία θέση) και 6.818 AGA, που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες, ίδιας ηλικίας. Μετρήσεις βάρους, ύψους και υπολογισμός του BMI έγιναν στους 24, 60 και 120 μήνες ζωής. Οι συγγραφείς κατέληξαν πως τα παιδιά που γεννήθηκαν SGA ήταν σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη παχυσαρκίας στην ηλικία των 10 ετών, ενώ για την υπέρβαρο κατάσταση δεν υπήρχε διαφορά από τα AGA (213).

Η μελέτη χρησιμοποίησε ένα αρκετά μεγάλο δείγμα SGA, βασίστηκε όμως μόνο στο BMI, το οποίο θεωρείται αξιόπιστη μέθοδος προσδιορισμού της παχυσαρκίας, πλην όμως, δε μας παρέχει πληροφορίες για την κατανομή του λίπους των παιδιών, παράμετρος σημαντική που στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε με τη βιοηλεκτρική εμπέδηση, τις δερματικές πτυχές και τη μέτρηση της περιμέτρου μέσης των παιδιών.

Είναι λίγες οι μελέτες που ασχολούνται με τη σύσταση του σώματος και τον κίνδυνο παχυσαρκίας σε παιδιά που γεννήθηκαν LGA. Στη μελέτη τους οι Taal και συν. το 2013, όπως προαναφέρθηκε, συσχέτισαν το βάρος γέννησης με τη μεταγεννητική αύξηση και την επίπτωση της παχυσαρκίας σε παιδιά κάτω των τεσσάρων ετών. Συμπεριέλαβαν συνολικά 3.941 παιδιά στη μελέτη διαχωρίζοντάς τα σε AGA, SGA και LGA. Η εκτίμηση του σωματικού λίπους έγινε στην ηλικία των δύο ετών σε μια υποομάδα 749 παιδιών, ενώ το BMI υπολογίστηκε από τα σωματομετρικά ύψος και βάρος, σε σύνολο 3.531 παιδιών

ηλικίας 25.4 έως 47.7 μηνών. Από τα παιδιά του δείγματος 132 ήταν LGA και αυτή η υποομάδα συσχετίστηκε με υψηλότερο BMI και μεγαλύτερο ποσοστό υποδορίου λίπους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έρχονται σε συμφωνία με τη δική μας μελέτη, όμως στη δική μας μελέτη μετρήθηκαν παιδιά σχολικής ηλικίας (177).

Σε μια άλλη μεγάλη μελέτη οι Hediger και συν., συσχέτισαν το βάρος γέννησης με τη σύσταση του σώματος στην ηλικία 2 έως 47 μηνών σε ένα δείγμα 4.431 παιδιών που ταξινομήθηκαν με βάση το βάρος γέννησης σε SGA, LGA και AGA. Μετρήθηκαν συνολικά 438 LGA με τη μέθοδο των δερματικών πτυχών. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά προσχολικής ηλικίας που γεννήθηκαν LGA, είχαν αυξημένο μυϊκό ιστό, ενώ ο λιπώδης ιστός δεν παρουσίαζε αύξηση (168). Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με μεταγενέστερη μελέτη των ίδιων συγγραφέων, η οποία συμπεριέλαβε 3.192 παιδιά ηλικίας 36 έως 83 μηνών, στα οποία έγιναν μετρήσεις σωματομετρικών και μετρήσεις δερματικών πτυχών προκειμένου να συσχετιστεί το βάρος στη γέννηση με την παχυσαρκία στις ηλικίες 3-6 ετών. Τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν και πάλι με βάση το βάρος γέννησης σε SGA, AGA και LGA. Από το δείγμα των 3.192 παιδιών, τα 281 ήταν LGA. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι τα παιδιά αυτά είναι βαρύτερα και ψηλότερα στην ηλικία 4-5 ετών και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για συσσώρευση λιπώδους ιστού στην ηλικία 4-6 ετών (163). Τα ευρήματα της μελέτης αυτής είναι σε συμφωνία με τη δική μας μελέτη, στην οποία όμως διαφέρει η μέση ηλικία των παιδιών, που είναι τα 9 έτη και η μέθοδος καταγραφής της σύστασης του σώματος, που στην παρούσα μελέτη είναι η βιοηλεκτρική εμπέδηση, που δίνει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα σε σχέση με τη μέθοδο των δερματικών πτυχών.

Οι Ζου και συν., σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε επτά επαρχίες της Κίνας, συσχέτισαν το μεγάλο βάρος γέννησης με τον κίνδυνο παχυσαρκίας σε παιδιά ηλικίας 6 έως 18 ετών. Πιο συγκεκριμένα, συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους 4.981 μαθητές με βάρος γέννησης μεγαλύτερο των 4000 γρ. και αντίστοιχα ως ομάδα ελέγχου 4.981 παιδιά και εφήβους με βάρος γέννησης $2,5 \text{ Kg} \leq \text{Βάρος γέννησης} < 4 \text{ kg}$. Για την εκτίμηση υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών χρησιμοποιήθηκε το BMI και γι' αυτό μετρήθηκαν το βάρος και το ύψος των παιδιών. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι το μεγάλο βάρος γέννησης συνδέεται γραμμικά με υπέρβαρο κατάσταση και παχυσαρκία στις ηλικίες 6 έως 18 ετών με μεγαλύτερο κίνδυνο για υπέρβαρο κατάσταση την ηλικιακή υποομάδα των 8-9 ετών και αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία την ηλικία των 6-16 ετών (214). Τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, στην οποία είναι μικρότερος ο αριθμός των LGA που συμπεριλήφθηκαν, όμως στην εκτίμηση της

παχυσαρκίας χρησιμοποιήθηκαν εκτός από το BMI, η μέτρηση της σύστασης του σώματος που παρέχει πληροφορίες σχετικά με το ποσοστό του σωματικού λίπους και της μυϊκής μάζας, παράμετροι που δεν μπορούν να εκτιμηθούν με το BMI.

Οι Qiao και συν., σε μία πολυκεντρική μελέτη δώδεκα χωρών, συσχέτισαν το βάρος γέννησης και τη φυσική δραστηριότητα, με τον κίνδυνο παχυσαρκίας πραγματοποιώντας μετρήσεις βιοηλεκτρικής εμπέδησης με τον αναλυτή σύστασης σώματος TANITA SC-240, σε ένα δείγμα 5.088 παιδιών, ηλικίας 9-11 ετών, εκ των οποίων τα 481 είχαν βάρος γέννησης μεγαλύτερο των 4 Kg, χωρίς όμως να διαχωρίζουν το δείγμα σε AGA και LGA. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι το μεγάλο βάρος γέννησης σχετίζεται με παχυσαρκία στην ηλικία των 9-11 ετών, αλλά η παχυσαρκία στις ηλικίες αυτές σχετίζεται, σύμφωνα με τη μελέτη, περισσότερο, με τη φυσική δραστηριότητα των παιδιών (215).

Ο μητρικός θηλασμός θεωρείται ο ιδανικός τρόπος διατροφής για τους 6 πρώτους μήνες ζωής του βρέφους, καθώς και η συνέχιση αυτού μετά την εισαγωγή των στερεών έως το πρώτο έτος ζωής. Ο μητρικός θηλασμός και τα οφέλη του τόσο για το νεογνό, όσο και για τη μητέρα, αποτελούν πεδίο αρκετά γνωστό για την επιστημονική κοινότητα. Ο συσχετισμός του μητρικού θηλασμού με την παιδική παχυσαρκία είναι αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια, με τα αποτελέσματα των επιστημονικών ερευνών να είναι αντιφατικά, καθώς υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο του μητρικού θηλασμού έναντι της παχυσαρκίας (216-219), ενώ άλλες έχουν δείξει μικρό ή καθόλου όφελος (220, 221). Δύο πρόσφατες μετααναλύσεις πάνω στο συγκεκριμένο αντικείμενο έχουν δείξει ότι ο μητρικός θηλασμός συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο για παχυσαρκία στην παιδική ηλικία (222, 223).

Οι Ma και συν., πραγματοποίησαν μία πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 12 χώρες, με σκοπό να εξετάσουν τη σχέση του μητρικού θηλασμού με την παχυσαρκία στην παιδική ηλικία. Το δείγμα αποτέλεσαν 4.740 παιδιά ηλικίας 9 έως 11 ετών, στα οποία πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις σωματομετρικών και προσδιορισμός του σωματικού λίπους με βιοηλεκτρική εμπέδηση. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι ο μητρικός θηλασμός δρα προστατευτικά, μειώνοντας τον κίνδυνο γενικευμένης παχυσαρκίας και αυξημένου σωματικού λίπους μεταξύ των παιδιών ηλικίας 9-11 ετών, ενώ δε βρέθηκε συσχέτιση του μητρικού θηλασμού με την κεντρική παχυσαρκία, επισημαίνοντας ότι προηγούμενες μελέτες που βασίστηκαν στον προσδιορισμό της παχυσαρκίας χρησιμοποιώντας μόνο το BMI, ενδεχομένως να έχουν υποτιμήσει τον κίνδυνο της παχυσαρκίας (224). Η μελέτη χρησιμοποιεί ένα αρκετά ευρύ δείγμα παιδιών, αντιπροσωπευτικό, αφού προέρχεται από 12 διαφορετικές χώρες, από αστικά κέντρα και την ύπαιθρο.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα υπέρβαρα παιδιά είχαν σε σημαντικά αυξημένο ποσοστό (32%) σίτιση αμιγώς με γάλα φόρμουλας μετά τη γέννησή τους. Λίγο χαμηλότερο ποσοστό 27% σίτισης αμιγώς με γάλα φόρμουλας εμφανίζει και η ομάδα των παχύσαρκων παιδιών. Αντίθετα στην ομάδα των παιδιών με κανονικό βάρος στην παιδική ηλικία μόλις το 18.5% σιτίστηκε στην βρεφική ηλικία με αμιγώς γάλα φόρμουλας. Δηλαδή σχεδόν 1 στα 3 υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά έχει ιστορικό σίτισης μόνον με γάλα φόρμουλας, ενώ τα μισά περίπου δηλαδή 2 στα 11 παιδιά με κανονικό βάρος είχαν ιστορικό λήψης γάλακτος φόρμουλας μετά τη γέννηση, ως αποκλειστική διατροφή.

Ένας από τους πιο ισχυρούς ανεξάρτητους παράγοντες που σχετίζονται με την παχυσαρκία στη μελέτη μας ήταν η **ταχεία μεταγεννητική αύξηση** σε βάρος τον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ παρόμοιες πιο ήπιες συσχετίσεις δείχτηκαν για την υπέρβαρη κατάσταση. Ο συσχετισμός με την ταχεία μεταγεννητική αύξηση υποδηλώνει ότι τα προβλεπόμενα να γίνουν παχύσαρκα παιδιά αρχίζουν να συσσωρεύουν βάρος από τη βρεφική ηλικία με βάση το ίδιο γονιδιακό υπόστρωμα που θα τα οδηγήσει στην παχυσαρκία. Οι μεταβολές που επιφέρει στη σύσταση του σώματος η ταχεία αύξηση κατά την βρεφική ηλικία δημιουργούν υπέδαφος για ανάπτυξη παχυσαρκίας μετέπειτα (πχ αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων), ενώ δεν μπορούν εδώ να αποκλειστούν οικογενειακοί-διατροφικοί παράγοντες (συχνότερο εύρημα η σίτιση με γάλα φόρμουλας, πιθανή πίεση στο βρέφος για υπερσιτισμό κλπ).

Μια πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι η ταχεία αύξηση βάρους κατά τη βρεφική ηλικία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας και υπέρβαρου κατάστασης τόσο στην παιδική ηλικία, όσο και στην ενήλικη ζωή (225).

Οι Rotevatn και συν., σε μια μελέτη κοόρτης 19.894 παιδιών στη Δανία, τελειόμηνων με βάρος γέννησης άνω των 2500g, προσπάθησαν να συσχετίσουν την ταχεία πρόσληψη βάρους με την παιδική παχυσαρκία. Τα στοιχεία βάρος και μήκος των παιδιών χρησιμοποιήθηκαν κατά τη γέννηση, 8, 9 ή 10 μηνών, 22, 23, 24 ή 26 μηνών. Πάνω από το ένα τρίτο του πληθυσμού της μελέτης παρουσίασε γρήγορη ($> 0,67$ z scores) ή πολύ γρήγορη ($> 1,34$ z scores) μεταγεννητική αύξηση εντός του πρώτου έτους ζωής και το 7,5% ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα στην ηλικία των 2 ετών. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρβαρου/παχύσαρκου ήταν πάνω από επτά φορές υψηλότερος για βρέφη με ταχεία μεταγεννητική αύξηση σε σύγκριση με τα παιδιά που παρουσίασαν μέση μεταγεννητική αύξηση βάρους. Δεν υπήρχαν σαφείς ενδείξεις τροποποίησης των αποτελεσμάτων αυτών από το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των γονέων. Αυτό υποδηλώνει ότι η πρόληψη της

ταχείας μεταγεννητικής αύξησης και η προσπάθεια μιας υγιούς μεταγεννητικής αύξησης αποτελεί το μέσο πρόληψης της παχυσαρκίας ενωρίς κατά την παιδική ηλικία για όλες τις κοινωνικοοικονομικές ομάδες (226).

Οι Zheng και συν., σε μια μεταανάλυση που δημοσίευσαν το 2018, συμπεριλαμβάνοντας 17 μελέτες που σχετίζονταν με την ταχεία πρόσληψη βάρους ενωρίς στη ζωή, με μετέπειτα κίνδυνο παχυσαρκίας, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ταχεία πρόσληψη βάρους κατά την περίοδο αυτή αποτελεί σημαντικό δείκτη πρόβλεψης παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή. Πιο συγκεκριμένα, ταχεία μεταγεννητική αύξηση το πρώτο έτος ζωής σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά υπέρβαρου/ παχύσαρκου, σε σχέση με ταχεία μεταγεννητική αύξηση τα πρώτα δύο έτη ζωής (225).

Να επισημανθεί ότι οι παραπάνω μελέτες δε διακρίνουν τα νεογνά ανάλογα με το βάρος γέννησης και τα αποτελέσματά τους αφορούν και στα νεογνά με φυσιολογικό βάρος γέννησης, γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ανεξάρτητα από το βάρος γέννησης, η ταχεία μεταγεννητική αύξηση αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία.

Οι Kelishadi και συν, σε ένα ανασκοπικό άρθρο, στο οποίο συμπεριέλαβαν 39 μελέτες, που συσχετίζαν το χαμηλό βάρος γέννησης και την ταχεία αναπληρωματική αύξηση, με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τους παράγοντες κινδύνου αυτού, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ταχεία αναπληρωματική αύξηση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και για τους παράγοντες κινδύνου αυτής, πιο σημαντικό απ' ό,τι το χαμηλό βάρος γέννησης καθεαυτό (227).

Σε μια παλαιότερη μελέτη οι Ong και συν., συσχετίζοντας τη μεταγεννητική αναπληρωματική αύξηση (catch-up growth) με τη μετέπειτα παχυσαρκία στην παιδική ηλικία, χρησιμοποίησαν δείγμα 848 παιδιών, στα οποία συμπεριέλαβαν μετρήσεις σωματομετρικών στη γέννηση, ανά 4 μήνες έως το πρώτο έτος και εν συνεχεία ανά 6 μήνες έως τα 4 έτη και στα 5 έτη. Όλα τα παιδιά της μελέτης ήταν τελειόμηνα. Όσα παιδιά παρουσίασαν catch-up growth τα δύο πρώτα χρόνια ζωής, είχαν αυξημένο σωματικό λίπος και κεντρογενή κατανομή αυτού στην ηλικία των 5 ετών (186).

Τα ποσοστά υπέρβαρου-παχύσαρκου παιδιού που διαπιστώθηκαν στον πληθυσμό της μελέτης είναι ανησυχητικά υψηλά και παρόμοια με άλλες μελέτες. Σε μια πανελλαδική συγχρονική μελέτη που διεξήχθη το 2011, με παιδιά ηλικίας 6–12 ετών, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας (υπέρβαρο-παχύσαρκο) ήταν 28,7% και πιο συγκεκριμένα, για τα αγόρια ήταν 31,2%, ενώ για τα κορίτσια ήταν 26,5%. Η τελευταία έκθεση του

Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) το 2016, έδειξε ότι το 44% των αγοριών και το 38% των κοριτσιών σχολικής ηλικίας στην Ελλάδα είναι παχύσαρκα ή υπέρβαρα. Σύμφωνα με δεδομένα του NCD (Risk Factor Collaboration) για το 2016, στην Ελλάδα το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών ηλικίας 5 ετών ήταν 34,1% για τα θήλεα και 42,1% για τα άρρενα, ενώ τα ποσοστά παχύσαρκων παιδιών της ίδιας ηλικίας ήταν 13,4% για τα θήλεα και 18,5% για τα αγόρια (NCD Risk factor collaboration)(228).

Οι Kanelloroulou και συν., σε μια μελέτη κοόρτης που διεξήχθη από το 2014-2016, συμπεριέλαβαν 1.142 μαθητές δημοτικού από την Αθήνα, την Κρήτη και την Πελοπόννησο, από αστικά κέντρα και την ύπαιθρο (46% άρρενες) και εκτίμησαν τα ποσοστά παχύσαρκων και υπέρβαρων παιδιών χρησιμοποιώντας το BMI, καταλήγοντας ότι το 21,7% των μαθητών ήταν υπέρβαροι και το 5% παχύσαρκοι, ποσοστά που έρχονται σε συμφωνία και με τη δική μας μελέτη, όπου διαπιστώθηκε παχυσαρκία στο 7,5% των παιδιών της μελέτης, ενώ το 21,7% των παιδιών ήταν υπέρβαρα (229).

Με βάση τα προαναφερόμενα και τα παιδιά του δικού μας αστικού πληθυσμού και των δύο φύλων παρουσιάζονται υπέρβαρα-παχύσαρκα σε παρόμοιο αν όχι μεγαλύτερο βαθμό από άλλους πληθυσμούς του Ελλαδικού χώρου. Οι ηλικίες των παιδιών στις σχετικές μελέτες βέβαια διέφεραν αλλά είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία 'ταξιδεύει' με την ηλικία και η ανεύρεση της σε μικρότερες ηλικίες καθιστά πολύ πιθανή την παρουσία της και αργότερα. Αξιοσημείωτο ότι τα ευρήματα της δικής μας μελέτης είναι συγκρίσιμα με εκείνα από άλλες αστικές περιοχές της Ελλάδος, ενώ φαίνεται ότι είναι αρκετά χαμηλότερα τα ποσοστά υπέρβαρου- παχύσαρκου κατάστασης όταν συγκρίνονται με τις περισσότερες μελέτες πανελλήνιας κλίμακας.

Σε ό,τι αφορά άλλες χώρες, για το ίδιο έτος το ποσοστό υπέρβαρων θηλέων ηλικίας 5 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν 28,4% και 29,5% για τα αγόρια ηλικίας 5 ετών, ενώ τα ποσοστά παχυσαρκίας ήταν 8,1% για τα κορίτσια και 9,5% για τα αγόρια της ίδιας ηλικίας. Στις ΗΠΑ το 2016 το ποσοστό των παχύσαρκων θηλέων ηλικίας 5 ετών διαπιστώθηκε στο 16,9% και των αγοριών στο 19,9% (NCD Risk factor collaboration)(228). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν παρόμοια ποσοστά με τα ανευρεθέντα στην περιοχή μας στην Μ. Βρετανία ενώ πολύ υψηλότερα ποσοστά στις ΗΠΑ.

Σε παγκόσμια κλίμακα περισσότερα από 340 εκατομμύρια παιδιών ηλικίας 5-19 ετών ήταν υπέρβαρα το 2016 σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Μεταξύ 1975 και 2016 η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξήθηκε δραματικά. Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 5-19 ετών το ποσοστό υπέρβαρου και παχύσαρκου αυξήθηκε από 4% το 1975, σε 18%, το

2016 και η αύξηση αφορά και στα δύο φύλα: το 2016, παγκοσμίως το 18% των κοριτσιών και το 19% των αγοριών ήταν υπέρβαρα. Αντίθετα το 1975, ποσοστό μικρότερο του 1% παιδιών και εφήβων 5-19 ετών ήταν παχύσαρκα, ενώ το 2016, 124 εκατομμύρια παιδιών και εφήβων υπέφεραν από παχυσαρκία (6% θήλεια και 8% άρρενα) (WHO)(230).

Όπως προαναφέρθηκε ένα από τα μείζονος σημαντικότητας αίτια για την παιδική παχυσαρκία αποτελεί η απομάκρυνση των παιδιών και των οικογενειών γενικότερα από τη Μεσογειακή Δίαιτα.

Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, φρούτων, ξηρών καρπών, δημητριακών ολικής αλέσεως και ελαιολάδου, μέτρια κατανάλωση ψαριών και πουλερικών, καθώς και χαμηλή πρόσληψη σακχάρων, κόκκινου κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων (231, 232). Είναι πτωχή σε κορεσμένα λιπαρά και πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά, παρέχει υψηλή ποσότητα ινών, γλουταθειόνης και αντιοξειδωτικών, ενώ χαρακτηρίζεται από ισορροπημένη αναλογία λιπαρών οξέων (233).

Η υιοθέτηση της Μεσογειακής Δίαιτας έχει αναφερθεί εδώ και πολύ καιρό ως προστατευτική στην εμφάνιση παχυσαρκίας και νοσηρών καταστάσεων, επακόλουθων αυτής (234).

Τμήμα Ε

Λοιπές μεταβλητές και ευρήματα της μελέτης

Η συσχέτιση δύο ή περισσότερων παραμέτρων στο πλαίσιο μιας μελέτης θεωρείται ότι δίνει αξιόπιστα συμπεράσματα όταν στον σχεδιασμό της μελέτης έχει ληφθεί πρόνοια ώστε να έχουν συμπεριληφθεί όλες εκείνες οι μεταβλητές, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν αυτήν τη συσχέτιση. Μόνον στην περίπτωση αυτή οι ανεξάρτητες συσχετίσεις που τυχόν διαπιστωθούν μεταξύ δύο παραμέτρων εκτός από στατιστική σημασία μπορεί να έχουν και κλινική σημασία. Η αναζήτηση αυτών των παραμέτρων δεν είναι πάντοτε εύκολη και πολλές φορές υπάρχουν αστάθμητες ή άγνωστες μεταβλητές οι οποίες αν είχαν ληφθεί υπόψη στην ανάλυση θα μπορούσαν να είχαν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Στην παρούσα μελέτη ελήφθησαν υπόψη όλες οι παράμετροι που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη μεταγεννητική αύξηση και τον σωματότυπο κατά την παιδική ηλικία. Αυτές αναζητήθηκαν τόσο κατά την προγεννητική όσο και την περιγεννητική, καθώς και τη μεταγεννητική περίοδο. Οι μεταβλητές αυτές, είτε έχει δειχτεί από άλλες μελέτες ότι μπορούν να επηρεάσουν τα διερευνώμενα αποτελέσματα (πχ την σύσταση του σώματος ή τον δείκτη μάζας σώματος), είτε από τη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία πιθανολογείται ότι μπορεί να έχουν μια τέτοια επίπτωση. Οι παράμετροι αυτοί ως σύνολο δεν έχουν ληφθεί όλες υπόψη παρά σε πολύ μικρό αριθμό σχετικών μελετών και σχεδόν σε καμία μελέτη παρόμοιου σχεδιασμού με την παρούσα μελέτη υπόψη γεγονός που προσδίδει ένα δυνατό σημείο στην παρούσα μελέτη. Οι παράμετροι αυτοί οι οποίες ελήφθησαν υπόψη στην παρούσα μελέτη ήσαν οι παρακάτω:

Οι σωματικές αναλογίες (**συμμετρικό, ασύμμετρο νεογνό**), κατά την γέννηση, όπως αυτές εκτιμήθηκαν με τον υπολογισμό του **Ponderal Index**, ο οποίος φαίνεται ότι εκπροσωπεί καλύτερα τη σχέση βάρους προς ύψος κατά τη γέννηση, ενώ υπάρχουν και μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι ο Ponderal Index παρουσίαζε ισχυρότερη συσχέτιση με τη σωματοδομή στην παιδική ηλικία από ό,τι το βάρος γέννησης (191). Στην παρούσα μελέτη δε διαπιστώθηκαν αξιόλογες διαφορές στον ΔΜΣ και τη σύσταση του σώματος, όταν ταξινομήθηκαν τα λιποβαρή κατά τη γέννηση παιδιά με βάση τον **Ponderal Index**. Επίσης εξετάστηκε και η **βαρύτητα της ενδομήτριας καθυστέρησης** της αύξησης όπως ανακλά στο βάρος γέννησης, διότι υπάρχουν μελέτες οι οποίες συσχετίζουν την βαρύτητα της ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης με απώτερες μεταβολικές διαταραχές. Στην

παρούσα μελέτη δε διαπιστώθηκαν αξιόλογες διαφορές στον ΔΜΣ και τη σύσταση του σώματος, όταν ταξινομήθηκαν τα λιποβαρή κατά τη γέννηση παιδιά, σε δύο κατηγορίες, με βάση το βάρος γέννησης δηλαδή με βάρος γέννησης $< 1 - 2$ z-scores που υποδηλώνει ήπια ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης και με βάρος γέννησης < 2 z-scores που υποδηλώνει σοβαρή ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης.

Οι άλλες μεταβλητές που ελήφθησαν υπόψη και αφορούσαν την περιγεννητική περίοδο ήσαν η **ηλικία κύησης**, το **φύλο** του παιδιού, η **σειρά και το είδος του τοκετού**, η **ηλικία της μητέρας**, ο **ΔΜΣ και των δύο γονέων**, το **βάρος που πήρε η μητέρα στην εγκυμοσύνη**, η **παθολογία της κύησης**, με ιδιαίτερη έμφαση στην παρουσία υπερτασικής νόσου της κύησης, σακχαρώδη διαβήτη και η **παρουσία προηγούμενου λιποβαρούς ή υπέρβαρου** νεογνού.

Η **ηλικία κύησης** επηρεάζει την αύξηση αμέσως μετά τη γέννηση και τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα, ειδικά εκείνα με ηλικία κύησης < 32 εβδομάδες, εμφανίζουν συχνά εξωμήτρια καθυστέρηση της αύξησης τις πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση, λόγω περιγεννητικών προβλημάτων και δυσχέρειας στην εντερική σίτιση ενώ ακολουθεί μία περίοδος με αναπληρωματική αύξηση. Συνεπώς αποτελούν ξεχωριστή υποκατηγορία, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αύξησης τις πρώτες εβδομάδες ζωής (235-237). Τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα δεν συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη, ακριβώς για τους παραπάνω λόγους και να μη δημιουργηθεί σύγχυση με τα SGA νεογνά της μελέτης, μιας και οι δύο αυτές ομάδες όπως περιγράψαμε παραπάνω παρουσιάζουν αναπληρωματική αύξηση οφειλομένη όμως σε διαφορετικούς λόγους αλλά και σε διαφορετική χρονική περίοδο. Τα μεν λιποβαρή νεογνά κατά την ενδομήτρια περίοδο, τα δε πρόωρα νεογνά ιδιαίτερα εκείνα με ηλικία κύησης < 32 εβδομάδων αμέσως μετά τη γέννηση. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι όπως πρόσφατα έχει δείχθει, αναπληρωματική αύξηση δεν εμφανίζουν μόνο τα νεογνά με ενδομήτρια ή εξωμήτρια καθυστέρηση της αύξησης, αλλά και εκείνα που γεννήθηκαν με χαμηλό μεν βάρος αλλά κοντά στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Τα νεογνά αυτά εμφανίζουν σχετικά επιβραδυνόμενη ενδομήτρια αύξηση χωρίς όμως να πληρούν τα υπερηχογραφικά κριτήρια ώστε να χαρακτηριστούν νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (238).

Το φύλο του παιδιού είναι ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη διότι είναι γνωστό ότι τόσο ο ΔΜΣ όσο όμως και η κατανομή του λίπους είναι διαφορετική στους άνδρες από τις γυναίκες, ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαφορές αυτές υφίστανται ήδη από την παιδική ηλικία (239). Ήδη από την ηλικία των 3 ετών έχουν διαπιστωθεί

διαφορές μεταξύ αρρένων και θηλέων στη σύσταση του σώματος, με παρουσία λιγότερου λιπώδη και περισσότερου μυϊκού ιστού στα άρρενα (240). Συνεπώς πριν από κάθε σύγκριση θα πρέπει να υπάρχει αντιστάθμιση ως προς το φύλο ή ακόμη καλύτερα οι προς σύγκριση κύριες ομάδες να είναι ταιριασμένες ως προς το φύλο, όπως συνέβη και στην παρούσα μελέτη.

Το είδος του τοκετού είναι επίσης μια παράμετρος, η οποία ελήφθη υπόψη στην παρούσα μελέτη. Είναι γνωστό ότι το ποσοστό των καισαρικών τομών είναι πολύ υψηλό σε σχέση με το παρελθόν και σε ορισμένα κέντρα αγγίζει ή και υπερβαίνει το 50% των γεννήσεων (241, 242). Σε αυτό έχουν συμβάλει διάφοροι παράγοντες μεταξύ των οποίων η προχωρημένη ηλικία των εγκύων στις ημέρες μας σε σύγκριση με παλαιότερες δεκαετίες, η έλλειψη δραστηριότητας και η παχυσαρκία και η επιθυμία πολλών εγκύων να γεννήσουν με καισαρική τομή για να μην εκτεθούν στο ψυχικό και σωματικό στρες του κολπικού τοκετού (243). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το νεογνό κατά τη γέννηση να μην εκτίθεται στη χλωρίδα του κόλπου της μητέρας αλλά να εξέρχεται δια άλλης οδού με πιθανές διαφοροποιήσεις στο μικροβίωμα του εντέρου του, το οποίο μπορεί να έχει μακροχρόνιες συνέπειες (244, 245). Συχνά, αίτιο καισαρικής τομής αποτελεί η παχυσαρκία της μητέρας, η οποία συνδέεται επίσης με υπέρβαρο-παχύσαρκο παιδί, αλλά στην περίπτωση αυτή έναν επιπλέον προσθετικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η παρουσία καισαρικής τομής. Και η παχυσαρκία της μητέρας και η καισαρική τομή μπορούν ανεξάρτητα να μεταβάλλουν το εντερικό μικροβίωμα του νεογνού (244, 246, 247). Σε μια πρόσφατη μελέτη μάλιστα έχειδειχθεί ότι σε παχύσαρκες γυναίκες με καισαρική τομή η πιθανότητα γέννησης παιδιού που θα καταστεί υπέρβαρο/παχύσαρκο μέχρι την ηλικία των 3 ετών ήταν πενταπλάσια, ενώ παχύσαρκες γυναίκες με κολπικό τοκετό είχαν τριπλάσια πιθανότητα για το ίδιο αποτέλεσμα. Οι διαφορές αυτές συσχετίστηκαν μάλιστα με αλλαγές που διαπιστώθηκαν στο εντερικό μικροβίωμα των βρεφών (244). Υπάρχουν συνεπώς ενδείξεις από αρκετές μελέτες ότι η καισαρική τομή μπορεί να συνδέεται με υπέρβαρο/παχύσαρκο κατά την παιδική ηλικία (248), ενώ επιπλέον έχειδειχθεί σε μια μελέτη ότι υπάρχει διπλάσιο ρίσκο για υπέρβαρο παιδί ανεξάρτητα αν η καισαρική τομή ήταν προγραμματισμένη ή μη προγραμματισμένη (249). Στην παρούσα μελέτη δε διαπιστώθηκαν στην αρχική ανάλυση διαφορές στις παραμέτρους της σύστασης του σώματος ή στον ΔΜΣ κατά την παιδική ηλικία, μεταξύ των παιδιών που γεννήθηκαν με καισαρική τομή και εκείνων που γεννήθηκαν με κολπικό τοκετό. Παρά ταύτα η παράμετρος αυτή ελήφθη υπόψη και χρησιμοποιήθηκε σαν ανεξάρτητη μεταβλητή σε όλες τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις.

Σε ό,τι αφορά τα σωματομετρικά των γονέων τόσο οι **ΔΜΣ** της **μητέρας** αλλά και του **πατέρα** είναι παράμετροι οι οποίοι ότι μπορεί να συσχετίζονται με ανάπτυξη παχύσαρκου/υπέρβαρου παιδιού αργότερα (250, 251). Ο αυξημένος ΔΜΣ των γονέων συσχετίστηκε και στην παρούσα μελέτη με υπέρβαρο/παχύσαρκο παιδί στην ηλικία των 9 ετών και μάλιστα ο αυξημένος ΔΜΣ του πατέρα αποτέλεσε και τον ένα από τους δύο ανεξάρτητους παράγοντες για υπέρβαρο/παχύσαρκο παιδί. Παρατηρήθηκε συγκεκριμένα ότι οι γονείς των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι στα παρακάτω ποσοστά: τα υπέρβαρα παιδιά είχαν σε ποσοστό 73% υπέρβαρο /παχύσαρκο τον πατέρα και σε ποσοστό 42% υπέρβαρη/παχύσαρκτη τη μητέρα. Τα παχύσαρκα παιδιά αντίστοιχα είχαν σε ποσοστό 71% υπέρβαρο/παχύσαρκο τον πατέρα και σε ποσοστό 42.3% υπέρβαρη/παχύσαρκτη τη μητέρα. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι οι πιο ισχυροί **ανεξάρτητοι παράγοντες** που σχετίζονται με το παχύσαρκο παιδί ήταν ο αυξημένος ΔΜΣ του πατέρα και η ταχεία αύξηση σε βάρος τον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ παρόμοιες πιο ήπιες συσχετίσεις δείχτηκαν για το υπέρβαρο παιδί. Εκτός από τον αυξημένο ΔΜΣ του πατέρα και εκείνος της μητέρας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την υπέρβαρο/παχύσαρκο παιδί στο σύνολο των παιδιών της μελέτης αλλά η συσχέτιση αυτή εξασθένησε στην πολυπαραγοντική ανάλυση όταν η ανάλυση αυτή περιέλαβε και τη μεταγεννητική αύξηση. Ο συσχετισμός με τον αυξημένο ΔΜΣ των γονέων πιθανά υποδηλώνει τη ενδογενή (γονιδιακή) συνιστώσα της παχυσαρκίας ή/και τον υπερσιτισμό εντός της οικογενείας, ενώ τέλος δεν μπορούν να αποκλειστούν και άλλοι οικογενειακοί-διατροφικοί παράγοντες (συχνότερο εύρημα η σίτιση με γάλα φόρμουλας, πιθανή πίεση στο βρέφος για υπερσιτισμό, κλπ).

Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με άλλες μελέτες. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση διερευνήθηκε ο ρόλος του υπέρβαρου πατέρα και μητέρας, για να καταδειχθεί ποιος είναι πιο σημαντικός παράγοντας στη συσχέτιση με την υπέρβαρο-παχύσαρκο κατάσταση στο παιδί (252). Η αρχική υπόθεση ήταν ότι ο ρόλος της μητέρας θα είναι σημαντικότερος με βάση και τη θεωρία της «εμβρυϊκής υπερσίτισης» (253) και με βάση το γεγονός ότι το ενδομήτριο περιβάλλον αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα για παχυσαρκία. Με βάση την υπόθεση αυτή η παχυσαρκία της εγκύου οδηγεί σε αλλαγές στον μεταβολισμό και στην κατανάλωση ενέργειας του εμβρύου στη ρύθμιση της όρεξης και στη λειτουργία του εμβρυϊκού ενδοκρινικού συστήματος, που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία αργότερα στην παιδική ηλικία ή στην ενήλικη ζωή (253). Στη ανασκόπηση που αναφερόμαστε, με εξαίρεση μία μελέτη που έδειξε ότι η παχυσαρκία της μητέρας είχε ισχυρότερη επίδραση στο βάρος του παιδιού, οι υπόλοιπες κατέδειξαν παρόμοια επίδραση του βάρους των γονέων

πάνω στο βάρος του παιδιού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με τα αντίστοιχα από την παρούσα μελέτη όπου δείχθηκαν συσχετίσεις του βάρους του παιδιού με τον ΔΜΣ και των δύο γονέων. Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν και σε μια πιο πρόσφατη μεγάλη μελέτη από τον Fleten et al, η οποία επίσης έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στην επίδραση της παχυσαρκίας του πατέρα ή της μητέρας σε ό,τι αφορά την επίπτωση της παχυσαρκίας στο παιδί. (33, 254). Μια πρόσφατη μελέτη σε ασιατικό πληθυσμό έδειξε ότι το βάρος του πατέρα συσχετίζεται με το βάρος του παιδιού μέχρι την ηλικία των 2 ετών που περιορίστηκε η μελέτη ενώ η συσχέτιση με το βάρος της μητέρας συσχετίστηκε μόνο με το βάρος γέννησης (255). Φαίνεται ότι είναι πολύ σημαντικό και οι δύο γονείς να διατηρούν έναν υγιή, μη υπέρβαρο φαινότυπο κατά την περίοδο της σύλληψης, αλλά και κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, όπως και μετέπειτα κατά την παιδική ηλικία. Αν αυτό επιτυγχάνεται, μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης παχυσαρκίας στο παιδί, ενδομήτρια και εξωμήτρια, και επιπλέον αποκομίζουν οφέλη οι ίδιοι οι γονείς για την ατομική τους υγεία. Το γεγονός ότι ο πατέρας εμφανίζεται πιο συχνά υπέρβαρος ή παχύσαρκος από ότι η μητέρα, έχει καταδειχθεί και από άλλες μελέτες. Σε μια μελέτη από τη Φιλανδία (256), δείχθηκε σε ένα εκτεταμένο δείγμα ότι ο πατέρας ήταν υπέρβαρος ή παχύσαρκος σε ποσοστά 29% και 3% αντίστοιχα, ενώ η μητέρα σε ποσοστά 13% και 3.5% αντίστοιχα, ενώ σε μια ασιατική μελέτη τα ποσοστά ήταν για υπέρβαρο πατέρα και μητέρα 30 και 9% αντίστοιχα (257). Στην παρούσα μελέτη τα πολύ υψηλά ποσοστά υπέρβαρου πατέρα κυρίως, αποτελούν αδιαμφισβήτητα ένα πολύ ανησυχητικό δευτερεύον εύρημα της μελέτης. Η παχυσαρκία του πατέρα, πέραν της δυσμενούς επίδρασης στο βάρος του παιδιού, έχει συσχετιστεί και με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου του παιδιού (257). Η επίδραση της παχυσαρκίας του πατέρα στο σωματικό βάρος του παιδιού είχε δείχθει αρχικά από επιδημιολογικές μελέτες, ενώ πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί και ο όρος Paternal Origins of Health and Disease POHaD (258). Η κληρονομικότητα της παχυσαρκίας από μέρος του πατέρα έχει ήδη αποδειχθεί σε πειραματικές μελέτες. Πολλαπλές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο φαινότυπος του παιδιού επηρεάζεται από τη μη ισορροπημένη διαίτα του πατέρα (259, 260). Η κληρονομικότητα αυτή εκ μέρους του πατέρα μπορεί να αποδοθεί πέραν των κληρονομικών και γενετικών παραγόντων σε επιγενετικούς παράγοντες όπως η αναδόμηση του επιγενώματος του σπέρματος. Πολλές μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποδείξει ότι η παχυσαρκία, όπως και ο διαβήτης του πατέρα επιφέρουν επιγενετικές αλλοιώσεις στο σπέρμα, οι οποίες μπορεί να κληρονομηθούν σε αρκετές γενιές και τελικά τροποποιούν τα επιγενετικά σημεία και στα σωματικά κύτταρα (261, 262). Επί του παρόντος μολονότι η έρευνα στα πειραματόζωα είναι εκτεταμένη, η αντίστοιχη έρευνα στον άνθρωπο είναι περιορισμένη (261).

Το **βάρος** που πήρε η μητέρα κατά τη **διάρκεια της εγκυμοσύνης** αποτελεί επίσης μια παράμετρο που μπορεί να συσχετίζεται με τη **βάρος** και την **σύσταση** του σώματος του παιδιού της κατά την παιδική ηλικία (263). Για το λόγο αυτό η παράμετρος αυτή ελήφθη υπόψη στην πολυπαραγοντική ανάλυση, στην παρούσα μελέτη. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις της λήψης βάρους της εγκύμονος με την σωματοδομή και του ΔΜΣ σώματος του παιδιού της μολονότι τα παχύσαρκα παιδιά είχαν μητέρες που κέρδισαν κατά σημαντικά περισσότερο βάρος (3 kg) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Άλλοι ερευνητές αντίθετα έχουν δείξει την παρουσία τέτοιων συσχετίσεων. Σε μια μελέτη των McClure et al έχει δειχθεί ότι το αυξημένο βάρος στην εγκυμοσύνη συνδέεται με μακροχρόνια παχυσαρκία και ειδικά κοιλιακή παχυσαρκία στις γυναίκες αυτές, εύρημα το οποίο έμμεσα συνδέεται και με το βάρος του παιδιού διότι υπάρχουν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ του βάρους της μητέρας και του παιδιού (263). Η παραμονή του αυξημένου βάρους μετά τον τοκετό είναι πιθανότατα η αιτία που συνδέει το αυξημένο βάρος κτήσης κατά την εγκυμοσύνη με μετέπειτα παχυσαρκία. Φαίνεται ότι πρόκειται για τον ίδιο μηχανισμό κατά τον οποίο η σειρά του τοκετού (πολυτοκία) έχει επίδραση στο βάρος της μητέρας και εμμέσως και στο βάρος του παιδιού της (263). Σημειωτέον ότι και η σειρά τοκετού ήταν από τις παραμέτρους εκείνες που ελήφθησαν υπόψη και αξιολογήθηκαν στις μεθόδους αυτής της μελέτης. Άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει και άμεσες συσχετίσεις μεταξύ της κτήσης βάρους κατά την εγκυμοσύνη και του αυξημένου βάρους στο παιδί. Οι Ensenauer et al, σε μια μελέτη σε γερμανικό πληθυσμό μελέτησαν 6.837 ζεύγη μητέρας-παιδιού με μετρήσεις κατά τη σχολική ηλικία και διαπίστωσαν μια ανεξάρτητη, μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ του υπερβολικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη και της παχυσαρκίας του παιδιού. Η αύξηση του βάρους της εγκύμονος εντός των φυσιολογικών ορίων ή και κάτω από τα φυσιολογικά όρια δεν είχε συνέπειες στο σωματότυπο του παιδιού, αντίθετα το υπερβολικό βάρος είχε ισχυρή συσχέτιση, τόσο με την παχυσαρκία όσο και με την κεντρική παχυσαρκία. Η τελευταία εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό της περιμέτρου μέσης κατά την παιδική ηλικία (264). Οι διαφορετικοί πληθυσμοί και οι διαφορετικοί ανεξάρτητοι παράγοντες για τους οποίους έγινε αντιστάθμιση σε αυτή τη μελέτη και οι οποίοι ήταν πολύ περιορισμένοι σε σχέση με όσους εκτιμήθηκαν στη δική μας μελέτη πιθανόν να έδωσαν και τα διαφοροποιημένα αποτελέσματα μεταξύ των 2 μελετών.

Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη από την Φινλανδία ο Laitinen και συν. πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη κοόρτης με σκοπό να συσχετίσουν το βάρος που πήρε η έγκυος τις πρώτες 20 εβδομάδες της εγκυμοσύνης, με την παχυσαρκία του παιδιού τους και ειδικά την

κοιλιακή παχυσαρκία στην ηλικία των 16 ετών. Επιλέχθηκε να διερευνηθεί ειδικά το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης διότι παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι έγκυες που υποβλήθησαν σε κατάσταση λιμού την αντίστοιχη χρονική περίοδο γέννησαν παιδιά με μεγαλύτερο ΔΜΣ και περίμετρο κοιλίας στην ηλικία των 50 ετών (265). Περιελήφθησαν πάνω από 6.500 ζεύγη μητέρων-παιδιών και το βάρος που πήραν οι μητέρες στην εγκυμοσύνη ταξινομήθηκε σε τεταρτημόρια (quartiles). Διαπιστώθηκε ότι το υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης βάρους συσχετιζόταν ανεξάρτητα με το ΔΜΣ των παιδιών με ένα odds ratio (OR) 1.46. Όμως από όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν, η παχυσαρκία της μητέρας πριν τη σύλληψη ήταν ο πιο ισχυρά συσχετιζόμενος παράγοντας με OR:4.57. Από τη μελέτη αυτή λοιπόν καταδεικνύεται ότι υπάρχει συσχέτιση, αλλά αυτή είναι σχετικά μικρού εύρους συγκριτικά π.χ. με εκείνη που δημιουργεί η παχυσαρκία της μητέρας. Μολονότι αρκετές άλλες μελέτες έχουν δείξει παρόμοιες συσχετίσεις, υπάρχουν και μελέτες που δε συσχετίζουν τις δυο αυτές καταστάσεις. Για παράδειγμα οι Kouril et al, σε μια μεγάλη Σουηδική μελέτη που περιέλαβε περισσότερα από 6.000 άρρενα τέκνα δε διαπίστωσε καμία ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της κτήσης βάρους κατά την εγκυμοσύνη και της παχυσαρκίας του παιδιού στην ηλικία των 18 ετών. Αντίθετα οι πιο ισχυροί παράγοντες που συσχετίστηκαν θετικά ήταν το υπέρβαρο της μητέρας και το κάπνισμα (266).

Η παρουσία ιστορικού **προηγούμενου SGA** η οποία ήταν μάλιστα και συχνότερο εύρημα στην ομάδα των SGA παιδιών ελήφθη επίσης υπόψη. Η γέννηση προηγούμενου λιποβαρούς νεογνού, ειδικά όταν συνυπάρχει και μικροσωμία εκ μέρους της μητέρας (οριζόμενη συνήθως ως ύψος <2 z-scores σε σχέση με το μέσο όρο), αποτελούν στοιχεία ότι το επόμενο λιποβαρές νεογνό είναι πιθανότατα ένα ιδιοσυστασιακά μικρό νεογνό, παρά ένα νεογνό που έχει υποστεί ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (267). Συνεπώς το νεογνό αυτό δε θα έπρεπε να περιληφθεί στην ομάδα των SGA νεογνών, μολονότι πληροί το κριτήριο του σωματικού βάρους και αυτός ο περιορισμός ίσχυσε και στην επιλογή των ομάδων της παρούσας μελέτης. Με τη μέθοδο αυτή θεωρούμε ότι αποκλείσαμε κατά το δυνατόν από την ομάδα των SGA παιδιών εκείνα τα οποία ήταν ιδιοσυστασιακά μικρά. Βέβαια χρειάζονται επανειλημμένες μετρήσεις με υπερήχους της ενδομήτριας αύξησης για να μπορέσει κάποιος να προσδιορίσει με ακρίβεια αν τα SGA κατά τη γέννηση νεογνά είχαν πράγματι ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης και δεν ήταν απλά ιδιοσυστασιακά μικρά νεογνά. Αυτή η δεύτερη κατηγορία πιθανά να μην εμφανίζει τις ίδιες εικόνες αύξησης και σύστασης του σώματος κατά την παιδική ηλικία με εκείνα που υπέστησαν ενδομήτρια

καθυστερήσει της αύξησης. Το γεγονός ότι οι μητέρες των νεογνών που γεννήθηκαν λιποβαρή είχαν μικρότερο βάρος και ύψος, παρά τον παρόμοιο ΔΜΣ ήταν δηλαδή πιο μικροκαμωμένες υποδηλώνει το ιδιοσυστατικό κομμάτι της γέννησης ενός λιποβαρούς νεογνού. Στις περιπτώσεις αυτές το μικρότερο ενδογενές δυναμικό ενδομήτριας αύξησης λόγω ιδιοσυστασίας της μητέρας σε συνδυασμό με την ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης λόγω παθολογίας της κύησης οδήγησε στη γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού, το οποίο και περιελήφθη στην ομάδα των SGA κατά τη γέννηση παιδιών. Το εύρημα ότι στην ομάδα των SGA υπήρχε αυξημένη πιθανότητα για προηγούμενο SGA νεογνό υποδηλώνει της παρουσία της ιδιοσυστασίας εκ μέρους της μητέρας. Πιθανολογείται όμως επιπλέον ότι παρόμοιες συνθήκες ενδομητρίου περιβάλλοντος ή παρόμοια παθολογία της κύησης οδήγησαν σε γέννηση εκ νέου SGA νεογνού. Σε ό,τι αφορά την ομάδα των παιδιών που ήταν μεγάλα για την ηλικία κύησης στη γέννηση (LGA), οι μητέρες τους διαπιστώθηκε ότι είχαν σημαντικά μεγαλύτερο βάρος και επίσης έτειναν να έχουν και μεγαλύτερο ύψος σε σχέση με τις μητέρες της ομάδας των νεογνών κανονικού βάρους γέννησης, με παρόμοιο όμως ΔΜΣ σε σχέση με τις μητέρες των AGA μαρτύρων. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η γέννηση μεγάλου για την ηλικία κύησης παιδιού (LGA) οφείλεται, εν μέρει σε ιδιοσυστασιακούς παράγοντες, δηλ. αυξημένο ενδογενές δυναμικό.

Ο **διαβήτης** κατά τη διάρκεια της κύησης είναι μια παθολογική κατάσταση, η οποία έχει συσχετιστεί με διαταραχές στο σωματικό βάρος του παιδιού κατά την παιδική ηλικία, ειδικά αν συσχετίζεται και με αυξημένο σωματικό βάρος της μητέρας. Οι Pirkola et al, σχεδίασαν μια μελέτη στην οποία εξέτασαν τον επιπολασμό του υπέρβαρου-παχύσαρκου παιδιού στην ηλικία των 16 ετών σε σχέση με τους δύο προαναφερόμενους παράγοντες. Διαπίστωσαν, όπως αναφέραμε και σε προηγούμενη παράγραφο, ότι το αυξημένο βάρος της μητέρας ήταν ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας για υπέρβαρο παιδί και κεντρική παχυσαρκία στην ηλικία των 16 ετών. Επιπλέον διαπίστωσαν ότι αυτός ο κίνδυνος ήταν πολύ υψηλότερος όταν συνυπήρχαν και οι δύο αυτοί παράγοντες, δηλ. η παχυσαρκία της μητέρας και ο διαβήτης της κύησης. Όταν υπήρχε μόνο ο διαβήτης της κύησης ο κίνδυνος ήταν μικρός (268). Άλλες μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα αλλά οι περισσότερες δεν δείχνουν ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ διαβήτη κύησης και παχυσαρκίας του παιδιού (269-271). Στην παρούσα μελέτη ο παράγοντας αυτός ελήφθη υπόψη στις γενόμενες αναλύσεις, αλλά δεν καταδείχθηκαν κάποιες ανεξάρτητες συσχετίσεις, κάτι που είναι σε συμφωνία με τις περισσότερες μελέτες σε αυτό το πεδίο. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι πολύ μικρό ποσοστό των LGA παιδιών της μελέτης αυτής

προέρχονταν από κυήσεις επιπλεγμένες με διαβήτη υποδηλώνοντας την καλή και συστηματική παρακολούθηση του πληθυσμού των εγκύων και τον καλό έλεγχο του διαβήτη στην περιοχή που εκπονήθηκε η μελέτη.

Μια σημαντική παράμετρος η οποία έχει από πολλές δεκαετίες συνδεθεί με το βάρος που κερδίζει το παιδί μετά τη γέννηση είναι το είδος της διατροφής και συγκεκριμένα εάν το βρέφος θηλάζει αποκλειστικά, αν σιτίζεται αποκλειστικά με γάλα του εμπορίου ή αν σιτίζεται με μικτή διατροφή δηλαδή με συνδυασμό μητρικού και γάλακτος φόρμουλας. Ως γνωστό στις ημέρες μας υπάρχει ισχυρή σύσταση για μητρικό θηλασμό που θεωρείται για πολλούς λόγους ιδανική διατροφή για το παιδί. Ο θηλασμός συνιστάται να διαρκεί τουλάχιστον 6 μήνες ως αποκλειστική διατροφή και εν συνεχεία να συνεχίζεται έως το πρώτο έτος ζωής, παράλληλα με την εισαγωγή των στερεών τροφών που γίνεται μετά τους 6 πρώτους μήνες. Έχουν γίνει πολλές μελέτες, οι οποίες σχεδιάστηκαν για να συσχετίσουν τον μητρικό θηλασμό, συγκριτικά με το γάλα του εμπορίου, με την υπέρβαρο –παχύσαρκο κατάσταση κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία, αλλά και κατά την ενήλικη ζωή. Στην παρούσα μελέτη αναζητήσαμε λεπτομέρειες αναφορικά με το είδος της διατροφής, την παρουσία και τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού σε όλα τα παιδιά της μελέτης και καταλήξαμε σε ενδιαφέροντα ευρήματα. Σε ό,τι αφορούσε το σύνολο των παιδιών της μελέτης διαπιστώθηκε ότι τα SGA παιδιά ήσαν λιγότερο πιθανό να θηλάσουν, αλλά και εκείνα που θηλάσαν εμφάνισαν μικρότερη μέση διάρκεια μητρικού θηλασμού. Δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες διαφορές στα LGA κατά τη γέννηση παιδιά. Θα μπορούσαμε να πιθανολογήσουμε ότι οι γονείς των λιποβαρών στη γέννηση παιδιών, είχαν μεγαλύτερο άγχος σχετικά με την αύξηση σε βάρος των παιδιών τους και προσέφευγαν ευκολότερα στη χορήγηση ξένου γάλακτος, είτε αποκλειστικά, είτε συμπληρωματικά, με σκοπό την ταχύτερη αύξηση του βρέφους. Σε ό,τι αφορά τη συσχέτιση του τρόπου διατροφής με τη σύσταση του σώματος στις τρεις κατηγορίες των παιδιών που εξετάστηκαν, δηλ. SGA, LGA, AGA δε διαπιστώθηκαν ανεξάρτητες συσχετίσεις, δηλ. να αποδοθούν διαφοροποιήσεις στη σύσταση του σώματος αποδιδόμενες αμιγώς στη διατροφή με θηλασμό ή γάλα του εμπορίου. Όταν όμως τα παιδιά της μελέτης ταξινομήθηκαν με βάση το ΔΜΣ κατά την ηλικία της εξέτασης σε 4 κατηγορίες δηλαδή σε κανονικού βάρους, υπέρβαρο, παχύσαρκα και λιποβαρή, διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τον τρόπο σίτισης. Συγκεκριμένα τα υπέρβαρο παιδιά είχαν σε σημαντικά αυξημένο ποσοστό (32%) σίτιση αμιγώς με γάλα του εμπορίου μετά τη γέννησή τους. Λίγο χαμηλότερο ποσοστό, 27% σίτισης αμιγώς με γάλα του εμπορίου εμφανίζει και η ομάδα των

παχύσαρκων παιδιών. Αντίθετα, στην ομάδα των παιδιών με κανονικό βάρος στην παιδική ηλικία μόλις το 18.5% σιτίστηκε στη βρεφική ηλικία με αμιγώς γάλα του εμπορίου. Δηλαδή όπως ήδη αναφέρθηκε στο αντίστοιχο (Δ) τμήμα της συζήτησης σχεδόν 1 στα 3 υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά έχει ιστορικό σίτισης μόνον με ξένο γάλα, ενώ μόνο 2 στα 11 παιδιά με κανονικό βάρος είχαν ιστορικό λήψης ξένου γάλακτος μετά τη γέννηση, ως αποκλειστική διατροφή. Στη βιβλιογραφία, όπως ήδη αναφέρθηκε, υπάρχει μια μακροχρόνια διχογνωμία κατά πόσον συσχετίζεται ο μητρικός θηλασμός με προστασία από την ανάπτυξη παιδικής παχυσαρκίας, με τις μελέτες να δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια ομάδα μελετών υποστηρίζει ότι είναι η κοινωνική τάξη και όχι ο μητρικός θηλασμός το πραγματικό αίτιο για τις παρατηρηθείσες διαφορές στη συχνότητα της παχυσαρκίας, καθότι ο μητρικός θηλασμός είναι συχνότερος στις ανώτερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις (162, 223, 272, 273). Τα ευρήματα της μελέτης μας σε σχέση με τη λήψη μητρικού γάλακτος ή γάλακτος φόρμουλας είναι σε συμφωνία με την πλειονότητα των μελετών, οι οποίες συνοψίζονται και σε μια πρόσφατη μεταανάλυση των Yan et al. Η μεταανάλυση αυτή κατέληξε ότι ο μητρικός θηλασμός ασκεί ένα προστατευτικό αποτέλεσμα στην ανάπτυξη παχυσαρκίας (223). Μάλιστα, προσδιόρισαν στην ίδια μελέτη ότι ο κίνδυνος αυτός για ανάπτυξη παχυσαρκίας είναι 22% χαμηλότερος στα θηλάζοντα βρέφη, ένα ποσοστό που εκτιμάται ως σημαντικό. Επιπλέον το θετικό αποτέλεσμα συσχετίζεται με τη μακρύτερη διάρκεια του θηλασμού ειδικά για διάστημα μεγαλύτερο των 7 μηνών (162). Σαν αιτιολόγηση αυτών των ευρημάτων αναφέρεται μια σειρά παραγόντων, που είτε έχουν ως αποτέλεσμα το μητρικό γάλα να ασκεί ευνοϊκή επίδραση στο σωματικό βάρος, είτε έχουν ως αποτέλεσμα το γάλα του εμπορίου να ασκεί δυσμενή επίδραση. Πρώτον, το μητρικό γάλα παρέχει ένα λελογισμένο ποσό πρωτεϊνών, λιπών και υδατανθράκων, που μεταβάλλεται και στην πορεία του χρόνου μετά τη γέννηση, αλλά επηρεάζεται και από τη διατροφή της μητέρας. Επιπλέον, το μητρικό γάλα περιέχει βιοδραστικές ουσίες, όπως η λεπτίνη και η γχερίνη, που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων (223). Από την άλλη πλευρά υπάρχουν ενδείξεις ότι κατά τη σίτιση με γάλα φόρμουλας, το νεογνό-βρέφος μπορεί να λαμβάνει μεγαλύτερο ποσό πρωτεϊνών ή πιο πυκνό, από το συνιστώμενο, διάλυμα, είτε από λάθος, είτε από επιθυμία των γονέων, με αποτέλεσμα τον υπερσιτισμό. Μπορεί επίσης να λαμβάνει πιο συχνά γεύματα ή σίτιση στον ύπνο. Μια σειρά άλλων παραμέτρων που επεκτείνονται από τη σύσταση στην παρασκευή και στη χορήγηση του γάλακτος φόρμουλας και που συνολικά αυξάνουν την ταχύτητα αύξησης του βάρους κατά τη βρεφική ηλικία

έχουν διαπιστωθεί. Αυτή η αυξημένη ταχύτητα του βάρους κατά τη βρεφική ηλικία συνδέεται στενά με τη μετέπειτα ανάπτυξη παχυσαρκίας. Μια πρόσφατη συστηματική ανάλυση συσχετίζει τον τρόπο διατροφής με την ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους και αναφέρεται λεπτομερώς σε όλους τους προαναφερόμενους παράγοντες (274). Από την άλλη πλευρά μια πολύ πρόσφατη σημαντική μελέτη από την Ισπανία καταδεικνύει ότι η διατροφή με γάλα φόρμουλας μπορεί να επηρεάζει την μετέπειτα εξέλιξη σε παχυσαρκία ανεξάρτητα και παράλληλα με την ταχεία μεταγεννητική αύξηση (275). Καταλήγει ότι οι πρακτικές σίτισης του βρέφους και η ταχεία πρόσληψη βάρους μετά τη γέννηση, δρουν μέσω διαφορετικών μονοπατιών στην επίδρασή τους στον ΔΜΣ και την παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία.

Παρά τις σημαντικές αυτές διαφορές στον τρόπο σίτισης μεταξύ των ομάδων της παρούσης μελέτης, στην πολυπαραγοντική ανάλυση που ακολούθησε δεν αποδείχτηκε ότι το είδος της διατροφής αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για παχυσαρκία. Μολονότι οι στατιστικά σημαντικές διαφορές στον τρόπο σίτισης των ομάδων της παρούσας μελέτης δε συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την παχυσαρκία, πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι και οι μη αντισταθμισμένες διαφορές που διαπιστώνονται σε σχέση με τον τρόπο σίτισης και την παχυσαρκία πρέπει και αυτές να λαμβάνονται υπόψη (276). Το γεγονός ότι περισσότερα SGA παιδιά έλαβαν τεχνητή διατροφή και ταυτόχρονα τα περισσότερα SGA παιδιά δεν εμφάνισαν υπέρβαρο-παχύσαρκο κατάσταση αργότερα, αποτελεί μια ερμηνεία αυτού του ευρήματος. Προφανώς οι δυο αυτοί παράμετροι δηλαδή η διατροφή με γάλα φόρμουλας και η SGA κατάσταση έδρασαν σε τεχνικό επίπεδο ‘ανταγωνιστικά’ στην παρούσα μελέτη σχετικά με την εμφάνιση υπέρβαρου-παχύσαρκου παιδιού.

Συνοπτικά από αυτό το τελευταίο τμήμα της συζήτησης διαπιστώνεται ότι οι παράγοντες που συσχετίστηκαν πέραν από το αποκλίνον βάρος γέννησης με την υπέρβαρο-παχύσαρκο κατάσταση, ήσαν ο αυξημένος ΔΜΣ του πατέρα και σε μικρότερο βαθμό της μητέρας και η ταχεία μεταγεννητική αύξηση σε βάρος τον πρώτο χρόνο ζωής. Ο συσχετισμός με τον αυξημένο ΔΜΣ των γονέων πιθανά υποδηλώνει τη ενδογενή (γονιδιακή) ή την επιγενετική συνιστώσα της παχυσαρκίας ή/και τον υπερσιτισμό εντός της οικογενείας. Ο συσχετισμός με την ταχεία μεταγεννητική αύξηση υποδηλώνει ότι είτε τα προβλεπόμενα να γίνουν παχύσαρκα παιδιά αρχίζουν να συσσωρεύουν βάρος από τη βρεφική ηλικία με βάση το ίδιο γονιδιακό-επιγενετικό υπόστρωμα, που θα τα οδηγήσει μετέπειτα στην παχυσαρκία. Επιπλέον εικάζεται ότι οι μεταβολές που επιφέρει στη σύσταση του σώματος η ταχεία αύξηση κατά την βρεφική ηλικία δημιουργούν υπέδαφος για ανάπτυξη παχυσαρκίας

μετέπειτα (π.χ. αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων), ενώ τέλος δεν μπορεί να αποκλειστούν οικογενειακοί-διατροφικοί παράγοντες (συχνότερο εύρημα η σίτιση με γάλα φόρμουλας, πιθανή πίεση στο βρέφος για υπερσιτισμό, κλπ). Η συστηματική ενημέρωση για την ωφέλεια της έναρξης και της παράτασης του μητρικού θηλασμού έναντι της χορήγησης γάλακτος φόρμουλας θα μπορούσε, όπως έχει δειχθεί από μελέτες, να μετριάσει τον μεταγεννητικό ρυθμό αύξησης. Σε συνδυασμό μάλιστα με συμβουλευτική και των δύο γονέων για διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος, θα μπορούσε να μειώσει το υψηλό ποσοστό παχυσαρκίας που διαπιστώθηκε στα παιδιά της παρούσης μελέτης στην περιοχή μας, αλλά και γενικότερα. Επιπλέον ενημέρωση των εγκύων για τη σημασία της διατήρησης φυσιολογικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη μέσω σεμιναρίων και δημόσιων ομιλιών, και κυρίως μέσω οδηγιών από τον υπεύθυνου παρακολούθησης της εγκύμονος ειδικού (μαιευτήρα, μαίας), θα συνέβαλε στην περαιτέρω μείωση του υψηλού αυτού ποσοστού υπέρβαρου-παχύσαρκου που παρατηρήθηκε στα παιδιά της μελέτης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που έγινε με σκοπό την εκτίμηση του αποκλίνοντος βάρους γέννησης στον σωματότυπο κατά την προεφηβική ηλικία περιλαμβάνοντας μια τόσο εκτεταμένη σειρά προγεννητικών, περιγεννητικών και μεταγεννητικών παραγόντων. Επίσης περιέλαβε σαν βασική παράμετρο τη λεπτομερή μεταγεννητική αύξηση. Ταυτόχρονα περιέλαβε στον σχεδιασμό της διακριτές ομάδες παιδιών που γεννήθηκαν είτε μικρά είτε μεγάλα για την ηλικία κύησης (SGA και LGA αντίστοιχα) διότι όπως προαναφέρθηκε αποτελούν ομάδες με ειδική παθοφυσιολογία. Διαφέρει συνεπώς στον σχεδιασμό της από όλες τις παρόμοιες μελέτες στις οποίες το βάρος γέννησης εξετάζεται γραμμικά χωρίς να διαφοροποιηθούν οι παραπάνω υποομάδες. Από επιδημιολογικής απόψεως είναι επίσης η πρώτη μελέτη που καταγράφει με τόσο αναλυτική μεθοδολογία τη σύσταση του σώματος και την υπέρβαρο-παχύσαρκο κατάσταση σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών σχολικής ηλικίας σε ένα αστικό πληθυσμό της ΒΔ Ελλάδος.

Από την μελέτη αυτή εξάγονται χρήσιμα συμπεράσματα τόσο από κλινικής όσο και από επιδημιολογικής απόψεως.

- το μικρό βάρος στην γέννηση (SGA) αλλά και ο ρυθμός της αύξησης αμέσως μετά τη γέννηση επιδρούν ανεξάρτητα στη σύσταση του σώματος στην προεφηβική ηλικία επιβεβαιώνοντας την λεγόμενη θεωρία του διπλού χτυπήματος (two-hits hypothesis).
- Τα SGA παιδιά της μελέτης ως σύνολο εμφανίζουν μικρότερη άλιπη-μυϊκή μάζα, μικρότερη ελευθέρα λίπους μάζα και μικρότερο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στην ηλικία των 9 ετών αλλά παρόμοια λιπώδη μάζα. Η τελευταία εκτιμήθηκε μάλιστα με 2 διαφορετικές μεθόδους δηλαδή την βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA) και την εξίσωση του Siri βασισμένη στις δερματικές πτυχές.
- Στα παιδιά που γεννήθηκαν SGA, δείχθηκε ότι ταχεία αύξηση σε βάρος συσχετίζεται με φυσιολογική άλιπη-μυϊκή μάζα στην παιδική ηλικία με τάση όμως συσσώρευσης περισσοτέρου λίπους κεντρικά ενώ πιο μετριασμένη αύξηση σε βάρος μετά τη γέννηση συσχετίζεται με μείωση της άλιπης-μυϊκής μάζας.

- Ειδικά στα SGA παιδιά τα ανωτέρω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η επιτήρηση στον ρυθμό αύξησης θα πρέπει να είναι πιο επιμελής και προτείνεται ένας στόχος ενδιάμεσου ρυθμού αύξησης, διότι τόσο η ταχεία αύξηση όσο και η βραδεία συσχετίστηκαν με διαταραχές στη σωματοδομή κατά την παιδική ηλικία.
- Η επίπτωση της υπέρβαρης –παχύσαρκης κατάστασης είναι υψηλή στον υπό εξέταση παιδικό πληθυσμό και συσχετίζεται με το μεγάλο βάρος γέννησης (LGA), τη διατροφή με γάλα φόρμουλας και το αυξημένο βάρος της μητέρας στην εγκυμοσύνη καθιστώντας επιτακτικές τις παρεμβάσεις στα αντίστοιχα πεδία.
- Σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη υπέρβαρου-παχύσαρκου παιδιού αποδείχτηκε ότι το μικρό βάρος γέννησης (SGA) δε συσχετίζεται με υπέρβαρη-παχύσαρκτη κατάσταση.
- Ανεξάρτητες συσχετίσεις υπέρβαρου-παχύσαρκου παιδιού διαπιστώνονται με τον αυξημένο ΔΜΣ των γονέων και την ταχεία αύξηση σε βάρος τον πρώτο χρόνο ζωής. Παρεμβάσεις σε επίπεδο διατροφής με αύξηση του ποσοστού των βρεφών που θηλάζουν θα μπορούσε να οδηγήσει σε μετριασμένη αύξηση βάρους μετά τη γέννηση και ενδεχομένως σε μείωση του αριθμού των υπέρβαρων παχύσαρκων παιδιών μετέπειτα.
- Ο συσχετισμός του υπέρβαρου-παχύσαρκου παιδιού με τον αυξημένο ΔΜΣ του πατέρα αλλά και της μητέρας σε μικρότερο βαθμό υποδηλώνει τη ενδογενή (γονιδιακή/επιγενετική) συνιστώσα της παχυσαρκίας ή/και τον υπερσιτισμό εντός της οικογενείας, τα οποία αποτελούν επίσης τροποποιήσιμους παράγοντες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αποτελεί μια επιδημία στις ημέρες μας και δεν αφήνει αλώβητη ούτε την παιδική ηλικία. Εάν μάλιστα εγκατασταθεί κατά την ευαίσθητη αυτή χρονική περίοδο μπορεί να ‘ταξιδεύει’ και στην ενήλικη ζωή και να συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα. Η παχυσαρκία συσχετίζεται τόσο με κληρονομική προδιάθεση όσο και με κοινωνικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να συσχετίζεται με το βάρος γέννησης ειδικά με τις αποκλίσεις του από τα φυσιολογικά όρια είτε προς τα κάτω, λιποβαρές SGA νεογνό, είτε προς τα πάνω, υπέρβαρο LGA νεογνό. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να συσχετίζεται και με τον ρυθμό της αύξησης μετά τη γέννηση δηλαδή τους πρώτους μήνες ζωής. Επιγενετικοί και άλλοι μη καθορισμένοι ακόμη επακριβώς μηχανισμοί, θεωρείται ότι ενέχονται σε αυτές τις περιπτώσεις. Δεν είναι όμως καλά καθορισμένο εάν τον κυριότερο ρόλο στην ανάπτυξη παχυσαρκίας διαδραματίζει το αποκλίνον βάρος γέννησης ή ο ρυθμός της μεταγεννητικής αύξησης ή επιδρούν ανεξάρτητα και οι δύο αυτοί παράγοντες. Επιπλέον δεν έχει καθορισθεί με ακρίβεια, πώς επιδρούν οι ίδιοι αυτοί παράγοντες στη σύσταση του σώματος, δηλαδή στη συγκριτική ανάπτυξη του μυϊκού και του λιπώδους ιστού καθώς και στην κατανομή του λιπώδους ιστού. Οι διαφοροποιήσεις αυτές στη σύσταση και στην κατανομή του λιπώδους ιστού θεωρούνται παθολογικές και συνδέονται με νοσηρότητα στην ενήλικη ζωή ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Υπάρχουν κάποιες μελέτες που έχουν διαπιστώσει σε παιδιά γεννηθέντα SGA ότι υφίσταται μεγαλύτερη ανάπτυξη λιπώδους ιστού και μάλιστα με κεντρική κατανομή, αλλά και άλλες μελέτες που δεν τεκμηριώνουν τέτοια ευρήματα. Συνεπώς, οι διαθέσιμες μελέτες είναι αντικρουόμενες ως προς τα συμπεράσματα αλλά επιπλέον και ανομοιογενείς ως προς τον σχεδιασμό τους και τα κριτήρια που χρησιμοποιούν. Από την άλλη πλευρά αντίστοιχες πληροφορίες είναι ελάχιστες για τα μεγάλα για την ηλικία κύησης παιδιά (LGA). Επιπλέον τέτοια καταγραφή απουσιάζει πλήρως από την περιοχή μας, αλλά και από τον υπόλοιπο Ελλαδικό χώρο δεν έχουν ανευρεθεί μελέτες που να εκτιμούν σε παιδιά την σύσταση του σώματος με ειδικές μεθόδους όπως η βιοηλεκτρική εμπέδηση.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τη σύσταση του σώματος αλλά και την επίπτωση της παχυσαρκίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας 7-10 ετών με αποκλίνον βάρος κατά την γέννηση [μικρά για την ηλικία κύησης (SGA), μεγάλα για την ηλικία κύησης (LGA)] συγκριτικά με παιδιά (μάρτυρες) με φυσιολογικό βάρος στη γέννηση (AGA). Ελήφθησαν υπόψη ένας μεγάλος αριθμός προγεννητικών, περιγεννητικών και μεταγεννητικών παραγόντων.

Υλικό και μέθοδοι: Για τον σκοπό αυτό μελετήθηκαν 686 παιδιά ηλικίας 7-10 ετών εκ των οποίων 106 ήσαν SGA, 50 ήσαν LGA και τα λοιπά ήσαν κανονικού βάρους και απετέλεσαν την ομάδα των μαρτύρων AGA. Οι μετρήσεις των σωματομετρικών (βάρους, ύψους, περίμετρος κοιλίας) και ο υπολογισμός της σύστασης του σώματος με την συσκευή TANITA DC 430-U που χρησιμοποιεί τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής αντίστασης, έλαβαν χώρα στα εξωτερικά ιατρεία της Νεογνολογικής Κλινικής και στα σχολεία της περιοχής της πόλης των Ιωαννίνων και των περιχώρων της, κατόπιν αδείας. Συλλέχτηκαν στοιχεία από το μαιευτικό ιστορικό των παιδιών, από συνεντεύξεις με τους γονείς και από συμπλήρωση ερωτηματολογίου διατροφής. Οι παράγοντες που ελήφθησαν υπόψη πέραν της κατηγοριοποίησης του βάρους γέννησης (SGA, LGA, AGA) και του ρυθμού της μεταγεννητικής αύξησης ήσαν το φύλο, η ηλικία, το είδος τοκετού, η ύπαρξη προηγούμενου λιποβαρούς νεογνού, το βάρος που κέρδισε η μητέρα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παθολογία της κύησης, η σειρά του τοκετού, το ιστορικό χορήγησης μητρικού θηλασμού ή γάλακτος φόρμουλας, η διάρκεια μητρικού θηλασμού, ο χρόνος εισαγωγής στερεών τροφών, η ύπαρξη και διάρκεια της σωματικής άσκησης, η κοινωνική τάξη, και τα σωματομετρικά στοιχεία των γονέων (ύψος, βάρος και ΔΜΣ). Οι μέθοδοι ANOVA, t-test, x-τετράγωνο, simple regression analysis και logistic regression analysis χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των αποτελεσμάτων βασισμένη στο στατιστικό πρόγραμμα (Stat-view, Cary, US). Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου και γραπτή συναίνεση ελήφθη από τους γονείς των παιδιών της μελέτης.

Αποτελέσματα: Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε τα ακόλουθα: τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης (SGA) εμφάνισαν κατά τη μέση ηλικία των 9 ετών στατιστικά σημαντικά μικρότερη άλιπη και κατ' αναλογία μυϊκή μάζα, μικρότερη ελευθέρα λίπους μάζα, ενώ δε διέφεραν από τους μάρτυρες στη λιπώδη μάζα, η οποία μάλιστα προσδιορίστηκε με δύο μεθόδους, τόσο με τη βιοηλεκτρική εμπέδηση, όσο και με την εξίσωση του Siri, που βασίζεται στις δερματοπτυχές. Τα ευρήματα αυτά ήσαν ανεξάρτητα

από τη μεταγεννητική αύξηση και τους λοιπούς παράγοντες που εξετάστηκαν. Το εύρημα αυτό αν συνδυαστεί με τον μικρότερο ΔΜΣ και τις παρόμοιες τιμές περιμέτρου μέσης που διαπιστώθηκαν στην ίδια ομάδα (SGA) υποδηλώνει περισσότερο κεντρογενή κατανομή του λίπους στα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης. Δε βρέθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις στο μεγάλο για την ηλικία κύησης (LGA) παιδί. Ύστερα από ταξινόμηση των SGA παιδιών σε δύο υποομάδες, ανάλογα με τον ρυθμό της μεταγεννητικής αύξησης (catch-up growth), διαπιστώθηκαν επιπλέον τα ακόλουθα: τα SGA παιδιά που εμφάνισαν ταχεία αύξηση σε βάρος μετά τη γέννηση κέρδισαν περισσότερο μυϊκό ιστό, αλλά έτειναν να συσσωρεύουν και αυξημένο λιπώδη ιστό σε σχέση με τους μάρτυρες. Αντίθετα, τα SGA παιδιά με τη βραδεία μεταγεννητική αύξηση υπολείπονταν σε μυϊκή μάζα και ΔΜΣ χωρίς όμως να συσσωρεύουν περισσότερο λιπώδη ιστό.

Παχυσαρκία διαπιστώθηκε στο 7,7% των παιδιών και υπέρβαρα βρέθηκαν να είναι το 22% των παιδιών της μελέτης. Τα LGA παιδιά ήταν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαρα-παχύσαρκα. Αντίθετα τα SGA παιδιά ήταν σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό υπέρβαρα ενώ απουσίαζε, πλην ενός παιδιού, η παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία σε αυτή την κατηγορία. Μόλις 15% από τα SGA παιδιά ήσαν υπέρβαρα κατά την παιδική ηλικία. Από την άλλη πλευρά από τα 11 παιδιά που βρέθηκαν να είναι λιποβαρή κατά την παιδική ηλικία, τα 6 ήσαν και λιποβαρή (SGA) κατά την γέννηση. Τα υπέρβαρα-παχύσαρκα παιδιά είχαν μετά την γέννησή τους σε σημαντικά αυξημένο ποσοστό (32%) σίτιση αμιγώς με γάλα φόρμουλας, με αποτέλεσμα 2 στα 6 υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά να έχει ιστορικό σίτισης μόνον με γάλα φόρμουλας, ενώ μόλις 2 στα 11 παιδιά με κανονικό βάρος είχαν ιστορικό σίτισης μόνον με γάλα φόρμουλας. Επιπλέον οι μητέρες των παχύσαρκων παιδιών της μελέτης είχαν κερδίσει σημαντικά περισσότερο βάρος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι πιο ισχυροί ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με την παχυσαρκία ήταν ο αυξημένος ΔΜΣ του πατέρα και η ταχεία αύξηση σε βάρος τον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ παρόμοιες αλλά πιο ήπιες συσχετίσεις δείχτηκαν στα υπέρβαρα παιδιά.

Συμπεράσματα: Εξάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα: το μικρό βάρος στη γέννηση (SGA) και ο ρυθμός της μεταγεννητικής αύξησης συσχετίζονται ανεξάρτητα με την σύσταση του σώματος στην παιδική ηλικία. Τα SGA παιδιά της μελέτης σαν σύνολο εμφανίζουν μικρότερη άλιπη/μυϊκή μάζα, μικρότερη μάζα ελευθέρων λιπών και παρόμοια λιπώδη μάζα στην ηλικία των 9 ετών. Επίσης, εμφανίζουν μικρότερο ΔΜΣ αλλά παρόμοια περίμετρο μέσης υποδηλώνοντας κεντρογενή κατανομή του λίπους. Αναφορικά με την αύξηση μετά την γέννηση, υψηλός ρυθμός αύξησης σε βάρος στα SGA παιδιά συσχετίζεται

με φυσιολογική άλιπη/μυϊκή μάζα στην παιδική ηλικία με τάση όμως συσσώρευσης περισσοτέρου λίπους κεντρικά, ενώ πιο χαμηλός ρυθμός αύξηση σε βάρος μετά την γέννηση οδηγεί σε μειονεκτική αύξηση της άλιπης/μυϊκής μάζας. Η επίπτωση της παχυσαρκίας και της υπέρβαρης κατάστασης είναι πολύ υψηλή στον υπό εξέταση πληθυσμό και συσχετίζεται με το μεγάλο βάρος γέννησης (LGA), την τεχνητή διατροφή και το αυξημένο βάρος της μητέρας στην εγκυμοσύνη. Ανεξάρτητες συσχετίσεις της παχυσαρκίας διαπιστώνονται με τον αυξημένο ΔΜΣ των γονέων και την ταχεία αύξηση σε βάρος τον πρώτο χρόνο ζωής. Παρεμβάσεις σε επίπεδο διατροφής με αύξηση του ποσοστού των θηλαζόντων βρεφών θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση του ρυθμού μεταγεννητικής αύξησης και ενδεχομένως και της παχυσαρκίας μετέπειτα. Ο συσχετισμός με τον αυξημένο ΔΜΣ των γονέων πιθανά υποδηλώνει την ενδογενή (γονιδιακή ή επιγενετική) συνιστώσα της παχυσαρκίας ή/και τον υπερσιτισμό εντός της οικογένειας, η οποία αποτελεί επίσης τροποποιήσιμο παράγοντα. Ειδικά στα SGA παιδιά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η επιτήρηση στον ρυθμό αύξησης θα πρέπει να είναι πιο στενή, διότι τόσο ο ρυθμός της ταχείας όσο και εκείνος της βραδείας αύξησης συσχετίστηκαν με διαταραχές στην σωματοδομή κατά την παιδική ηλικία. Θα μπορούσαμε να προτείνουμε σαν πιο ασφαλή ένα ενδιάμεσο ρυθμό αύξησης αναφορικά με την επίδρασή του στη σύσταση του σώματος.

ABSTRACT

Background: One of the major public health problems nowadays is the obesity pandemic affecting all ages including childhood while evidence exist that childhood obesity can ‘travel’ from early childhood through adolescence to adult life. There is some evidence that overweight-obesity, apart from epidemiologic and hereditary (genetic) factors, can be correlated to birth weight, especially to its deviations (small or large birth weight SGA,LGA) as well as to postnatal growth velocity (fast vs slow). Epigenetic or other unknown factors may be implicated in the pathophysiology of these relationships. It is unclear whether the deviant birth weight or the postnatal growth rhythm plays major role in these relationships. Moreover it is not clear the effect of deviant birth weight and postnatal growth on the body constitution especially on the development of adiposity tissue and muscle tissue as well as on the fat distribution. Some evidence exist that in small for gestation age infants (SGA) there is a predilection in fat tissue development with central fat distribution, but controversy exist among published studies while most studies use different criteria and definitions. Similar data in LGA born children is actually lacking. Moreover no studies used specific methods to estimate body constitution have been done in the area of Northwest Greece while those of other areas in this country are scarce.

Aim of the study: The aim of this study was to examine children with deviant birth weight (SGA or LGA) aged 7-10 years comparatively with children born appropriate for gestational age (AGA) regarding differences in BMI and body constitution after taking into consideration a great number of prenatal, perinatal and postnatal factors. Moreover to study the overweight/obesity status in the same representative sample of children and to correlate these conditions to the above mentioned factors.

Material and Methods: This study included 686 children aged 7-10 years. SGA were 106, LGA were 50 and AGA controls were 530. After an appointment, either in the Neonatal clinics or in the Primary school of each child anthropometric measurements and blood pressure values were taken. Body weight, height, skinfold thickness of 6 different skinfolds and blood pressure were measured and body fat, fat percentage (%) lean mass and free fat mass were calculated by using the TANITA DC-430U based on the method of Bio-

impedance analysis. Details were collected from the medical notes of the children, from the personal child health records (booklets) as well as after interviewing the parents who also completed a food questionnaire. The factors that were taken into consideration were the birth weight category, the postnatal growth velocity in either height or weight, the gender, the age at the time of the study, the mode of delivery, SGA neonate of previous gestation, weight gain of the mother during pregnancy, gestational complications, birth order, the history of feeding mode either breast feeding or formula feeding or mixed pattern, human feed duration, time of introduction of solid foods, the duration of activity, socioeconomic status of the family, the anthropometrics of the parents ie weight height and BMI. For statistical evaluation, the methods ANOVA, t-test, x squared, simple regression analysis and logistic regression analysis were used. (Stat-view, Cary,US). The protocol of this study was approved from the Ethical Committee of the University Hospital of Ioannina, and permissions were taken from the respective authority to visit the primary schools. Written consent were taken from the parents of all children participated into the study.

Results: It was shown that the SGA status is correlated to statistically significant lower lean/muscle mass, lower fat free mass and lower BMI at the mean age of 9 years independent of postnatal growth and all the other examined factors. However fat mass (measured both with BIA and by using Siri equation derived from skinfold measurements) as well as waist circumference were similar to controls despite the lower lean mass and BMI implying a central fat distribution in the group of SGA children. No correlations with body constitution or BMI were found in the LGA group comparing to controls. After classifying the SGA children in two subgroups according the postnatal growth velocity in weight (low growth velocity <0.67 z-scores and high growth velocity >0.67 z scores) the following results were found: SGA children with high postnatal growth velocity had higher lean/muscle mass and a trend for higher fat mass while children with low growth velocity had lower lean/muscle mass without having higher fat mass. Obesity was documented in 7.7% of the study children while overweight was found in 22% of the study children. LGA children was found to be overweight/obese in a higher percentage comparing to other study groups while SGA children were much less possible to become overweight or obese during childhood. Only 16% of SGA children were overweight at a mean age of 9 years. On the other hand 6 among 11 children who found to be underweight at the study period were also SGA at birth. The obese/overweight children were exclusively formula fed after birth at a higher percentage

(32%). Moreover the mothers of obese children had gained significant more weight during pregnancy. The most important independent factors correlated to obesity were the BMI of parents and the rapid postnatal growth in weight during the first year of life while similar correlations albeit less strong were found regarding overweight.

Conclusions: Small birth weight and postnatal growth rhythm are both independent correlated to body size and constitution at prepuberty. The SGA children of the study when examined as a total group was found to have less lean/muscle mass, less free fat mass and lower BMI compared to control group. SGA children with rapid postnatal growth obtained normal lean/muscle mass with a trend to a central fat tissue accretion while SGA with low postnatal growth rhythm had suboptimal increase in muscle mass without increased fat mass at the mean age of 9. The frequency of overweight/obesity was found to be high in this cohort of prepubertal children and was correlated with the LGA status, formula feeding and the increased weight gain of the mother during pregnancy. The BMI of both parents and the postnatal growth velocity in weight were both independent factors for the development of overweight/obesity. Interventions aiming in increasing breast feeding could mitigate postnatal growth velocity and obesity/overweight status. The strong correlation with the BMI of both parents possibly implies the intrinsic (hereditary or epigenetic) component of the obesity or the overfeeding of the family the last being another modifiable factor. Finally, regarding the SGA children, our results imply that their growth rhythm should be meticulously observed because both high or low growth velocity are correlated with deviations from normality in body constitution at prepubertal age.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(1):7-9. Epub 2018/12/21.
2. Ogden CL, Flegal KM. Changes in terminology for childhood overweight and obesity. *National health statistics reports*. 2010(25):1-5. Epub 2010/10/14.
3. Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hassapidou M, Holm JC, Nowicka P, O'Malley G, et al. Childhood Obesity Is a Chronic Disease Demanding Specific Health Care--a Position Statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obesity facts*. 2015;8(5):342-9. Epub 2015/10/16.
4. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Advances in chronic kidney disease*. 2006;13(4):421-7. Epub 2006/10/19.
5. Bray GA. Obesity: historical development of scientific and cultural ideas. *International journal of obesity*. 1990;14(11):909-26. Epub 1990/11/01.
6. Παχυσαρκίας EIE. Available from: <https://www.eiep.gr/>.
7. Josefson JL, Nodzenski M, Talbot O, Scholtens DM, Catalano P. Fat mass estimation in neonates: anthropometric models compared with air displacement plethysmography. *The British journal of nutrition*. 2019;121(3):285-90. Epub 2018/11/18.
8. Wells JC. Toward body composition reference data for infants, children, and adolescents. *Adv Nutr*. 2014;5(3):320S-9S. Epub 2014/05/16.
9. Α Κ. Σωματική ασκήση και σωστή διατροφή για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της παιδικής παχυσαρκίας. *Παιδιατρική*. 2010;73(2):138-41.
10. Macias N, Aleman-Mateo H, Esparza-Romero J, Valencia ME. Body fat measurement by bioelectrical impedance and air displacement plethysmography: a cross-validation study to design bioelectrical impedance equations in Mexican adults. *Nutrition journal*. 2007;6:18. Epub 2007/08/19.
11. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity facts*. 2017;10(3):207-15. Epub 2017/06/01.

12. Gracia-Marco L, Moreno LA, Ruiz JR, Ortega FB, de Moraes AC, Gottrand F, et al. Body Composition Indices and Single and Clustered Cardiovascular Disease Risk Factors in Adolescents: Providing Clinical-Based Cut-Points. *Progress in cardiovascular diseases*. 2016;58(5):555-64. Epub 2015/11/08.
13. Abdalla MM. Central and peripheral control of food intake. *Endocrine regulations*. 2017;51(1):52-70. Epub 2017/02/22.
14. Gomez EJ. Contextualizing Obesity and Diabetes Policy: Exploring a Nested Statistical and Constructivist Approach at the Cross-National and Subnational Government Level in the United States and Brazil. *International journal of health policy and management*. 2017;6(11):639-48. Epub 2017/11/29.
15. Talukdar D, Seenivasan S, Cameron AJ, Sacks G. The association between national income and adult obesity prevalence: Empirical insights into temporal patterns and moderators of the association using 40 years of data across 147 countries. *PloS one*. 2020;15(5):e0232236. Epub 2020/05/14.
16. Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annual review of clinical psychology*. 2020;16:351-78. Epub 2020/02/26.
17. Gungor NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2014;6(3):129-43. Epub 2014/09/23.
18. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2016;17(2):95-107. Epub 2015/12/24.
19. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. Epub 2014/06/02.
20. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018;141(3). Epub 2018/02/28.
21. Παχυσαρκίας ΕΙΕ. Παιδική Παχυσαρκία Ένας Ενημερωτικός & συμβουλευτικός οδηγός για την ελληνική οικογένειες. Αθήνα: Ελληνική Ιατρική Εταιρία Παχυσαρκίας; 2005.
22. Available from: https://www.tanita.com/en/.downloads/download/?file=855638256&fl=en_US.

23. Grigorakis DA, Georgoulis M, Psarra G, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Sidossis LS. Prevalence and lifestyle determinants of central obesity in children. *European journal of nutrition*. 2016;55(5):1923-31. Epub 2015/08/04.
24. Daraki V, Georgiou V, Papavasiliou S, Chalkiadaki G, Karahaliou M, Koinaki S, et al. Metabolic profile in early pregnancy is associated with offspring adiposity at 4 years of age: the Rhea pregnancy cohort Crete, Greece. *PloS one*. 2015;10(5):e0126327. Epub 2015/05/15.
25. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Primary care*. 2016;43(1):121-35, ix. Epub 2016/02/21.
26. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food and nutrition bulletin*. 2004;25(1 Suppl):S15-26. Epub 2004/04/09.
27. Wang Y, Wang JQ. Standard definition of child overweight and obesity worldwide. Authors' standard compares well with WHO standard. *BMJ*. 2000;321(7269):1158. Epub 2001/02/24.
28. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85. Epub 2006/07/05.
29. Feng WW, Huang XN, Gong LM, Wang HS. [Development and application of 2006 WHO Child Growth Standards]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*. 2013;51(9):704-7. Epub 2013/12/18.
30. Scherdel P, Botton J, Rolland-Cachera MF, Leger J, Pele F, Ancel PY, et al. Should the WHO growth charts be used in France? *PloS one*. 2015;10(3):e0120806. Epub 2015/03/12.
31. Yanovski JA. Pediatric obesity. An introduction. *Appetite*. 2015;93:3-12. Epub 2015/04/04.
32. Sanyaolu A, Okorie C, Qi X, Locke J, Rehman S. Childhood and Adolescent Obesity in the United States: A Public Health Concern. *Global pediatric health*. 2019;6:2333794X19891305. Epub 2019/12/14.
33. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3. Epub 2000/05/08.
34. Hubbard VS. Defining overweight and obesity: what are the issues? *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(5):1067-8. Epub 2000/11/04.

35. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2008;15(1):21-9. Epub 2008/01/11.
36. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(2):251-65. Epub 2017/01/10.
37. Φιλίππου Ο ΔΜ, Βλιώρα Χ, Καρανάσιου Κ, Παπαδάκου - Λαγογιάννη. Παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο σε παιδιά και εφήβους της Ν.Α. Αττικής. *Παιδιατρική*. 2010;73(2):115-9.
38. Dale CE, Fatemifar G, Palmer TM, White J, Prieto-Merino D, Zabaneh D, et al. Causal Associations of Adiposity and Body Fat Distribution With Coronary Heart Disease, Stroke Subtypes, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Analysis. *Circulation*. 2017;135(24):2373-88. Epub 2017/05/14.
39. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatrics in review*. 2012;33(10):459-66; quiz 67-8. Epub 2012/10/03.
40. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1998;338(23):1650-6. Epub 1998/06/06.
41. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Jr., Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(4):469-73. Epub 2001/04/11.
42. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*. 2007;120(2):340-5. Epub 2007/08/03.
43. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(5 Pt 1):608-15. Epub 1996/05/01.
44. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(5):749-56. Epub 2008/01/30.

45. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation*. 1995;92(11):3249-54. Epub 1995/12/01.
46. Toprak A, Wang H, Chen W, Paul T, Srinivasan S, Berenson G. Relation of childhood risk factors to left ventricular hypertrophy (eccentric or concentric) in relatively young adulthood (from the Bogalusa Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2008;101(11):1621-5. Epub 2008/05/21.
47. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(10):1395-9. Epub 2002/05/23.
48. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(4):1169-79. Epub 2018/04/09.
49. Gettys FK, Jackson JB, Frick SL. Obesity in pediatric orthopaedics. *The Orthopedic clinics of North America*. 2011;42(1):95-105, vii. Epub 2010/11/26.
50. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(35):4270-6. Epub 2016/12/03.
51. Rupp K, McCoy SM. Bullying Perpetration and Victimization among Adolescents with Overweight and Obesity in a Nationally Representative Sample. *Child Obes*. 2019;15(5):323-30. Epub 2019/05/08.
52. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *The New England journal of medicine*. 1992;327(19):1350-5. Epub 1992/11/05.
53. Daniels SR. Lipid concentrations in children and adolescents: it is not all about obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(3):699-700. Epub 2011/08/05.
54. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33 Suppl 1:S60-5. Epub 2009/04/14.

55. Estrada E, Eneli I, Hampf S, Mietus-Snyder M, Mirza N, Rhodes E, et al. Children's Hospital Association consensus statements for comorbidities of childhood obesity. *Child Obes.* 2014;10(4):304-17. Epub 2014/07/16.
56. Pashankar DS, Corbin Z, Shah SK, Caprio S. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in obese children evaluated in an academic medical center. *Journal of clinical gastroenterology.* 2009;43(5):410-3. Epub 2008/12/23.
57. Koebnick C, Smith N, Black MH, Porter AH, Richie BA, Hudson S, et al. Pediatric obesity and gallstone disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2012;55(3):328-33. Epub 2012/02/09.
58. Socha P, Horvath A, Vajro P, Dziechciarz P, Dhawan A, Szajewska H. Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and in children: a systematic review. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2009;48(5):587-96. Epub 2009/05/05.
59. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(12):4565-92. Epub 2013/10/24.
60. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Helm KD, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007;92(2):430-6. Epub 2006/11/23.
61. Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immune function relationships. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2001;2(2):131-40. Epub 2002/07/18.
62. Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G. Obesity as a risk and severity factor in rheumatic diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Frontiers in immunology.* 2014;5:576. Epub 2014/11/27.
63. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *Journal of endocrinological investigation.* 2002;25(10):899-904. Epub 2003/01/02.
64. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Risk factors and adult body mass index among overweight children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2009;123(3):750-7. Epub 2009/03/04.

65. Ivkovic-Lazar T. [Development and differentiation of adipose tissue]. *Medicinski pregljed*. 2003;56(3-4):142-5. Epub 2003/08/06. Razvoj i diferencijacija masnog tkiva.
66. Freedman DS, Kettel Khan L, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and obesity among adults: the Bogalusa Heart Study. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25(4):543-9. Epub 2001/04/25.
67. Sisson SB, Krampe M, Anundson K, Castle S. Obesity prevention and obesogenic behavior interventions in child care: A systematic review. *Preventive medicine*. 2016;87:57-69. Epub 2016/02/16.
68. Kliegman RM BR, Jenson HB, Stanton, BF. *Παιδιατρική Nelson*. 18 ed: Mendor editions S.A; 2009, pg 232-240.
69. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet*. 2010;375(9727):1737-48. Epub 2010/05/11.
70. Miller AL, Lumeng JC, LeBourgeois MK. Sleep patterns and obesity in childhood. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2015;22(1):41-7. Epub 2014/12/18.
71. Russell CG, Russell A. A biopsychosocial approach to processes and pathways in the development of overweight and obesity in childhood: Insights from developmental theory and research. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2019;20(5):725-49. Epub 2019/02/16.
72. Leppert B, Junge KM, Roder S, Borte M, Stangl GI, Wright RJ, et al. Early maternal perceived stress and children's BMI: longitudinal impact and influencing factors. *BMC public health*. 2018;18(1):1211. Epub 2018/11/01.
73. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(3):709-57. Epub 2017/03/31.
74. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1644-9. Epub 2006/12/05.
75. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes care*. 2007;30 Suppl 2:S169-74. Epub 2008/02/27.

76. Pinot de Moira A, Power C, Li L. Changing influences on childhood obesity: a study of 2 generations of the 1958 British birth cohort. *American journal of epidemiology*. 2010;171(12):1289-98. Epub 2010/05/22.
77. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104(23):2855-64. Epub 2001/12/06.
78. Lemos T, Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017;24(5):310-4. Epub 2017/07/12.
79. Gonzalez-Ruiz K, Medrano M, Correa-Bautista JE, Garcia-Hermoso A, Prieto-Benavides DH, Tordecilla-Sanders A, et al. Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis, Slaughter Skinfold-Thickness Equations, and Dual-Energy X-ray Absorptiometry for Estimating Body Fat Percentage in Colombian Children and Adolescents with Excess of Adiposity. *Nutrients*. 2018;10(8). Epub 2018/08/17.
80. Kuriyan R. Body composition techniques. *The Indian journal of medical research*. 2018;148(5):648-58. Epub 2019/01/23.
81. Friedl KE, DeLuca JP, Marchitelli LJ, Vogel JA. Reliability of body-fat estimations from a four-compartment model by using density, body water, and bone mineral measurements. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;55(4):764-70. Epub 1992/04/01.
82. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *Journal of human nutrition and dietetics: the official journal of the British Dietetic Association*. 2016;29(1):7-25. Epub 2014/11/26.
83. Melchiorri G, Viero V, Sorge R, Triossi T, Campagna A, Volpe SL, et al. Body composition analysis to study long-term training effects in elite male water polo athletes. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2018;58(9):1269-74. Epub 2017/06/24.
84. Sergi G, De Rui M, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(4):591-7. Epub 2016/08/29.
85. Goss F, Robertson R, Williams A, Sward K, Abt K, Ladewig M, et al. A comparison of skinfolds and leg-to-leg bioelectrical impedance for the assessment of body composition in children. *Dynamic medicine: DM*. 2003;2(1):5. Epub 2003/09/23.

86. Clark BA, Mayhew JL. An inexpensive method of determining body composition by underwater weighing. *British journal of sports medicine*. 1980;14(4):225-9. Epub 1980/12/01.
87. Rodriguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, Sarria A, et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(10):1158-66. Epub 2005/07/28.
88. Rudnev S, Burns JS, Williams PL, Lee MM, Korrick SA, Denisova T, et al. Comparison of bioimpedance body composition in young adults in the Russian Children's Study. *Clinical nutrition ESPEN*. 2020;35:153-61. Epub 2020/01/29.
89. Alves Junior CA, Mocellin MC, Goncalves ECA, Silva DA, Trindade EB. Anthropometric Indicators as Body Fat Discriminators in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2017;8(5):718-27. Epub 2017/09/17.
90. Fujita Y, Kouda K, Nakamura H, Iki M. Cut-off values of body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio to identify excess abdominal fat: population-based screening of Japanese school children. *Journal of epidemiology*. 2011;21(3):191-6. Epub 2011/04/07.
91. Addo OY, Himes JH. Reference curves for triceps and subscapular skinfold thicknesses in US children and adolescents. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(3):635-42. Epub 2010/01/08.
92. Pollock ML, Jackson AS. Research progress in validation of clinical methods of assessing body composition. *Medicine and science in sports and exercise*. 1984;16(6):606-15. Epub 1984/12/01.
93. Watts K, Naylor LH, Davis EA, Jones TW, Beeson B, Bettenay F, et al. Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38(3):439-44. Epub 2006/03/17.
94. Mazahery H, von Hurst PR, McKinlay CJD, Cormack BE, Conlon CA. Air displacement plethysmography (pea pod) in full-term and pre-term infants: a comprehensive review of accuracy, reproducibility, and practical challenges. *Maternal health, neonatology and perinatology*. 2018;4:12. Epub 2018/06/29.

95. McClanahan BS, Stockton MB, Lanctot JQ, Relyea G, Klesges RC, Slawson DL, et al. Measurement of body composition in 8-10-year-old African-American girls: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and foot-to-foot bioimpedance methods. *International journal of pediatric obesity: IJPO: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2009;4(4):389-96. Epub 2009/11/20.
96. Karlsson AK, Kullberg J, Stokland E, Allvin K, Gronowitz E, Svensson PA, et al. Measurements of total and regional body composition in preschool children: A comparison of MRI, DXA, and anthropometric data. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):1018-24. Epub 2013/06/21.
97. Chen LW, Tint MT, Fortier MV, Aris IM, Shek LP, Tan KH, et al. Body composition measurement in young children using quantitative magnetic resonance: a comparison with air displacement plethysmography. *Pediatric obesity*. 2018;13(6):365-73. Epub 2017/10/13.
98. Thomasset MA. [Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained]. *Lyon medical*. 1962;94:107-18. Epub 1962/07/15.
99. Ward LC, Muller MJ. Bioelectrical impedance analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67 Suppl 1:S1. Epub 2013/01/18.
100. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol (1985)*. 2000;89(2):465-71. Epub 2000/08/05.
101. Wellens RI, Roche AF, Khamis HJ, Jackson AS, Pollock ML, Siervogel RM. Relationships between the Body Mass Index and body composition. *Obesity research*. 1996;4(1):35-44. Epub 1996/01/01.
102. Schmidt SC, Bosy-Westphal A, Niessner C, Woll A. Representative body composition percentiles from bioelectrical impedance analyses among children and adolescents. The MoMo study. *Clin Nutr*. 2019;38(6):2712-20. Epub 2018/12/18.
103. Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, HiraSing RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013;14(11):895-905. Epub 2013/07/16.

104. Kabiri LS, Hernandez DC, Mitchell K. Reliability, Validity, and Diagnostic Value of a Pediatric Bioelectrical Impedance Analysis Scale. *Child Obes.* 2015;11(5):650-5. Epub 2015/09/04.
105. Caton JR, Mole PA, Adams WC, Heustis DS. Body composition analysis by bioelectrical impedance: effect of skin temperature. *Medicine and science in sports and exercise.* 1988;20(5):489-91. Epub 1988/10/01.
106. Deurenberg P, Weststrate JA, Paymans I, van der Kooy K. Factors affecting bioelectrical impedance measurements in humans. *European journal of clinical nutrition.* 1988;42(12):1017-22. Epub 1988/12/01.
107. Sim PY, Su TT, Abd Majid H, Nahar AM, Jalaludin MY. A comparison study of portable foot-to-foot bioelectrical impedance scale to measure body fat percentage in Asian adults and children. *BioMed research international.* 2014;2014:475659. Epub 2014/09/27.
108. Tyrrell VJ, Richards G, Hofman P, Gillies GF, Robinson E, Cutfield WS. Foot-to-foot bioelectrical impedance analysis: a valuable tool for the measurement of body composition in children. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2001;25(2):273-8. Epub 2001/06/19.
109. Qiao Y, Ma J, Wang Y, Li W, Katzmarzyk PT, Chaput JP, et al. Birth weight and childhood obesity: a 12-country study. *International journal of obesity supplements.* 2015;5(Suppl 2):S74-9. Epub 2016/05/07.
110. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2011;12(7):525-42. Epub 2011/03/29.
111. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PloS one.* 2012;7(10):e47776. Epub 2012/10/20.
112. Frye C, Heinrich J. Trends and predictors of overweight and obesity in East German children. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2003;27(8):963-9. Epub 2003/07/16.

113. Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):610-7. Epub 2006/03/30.
114. Zhang X, Liu E, Tian Z, Wang W, Ye T, Liu G, et al. High birth weight and overweight or obesity among Chinese children 3-6 years old. *Preventive medicine*. 2009;49(2-3):172-8. Epub 2009/07/28.
115. Ye R, Pei L, Ren A, Zhang Y, Zheng X, Liu JM. Birth weight, maternal body mass index, and early childhood growth: a prospective birth cohort study in China. *Journal of epidemiology*. 2010;20(6):421-8. Epub 2010/09/04.
116. Oldroyd J, Renzaho A, Skouteris H. Low and high birth weight as risk factors for obesity among 4 to 5-year-old Australian children: does gender matter? *European journal of pediatrics*. 2011;170(7):899-906. Epub 2010/12/22.
117. Loaiza S, Coustasse A, Urrutia-Rojas X, Atalah E. Birth weight and obesity risk at first grade in a cohort of Chilean children. *Nutricion hospitalaria*. 2011;26(1):214-9. Epub 2011/04/27.
118. Li N, Liu E, Sun S, Guo J, Pan L, Wang P, et al. Birth weight and overweight or obesity risk in children under 3 years in China. *American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council*. 2014;26(3):331-6. Epub 2014/01/25.
119. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(12):1019-26. Epub 2012/10/31.
120. Rugholm S, Baker JL, Olsen LW, Schack-Nielsen L, Bua J, Sorensen TI. Stability of the association between birth weight and childhood overweight during the development of the obesity epidemic. *Obesity research*. 2005;13(12):2187-94. Epub 2006/01/20.
121. Rooney BL, Mathiason MA, Schauburger CW. Predictors of obesity in childhood, adolescence, and adulthood in a birth cohort. *Maternal and child health journal*. 2011;15(8):1166-75. Epub 2010/10/12.
122. Gomella TC CM, Eyal FG. *Neonatology, Management, Procedures, on-Call Problems, Diseases and Drugs*. 8 ed: Mc Graw-Hill Education; 2020, pg 52-59.
123. Schlaudecker EP, Munoz FM, Bardaji A, Boghossian NS, Khalil A, Mousa H, et al. Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine*. 2017;35(48 Pt A):6518-28. Epub 2017/11/19.

124. Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Hormone research in paediatrics*. 2016;86(5):357-60. Epub 2016/09/30.
125. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):804-10. Epub 2007/01/04.
126. Γιάπρος Β ΑΣ. Πρώιμες διαταραχές της αύξησης και ανάπτυξη υπέρτασης και νεφρικής βλάβης. *Παιδιατρική*. 2010;73(3):177-84.
127. O'Neill SM, Hannon G, Khashan AS, Hourihane JO, Kenny LC, Kiely M, et al. Thin-for-gestational age infants are at increased risk of neurodevelopmental delay at 2 years. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2017;102(3):F197-F202. Epub 2017/04/21.
128. Castanys-Munoz E, Kennedy K, Castaneda-Gutierrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr*. 2017;106(8):1230-8. Epub 2017/04/07.
129. Nam HK, Lee KH. Small for gestational age and obesity: epidemiology and general risks. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2018;23(1):9-13. Epub 2018/04/04.
130. Lee AC, Panchal P, Folger L, Whelan H, Whelan R, Rosner B, et al. Diagnostic Accuracy of Neonatal Assessment for Gestational Age Determination: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;140(6). Epub 2017/11/19.
131. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80. Epub 1989/09/09.
132. Γιάπρος Β ΑΑ. Πρώιμες διαταραχές της αύξησης και ανάπτυξη του Μεταβολικού Συνδρόμου. *Παιδιατρική*. 2011;74(1):8.
133. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2019;10(1):104-11. Epub 2019/01/17.

134. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21(st) standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 2017;358:j3677. Epub 2017/08/19.
135. Putzker S, Bechtold-Dalla Pozza S, Kugler K, Schwarz HP, Bonfig W. Insulin resistance in young adults born small for gestational age (SGA). *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2014;27(3-4):253-9. Epub 2013/10/25.
136. Aurensanz Clemente E, Samper Villagrasa P, Ayerza Casas A, Ruiz Frontera P, Moreno Aznar LA, Bueno Lozano G. [Body composition and metabolic risk in small for gestational age children treated with growth hormone]. *Medicina clinica*. 2016;147(6):231-7. Epub 2016/07/18. Composicion corporal y riesgo metabolico en ninos pequenos para la edad gestacional en tratamiento con hormona del crecimiento.
137. Maeyama K, Morioka I, Iwatani S, Fukushima S, Kurokawa D, Yamana K, et al. Gestational age-dependency of height and body mass index trajectories during the first 3 years in Japanese small-for-gestational age children. *Scientific reports*. 2016;6:38659. Epub 2016/12/10.
138. Liu C, Wu B, Lin N, Fang X. Insulin resistance and its association with catch-up growth in Chinese children born small for gestational age. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(1):172-7. Epub 2016/11/20.
139. Vollmer B, Edmonds CJ. School Age Neurological and Cognitive Outcomes of Fetal Growth Retardation or Small for Gestational Age Birth Weight. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:186. Epub 2019/04/16.
140. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Hormone research in paediatrics*. 2013;80(2):69-77. Epub 2013/08/01.
141. Chernausk SD. Update: consequences of abnormal fetal growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(3):689-95. Epub 2012/01/13.
142. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*. 2018;20(2):12. Epub 2018/02/27.
143. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Hormone research in paediatrics*. 2017;88(3-4):181-93. Epub 2017/08/30.

144. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(8):3645-50. Epub 2003/08/14.
145. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(10):4657-61. Epub 2002/10/05.
146. Giapros V, Evagelidou E, Challa A, Kiortsis D, Drougia A, Andronikou S. Serum adiponectin and leptin levels and insulin resistance in children born large for gestational age are affected by the degree of overweight. *Clinical endocrinology*. 2007;66(3):353-9. Epub 2007/02/17.
147. Kuhle S, Maguire B, Ata N, MacInnis N, Dodds L. Birth Weight for Gestational Age, Anthropometric Measures, and Cardiovascular Disease Markers in Children. *The Journal of pediatrics*. 2017;182:99-106. Epub 2016/12/26.
148. Cohen E, Wong FY, Horne RS, Yiallourou SR. Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy. *Pediatric research*. 2016;79(6):821-30. Epub 2016/02/13.
149. Matta J, Carette C, Levy Marchal C, Bertrand J, Petera M, Zins M, et al. Weight for gestational age and metabolically healthy obesity in adults from the Haguenau cohort. *BMJ open*. 2016;6(8):e011367. Epub 2016/09/02.
150. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatric research*. 1995;38(2):267-71. Epub 1995/08/01.
151. Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2018;38:8-13. Epub 2018/01/03.
152. Huang L, Yang S, Yang F, Xiong F. A prospective study about physical growth of children from birth to 2 years old born full-term small-for-gestational-age. *Journal of paediatrics and child health*. 2019;55(2):199-204. Epub 2018/08/02.

153. Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA, Singhal A, Stephenson T, MacFadyen UM, et al. Catch-up growth in small-for-gestational-age term infants: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;74(4):516-23. Epub 2001/09/22.
154. Huh J, Kwon JY, Kim HR, Lee EH, Rhie YJ, Choi BM, et al. Comparison of postnatal catch-up growth according to definitions of small for gestational age infants. *Korean journal of pediatrics*. 2018;61(3):71-7. Epub 2018/04/10.
155. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean journal of pediatrics*. 2016;59(1):1-7. Epub 2016/02/20.
156. van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2016;45(2):283-94. Epub 2016/06/01.
157. Hong YH, Chung S. Small for gestational age and obesity related comorbidities. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2018;23(1):4-8. Epub 2018/04/04.
158. Lei X, Chen Y, Ye J, Ouyang F, Jiang F, Zhang J. The optimal postnatal growth trajectory for term small for gestational age babies: a prospective cohort study. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(1):54-8. Epub 2014/12/03.
159. Binkin NJ, Yip R, Fleshood L, Trowbridge FL. Birth weight and childhood growth. *Pediatrics*. 1988;82(6):828-34. Epub 1988/12/01.
160. Cianfarani S, Geremia C, Germani D, Scire G, Maiorana A, Boemi S. Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation. Is catch-up growth a risk factor? *Hormone research*. 2001;55 Suppl 1:7-10. Epub 2001/06/16.
161. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*. 2000;133(3):176-82. Epub 2000/07/25.
162. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(6):1717-21. Epub 2007/12/11.
163. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczmarski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics*. 1999;104(3):e33. Epub 1999/09/02.

164. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(6):2153-8. Epub 2006/03/16.
165. Leunissen RW, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Influence of birth size on body composition in early adulthood: the programming factors for growth and metabolism (PROGRAM)-study. *Clinical endocrinology*. 2009;70(2):245-51. Epub 2008/07/12.
166. Larsson A, Ottosson P, Tornqvist C, Olhager E. Body composition and growth in full-term small for gestational age and large for gestational age Swedish infants assessed with air displacement plethysmography at birth and at 3-4 months of age. *PloS one*. 2019;14(5):e0207978. Epub 2019/05/16.
167. Maeyama T, Ida S, Onuma S, Shoji Y, Yamamoto T, Etani Y, et al. Fat distribution in short-stature children born small for gestational age. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2020;62(12):1351-6. Epub 2020/06/11.
168. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Maurer KR, Davis WW. Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. *Pediatrics*. 1998;102(5):E60. Epub 1998/10/31.
169. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocrine reviews*. 2018;39(6):851-94. Epub 2018/07/10.
170. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, Kalter A, Weisz B, Achiron R, et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(7):844-9. Epub 2012/04/05.
171. Chawla R, Badon SE, Rangarajan J, Reisetter AC, Armstrong LL, Lowe LP, et al. Genetic risk score for prediction of newborn adiposity and large-for-gestational-age birth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):E2377-86. Epub 2014/08/20.
172. Derraik JGB, Maessen SE, Gibbins JD, Cutfield WS, Lundgren M, Ahlsson F. Large-for-gestational-age phenotypes and obesity risk in adulthood: a study of 195,936 women. *Scientific reports*. 2020;10(1):2157. Epub 2020/02/09.
173. De Silva M, Hewawasam RP, Iresha MAG. Cord Leptin, C-Peptide and Insulin Levels in Large for Gestational Age Newborns in Sri Lanka. *International journal of pediatrics*. 2019;2019:4268658. Epub 2020/01/25.

174. Amark H, Westgren M, Persson M. Prediction of large-for-gestational-age infants in pregnancies complicated by obesity: A population-based cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2019;98(6):769-76. Epub 2019/01/29.
175. Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Neonatal Morbidity of Small- and Large-for-Gestational-Age Neonates Born at Term in Uncomplicated Pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 2017;130(3):511-9. Epub 2017/08/11.
176. Weschenfelder F, Lehmann T, Schleussner E, Groten T. Gestational Weight Gain Particularly Affects the Risk of Large for Gestational Age Infants in Non-obese Mothers. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019;79(11):1183-90. Epub 2019/11/19.
177. Taal HR, Vd Heijden AJ, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Small and large size for gestational age at birth, infant growth, and childhood overweight. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(6):1261-8. Epub 2013/05/15.
178. Hammami M, Walters JC, Hockman EM, Koo WW. Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(6):817-21. Epub 2001/06/08.
179. Biosca M, Rodriguez G, Ventura P, Samper MP, Labayen I, Collado MP, et al. Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutricion hospitalaria*. 2011;26(5):971-6. Epub 2011/11/11.
180. Johnsson IW, Haglund B, Ahlsson F, Gustafsson J. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. *Pediatric obesity*. 2015;10(2):77-83. Epub 2014/06/12.
181. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *The Lancet Global health*. 2015;3(11):e681-91. Epub 2015/10/18.
182. Moreno LA, Joyanes M, Mesana MI, Gonzalez-Gross M, Gil CM, Sarria A, et al. Harmonization of anthropometric measurements for a multicenter nutrition survey in Spanish adolescents. *Nutrition*. 2003;19(6):481-6. Epub 2003/06/05.
183. Kyle UG, Earthman CP, Pichard C, Coss-Bu JA. Body composition during growth in children: limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(12):1298-305. Epub 2015/06/04.

184. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition*. 1993;9(5):480-91; discussion, 92. Epub 1993/09/01.
185. Siri WE. Body composition from fluid space and density. Washington, DC: National Academy of Science 1961.
186. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320(7240):967-71. Epub 2001/02/07.
187. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76. Epub 2004/08/03.
188. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3). Epub 2017/08/23.
189. Altman DG. Statistics in medical journals: developments in the 1980s. *Statistics in medicine*. 1991;10(12):1897-913. Epub 1991/12/01.
190. Jensen B, Braun W, Geisler C, Both M, Kluckmann K, Muller MJ, et al. Limitations of Fat-Free Mass for the Assessment of Muscle Mass in Obesity. *Obesity facts*. 2019;12(3):307-15. Epub 2019/05/28.
191. Rogers IS, Ness AR, Steer CD, Wells JC, Emmett PM, Reilly JR, et al. Associations of size at birth and dual-energy X-ray absorptiometry measures of lean and fat mass at 9 to 10 y of age. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(4):739-47. Epub 2006/10/07.
192. Elberg J, McDuffie JR, Sebring NG, Salaita C, Keil M, Robotham D, et al. Comparison of methods to assess change in children's body composition. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(1):64-9. Epub 2004/06/24.
193. Kramer MS, Martin RM, Bogdanovich N, Vilchuk K, Dahhou M, Oken E. Is restricted fetal growth associated with later adiposity? Observational analysis of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(1):176-81. Epub 2014/05/03.
194. Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Fay RA, Lee J, Coakley J, et al. Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25(11):1667-73. Epub 2001/12/26.

195. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*. 2002;109(2):194-9. Epub 2002/02/05.
196. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *Journal of hypertension*. 2000;18(7):815-31. Epub 2000/08/10.
197. Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3804-9. Epub 2008/07/17.
198. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013;382(9888):273-83. Epub 2013/06/04.
199. Basioti M, Giapros V, Kostoula A, Cholevas V, Andronikou S. Growth restriction at birth and kidney function during childhood. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(5):850-8. Epub 2009/07/25.
200. Mu M, Wang SF, Sheng J, Zhao Y, Li HZ, Hu CL, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Archives of cardiovascular diseases*. 2012;105(2):99-113. Epub 2012/03/20.
201. Gishti O, Gaillard R, Manniesing R, Abrahamse-Berkeveld M, van der Beek EM, Heppel DH, et al. Fetal and infant growth patterns associated with total and abdominal fat distribution in school-age children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(7):2557-66. Epub 2014/04/10.
202. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Davies PS, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(6):1776-84. Epub 2008/06/11.
203. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, et al. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *PloS one*. 2011;6(1):e14489. Epub 2011/01/20.
204. Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(3):925-8. Epub 2007/12/20.

205. Beltrand J, Nicolescu R, Kaguelidou F, Verkauskiene R, Sibony O, Chevenne D, et al. Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *PloS one*. 2009;4(4):e5343. Epub 2009/04/22.
206. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(2):452-8. Epub 2007/11/22.
207. Karaolis-Danckert N, Buyken AE, Bolzenius K, Perim de Faria C, Lentze MJ, Kroke A. Rapid growth among term children whose birth weight was appropriate for gestational age has a longer lasting effect on body fat percentage than on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(6):1449-55. Epub 2006/12/13.
208. Victora CG, Sibbritt D, Horta BL, Lima RC, Cole T, Wells J. Weight gain in childhood and body composition at 18 years of age in Brazilian males. *Acta Paediatr*. 2007;96(2):296-300. Epub 2007/04/13.
209. Ekelund U, Ong K, Linne Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, et al. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(2):324-30. Epub 2006/02/14.
210. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311(6998):171-4. Epub 1995/07/15.
211. Wang X, Zhu J, Guo C, Shi H, Wu D, Sun F, et al. Growth of infants and young children born small for gestational age: growth restriction accompanied by overweight. *The Journal of international medical research*. 2018;46(9):3765-77. Epub 2018/07/17.
212. Lindberg J, Norman M, Westrup B, Ohrman T, Domellof M, Berglund SK. Overweight, Obesity, and Body Composition in 3.5- and 7-Year-Old Swedish Children Born with Marginally Low Birth Weight. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(6):1246-52 e3. Epub 2015/09/24.
213. Gallo P, Cioffi L, Limauro R, Farris E, Bianco V, Sassi R, et al. SGA Children in Pediatric Primary Care: What Is the Best Choice, Large or Small? A 10-Year Prospective Longitudinal Study. *Global pediatric health*. 2016;3:2333794X16659993. Epub 2016/09/02.

214. Zou Z, Yang Z, Wang X, Gao D, Dong Y, Ma J, et al. Association of high birth weight with overweight and obesity in Chinese students aged 6-18 years: a national, cross-sectional study in China. *BMJ open*. 2019;9(5):e024532. Epub 2019/05/28.
215. Qiao Y, Zhang T, Liu H, Katzmarzyk PT, Chaput JP, Fogelholm M, et al. Joint association of birth weight and physical activity/sedentary behavior with obesity in children ages 9-11 years from 12 countries. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(6):1091-7. Epub 2017/05/26.
216. Armstrong J, Reilly JJ. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet*. 2002;359(9322):2003-4. Epub 2002/06/22.
217. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr., Berkey CS, Frazier AL, Rockett HR, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *Jama*. 2001;285(19):2461-7. Epub 2001/05/23.
218. Grummer-Strawn LM, Mei Z. 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):e81-6. Epub 2004/02/03.
219. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunesova M, Hejgaard T, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obesity facts*. 2019;12(2):226-43. Epub 2019/04/29.
220. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *Jama*. 2001;285(19):2453-60. Epub 2001/05/23.
221. Victora CG, Barros F, Lima RC, Horta BL, Wells J. Anthropometry and body composition of 18 year old men according to duration of breast feeding: birth cohort study from Brazil. *BMJ*. 2003;327(7420):901. Epub 2003/10/18.
222. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):30-7. Epub 2015/07/21.
223. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC public health*. 2014;14:1267. Epub 2014/12/17.

224. Ma J, Qiao Y, Zhao P, Li W, Katzmarzyk PT, Chaput JP, et al. Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Maternal & child nutrition*. 2020;16(3):e12984. Epub 2020/03/07.
225. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K, Ong KK, et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2018;19(3):321-32. Epub 2017/10/21.
226. Rotevatn TA, Overgaard C, Melendez-Torres GJ, Mortensen RN, Ullits LR, Hostgaard AMB, et al. Infancy weight gain, parental socioeconomic position, and childhood overweight and obesity: a Danish register-based cohort study. *BMC public health*. 2019;19(1):1209. Epub 2019/09/04.
227. Kelishadi R, Haghdoost AA, Jamshidi F, Aliramezany M, Moosazadeh M. Low birthweight or rapid catch-up growth: which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis. *Paediatrics and international child health*. 2015;35(2):110-23. Epub 2014/07/19.
228. collaboration NRF. Available from: <https://ncdrisc.org/index.html>.
229. Kannelopoulou A, Giannakopoulou SP, Notara V, Antonogeorgos G, Rojas-Gil AP, Kornilaki EN, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and childhood obesity; the role of family structure: Results from an epidemiological study in 1728 Greek students. *Nutrition and health*. 2020:260106020952600. Epub 2020/10/20.
230. WHO. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
231. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public health nutrition*. 2011;14(12A):2274-84. Epub 2011/12/15.
232. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(6 Suppl):1402S-6S. Epub 1995/06/01.
233. Marventano S, Kolacz P, Castellano S, Galvano F, Buscemi S, Mistretta A, et al. A review of recent evidence in human studies of n-3 and n-6 PUFA intake on cardiovascular disease, cancer, and depressive disorders: does the ratio really matter? *International journal of food sciences and nutrition*. 2015;66(6):611-22. Epub 2015/08/27.

234. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(5):1189-96. Epub 2010/09/03.
235. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):986-90. Epub 2003/05/03.
236. Zhao X, Ding L, Chen X, Zhu X, Wang J. Characteristics and risk factors for extrauterine growth retardation in very-low-birth-weight infants. *Medicine*. 2020;99(47):e23104. Epub 2020/11/22.
237. Zozaya C, Diaz C, Saenz de Pipaon M. How Should We Define Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants? *Neonatology*. 2018;114(2):177-80. Epub 2018/06/20.
238. McLaughlin EJ, Hiscock RJ, Robinson AJ, Hui L, Tong S, Dane KM, et al. Appropriate-for-gestational-age infants who exhibit reduced antenatal growth velocity display postnatal catch-up growth. *PloS one*. 2020;15(9):e0238700. Epub 2020/09/09.
239. Kirchengast S, Marosi A. Gender differences in body composition, physical activity, eating behavior and body image among normal weight adolescents--an evolutionary approach. *Collegium antropologicum*. 2008;32(4):1079-86. Epub 2009/01/20.
240. Leskinen T, Eloranta AM, Tompuri T, Saari A, Ollila H, Makela J, et al. Changes in body composition by age and obesity status in preschool-aged children: the STEPS study. *European journal of clinical nutrition*. 2021;75(1):57-65. Epub 2020/07/11.
241. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018;392(10155):1349-57. Epub 2018/10/17.
242. Slabuszewska-Jozwiak A, Szymanski JK, Ciebiera M, Sarecka-Hujar B, Jakiel G. Pediatrics Consequences of Caesarean Section-A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(21). Epub 2020/11/05.
243. Jenabi E, Khazaei S, Bashirian S, Aghababaei S, Matinnia N. Reasons for elective cesarean section on maternal request: a systematic review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2020;33(22):3867-72. Epub 2019/02/28.

244. Tun HM, Bridgman SL, Chari R, Field CJ, Guttman DS, Becker AB, et al. Roles of Birth Mode and Infant Gut Microbiota in Intergenerational Transmission of Overweight and Obesity From Mother to Offspring. *JAMA pediatrics*. 2018;172(4):368-77. Epub 2018/02/21.
245. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(5):385-94. Epub 2013/02/13.
246. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(5):1023-30. Epub 2010/09/17.
247. Galley JD, Bailey M, Kamp Dush C, Schoppe-Sullivan S, Christian LM. Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. *PloS one*. 2014;9(11):e113026. Epub 2014/11/20.
248. Mueller NT, Mao G, Bennet WL, Hourigan SK, Dominguez-Bello MG, Appel LJ, et al. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity? Findings from the Boston Birth Cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(4):497-501. Epub 2016/12/03.
249. Lavin T, Preen DB. Investigating Caesarean Section Birth as a Risk Factor for Childhood Overweight. *Child Obes*. 2018;14(2):131-8. Epub 2018/02/08.
250. Lindsay AR, Hongu N, Spears K, Idris R, Dyrek A, Manore MM. Field assessments for obesity prevention in children and adults: physical activity, fitness, and body composition. *Journal of nutrition education and behavior*. 2014;46(1):43-53. Epub 2013/07/16.
251. Lazzeri G, Pammolli A, Pilato V, Giacchi MV. Relationship between 8/9-yr-old school children BMI, parents' BMI and educational level: a cross sectional survey. *Nutrition journal*. 2011;10:76. Epub 2011/07/21.
252. Patro B, Liber A, Zalewski B, Poston L, Szajewska H, Koletzko B. Maternal and paternal body mass index and offspring obesity: a systematic review. *Annals of nutrition & metabolism*. 2013;63(1-2):32-41. Epub 2013/07/28.

253. Lawlor DA, Smith GD, O'Callaghan M, Alati R, Mamun AA, Williams GM, et al. Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes. *American journal of epidemiology*. 2007;165(4):418-24. Epub 2006/12/13.
254. Fleten C, Nystad W, Stigum H, Skjaerven R, Lawlor DA, Davey Smith G, et al. Parent-offspring body mass index associations in the Norwegian Mother and Child Cohort Study: a family-based approach to studying the role of the intrauterine environment in childhood adiposity. *American journal of epidemiology*. 2012;176(2):83-92. Epub 2012/07/10.
255. Mei H, Guo S, Lu H, Pan Y, Mei W, Zhang B, et al. Impact of parental weight status on children's body mass index in early life: evidence from a Chinese cohort. *BMJ open*. 2018;8(6):e018755. Epub 2018/06/21.
256. Jaaskelainen A, Pussinen J, Nuutinen O, Schwab U, Pirkola J, Kolehmainen M, et al. Intergenerational transmission of overweight among Finnish adolescents and their parents: a 16-year follow-up study. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(10):1289-94. Epub 2011/08/11.
257. Yang Z, Li Y, Dong B, Gao D, Wen B, Ma J. Relationship between parental overweight and obesity and childhood metabolic syndrome in their offspring: result from a cross-sectional analysis of parent-offspring trios in China. *BMJ open*. 2020;10(12):e036332. Epub 2020/12/17.
258. Soubry A. POHaD: why we should study future fathers. *Environmental epigenetics*. 2018;4(2):dvy007. Epub 2018/05/08.
259. Grandjean V, Fourre S, De Abreu DA, Derieppe MA, Remy JJ, Rassoulzadegan M. RNA-mediated paternal heredity of diet-induced obesity and metabolic disorders. *Scientific reports*. 2015;5:18193. Epub 2015/12/15.
260. Fullston T, Ohlsson Teague EM, Palmer NO, DeBlasio MJ, Mitchell M, Corbett M, et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2013;27(10):4226-43. Epub 2013/07/13.

261. Portha B, Grandjean V, Movassat J. Mother or Father: Who Is in the Front Line? Mechanisms Underlying the Non-Genomic Transmission of Obesity/Diabetes via the Maternal or the Paternal Line. *Nutrients*. 2019;11(2). Epub 2019/01/27.
262. Su L, Patti ME. Paternal Nongenetic Intergenerational Transmission of Metabolic Disease Risk. *Current diabetes reports*. 2019;19(7):38. Epub 2019/05/28.
263. McClure CK, Catov JM, Ness R, Bodnar LM. Associations between gestational weight gain and BMI, abdominal adiposity, and traditional measures of cardiometabolic risk in mothers 8 y postpartum. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(5):1218-25. Epub 2013/09/21.
264. Ensenauer R, Chmitorz A, Riedel C, Fenske N, Hauner H, Nennstiel-Ratzel U, et al. Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(4):505-12. Epub 2013/01/30.
265. Laitinen J, Jaaskelainen A, Hartikainen AL, Sovio U, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. Maternal weight gain during the first half of pregnancy and offspring obesity at 16 years: a prospective cohort study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012;119(6):716-23. Epub 2012/04/12.
266. Koupil I, Toivanen P. Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(1):73-81. Epub 2007/08/02.
267. Osuchukwu OO, Reed DJ. Small for Gestational Age. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
268. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen AL, Laitinen J, Jarvelin MR, et al. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(5):1115-21. Epub 2010/04/30.
269. Whitaker RC, Pepe MS, Seidel KD, Wright JA, Knopp RH. Gestational diabetes and the risk of offspring obesity. *Pediatrics*. 1998;101(2):E9. Epub 1998/01/31.
270. Vohr BR, McGarvey ST, Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age. *Diabetes care*. 1999;22(8):1284-91. Epub 1999/09/10.
271. Lee H, Jang HC, Park HK, Cho NH. Early manifestation of cardiovascular disease risk factors in offspring of mothers with previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;78(2):238-45. Epub 2007/05/15.

272. Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR. Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(3):550-8. Epub 2006/03/09.
273. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Oken E, Rich-Edwards JW, Taveras EM. Developmental origins of childhood overweight: potential public health impact. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(7):1651-6. Epub 2008/05/03.
274. Appleton J, Russell CG, Laws R, Fowler C, Campbell K, Denney-Wilson E. Infant formula feeding practices associated with rapid weight gain: A systematic review. *Maternal & child nutrition*. 2018;14(3):e12602. Epub 2018/04/15.
275. Flores-Barrantes P, Iguacel I, Iglesia-Altaba I, Moreno LA, Rodriguez G. Rapid Weight Gain, Infant Feeding Practices, and Subsequent Body Mass Index Trajectories: The CALINA Study. *Nutrients*. 2020;12(10). Epub 2020/10/22.
276. Buchan IE, Heller RF, Clayton P, Bundred PE, Cole TJ. Early life risk factors for obesity in childhood: early feeding is crucial target for preventing obesity in children. *BMJ*. 2005;331(7514):453-4; author reply 4. Epub 2005/08/20.

