

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ , ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ ΚΑΙ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ : «Εγκυμοσύνη και θηλασμός : Συσχέτιση με
την εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II στη μετέπειτα ζωή του
βρέφους»**

**Pregnancy and breast feeding; the association with diabetes type II in
child's future life**

ΚΥΡΙΑΚΟΥ ΙΩΑΝΝΑ – ΡΑΦΑΗΛΙΑ AM 3519138

ΖΑΠΟΥΝΙΔΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ AM 3520098

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ :

ΔΡ ΚΑΛΑΦΑΤΗ ΙΩΑΝΝΑ - ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΣ

Τρίκαλα 2024

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Καλαφάτη Ιωάννα – Παναγιώτα

Καθηγήτρια στη Διατροφογενετική – Διατροφογενωμική, Γενετική Προδιάθεση,
Διατροφή και Γήρανση στο τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.2: Τάσεις στον επιπολασμό του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II σελ. 12

Εικόνα 1.8.1: Συσχετίσεις μεταξύ διάρκειας θηλασμού και παιδικής παχυσαρκίας σελ. 30

Εικόνα 3: Διάγραμμα ροής σελ. 37

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 : Έρευνες στη περίοδο της εγκυμοσύνης σελ. 37,38,39

Πίνακας 2 : Έρευνες στη περίοδο του θηλασμού σελ. 44,45

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

GWAS	Genome-Wide Association Studies
SNPs	Single – nucleotide polymorphism
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
PRS	Polygenic Risk Score
OSA	Obstructive Sleep Apnea
IR	Insulin Resistance
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
ΣΔΚ	Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης
FN	First Nations
IGF-I	Insulin-like growth factor 1
BF	Breastfeeding
ROS	Reactive Oxygen Species
IGF-II	Insulin-like growth factor 2
AMPKα2	α2 υπομονάδα AMP-εξαρτώμενης πρωτεΐνης κινάσης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους αυτούς που μας στήριξαν και ενίσχυσαν την προσπάθεια μας για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας. Αρχικά, θα θέλαμε να εκφράσουμε τις ευχαριστίες μας στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μας, Καλαφάτη Ιωάννα- Παναγιώτα, η οποία μας καθοδήγησε σε όλη την διάρκεια της συγγραφής της πτυχιακής μας εργασίας. Οι συμβουλές και οι γνώσεις της ήταν καθοριστικής σημασίας για την ολοκλήρωση της μελέτης.

Τέλος, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την οικογένεια μας και τους φίλους μας, οι οποίοι τόσο κατά την διάρκεια της πτυχιακής μας εργασίας, όσο και γενικότερα στην πορεία της φοίτησής μας, μας υποστήριξαν και μας ενθάρρυναν με υπομονή και αγάπη. Χωρίς αυτούς, η επιτυχής διεκπεραίωση της προσπάθειάς μας θα ήταν ακόμη πιο δύσκολη.

Περιεχόμενα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	4
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II	11
1.2 ΕΠΗΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	11
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	13
1.3.1 Γενετικοί Παράγοντες	13
1.3.2 Εξωτερικοί Παράγοντες	16
1.3.2.1 Διατροφή	16
1.3.2.2 Παχυσαρκία	18
1.3.2.3 Σωματική Δραστηριότητα και Παρακολούθηση Τηλεόρασης	18
1.3.2.4 Κατανάλωση Καφέ, Αλκοόλ και Τσαγιού	19
1.3.2.5 Διάρκεια Ύπνου και Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου	19
1.3.2.6 Περιβάλλον Διαβίωσης και Ψυχολογικές Παράμετροι	20
1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II	20
1.5 ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ, ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	21
1.5.1 Διατροφή	22
1.5.2 Χαμηλό ή αυξημένο βάρος	24
1.5.3 Άσκηση	24
1.5.4 Κάπνισμα και αλκοόλ	25
1.5.5 Στρες	25
1.6 ΘΗΛΑΣΜΟΣ	26
1.7 ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ, ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ	26
1.7.1 Διατροφή	26
1.7.2 Άσκηση	27
1.7.3 Κάπνισμα	27
1.7.4 Αλκοόλ	28
1.8 ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	29

1.8.1 Χρονικό διάστημα θηλασμού.....	29
1.9 ΜΗΤΕΡΕΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ	31
1.10 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ.....	33
1.11 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ IUGR.....	34
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	35
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	35
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	37
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	46
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	49
7. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	51

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Μία από τις πιο επιβαρυντικές μεταβολικές νόσους για την δημόσια υγεία η οποία επηρεάζει σε μεγάλο ποσοστό την ανθρωπότητα, είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II ή αλλιώς μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης. Η εμφάνισή του γίνεται όταν το πάγκρεας αδυνατεί να παράγει ινσουλίνη ή όταν ο οργανισμός δεν χρησιμοποιεί με αποτελεσματικό τρόπο την ποσότητα της ινσουλίνης που παράγεται. Κάποιοι ερευνητές στη προσπάθειά τους να μελετήσουν τη νόσο αυτή, εντόπισαν κάποιες συσχετίσεις μεταξύ εγκυμοσύνης και θηλασμού με την εμφάνισή της στη μετέπειτα ζωή του απογόνου. Σημαντικό εύρημα είναι ότι το ενδομήτριο περιβάλλον σε συνδυασμό με έναν ανθυγιεινό τρόπο ζωής της μητέρας, δύναται να οδηγήσουν σε κακή ανάπτυξη του εμβρύου και σε επιγενετικές αλλαγές επηρεάζοντας έτσι και τη μετέπειτα ζωή του βρέφους. Όσον αφορά τον θηλασμό, πρόκειται για μία διαδικασία τροφοδοσίας με μητρικό γάλα. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι ο θηλασμός προστατεύει το βρέφος από την ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Απαραίτητη όμως είναι η τήρηση σωστού τρόπου ζωής της μητέρας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας καθώς παίζει σημαντικό ρόλο, ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση της νόσου αυτής στον απόγονο.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί μέσω ανασκόπησης σύγχρονης βιβλιογραφίας εάν η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός, ως δύο πολύ σημαντικές περιόδους της ζωής, συσχετίζονται με τη μετέπειτα εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στον απόγονο.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Στη συγκεκριμένη εργασία πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση. Υλοποιήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφικών πηγών μέσω PubMed και Google Scholar χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά για καλύτερα και πιο επιθυμητά αποτελέσματα. Τα άρθρα τα οποία προέκυψαν από την αναζήτηση αυτή ήταν στο σύνολο 893 εκ των οποίων μόνο τα 15 επιλέχθηκαν καθώς πληρούσαν τα περισσότερα κριτήρια. Στη συνέχεια, έπειτα από την εύρεση των άρθρων, αυτά αναλύθηκαν και τα αποτελέσματά τους συγκεντρώθηκαν σε έναν πίνακα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ : Στα περισσότερα αποτελέσματα των μελετών φάνηκε να υπάρχει αυξημένη συσχέτιση μεταξύ εγκυμοσύνης και θηλασμού με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, εστιάζοντας πολύ και στους τρόπους ζωής της μητέρας καθώς και σε μερικούς μητρικούς γενετικούς παράγοντες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ/ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ/ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ: Τα ευρήματα των μελετών φαίνεται να φανερώνουν όντως μία έντονη συσχέτιση μεταξύ εγκυμοσύνης και θηλασμού με την εμφάνιση διαβήτη τύπου II στον απόγονο. Επίσης, πολλές μελέτες έδειξαν την έντονη επίδραση που έχει η υγεία της μητέρας στην υγεία του απογόνου, επομένως είναι σημαντικό να υπάρχει λήψη κατάλληλων μέτρων από τη πλευρά της εγκυμονούσας ή θηλάζουσας με σκοπό την αποφυγή εμφάνισης της μεταβολικής νόσου στον απόγονο.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Εγκυμοσύνη, θηλασμός, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, τρόπος ζωής, συνήθειες, διαβήτη κύησης και ενδομήτριο περιβάλλον.

ABSTRACT

INTRODUCTION: One of the most debilitating metabolic diseases for public health that affects a large proportion of humanity is type II diabetes mellitus or non-insulin-dependent diabetes. It occurs when the pancreas is unable to produce insulin or when the body does not use the amount of insulin produced in an effective way. Some researches, in their attempt to study this disease, have found some correlations between pregnancy and breastfeeding with its occurrence in the later life of the offspring. An important finding is that the intrauterine environment combined with mother's unhealthy lifestyle may lead to poor fetal development and epigenetic changes affecting the later life of the infant. As far as breastfeeding is concerned, it is a process of supplying breast milk. Several studies have shown that breastfeeding protects the infant from developing type II diabetes mellitus. However, it is essential that the mother maintains a good lifestyle during lactation as it plays an important role in preventing the development of this disease in the offspring.

OBJECTIVE: The aim of the present study is to investigate through a review of current literature whether pregnancy and breastfeeding, as two very important periods of life, are associated with the subsequent development of type II diabetes mellitus in the offspring.

METHODS: A literature review was performed in this study. A search of literature sources was implemented through PubMed and Google Scholar using specific keywords for better results. The total number of articles that resulted from this search

was 893 of which only 15 were selected as they met most of the criteria. Then, after finding the articles, they were analyzed and their results were compiled in a table.

RESULTS: In most study results, these seemed to be an increased association between pregnancy and breastfeeding with the development of type II diabetes mellitus, with a strong focus on maternal lifestyles and some maternal genetic factors.

DISCUSSION/CONCLUSIONS/RECOMMENDATIONS: The findings of the studies seem to reveal indeed a strong association between pregnancy and breastfeeding with the development of type II diabetes in the offspring. Also, many studies have shown the strong effect of maternal health on the health of the offspring, so it is important that appropriate measures are taken on the part of the pregnant or breastfeeding woman to avoid the development of this metabolic disease in the offspring.

KEY WORDS: Pregnancy, breastfeeding, type II diabetes mellitus, lifestyle, habits, gestational diabetes and intrauterine environment.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία χρόνια μεταβολική ασθένεια γνωστή ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή διαβήτης ενηλίκων, είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (Kao et al, 2016). Η νόσος αυτή αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για τη δημόσια υγεία καθώς επηρεάζει ένα ποσοστό του ενήλικου πληθυσμού των ΗΠΑ που φτάνει το 9,3% και για τον λόγο αυτόν έχουν λάβει χώρα διάφορες μελέτες και έρευνες (Maruthur et al, 2016). Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται είτε όταν το πάγκρεας αδυνατεί να παράγει αρκετή ινσουλίνη είτε όταν ο ίδιος ο οργανισμός χρησιμοποιεί αναποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγεται (WHO, 2013). Η ευρέως αυτή διαδεδομένη ασθένεια ταξινομείται σε τέσσερις κλινικές κατηγορίες. Πιο συγκεκριμένα, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης και άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη που οφείλονται σε διάφορες αιτίες (American Diabetes Association, 2011). Στην παρούσα εργασία θα δοθεί έμφαση και θα διερευνηθεί η συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ εγκυμοσύνης και θηλασμού με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στον απόγονο και πως αυτό τον επηρεάζει στη μετέπειτα ζωή του.

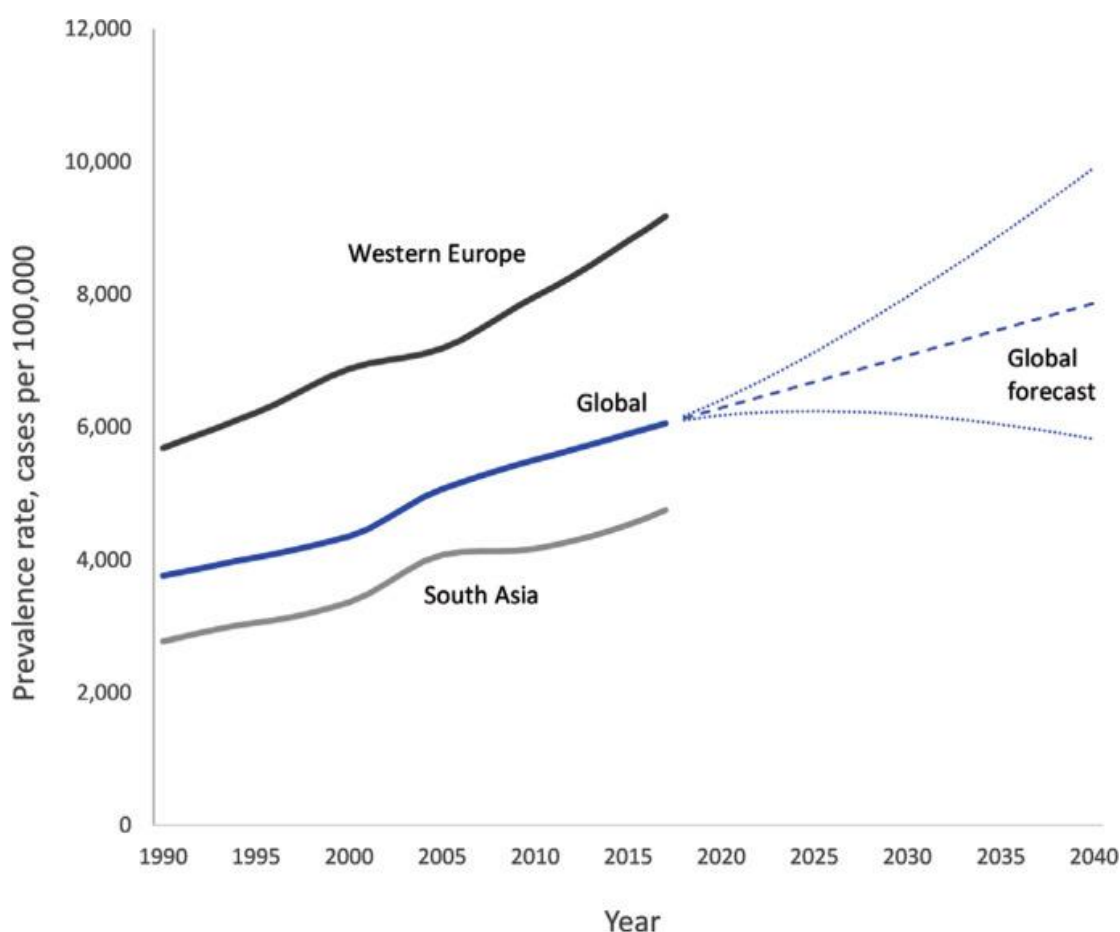
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες και χρόνιες ασθένειες η οποία από το 2014 επηρεάζει περισσότερους από 380 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως (Guasch-Ferré et al, 2016). Πιο αναλυτικά, ορίζεται ως ο τύπος διαβήτη κατά τον οποίο το πάγκρεας είναι σε θέση να παράγει ινσουλίνη αλλά είτε αυτή η ποσότητα δεν επαρκεί είτε ο ίδιος ο οργανισμός δεν είναι σε θέση να ανταποκριθεί στις επιδράσεις της (International Diabetes Federation, 2013). Αυτή η περίπτωση είναι επίσης γνωστή και ως αντίσταση στην ινσουλίνη και ως αποτέλεσμα προκύπτει η συσσώρευση γλυκόζης στο αίμα. Αξίζει να προστεθεί σε αυτό το σημείο το γεγονός ότι πλήθος ατόμων που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, εξακολουθούν να μην γνωρίζουν για αρκετό χρονικό διάστημα ότι είναι ασθενείς αυτής της νόσου διότι τα συμπτώματα ενδεχομένως να χρειαστούν χρόνια ώστε να κάνουν την εμφάνισή τους.

1.2 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Όσον αφορά τον επιπολασμό της μεταβολικής αυτής ασθένειας, έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνεται με εκθετικό τρόπο (Yanling Wu et al, 2014). Επιπροσθέτως, υψηλό ποσοστό επιπολασμού εντοπίζεται σε αναπτυσσόμενες χώρες και σε πληθυσμούς που υφίστανται εκσυγχρονισμό ή δυτικοποίηση. Η αύξηση αυτή που γίνεται σε παγκόσμιο επίπεδο υπογραμμίζει την ανάγκη για περισσότερη κατανόηση της παθογένειας αυτής της νόσου με σκοπό και στόχο την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων (Zhao et al, 2011). Σημαντικό εύρημα της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη που αξίζει να αναφερθεί είναι ο υπολογισμός του αριθμού των ατόμων με διαβήτη που αναμενόταν να αυξηθεί από 425 εκατομμύρια ενήλικες το 2017 σε 629 εκατομμύρια έως το 2045 (Markku Laakso, 2019). Συμπληρωματικά, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων εκτιμά ότι σε λιγότερο από 40 χρόνια το ποσοστό των παιδιών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ενδέχεται να αυξηθεί ραγδαία και επιπλέον η εξάπλωσή του αναμένεται να είναι τετραπλάσια και παραπάνω από τη τρέχουσα κατάσταση στην οποία βρίσκεται (Xue et al, 2016). Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι οι ανεπτυγμένες περιοχές της Δυτικής Ευρώπης εμφανίζουν πολύ υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού που εξακολουθούν να αυξάνονται παρά τα μέτρα

για τη δημόσια υγεία και από ότι φαίνεται ο ρυθμός αύξησης δεν φαίνεται να επιβραδύνεται (Khan et al, 2020). (Εικόνα 1.2)



Εικόνα 1.2 : Τάσεις στον επιπολασμό του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II. Σημείωση : Εκτιμήσεις προβλέψεων με χρήση του SPSS Time Series Modeler (Ljung Box Q p = 0,16). Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν τα ανώτερα και τα κατώτερα όρια εμπιστοσύνης.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310804/>

Μερικά νησιωτικά έθνη του Ειρηνικού Ωκεανού φαίνεται να διατηρούν τον υψηλότερο επιπολασμό ασθενειών. Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν τα Φίτζι (20.277 ανά 100.000), τον Μαυρίκιο (18.545), το Κιριμπάτι (17.432) και την Αμερικανική Σαμόα (18.312). Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι οι χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας δηλαδή η Ινδονησία, η Μαλαισία, η Ταϊλάνδη και το Βιετνάμ φαίνεται ότι έχουν ανέβει πιο ψηλά στις τάξεις τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Οι ΗΠΑ, η Ινδία καθώς και η Κίνα, εξαιτίας του μεγάλου πληθυσμού τους κατέχουν τις πρώτες θέσεις ως χώρες με τον μεγαλύτερο συνολικό αριθμό ατόμων με αυτή την πάθηση. Όσον αφορά τον επιπολασμό της ασθένειας αυτή στον Ελλαδικό χώρο, μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε έδειξε ότι αυξημένα ποσοστά σακχαρώδη διαβήτη τύπου II,

396.226 ασθενείς, δηλαδή 3,66%, εντοπίστηκαν στη βορειοανατολική Ελλάδα (Faka et al, 2023).

1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι αιτίες που δύναται να οδηγήσουν στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι αρκετές και πολυδιάστατες (Shojima & Yamauchi, 2023). Αυτές μπορεί να είναι είτε γενετικές, είτε να βασίζονται σε εξωτερικούς παράγοντες. Σε κάθε άτομο το ποσοστό επίδρασης του κάθε παράγοντα είναι διαφορετικό αλλά θεωρείται ότι η νόσος αναπτύσσεται όταν το άθροισμα της επενέργειας των δύο παραγόντων ξεπεράσει ένα συγκεκριμένο όριο.

1.3.1 Γενετικοί Παράγοντες

Από μελέτες που έχουν γίνει σε ολόκληρο το γονιδίωμα φαίνεται η πολυγονιδιακή φύση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Wu et al., 2014). Για να βρεθούν οι συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι που επηρεάζουν την εμφάνιση του διαβήτη έχουν αναπτυχθεί μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (genome-wide association study- GWAS) (Shojima & Yamauchi, 2023). Τέτοιες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η συχνότητα κάποιων πολυμορφισμών γονιδίων που ευθύνονται για τον διαβήτη αυτό είναι διαφορετική στους νοσούντες από τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα, έχει γίνει γνωστό ότι η συγκεκριμένη νόσος διαφέρει ως προς την παθοφυσιολογία και τους γενετικούς παράγοντες ανάλογα με την εθνική ταυτότητα του ατόμου. Με την πάροδο των χρόνων έχουν γίνει διάφορες GWAS σε διαφορετικούς πληθυσμούς και έχουν βρεθεί νέοι γενετικοί τόποι, οι οποίοι καθορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Ομοίως, τέτοιοι γενετικοί τόποι βρέθηκαν και για επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Χρονολογικά, μέχρι και το 2007 εντοπίστηκαν λιγότεροι από 50 τέτοιοι τόποι ενώ έως και το 2021 έχουν γνωστοποιηθεί πάνω από 600. Κάποιοι από τους πλέον γνωστούς γενετικούς τόπους που έχουν βρεθεί είναι οι TCF7L2, CDKAL1, SLC30A8 και FTO.

Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ο πολυμορφισμός rs7903146 του γονιδίου TCF7L2 στο χρωμόσωμα 10 σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Sladek et al., 2007). Το προϊόν του συγκεκριμένου γονιδίου αποτελεί ένα μεταγραφικό παράγοντα, ο οποίος εμπλέκεται στην ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα. Πιθανόν, λειτουργεί μέσω της ρύθμισης της έκφρασης του

γονιδίου της προγλυκαγόνης σε ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου (Grant et al., 2006). Ο δεύτερος πολυμορφισμός που θα αναφερθεί είναι ο rs7756992 του γονιδίου CDKAL1 (Steinthorsdottir et al., 2007). Το γονίδιο αυτό φάνηκε να σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε Ευρωπαίους και σε άτομα κινεζικής καταγωγής. Βρέθηκε ότι οι ομόζυγοι φορείς είχαν μεγαλύτερη επίδραση σε σύγκριση με τους ετερόζυγους φορείς. Οι πρώτοι είχαν 20% μικρότερη απόκριση στην ινσουλίνη από τους δεύτερους. Το αποτέλεσμα αυτό φανερώνει ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου μέσω ελαττωμένης έκκρισης της ινσουλίνης. Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs13266634, συναντάται στο γονίδιο SLC30A8 (Sladek et al., 2007). Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μεταφορέα ψευδαργύρου ο οποίος εκφράζεται μόνο στα εκκριτικά κυστίδια των β-κυττάρων και με αυτό τον τρόπο εμπλέκεται στα τελευταία στάδια της βιοσύνθεσης της ινσουλίνης. Η υπερβολική έκφραση του SLC30A8 στα ινσουλινώματα οδηγεί στην αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης διεγερμένης από γλυκόζη. Είναι γνωστό ότι το γονίδιο FTO σχετίζεται με την παχυσαρκία και την μάζα του λίπους στο σώμα (Frayling et al., 2007). Με αυτόν τον τρόπο σχετίζεται και με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα τα οποία είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο A στο rs9939609 έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πάσχουν από παχυσαρκία ή να έχουν υπερβάλλον βάρος από τα άτομα που είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο T.

Τα τελευταία χρόνια έχουν διενεργηθεί GWAS με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων επικεντρωμένα στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και έχουν εντοπιστεί αρκετοί γενετικοί τόποι που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης. Πρόσφατη έρευνα με στοιχεία από 122 GWAS σε 180.834 άτομα με διαβήτη τύπου II και 1.159.055 μάρτυρες σε πέντε διαφορετικούς πληθυσμούς, εντόπισε 237 γενετικούς τόπους και ειδικότερα 338 πολυμορφισμούς που σχετίζονται με τη νόσο (Mahajan, 2022). Συμμετείχαν άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, ανατολικής ασιατικής καταγωγής, αφρικανικής καταγωγής, νοτιοασιατικής καταγωγής και ισπανόφωνοι. Μία άλλη μετα- ανάλυση GWAS που πραγματοποιήθηκε, συμπεριέλαβε 33.139 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και 279.507 μάρτυρες από 7 μελέτες κοορτής σε ευρωπαϊκό πληθυσμό εμπεριέχοντας την UK Biobank (O'Connor, 2022). Σε αυτή τη μετα- ανάλυση εντοπίστηκαν 51 γενετικοί τόποι που συσχετίστηκαν με τον συγκεκριμένο τύπο διαβήτη, με την ανίχνευση πέντε παραλλαγών που δεν είχαν εντοπιστεί σε παλαιότερες αναλύσεις.

Η κληρονομικότητα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι αυξημένη τόσο σε κινεζικό (41%), όσο και σε ευρωπαϊκό πληθυσμό (26-78%) (Liu et al.,2023). Πρώιμη ανάπτυξη της νόσου θα μπορούσε να προκληθεί από αυξημένο γενετικό κίνδυνο. Για την αποτελεσματική πρόβλεψη του κινδύνου αυτού έχουν αναπτυχθεί βαθμολογίες πολυγονικού κινδύνου (PRS). Με αυτές τις βαθμολογίες μπορεί να μετρηθεί η γενετική προδιάθεση ενός ατόμου να αναπτύξει την συγκεκριμένη νόσο (Lambert et al.,2019). Τα PRS περιλαμβάνουν εκατοντάδες έως και χιλιάδες SNPs. Με αυτόν τον τρόπο, συγκεντρώνεται η συμβολή του γονιδιώματος σε έναν αριθμό ανάλογα με τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου.

Πιο συγκεκριμένα, μελέτη που διεξήχθη συγκέντρωσε δεδομένα για όλο το γονιδίωμα από 32 ευρωπαϊκής καταγωγής GWAS (Mahajan et al.,2018). Ταυτοποιήθηκαν 243 σημαντικοί τόποι στο γονιδίωμα και δημιουργήθηκε μία βαθμολογία πολυγονιδιακού κινδύνου. Η κληρονομικότητα για τον κίνδυνο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ήταν 18%. Επιπλέον, φάνηκε ότι στις γυναίκες το ποσοστό ήταν λίγο μεγαλύτερο απ'ότι στον ανδρικό πληθυσμό.

Φαίνεται ότι τα PRS έχουν διαφορές μεταξύ των διάφορων πολιτισμών (Liu et al.,2023). Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε κινεζικό πληθυσμό δημιουργήθηκαν 2 PRS, το πρώτο συμπεριλάμβανε 46 SNPs που προορίζονταν για Ανατολικούς Ασιάτες, ενώ το δεύτερο από 50 SNPs τα οποία προορίζονταν για Ευρωπαίους. Διαπιστώθηκε ότι το πρώτο PRS ήταν σημαντικό για τον συγκεκριμένο πληθυσμό σε αντίθεση με το δεύτερο.

Οι βαθμολογίες πολυγονιδιακού κινδύνου μπορούν να αποτελέσουν έναν προγνωστικό παράγοντα για τον διαβήτη τύπου II και σε συνδυασμό με τους κλινικούς παράγοντες πρόβλεψης κινδύνου (Liu et al.,2023). Ο συνδυασμός αυτών των δύο δύναται να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για τον έγκαιρο εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου για την κατάλληλη παρέμβαση.

Από τα παραπάνω δεδομένα γίνεται φανερή η σημαντικότητα του γενετικού υπόβαθρου του κάθε ανθρώπου. Επιπλέον, αποκαλύπτεται η πολυπλοκότητα των γενετικών παραγόντων στη νόσο του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Έτσι, γίνεται κατανοητή η ανάγκη για μεγαλύτερη εμβάθυνση στο συγκεκριμένο ζήτημα.

1.3.2 Εξωτερικοί Παράγοντες

Μεγάλη σημασία δίνεται και στον τρόπο ζωής και το εξωτερικό περιβάλλον του ασθενή. Η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η διατροφή, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να είναι κάποιοι τέτοιοι παράγοντες (Wu et al.,2014; Kolb & Martin,2017). Οι συγκεκριμένοι κίνδυνοι θεωρούνται τροποποιήσιμοι αφού εξαρτώνται κυρίως από το ίδιο το άτομο. Υπάρχουν όμως και εξωτερικοί παράγοντες που δεν είναι τροποποιήσιμοι, όπως για παράδειγμα το περιβάλλον διαβίωσης.

1.3.2.1 Διατροφή

Η διατροφή είναι από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Kolb & Martin,2017). Πιο συγκεκριμένα, οι συνολικοί υδατάνθρακες φαίνεται να έχουν τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιδράσεις στον κίνδυνο εμφάνισης του διαβήτη (Salas-Salvadó et al.,2011). Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ποιότητα των υδατανθράκων που καταναλώνονται για την ικανότητα αύξησης της γλυκόζης στο αίμα (Buyken et al.,2010). Κάποια από τα χαρακτηριστικά των υδατανθράκων που έχουν επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου αποτελούν οι φυτικές ίνες, ο γλυκαιμικός δείκτης, οι σπόροι ολικής άλεσης και τα απλά σάκχαρα. Από μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η αυξημένη πρόσληψη τροφίμων ολικής άλεσης ή αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών έχει συνδεθεί με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου II (Salas-Salvadó et al.,2011). Από προοπτική κοορτή φάνηκε ότι δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε άμυλο και αυξημένο γλυκαιμικό δείκτη με ταυτόχρονη μειωμένη ποσότητα φυτικών ινών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη (Sluijs et al.,2010). Όσον αφορά τα λιπαρά οξέα, η ολική πρόσληψη λιπαρών και η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη (van Dam et al.,2002). Αντίθετα, η υψηλή πρόσληψη λινολειακού οξέος μειώνει τον κίνδυνο αυτό ειδικότερα σε νεαρούς και αδύνατους άντρες. Επιπρόσθετα, η κατανάλωση μίας χούφτας ξηρών καρπών καθημερινά προστατεύει από τον διαβήτη τύπου II (Bao et al.,2013). Τα φυτικά τρόφιμα φαίνεται να έχουν προστατευτικό ρόλο απέναντι στον διαβήτη (Kolb & Martin,2017). Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών προστατεύουν από την νόσο λόγω των φυτικών ινών, των θρεπτικών συστατικών και των αντιοξειδωτικών που περιέχουν (Sami et al.,2017). Καλές πηγές ασβεστίου και μαγνησίου αποτελούν τα γαλακτοκομικά προϊόντα και βοηθούν έναντι της αντίστασης στην ινσουλίνη

(Tremblay & Gilbert, 2009). Μετα- ανάλυση έδειξε ότι η αυξημένη πρόσληψη γάλακτος μείωσε τον κίνδυνο για διαβήτη κατά 8% (Elwood et al.,2008). Επιπλέον, τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά δύναται να ωφελούν περισσότερο από τα μη ζυμωμένα (Kolb & Martin,2017). Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριών και της προστασίας από την εμφάνιση του διαβήτη είναι αμφιλεγόμενη. Ορισμένες βιταμίνες φαίνεται να έχουν κάποια επίδραση στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, όπως για παράδειγμα η βιταμίνη D και η βιταμίνη K (Wu et al.,2014). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει δυσμενής επιπτώσεις στην έκκριση της ινσουλίνης και στην δυσανεξία στην γλυκόζη (Pittas et al.,2010). Επιπρόσθετα, διακρίνονται τα θετικά οφέλη της υψηλής πρόσληψης βιταμίνης K1 στην ομοιόσταση της γλυκόζης, στην γλυκαιμική κατάσταση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Yoshida et al.,2008). Στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου συμβάλλει η αυξημένη κατανάλωση τηγανιτών τροφίμων, κόκκινου κρέατος, γλυκών και αναψυκτικών (Sami et al.,2017). Ειδικότερα για τα αναψυκτικά διαίτης, έχει φανεί ότι αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη περιέχοντας γλυκοζυλιωμένες χημικές ουσίες (Assy et al.,2008).

Έχουν παρατηρηθεί διατροφικά πρότυπα κάποια από τα οποία φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ενώ κάποια άλλα τον αυξάνουν (Salas-Salvado et al.,2011). Τέτοια πρότυπα είναι η δυτική διατροφή, η μεσογειακή και η συνετή διατροφή. Χαρακτηριστικό της δυτικής διατροφής είναι η υψηλή πρόσληψη επεξεργασμένου και κόκκινου κρέατος, αυξημένη κατανάλωση γλυκών και επεξεργασμένων δημητριακών, τηγανιτής πατάτας και γαλακτοκομικών με αυξημένη περιεκτικότητα σε λιπαρά (Hu et al.,1999). Αντίθετα, η συνετή διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής άλεσης, οσπρίων, ψαριών, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά. Μεταξύ των δύο αυτών προτύπων, η συνετή διατροφή φαίνεται να προσδίδει προστασία έναντι του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ενώ η δυτική διατροφή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου (Hu et al.,2001). Ένα επόμενο διατροφικό πρότυπο είναι η μεσογειακή διατροφή, η οποία θυμίζει την συνετή διατροφή με την διαφορά ότι καταναλώνετε μεγαλύτερη ποσότητα λιπαρών μέσω του ελαιολάδου και η μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού (Trichopoulos et al.,2004). Το συγκεκριμένο πρότυπο έχει διαπιστωθεί ότι προσδίδει πρόληψη από διάφορες ασθένειες. Επιπρόσθετα, τα φυτικά διατροφικά πρότυπα φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου II (Qian et al.,2019). Το συγκεκριμένο πρότυπο

περιλαμβάνει φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, όσπρια και δημητριακά ολικής άλεσης. Τα τρόφιμα αυτά βοηθούν στην ευαισθησία στην ινσουλίνη διότι περιέχουν φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικά, φαιωλικές ενώσεις, βιταμίνες, μέταλλα και ακόρεστα λιπαρά οξέα.

1.3.2.2 Παχυσαρκία

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι το υπερβάλλον σωματικό βάρος (Salas-Salvadó et al.,2011). Φαίνεται ότι όσο αυξάνεται η παχυσαρκία αυξάνονται και τα ποσοστά του διαβήτη. Η συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι ισχυρότερη στις γυναίκες απ' ότι στους άντρες. Παρατηρείται ότι τα άτομα με αυξημένο σπλαχνικό ή και ηπατικό λίπος έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο απ' ότι τα άτομα με υψηλό ΔΜΣ (Kolb & Martin,2017). Επομένως, αυτοί με υψηλό ΔΜΣ αλλά χαμηλό σπλαχνικό λίπος παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο από τα άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ αλλά αυξημένο σπλαχνικό λίπος.

1.3.2.3 Σωματική Δραστηριότητα και Παρακολούθηση Τηλεόρασης

Η σωματική δραστηριότητα, είτε αυτή γίνεται σε επαγγελματικό πλαίσιο είτε γίνεται ως ψυχαγωγικό μέσο, έχει ευεργετικές ιδιότητες και μειώνει τον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Kolb & Martin, 2017). Από επιδημιολογικές μελέτες έχει φανεί ότι έχουν 30% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης τα άτομα που έχουν αυξημένη σωματική δραστηριότητα συγκριτικά με τα άτομα με χαμηλή φυσική δραστηριότητα (Aune et al.,2015; Smith et al.,2016). Η επίδραση αυτή ελέγχθηκε και σε άτομα που δεν έπασχαν από διαβήτη, διαπιστώνοντας ότι η φυσική δραστηριότητα είχε θετικά αποτελέσματα στον γλυκαιμικό έλεγχο και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (DiPietro et al.,2013; Parker et al.,2017). Ο κίνδυνος για διαβήτη διπλασιάζεται από την αυξημένη διάρκεια της καθιστικής ζωής. Μία έρευνα έδειξε ότι για μία ώρα παρακολούθησης τηλεόρασης ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αυξήθηκε κατά 3,4% σε 3,2 χρόνια (Rockette-Wagner et al.,2015). Οι συστάσεις που υπάρχουν για αύξηση του χρόνου της κίνησης και της όρθιας στάσης και για μείωση του χρόνου καθιστικής συμπεριφοράς, βασίζονται στις θετικές επιδράσεις της σωματικής δραστηριότητας σε σχέση με την καθιστική ζωή και της μειωμένης αύξησης του σωματικού λίπους (Levine, 2015).

1.3.2.4 Κατανάλωση Καφέ, Αλκοόλ και Τσαγιού

Άλλες παράμετροι στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι η κατανάλωση καφέ, τσάι και αλκοολούχων ποτών καθώς και, το κάπνισμα (Kolb & Martin, 2017). Πρόσφατη μετα- ανάλυση επισήμανε ότι η κατανάλωση καφέ έχει μία αντίστροφη σχέση δόσης απόκρισης με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Ding et al.,2014). Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η καθημερινή κατανάλωση τριών ή και παραπάνω φλιτζανιών καφέ σχετιζόταν με 25- 30% χαμηλότερο κίνδυνο. Το συμπέρασμα αυτό όμως, επιδέχεται περισσότερη έρευνα αφού οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν φάνερωναν μικρές αλλαγές στα αποτελέσματα στην γλυκόζη και στην ινσουλίνη μετά τον καφέ. Το τσάι και κυρίως το πράσινο τσάι, το οποίο είναι πλούσιο σε φλαβονόλες, έχει μία μέτρια ευεργετική επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο εάν λαμβάνονται πάνω από τρία φλιτζάνια καθημερινά (Kempf et al.,2015). Έχει φανεί ότι τα άτομα που καταναλώνουν την συγκεκριμένη ποσότητα τσαγιού καθημερινά έχουν 10-15% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη (Yang et al.,2014). Η ποσότητα του αλκοόλ που καταναλώνετε επίσης παίζει σημαντικό ρόλο (Kolb & Martin, 2017). Διαπιστώθηκε η μείωση του κινδύνου κατά 20% με την μέτρια κατανάλωση αλκοολούχων ποτών (περίπου 1-2 αλκοολούχα ποτά κάθε μέρα). Το παραπάνω αποτέλεσμα ίσως αφορά μόνο τον γυναικείο πληθυσμό και όχι τους Ασιάτες. Όσον αφορά το κάπνισμα, είτε το άτομο είναι ενεργός είτε παθητικός καπνιστής η έκθεση στον καπνό αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου II (Zhang et al.,2011). Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους βαριά καπνιστές σε σύγκριση με τους λιγότερο καπνιστές και τους πρώην καπνιστές (Willi et al.,2007; Pan et al.,2015). Μία πρόσφατη πολυεθνική μελέτη δεν βρήκε καμία σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της νόσου, με αποτέλεσμα τα δεδομένα να δείχνουν τον περίπλοκο ρόλο του καπνίσματος ως παράγοντα κινδύνου (Keith et al.,2016).

1.3.2.5 Διάρκεια Ύπνου και Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου

Η διάρκεια του ύπνου θεωρείται ένας παράγοντας κινδύνου, όπως και η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) (Wu et al.,2014; Kord & Martin,2017). Η νόσος αυτή είναι θεραπεύσιμη και χαρακτηρίζεται από την διαταραχή ύπνου (Einhorn et al.,2007; Ioja et al.,2011). Υπάρχει σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες και έχει συσχετιστεί με την δυσανεξία στην γλυκόζη και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η OSA μπορεί να οδηγήσει σε προδιαβήτη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η συγκεκριμένη νόσος συναντάτε περισσότερο σε άτομα με διαβήτη από ό,τι στον

υπόλοιπο πληθυσμό. Επιπρόσθετα, η μειωμένη διάρκεια του ύπνου φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (Shan et al.,2015). Πιο αναλυτικά, ο κίνδυνος είναι μειωμένος για τα άτομα με 7-8 ώρες ύπνου ημερησίως και αυξάνεται κατά 9% για κάθε ώρα ύπνου που χάνεται. Σε μελέτες φάνηκε ότι μετά από μία νύχτα με 4 ώρες ύπνου υπήρχε χαμηλότερος ρυθμός διάθεσης γλυκόζης, ενώ μετά από 5 ημέρες με περιορισμό ύπνου προκλήθηκε μείωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά 29% (Rao et al.,2015; Donga et al.,2010).

1.3.2.6 Περιβάλλον Διαβίωσης και Ψυχολογικές Παράμετροι

Από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται μία σχέση μεταξύ του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και της υψηλής έκθεσης στον θόρυβο, την κυκλοφορία και τα αιωρούμενα σωματίδια μέσα στα επόμενα 5-12 χρόνια (Kolb & Martin, 2017). Βρέθηκε ότι τα άτομα που εκτέθηκαν κατά 10 dB αυξημένο επίπεδο θορύβου ή κατά 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ περισσότερα μικρά αιωρούμενα σωματίδια που κατοικούν σε πολυσύχναστο δρόμο ή σε περίοδο 10 χρόνων είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο περίπου 20-40%.

Επιπλέον, το ψυχολογικό υπόβαθρο του ατόμου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του διαβήτη. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για διαβήτη σε ανθρώπους με καταθλιπτικά συμπτώματα και άγχος (Hasan et al.,2014). Τέλος, η μοναχική διαβίωση στους άντρες φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο, σε αντίθεση με τις γυναίκες (Meisinger et al.,2009).

1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

Οι διαταραχές στις οποίες οφείλεται η εμφάνιση της νόσου είναι δύο: η διαταραχή στον μηχανισμό έκκρισης της ινσουλίνης από τα β -κύτταρα του παγκρέατος και η αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης (IR) (Galicia-Garcia et al.,2020).

Όσον αφορά την πρώτη διαταραχή, στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II οι μοριακοί μηχανισμοί σύνθεσης και έκκρισης ινσουλίνης δυσλειτουργούν με τα επίπεδα αυτής να μειώνονται (Christensen & Gannon, 2019; Halban et al.,2014). Αναφορικά, σε αυτούς περιλαμβάνονται η ελαττωματική σύνθεση πρόδρομων μορίων ινσουλίνης, η μειωμένη έκφραση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT2 και οι συνθήκες οξειδωτικού στρες και στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Εξίσου βασικό αίτιο της παθογένειας της νόσου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη όπου ορίζεται ως την

ελαττωμένη απόκριση των ινσουλινοανταποκρινόμενων κυττάρων. Η IR οφείλεται τόσο στους ανταγωνιστές της ινσουλίνης στο πλάσμα όσο και στην μειωμένη ανταπόκριση στην ινσουλίνη από τους ιστούς. Κυριότερος ανταγωνιστής της ινσουλίνης εμφανίζεται να είναι η γλυκαγόνη, η οποία παράγεται από τα α- κύτταρα του παγκρέατος και δρα αυξάνοντας την γλυκόζη στο αίμα. Επομένως, η αναλογία ινσουλίνης- γλυκαγόνης έχει καθοριστικό ρόλο στα ρυθμιστικά μονοπάτια σηματοδότησης της νόσου. Η ισορροπία αυτή δύναται να τροποποιηθεί και από άλλες ορμόνες όπως για παράδειγμα τα γλυκοκορτικοειδή με κυριότερη την κορτιζόλη. Η μειωμένη ανταπόκριση στην ινσουλίνη μπορεί να εμφανιστεί στα ευαίσθητα για αυτήν όργανα που συμμετέχουν στον μηχανισμό και είναι ο λιπώδης ιστός, το ήπαρ και οι σκελετικοί μύες.

Ασθενής με διαβήτη τύπου II εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα, με κυριότερο την μεταγευματική υπεργλυκαιμία από τα αρχικά στάδια της νόσου (Τζιούφας & Βλαχογιαννόπουλος, 2018). Πιο συγκεκριμένα, μέσα από την δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης σε ασθενείς υποδηλώνεται η παθολογικά αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Ενώ φυσιολογικά σε κατάσταση νηστείας η δράση της γλυκαγόνης αντισταθμίζεται από την ινσουλίνη, σε νοσούντες εμφανίζεται μεταγενέστερα υπεργλυκαιμία νηστείας λόγω αυξημένης δράσης της γλυκαγόνης. Επίσης, σημαντικό παθοφυσιολογικό φαινόμενο της νόσου είναι η κέτωση. Εξαιτίας της έλλειψης ελέγχου της δράσης της γλυκαγόνης, μέσω της λιπόλυσης υποκινούνται δύο οδοί μετατροπής των λιπαρών οξέων. Η πρώτη βιοχημική οδός αποτελεί την μετατροπή των λιπαρών οξέων σε κετονοσώματα από το ήπαρ. Σε αντίθετη περίπτωση τα λιπαρά οξέα εστεροποιούνται και ενσωματώνονται με τις λιποπρωτείνες VLDL. Στην παθοφυσιολογία της νόσου εντοπίζεται και η καταστολή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) η οποία φυσιολογικά μετατρέπει την VLDL σε λιπαρά οξέα που αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό. Ως αποτέλεσμα του μηχανισμού του σακχαρώδη διαβήτη, τα άτομα έχουν αυξημένη VLDL τόσο από την παραγωγή της μέσα από την οδό της εστεροποίησης όσο και από την μειωμένη διάσπαση αυτής.

1.5 ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ, ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η εμβρυική περίοδος αποτελεί μία κρίσιμη περίοδο για την μετέπειτα ζωή του απογόνου διότι έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης του σακχαρώδη

διαβήτη τύπου II (Jiang et al., 2013). Πολλοί παράγοντες που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να έχουν αντίκτυπο στον κίνδυνο αυτό. Σε αυτούς τους παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η διατροφή, ο υποσιτισμός ή το αυξημένο βάρος, η άσκηση, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ καθώς και το στρες.

1.5.1 Διατροφή

Σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η κακή θρέψη της μητέρας ή η ανισορροπία στα θρεπτικά συστατικά επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους (Yutong et al., 2016). Ο υποσιτισμός της μητέρας κατά την κύηση φαίνεται να έχει δυσμενή αποτελέσματα στην λειτουργία και την ανάπτυξη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων του εμβρύου (Tzanetakou et al., 2011). Αυτό συμβαίνει μέσω της μειωμένης έκφρασης από τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, της αυξημένης συγκέντρωσης ενεργών γλυκοκορτικοειδών και της μειωμένης ικανότητας ρύθμισης του εμβρύου. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει η αυξημένη παχυσαρκία, η δυσλειτουργία του παγκρέατος και των β-κυττάρων και συνεπώς ο κίνδυνος για εμφάνιση διαβήτη τύπου II. Η χαμηλή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγεί σε κακή λειτουργία της έκκρισης των β-κυττάρων και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Choi et al., 2011). Σε έρευνα που διεξήχθη σε θηλυκούς μπαμπούνους φάνηκε ότι η ομάδα που κατανάλωνε το 70% της συνολικής δίαιτας της ομάδας μαρτύρων ελάττωνε το μέγεθος, τον αριθμό και την πυκνότητα των κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων στα έμβρυα, με συνέπεια την δυσλειτουργία πριν από την εφηβεία.

Η ισορροπία των πρωτεϊνών: υδατανθράκων αποδεικνύεται σημαντική, αφού η μη τήρησή της συνδέεται με χαμηλό βάρος γέννησης και επιπτώσεις στην υγεία του απογόνου (Jovanovic, 2004). Επιπρόσθετα, η ποιότητα των υδατανθράκων παρουσιάζεται να σχετίζεται με την πρόληψη των μεταβολικών διαταραχών του παιδιού (Tzanetakou et al., 2011). Φαίνεται ότι ο τύπος των υδατανθράκων επιδρά στα επίπεδα της γλυκόζης και στην γλυκοζηλιωμένη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα της εγκύου, κι έτσι τα επίπεδα γλυκόζης του εμβρύου, την ανάπτυξή του και το βάρος γέννησής του.

Από μελέτες σε αρουραίους έχει αποδειχτεί ότι μία δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες κατά την κύηση αλλάζει τον πολλαπλασιασμό, την απόπτωση των νησιδιακών κυττάρων στους απογόνους και την έκφραση των γονιδίων στα κύτταρα

αυτά (Yutong et al., 2016). Παρουσιάστηκε ελαττωμένη μάζα β- κυττάρων και χαμηλή ανοχή γλυκόζης. Επιπλέον, η δίαιτα αυτή είχε ως συνέπεια το χαμηλό βάρος γέννησης και διαταραγμένη ομοιόσταση γλυκόζης λόγω της χαμηλής έκκρισης ινσουλίνης. Μία έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένα ποντίκια έδειξε ότι ο περιορισμός των πρωτεϊνών στην εγκυμοσύνη οδηγεί σε περιορισμένη ανάπτυξη στην πρώιμη ζωή τους και σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε αρσενικούς απογόνους σε μεγάλη ηλικία (Petry et al., 2001). Στους συγκεκριμένους αρουραίους, μετά από νηστεία και μετά από φόρτιση με γλυκόζη, η υπεργλυκαιμία συσχετίστηκε με υπερινσουλιναιμία. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ο διαβήτης οφειλόταν κυρίως στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης, η αντιστάθμιση στην υπερινσουλιναιμία δεν ήταν επαρκής, κι έτσι συμπεραίνεται η μικρή ελάττωση της ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης. Παράλληλα, η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες έχει συσχετιστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Jiang et al., 2013). Από μελέτη φάνηκε ότι προκάλεσε αυξημένα επίπεδα mRNA ρεζιστίνης και ιντερλευκίνης 6 στον καφέ λιπώδη ιστό στους απογόνους ηλικίας 35 ημερών. Αυτό συνδέθηκε με την παθογένεια στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Όσον αφορά τα λιπαρά, δίαιτα χαμηλή σε αυτά κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να έχουν προστατευτικό ρόλο (Gallou-Kabani et al., 2007). Σε έρευνα σε ποντίκια με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, αποδείχθηκε ότι η συγκεκριμένη δίαιτα ήταν προστατευτική στους απογόνους τους, οι οποίοι παρουσίασαν φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη και γλυκαιμία. Αντίθετα, διαπιστώθηκε ότι δίαιτα υψηλή σε λιπαρά οδηγεί στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Jiang et al., 2013). Αυτό φάνηκε σε ποντίκια 24 εβδομάδων και συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στον λιπώδη ιστό. Ένα άλλο πείραμα σε ποντίκια συμπέρανε ότι δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα προκάλεσε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία στους ενήλικες απογόνους ενώ τηρούσαν κανονική διατροφή (Liang et al., 2009).

Οι απόγονοι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη όταν οι μητέρες έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 κατά την εγκυμοσύνη και ιδιαίτερα εάν έχουν φυσιολογικά επίπεδα φυλλικού οξέως (Fall, 2009). Επιπρόσθετα, από μελέτη σε αρουραίους έχει φανεί ότι δίαιτα πρόχειρου φαγητού, δηλαδή με αυξημένο λίπος, αλάτι και ζάχαρη, προκαλεί στους απογόνους μεγαλύτερο κίνδυνο για παχυσαρκία, αυξημένη γλυκόζη, τριγλυκερίδια, χοληστερόλη

και ινσουλίνη μέχρι το τέλος της εφηβείας σε αντίθεση με τους απογόνους μητέρων με ισορροπημένη διαίτα (Bayol et al., 2008).

1.5.2 Χαμηλό ή αυξημένο βάρος

Ο υποσιτισμός σε αρουραίους κατά την εγκυμοσύνη διακρίνεται να επιφέρει δυσανεξία στην γλυκόζη και αύξηση του λίπους στους απογόνους (Kusuyama, 2020). Σε ανθρώπους έχει αποδειχτεί η ελαττωμένη ανοχή στην γλυκόζη στην ενήλικη ζωή των απογόνων μετά από υποσιτισμό της μητέρας (Lumey et al., 2015; Ravelli et al., 1998). Επιπλέον, τα παιδιά είναι πιο επιρρεπή στην εμφάνιση διαβήτη και παχυσαρκίας (Roseboom et al., 2006).

Με παρόμοιο τρόπο λειτουργεί και η υπερθρεψία και η παχυσαρκία της μητέρας κατά την κύηση, όπου έχει φανεί ότι προκαλεί επιβλαβή αποτελέσματα στους απογόνους, συμπεριλαμβανομένου της παχυσαρκίας και του διαβήτη (Lahti-Pulkkinen et al., 2019). Συνεπώς, το ενδομήτριο περιβάλλον που δημιουργείται σε αυτές τις καταστάσεις μπορεί να επιφέρει μεταβολικές αλλαγές στους απογόνους, οι οποίες παραμένουν στην μετέπειτα ζωή τους. Από έρευνα σε αρουραίους φαίνεται η συσχέτιση της μητρικής υπερθρεψίας με την αύξηση του βάρους, την παχυσαρκία καθώς και την μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη στους απογόνους κατά την εφηβική ηλικία (Chen et al., 2008). Επιπρόσθετα, έχει αποδειχτεί ότι η υπερβολική αύξηση βάρους κύησης επιφέρει αυξημένη λιπώδη μάζα και παχυσαρκία στους απογόνους από την γέννηση έως την ενηλικίωση (Perng et al., 2019). Αυτή η αύξηση βάρους έχει συσχετιστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη και ως αποτέλεσμα με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους, σε ορισμένες περιπτώσεις με απουσία παχυσαρκίας.

1.5.3 Άσκηση

Είναι γνωστό ότι η άσκηση είναι ασφαλής την περίοδο της εγκυμοσύνης και έχει οφέλη τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο (Kusuyama, 2020). Φαίνεται ότι ελαττώνετε ο κίνδυνος υπερβολικής αύξησης βάρους κύησης, υπέρτασης και διαβήτη κύησης με την αερόβια άσκηση και την προπόνηση δύναμης σε μητέρες 18-21 χρόνων. Πιο συγκεκριμένα, από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους με εθελοντικό τρέξιμο σε τροχό, διαπιστώθηκε ότι αυξήθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ενήλικες θηλυκούς και αρσενικούς απογόνους, βελτιώθηκε η ανοχή στην γλυκόζη και μειώθηκε η συγκέντρωση της ινσουλίνης. Από έρευνα με αντίθετα αποτελέσματα, μητέρες οι οποίες έκαναν άσκηση για 4 εβδομάδες πριν από την

σύλληψη και τις πρώτες 18 μέρες της εγκυμοσύνης, απέκτησαν απογόνους με βελτιωμένη εκκριτική ικανότητα ινσουλίνης και ανοχή στην γλυκόζη σε ηλικία 3-4 εβδομάδων (Quiclet et al., 2016). Αυτό όμως δεν φάνηκε να συμβαίνει στους ενήλικες απογόνους. Ανάμεσα σε εγκυμονούσα ποντίκια που ακολουθούσαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά εντοπίζεται ότι η προσκόλληση στην άσκηση βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ και την ανοχή στην γλυκόζη τόσο σε θηλυκούς όσο και σε αρσενικούς απογόνους (Stanford et al., 2015 ; Stanford et al., 2017).

1.5.4 Κάπνισμα και αλκοόλ

Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους είναι το κάπνισμα από την μητέρα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (Holloway et al., 2005). Από έρευνα έχει φανεί ότι η έκθεση του εμβρύου στη νικοτίνη έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή της ομοιοστάσης της γλυκόζης. Η έκθεση αυτή οδήγησε στην ελαττωμένη συγκέντρωση ινσουλίνης ορού καθώς και στην αύξηση της απόπτωσης των νησιδιακών κυττάρων. Η νικοτίνη προκάλεσε βλάβες στα β- κύτταρα κι ως συνέπεια μόνιμες μεταβολές στην παγκρεατική λειτουργία. Από το γεγονός αυτό εμφανίστηκε μειωμένος γλυκαιμικός έλεγχος που παρέμεινε μέχρι και την ενηλικίωση. Πιθανολογείται ότι η νικοτίνη στοχεύει απευθείας στα β- κύτταρα και επιφέρει απόπτωση.

Η κατανάλωση αλκοόλ από την μητέρα κατά την διάρκεια της κύησης αποτελεί παράγοντα εμφάνισης διαβήτη στους απογόνους (Chen & Nyomba, 2003). Ένα πείραμα σε αρουραίους διαπίστωσε ότι η πρόσληψη αλκοόλ 4g/kg κάθε μέρα προκάλεσε υπεργλυκαιμία στους ενήλικες απόγονους μετά από ελαττωμένο βάρος γέννησης. Φάνηκε ότι η πρόσληψη αυτή, μειώνει την ανοχή στην γλυκόζη στους απογόνους με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία των β- κυττάρων και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

1.5.5 Στρες

Έχει γίνει γνωστό ότι η έκθεση του εμβρύου σε ορμόνες του στρες από την μητέρα του κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δύναται να έχουν αρνητικά αποτελέσματα, όπως και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Jiang et al., 2013). Μελέτη έχει δείξει ότι τα έμβρυα τα οποία εκτέθηκαν σε στρες λόγω πένθους είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του συγκεκριμένου διαβήτη στην μετέπειτα ζωή τους.

1.6 ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Ο θηλασμός, ο οποίος αποτελεί μία διαδικασία τροφοδοσίας με μητρικό γάλα, θεωρείται το κανονιστικό πρότυπο σίτισης και διατροφής του βρέφους (Eidelman et al, 2012). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το γάλα αυτό που λαμβάνεται μέσω του θηλασμού αποτελεί την πρώτη φυσική τροφή για τα νεογέννητα (Chowdhury et al, 2015). Επιπλέον, παρέχει όλη την ενέργεια και τα θρεπτικά συστατικά που χρειάζεται ένα βρέφος για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής του, έως και το μισό ή περισσότερο κατά το δεύτερο μισό της βρεφικής του ηλικίας και έως το ένα τρίτο κατά το δεύτερο έτος της ζωής του. Διάφορες μελέτες που έχουν λάβει χώρα έχουν παράσχει στοιχεία ότι ο θηλασμός προστατεύει το βρέφος από τη μετέπειτα ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στην ενήλικη ζωή (Bjerregaard et al, 2019). Μερικοί μητρικοί παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής, οι συνήθειες και η υγεία της μητέρας κατά τη περίοδο του θηλασμού φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στον απόγονο.

1.7 ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ, ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ

Η σημασία του τρόπου ζωής καθώς και των συνηθειών της μητέρας είναι πολύ καθοριστικοί παράγοντες για την υγεία του απογόνου (Marangoni et al, 2016). Διάφοροι μητρικοί παράγοντες κατά τη περίοδο της γαλουχίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να εφαρμόζονται με τέτοιο τρόπο εξασφαλίζοντας έτσι την μείωση της εμφάνισης προβλημάτων υγείας στη μετέπειτα ζωή του βρέφους όπως είναι οι μεταβολικές διαταραχές και συγκεκριμένα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II.

1.7.1 Διατροφή

Η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια του θηλασμού φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την επαρκή ανάπτυξη του βρέφους και του μελλοντικού ενήλικα (Mennitti et al, 2015). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά τη περίοδο αυτή, προκαλούν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στη μετέπειτα υγεία του παιδιού (Koletzko et al, 2019). Πιο συγκεκριμένα, αυτές συμπεριλαμβάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κοινών μη μεταδοτικών ασθενειών όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Το υπερβολικό βάρος καθώς και η παχυσαρκία της μητέρας κατά το στάδιο του θηλασμού συνδέονται με δυσμενείς εκβάσεις για τον απόγονο (Hart et al, 2022). Είναι γεγονός ότι οι διατροφικές ανάγκες αυξάνονται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας για να υποστηρίξουν την ανάπτυξη του βρέφους (Frances , 2003). Παρόλα αυτά η απώλεια βάρους κατά τη περίοδο αυτή θεωρείται ασφαλής με τη προϋπόθεση ότι η μητέρα αποφεύγει τις ελλείψεις σημαντικών θρεπτικών συστατικών, γεγονός που θα επηρεάσει τη ποιότητα του μητρικού γάλατος άρα και την ανάπτυξη καθώς και τη μελλοντική υγεία του παιδιού (Kominiaiek , 2016). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι θερμίδες που θα πρέπει να λαμβάνει ημερησίως δεν πρέπει να είναι λιγότερες από τις 1800 (Segura et al, 2016).

1.7.2 Άσκηση

Η άσκηση της μητέρας και η φυσική της κατάσταση παίζουν σημαντικό ρόλο στη περίοδο του θηλασμού (Australian Breastfeeding Association, 2022). Επιδρά στην ευεξία και στην ευημερία με πολλούς τρόπους όπως είναι η βελτίωση της υγείας της καρδιάς, η βελτίωση της ψυχικής υγείας, συμβάλλει στη μείωση του στρες, βοηθάει στη διαχείριση του βάρους και επίσης βελτιώνει την αντοχή των οστών. Ωστόσο, υπάρχει η έντονη ανησυχία των νέων μαμάδων για την ενδεχόμενη συσσώρευση γαλακτικού οξέος μετά την άσκηση και εάν αυτή η συσσώρευση επηρεάζει το μητρικό τους γάλα. Έρευνες έχουν δείξει ότι η άσκηση ήπιας ή μέτριας έντασης κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν προκαλεί αύξηση του γαλακτικού οξέος στο μητρικό γάλα. Από την άλλη μεριά όμως, μελέτες που έχουν λάβει χώρα έδειξαν ότι η πολύ έντονη άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε μία ελαφρά αύξηση του γαλακτικού οξέος στο γάλα (Wallace et al , 1991). Επιπλέον, με την άσκηση έχει παρατηρηθεί και μία ελαφρά μείωση των επιπέδων IgA, με ορισμένες μητέρες να αναφέρουν ότι το βρέφος τους ήταν ελαφρώς πιο ανήσυχο (RL et al, 1997). Παρόλα αυτά δεν υπήρχε καμία επίδραση στη παροχή γάλακτος ή στην ανάπτυξη του μωρού (Cary et al ,2001). Σημαντικό εύρημα μίας μελέτης που πραγματοποιήθηκε το 2020 είναι ότι η άσκηση κατά τη περίοδο του θηλασμού αυξάνει μία ένωση στο μητρικό γάλα η οποία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο σοβαρών προβλημάτων υγείας του βρέφους όπως είναι ο διαβήτης, η παχυσαρκία καθώς και οι καρδιακές παθήσεις (Harris et al, 2020).

1.7.3 Κάπνισμα

Είναι ευρέως γνωστό ότι ο θηλασμός είναι ωφέλιμος για το παιδί, για τη μητέρα, για την οικογένεια αλλά ακόμη και για την κοινωνία (Primo et al, 2013).

Όσον αφορά όμως τα οφέλη του παιδιού, ξεχωρίζουν τα εξής : μείωση της βρεφικής θνησιμότητας, μείωση αλλεργικών εκδηλώσεων και μείωση χρόνιων ασθενειών όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης. Γνωρίζοντας για όλα αυτά τα οφέλη του θηλασμού, πολλοί ειδικοί ανησυχούν για την έκθεση του παιδιού στον καπνό του τσιγάρου της καπνίστριας μητέρας όσο και στη νικοτίνη που μεταφέρεται στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Η νικοτίνη που εκκρίνεται στο μητρικό γάλα ενδεχομένως να προκαλέσει πολλές σοβαρές ανεπιθύμητες επιδράσεις στο παιδί. Αυτό βέβαια εξαρτάται από τον αριθμό των τσιγάρων της θηλάζουσας μητέρας ανά ημέρα καθώς και από το χρονικό διάστημα μεταξύ του τελευταίου τσιγάρου που εισέπνευσε έως τη έναρξη του θηλασμού. Αξίζει να αναφερθεί ότι κάποιες σημαντικές επιδράσεις της νικοτίνης που εντοπίστηκαν στα βρέφη ήταν η μείωση παγκρεατικών β κυττάρων καθώς και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.

1.7.4 Αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοόλ κατά την περίοδο του θηλασμού σε μέτριες ποσότητες, είναι απίθανο να προκαλέσει σοβαρή βλάβη σε ένα βρέφος που θηλάζει, εφόσον ο θηλασμός δεν γίνεται πολύ σύντομα μετά τη πρόσληψη ποτού (Philip O. Anderson, 2018). Η αναμονή μεταξύ 2 με 2,5 ωρών ανά ποτό θα μειώσει την έκθεση του βρέφους. Συμπληρωματικά, έρευνες έχουν δείξει ότι η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ από μία θηλάζουσα μητέρα ενδεχομένως να προκαλέσει πιο σοβαρές και δυσμενείς επιπτώσεις στο παιδί. Επιπλέον, η πρόσληψη αλκοόλ επηρεάζει τη λειτουργία της ωκυτοκίνης και της προλακτίνης (Haastrup et al, 2013). Η ωκυτοκίνη και η προλακτίνη είναι οι δύο ορμόνες της υπόφυσης που ελέγχουν τον θηλασμό. Η προλακτίνη διεγείρει τη παραγωγή του μητρικού γάλακτος και η ωκυτοκίνη προκαλεί συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων που περιβάλλουν τον μαστικό ιστό προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο την εκτόξευση του γάλακτος που είναι αποθηκευμένο στο στήθος. Το αλκοόλ επηρεάζοντας αυτές τις δύο ορμόνες έχει ως επίπτωση έναν όχι τόσο αποτελεσματικό θηλασμό με μειωμένη παραγωγή και εξώθηση γάλακτος. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλ επηρεάζει τη διάρκεια της γαλουχίας με μεγάλες πιθανότητες διακοπής. Γνωρίζοντας ταυτόχρονα τα οφέλη του θηλασμού, μία τέτοια διακοπή θα προκαλούσε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη στον απόγονο.

1.8 ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας (Ma et al, 2020). Έχει παρατηρηθεί δραματική αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας στα παιδιά μέσα στις τελευταίες δεκαετίες όχι μόνο στις ανεπτυγμένες χώρες αλλά και στις αναπτυσσόμενες. Η Κίνα φαίνεται να έχει τον μεγαλύτερο αριθμό παχύσαρκων ανθρώπων στον κόσμο από το 2016 και το ποσοστό παιδικής παχυσαρκίας δείχνει επίσης να αυξάνεται (Liu et al, 2022). Αξιοσημείωτο είναι ότι το υπερβολικό βάρος στην παιδική ηλικία φαίνεται να είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της παχυσαρκίας των ενηλίκων (Whitaker et al, 1997). Επιπλέον, ο αυξανόμενος επιπολασμός και η σοβαρότητα της παχυσαρκίας, σε παιδιά καθώς και εφήβους, αποτελούν επίσης προγνωστικό παράγοντα και για άλλες συννοσηρότητες (SR Daniels, 2009). Πιο συγκεκριμένα, αυτές οι καταστάσεις αφορούν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Goran et al, 2003). Διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν δείξει ότι οι πιθανότητες εμφάνισης παχυσαρκίας αρχίζουν από τις εκθέσεις του ατόμου από τα πρώτα στάδια της ζωής του (MW Gillman, 2010).

Ο μητρικός θηλασμός έχει βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία του βρέφους και για τη μετέπειτα ζωή του (Horta et al, 2015). Αποτελέσματα ερευνών έχουν δείξει ότι η βρεφική σίτιση μπορεί να επηρεάσει την πιθανότητα ανάπτυξης μη μεταδοτικών ασθενειών στην ενήλικη ζωή. Πιο συγκεκριμένα, ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας καθώς και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Φαίνεται δηλαδή ότι η διαδικασία αυτή του θηλασμού να έχει προταθεί ως προληπτικό μέτρο που μπορεί να μειώσει περαιτέρω τα μακροπρόθεσμα αρνητικά αποτελέσματα για την υγεία του παιδιού αλλά και της μητέρας (Victora et al, 2016).

1.8.1 Χρονικό διάστημα θηλασμού

Όπως έχει ήδη αναφερθεί προηγουμένως, ο θηλασμός αποτελεί ένα από τα πρώτα και τα πιο σημαντικά μέτρα προαγωγής της υγείας στη ζωή του απόγονου (Bürger et al, 2022). Τα παιδιά τα οποία θηλάζουν φαίνεται να έχουν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν παχυσαρκία ή να γίνουν υπέρβαρα και επιπλέον έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μη μεταδοτικών ασθενειών όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II. Έρευνες έχουν δείξει ότι παγκοσμίως το ποσοστό που αφορά το

44% των μωρών κάτω των 6 μηνών θηλάζουν με αποκλειστικό τρόπο, ενώ στην ηλικία του 1 έτους, το 68% των παιδιών θηλάζουν (WHO, UNICEF, 2021). Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έδειξαν ότι η διάρκεια της περιόδου του θηλασμού συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας και διαβήτη (Yan et al, 2014). Πιο συγκεκριμένα, δεκαεπτά μελέτες που έλαβαν χώρα είχαν ως σκοπό την ανάλυση της σχέσης μεταξύ της διάρκειας του θηλασμού και της παχυσαρκίας εκ των οποίων οι εννιά παρουσίασαν δύο ή περισσότερες κατηγορίες για το χρονικό διάστημα του θηλασμού. Στο σύνολο 51 εκτιμήσεις που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση κατηγοριοποιήθηκαν ως < 3 μήνες, 3-5 μήνες, 5-7 μήνες και ≥ 7 μήνες. Τα παιδιά τα οποία θήλασαν για < 3 μήνες εμφάνισαν 10% μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας. Τα παιδιά τα οποία θήλασαν για ≥ 7 μήνες είχαν μικρότερη πιθανότητα να είναι παχύσαρκα με προσαρμοσμένο λόγο πιθανοτήτων (AOR) 0,79 και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% (AOR=0,79, 95% CI : 0,70 , 0,88). (Εικόνα 1.8.1)

Συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας του θηλασμού και της παιδικής παχυσαρκίας

Διάρκεια θηλασμού	Αριθμός σπουδών	AOR (95% CI) με σταθερή επίδραση
<3 μήνες	16	0,90 (0,84, 0,95)
3-4,9 μήνες	8	0,88 (0,79, 0,97)
5-6,9 μηνών	9	0,83 (0,76, 0,90)
≥ 7 μήνες	18	0,79 (0,70, 0,88)

Συντομογραφία : διάστημα εμπιστοσύνης CI , προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων AOR .

Εικόνα 1.8.1 Συσχετίσεις μεταξύ διάρκεια θηλασμού και παιδικής παχυσαρκίας
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301835/> .

Επιπλέον μέσα από μερικές ακόμη έρευνες που πραγματοποιήθηκαν, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι λιγότερα παιδιά που θήλασαν, σε σύγκριση με παιδιά που δεν θήλασαν είχαν υπερβάλλον βάρος/παχύσαρκα (23,5% έναντι 37,8% $p=0,032$) ή έπασχαν από παχυσαρκία (9,1% έναντι 21,6% $p=0,012$) στη ηλικία των τριών ετών (Pattison et al, 2019). Η διάρκεια του θηλασμού συσχετίστηκε αρνητικά με άτομα με υπερβάλλον βάρος/παχυσαρκία (δεν θήλασαν ποτέ : 37,8%, 0-6 μήνες : 26,9% , > 6

μήνες : 20,2%, $p=0,020$) και παχυσαρκία (δεν θήλασαν ποτέ : 21,6% , 0-6 μήνες : 11,0%, > 6 μήνες : 7,3%, $p=0,012$). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά ότι το ιδανικό χρονικό διάστημα θηλασμού των βρεφών και συγκεκριμένα του αποκλειστικού θηλασμού, θα πρέπει να είναι το λιγότερο οι πρώτοι 6 μήνες ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη ανάπτυξη και υγεία του παιδιού (Dellen et al, 2019). Τα βρέφη θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικές τροφές μετά τους 6 μήνες και ιδανικά ο θηλασμός θα πρέπει να συνεχίζεται για έως και 2 χρόνια ή και περισσότερο.

1.9 ΜΗΤΕΡΕΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η έκθεση του εμβρύου στον διαβήτη της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη έχει φανεί ότι έχει ποικίλες επιπτώσεις στην μετέπειτα ζωή του (Damm et al.,2016). Πιο συγκεκριμένα, από μελέτες σε ζώα έχει φανεί ότι ο διαβήτης κύησης της μητέρας δύναται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σε διαβήτη κύησης, σε παχυσαρκία, σε καρδιαγγειακές παθήσεις καθώς και σε δομικές αλλαγές στον υποθάλαμο του απογόνου. Η διόρθωση της γλυκόζης στο αίμα της μητέρας μπορεί να αποτρέψει τις δυσμενείς επιπτώσεις. Σε συμφωνία με αυτές τις μελέτες, έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και παχυσαρκίας σε άτομα που έχουν εκτεθεί σε μητρικό διαβήτη κατά την εγκυμοσύνη (Dabelea et al.,2000).

Ο διαβήτης κύησης έχει συσχετιστεί με μη φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης στο αίμα του απογόνου (Lowe et al., 2019). Στην συγκεκριμένη μελέτη, οι απόγονοι μητέρων με διαβήτη κύησης είχαν υψηλότερο άθροισμα δερματικών πτυχών, ήταν βαρύτεροι και είχαν συχνότερα συγγενής πρώτου βαθμού με διαβήτη σε σύγκριση με απογόνους των οποίων οι μητέρες δεν είχαν διαβήτη κύησης. Επιπλέον, είχαν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και ευαισθησία στην ινσουλίνη και χαμηλότερη αντισταθμισμό β-κυττάρων για την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μετά την προσαρμογή του δείκτη μάζας σώματος, η συσχέτιση του διαβήτη κύησης με την ευαισθησία στην ινσουλίνη του απογόνου μειώθηκε αλλά παρέμεινε σημαντική. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι ήταν ανεξάρτητη από τον δείκτη μάζας σώματος και την παχυσαρκία του απογόνου. Το 10,6% των απογόνων από μητέρες με διαβήτη κύησης είχαν μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη, ενώ το ποσοστό αυτό μειώθηκε για τα παιδιά μητέρων χωρίς διαβήτη στο 5% (Moon & Jang, 2022). Αντίθετα, σε παιδιά από την Κορέα τα

αποτελέσματα δεν είναι τόσο εμφανή. Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα της μητέρας κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να σχετίζονται με την τοπική λιπώδη μάζα των απογόνων, αλλά η συσχέτισή τους με την δυσανεξία στην γλυκόζη δεν είναι τόσο φανερή. Η σχέση του διαβήτη κύησης και των επιπτώσεών του στην γλυκόζη των απογόνων επιδέχεται περαιτέρω διερεύνηση.

Από διάφορες έρευνες έχει επισημανθεί η σχέση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και διαβήτη κύησης της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη με τον κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου στους απογόνους (Wicklow et al.,2018). Σε ινδικό πληθυσμό Pima, όπου συμμετείχαν άτομα και με διαβήτη κύησης και με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, φάνηκε θετική συσχέτιση με διαβήτη τύπου II και παχυσαρκία στους απογόνους (Dabelea et al.,2000). Με παρόμοιο τρόπο, η μελέτη SEARCH συμπεράνει ότι το 47% του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στα παιδιά οφειλόταν στην έκθεση του διαβήτη της μητέρας κατά την εμβρυική ηλικία (Dabelea et al.,2008). Από μία case control μελέτη, παρουσιάστηκε ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν σε διαβήτη κύησης είχαν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ενώ αυτά που εκτέθηκαν σε προϋπάρχοντα διαβήτη είχαν 14 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης (Young et al.,2002). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και από μία προοπτική μελέτη, όπου έδειξε ότι ο διαβήτης τύπου II είχε μεγαλύτερη αύξηση κινδύνου από τον διαβήτη κύησης (Wicklow et al.,2018). Η συγκεκριμένη έρευνα παρατήρησε ότι η έκβαση του διαβήτη στους απογόνους ήταν σε παρόμοιο χρόνο και από τους δύο τύπους διαβήτη των μητέρων σε διαφορετικές περιοχές, κάτι το οποίο φανερώνει την ανεξαρτησία των αποτελεσμάτων από την εθνικότητα. Άτομα τα οποία εκτέθηκαν σε μητρικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου II εμφάνισαν σε νεαρή ηλικία τον ίδιο τύπο διαβήτη.

Επιπρόσθετα, ο διαβήτης τύπου I της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη δύναται να επηρεάσει την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους (Damm et al.,2016). Αναλυτικότερα, φάνηκε ότι ο κίνδυνος για μεταβολικό σύνδρομο στους απογόνους αυξήθηκε κατά 4% για τα άτομα από γυναίκες με διαβήτη κύησης και 2,5% για παιδιά γυναικών με διαβήτη τύπου I (Clausen et al.,2009). Από μελέτη σε Καυκάσιους ηλικίας 18-27 ετών, ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους μητέρων με διαβήτη κύησης ήταν 7,76 φορές μεγαλύτερος από τα άτομα όπου η μητέρα δεν είχε κάποιο τύπο διαβήτη (Clausen et al.,2008). Ενώ, από μητέρες με διαβήτη τύπου I ο κίνδυνος ήταν 4 φορές μεγαλύτερος.

1.10 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Όπως προαναφέρθηκε, οι συνήθειες της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη δύναται να οδηγήσουν σε κακή ανάπτυξη του εμβρύου και προγραμματισμό μεταβολικών και δομικών αποκρίσεων του (Fernandez-Twinn et al.,2019). Έχει υποστηριχθεί ότι αρκετές ασθένειες των ενηλίκων συνδέονται με την εμβρυική ηλικία. Ορισμένες εξωτερικές εκθέσεις κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγούν σε επιγενετικές αλλαγές, οι οποίες με την σειρά τους επηρεάζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Οι μηχανισμοί με τους οποίους δημιουργούνται οι επιγενετικές αλλαγές ρυθμίζουν την γονιδιακή δραστηριότητα, χωρίς να τροποποιείται η αλληλουχία του DNA (Bird, 2007). Στους επιγενετικούς μηχανισμούς συμπεριλαμβάνονται η μεθυλίωση του DNA, οι πρωτεΐνες που διαφοροποιούν την χρωματίνη, οι παραλλαγές της ιστόνης και τα μη κωδικοποιητικά RNA.

Η μεθυλίωση του DNA υπάρχει σε διάφορα σημεία σε ολόκληρο το γονιδίωμα, οι διαφορετικές παραλλαγές της συνδέονται με την λειτουργία και τα χαρακτηριστικά των κυττάρων (Bird, 2002). Στους ανθρώπους τον κυριότερο στόχο αποτελούν οι κυτοσίνες στα δινουκλεοτίδια CG (θέσεις CpG) (Ehrlich et al.,1982). Η μεθυλίωση του DNA σε περιοχές υποκινητών μπορεί να οδηγήσει σε μεταγραφική καταστολή ή αναστολή επιδρώντας στην δέσμευση μεταγραφικού παράγοντα ή χρησιμοποιώντας πρωτεΐνες οι οποίες συνδέονται με μεθυλιωμένες θέσεις CpG (Ling & Groop,2009).

Όσων αφορά την απομεθυλίωση, είναι είτε μία παθητική διαδικασία, είτε επιτελείται ενεργά από ένζυμα (Fernandez-Twinn et al.,2019). Η διαδικασία αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά την διάρκεια της πρώιμης προεμφυτευτικής ανάπτυξης, για την σωστή γονιδιακή έκφραση και κυτταρική εξειδίκευση.

Επιπρόσθετα, τροποποιήσεις της ιστόνης συμβαίνουν στα N-τελικά άκρα, στον πυρήνα της ιστόνης και στις νεοσυντηθέμενες ιστόνες (Gillette & Hill,2015). Τα άκρα της ιστόνης εμπεριέχουν αρκετές θέσεις που επιδέχονται φωσφορυλίωση και ακετυλίωση, με αποτέλεσμα την αλλαγή της χρωματίνης. Η ακετυλίωση των ιστονών αναστέλλει την δομή του δευτερογενούς και τριτογενούς νουκλεοσώματος, οδηγώντας στην αποσυμπύκνωση της χρωματίνης και στην αύξηση της πρόσβασης σε συνενεργοποιητές της μεταγραφής και σε μεταγραφικούς παράγοντες (Tessarz & Kouzarides,2014).

Τέλος, τα microRNA και μακρά μη κωδικοποιητικά RNA έχουν φανεί ως επιγενετικοί ρυθμιστές, οι οποίοι δύναται να επηρεάσουν την δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος (Saeedi Borujeni et al., 2019). Τα συγκεκριμένα μόρια στοχεύουν σε κυτταρικές και μοριακές οδούς που συμμετέχουν στην παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

1.11 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ IUGR

Η διαταραχή της ανάπτυξης του εμβρύου ή/και των οργάνων του κατά τη διάρκεια της κύησης ονομάζεται ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR) (Longo et al, 2014). Πιο συγκεκριμένα, αυτή η διαταραχή αφορά στην μειωμένη ταχύτητα ανάπτυξης του εμβρύου στο ενδομήτριο περιβάλλον (Darendeliler, 2019). Σχετικά με την φυσιολογική ανάπτυξη του παιδιού μέσα στη μήτρα, αυτή εξαρτάται κυρίως από την επαρκή παροχή οξυγόνου καθώς και των θρεπτικών συστατικών μέσω του πλακούντα. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα παιδιά με IUGR φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης για μακροπρόθεσμα προβλήματα όπως είναι η ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου, διαβήτη τύπου II, αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και καρδιαγγειακές παθήσεις (Chernausek, 2012). Με τη μειωμένη παροχή θρεπτικών συστατικών και με την ανεπαρκή σίτιση του βρέφους μέσα στο ενδομήτριο περιβάλλον, οι απόγονοι προγραμματίζονται μέσω μόνιμων δομικών και λειτουργικών αλλαγών, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης της ινσουλίνης που ενδεχομένως να οδηγήσει και στις ασθένειες που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι υπάρχουν δύο τύποι IUGR (Puccio et al, 2013). Πιο συγκεκριμένα, ο ασύμμετρος και ο συμμετρικός. Όσο αφορά τον ασύμμετρο τύπο, αυτός χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το μήκος. Από την άλλη ο συμμετρικός τύπος χαρακτηρίζεται από αναλογική και παρόμοια μείωση σε όλες τις παραμέτρους, συμπεριλαμβάνοντας το βάρος, το μήκος καθώς και της περιφέρειας του κρανίου και της κοιλιάς.

Ο μηχανισμός IUGR είναι αποτέλεσμα μερικών παραγόντων (Sharma et al, 2016). Πιο αναλυτικά, αυτοί είναι οι μητρικοί, οι πλακουντικοί, οι εμβρυϊκοί, οι γενετικοί ή και συνδυασμός αυτών. Όσον αφορά τους μητρικούς παράγοντες, σε αυτούς ανήκει η ηλικία της μητέρας, η υγεία της, οι συνήθειες της καθώς και κάποια πιθανή μόλυνση. Αυτά ενδεχομένως να επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου και να

ευθύνονται για την πρόκληση IUGR. Σχετικά με τους πλακουντικούς, όταν η προσφορά των θρεπτικών συστατικών μέσω του πλακούντα δεν αντιστοιχεί στη ζήτηση του εμβρύου τότε μπορεί το αποτέλεσμα να είναι η ανάπτυξη του μηχανισμού IUGR. Επιπλέον, οι εμβρυϊκές δυσπλασίες, τα εγγενή σφάλματα του μεταβολισμού καθώς και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν πηγή δημιουργίας IUGR (Hendrix et al, 2008). Συμπληρωματικά, βάσει κάποιων εξελίξεων στη μοριακή βιολογία, φαίνεται ότι ο ρόλος των γονιδίων της μητέρας είναι αρκετά σημαντικός και ενδεχομένως να είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση του μηχανισμού αυτού (Coata et al, 2002).

2. ΣΚΟΠΟΣ

Δεδομένου ότι η περίοδος της εγκυμοσύνης και του θηλασμού φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο για την μετέπειτα υγεία του βρέφους, απώτερος σκοπός αυτής της εργασίας είναι να διερευνηθεί μέσω ανασκόπησης σύγχρονης βιβλιογραφίας το εάν αυτές οι δύο περίοδοι σχετίζονται με τη μετέπειτα εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στον απόγονο.

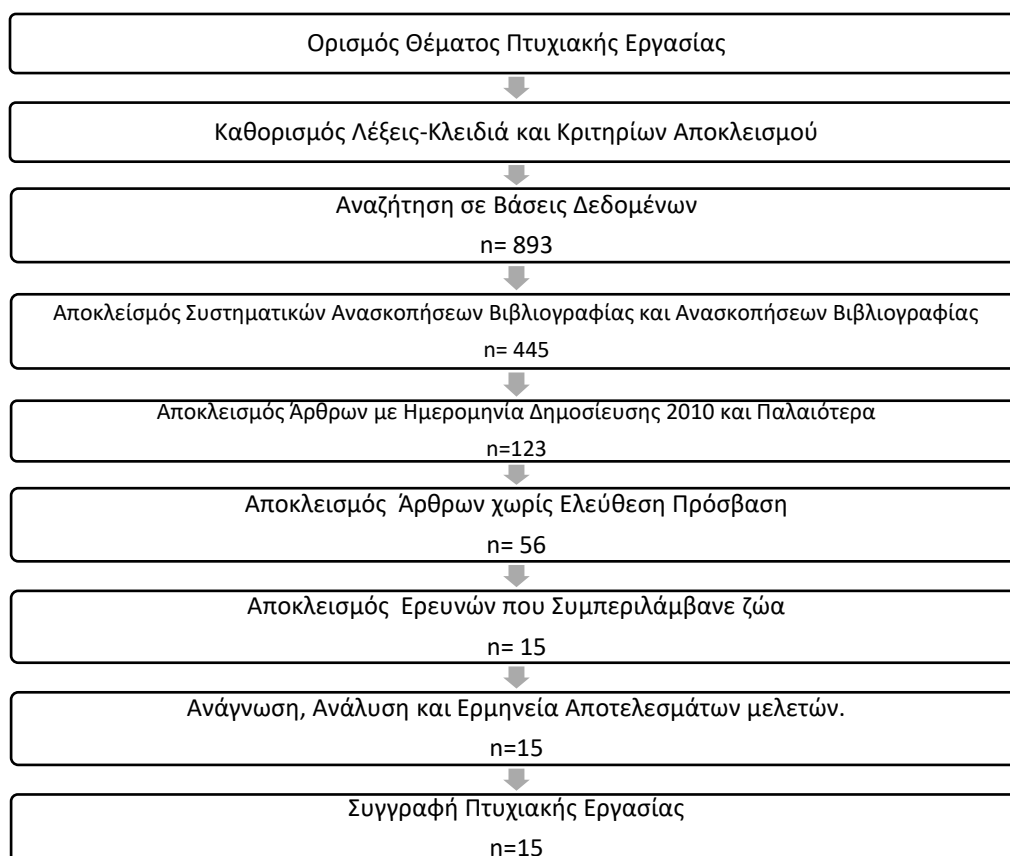
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση. Ειδικότερα, η αναζήτηση των βιβλιογραφικών πηγών έγινε από τις μηχανές αναζήτησης PubMed και Google Scholar με συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά έτσι ώστε τα αποτελέσματά της να είναι πιο συγκεκριμένα. Οι λέξεις αυτές ήταν: εγκυμοσύνη, θηλασμός, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, τρόπος ζωής, συνήθειες, διαβήτης κύησης και ενδομήτριο περιβάλλον. Οι λέξεις αυτές αναζητήθηκαν στην αγγλική γλώσσα. Οι ερευνήτριες πραγματοποίησαν την αναζήτηση παράλληλα.

Το αποτέλεσμα αυτής της αναζήτησης αποτελούνταν από 893 άρθρα. Τα περισσότερα από αυτά δεν μπορούσαν να συμπεριληφθούν στην συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία. Τα άρθρα που επιλέχθηκαν τελικά ήταν 15. Τα υπόλοιπα απορρίφθηκαν λόγω κριτηρίων.

Στην έρευνα μπορούσαν να συμπεριληφθούν μελέτες παρατήρησης, κλινικές δοκιμές, μελέτες παρέμβασης, συγχρονικές μελέτες και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Αντίθετα, απορρίφθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας και ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας. Επιπλέον, τα άρθρα που επιλέχθηκαν είχαν ημερομηνία δημοσίευσης από το 2010 έως και σήμερα και ήταν στην αγγλική γλώσσα. Άρθρα που δεν τηρούσαν τα παραπάνω κριτήρια απορρίφθηκαν. Σε κάποια από τα άρθρα δεν υπήρχε ελεύθερη πρόσβαση και έτσι αποκλείστηκαν από την έρευνα. Οι μελέτες που έγιναν αποδεκτές για την έρευνα ήταν αποκλειστικά πάνω σε ανθρώπους, ενώ απορρίφθηκαν αυτές που συμπεριλάμβαναν ζώα. Συμπεριλήφθηκαν άτομα κάθε ηλικίας και ανεξαρτήτως φύλου.

Τα άρθρα αναλύθηκαν και τα αποτελέσματά τους συγκεντρώθηκαν σε έναν ολοκληρωμένο πίνακα. Ακολουθεί διάγραμμα ροής για την μεθοδολογία και συγγραφή της πτυχιακής εργασίας (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Διάγραμμα Ροής

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο παρακάτω πίνακας αφορά έρευνες στην περίοδο της εγκυμοσύνης

	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΗΤΕΡΕΣ	ΑΠΟΓΟΝΟΙ	ΕΚΘΕΣΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΕΥΡΗΜΑΤΑ
1.	Lahti-Pulkkinen et al.,2019	Μελέτη κοορτής	118.201 μητέρες με μέσο όρο ηλικίας 24,8-27,7 έτη. Με ΔΜΣ <18,5- >30kg/m ²	118.201 θηλυκοί και αρσενικοί απογόνοι ηλικίας 1-62 ετών.	Υπερβάλλον βάρος ή παχυσαρκία μητέρας	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους	↑ Αύξηση 40% από γυναίκες με υπερβάλλον βάρος και 3,5 φορές από γυναίκες με παχυσαρκία
2.	Yang et al.,2023	Μελέτη κοορτής	Μητέρες με υπερτασικές διαταραχές κατά την εγκυμοσύνη οποιασδήποτε ηλικίας και ΔΜΣ.	2.448.753 απογόνοι οποιουδήποτε φύλου ηλικίας 0-41 ετών.	Υπερτασικές διαταραχές μητέρας	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους	↑ Αύξηση 57% από μητέρες με υπερτασικές διαταραχές
3.	Lowe et al.,2019	Μελέτη κοορτής	Μητέρες με διαβήτη κύησης με μέσο όρο ηλικίας 29,1-30 έτη.	4.160 θηλυκοί και αρσενικοί απογόνοι ηλικίας 10-14 ετών.	Διαβήτης κύησης	Επίπτωση στην γλυκόζη νηστείας, ανοχή στην γλυκόζη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους	↑ Αύξηση ποσοστού απογόνων με μειωμένη γλυκόζη νηστείας και μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη. Αδύνατη έκδοση αποτελέσματος

							λόγω χαμηλής επίπτωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (0,2).
4.	Blotsky et al., 2019	Μελέτη κοορτής	73.180 μητέρες ηλικίας 20-44 ετών, οι μισές εκ των οποίων έπασχαν από διαβήτη κύησης	73.180 απόγονοι οποιοδήποτε φύλου ηλικίας 0-22 ετών.	Διαβήτη κύησης	Εμφάνιση περιστασιακού σακχαρώδη διαβήτη στους απογόνους	↑ Αύξηση 77% από γυναίκες με διαβήτη κύησης
5.	Liu et al., 2020	Μελέτη κοορτής	369 μητέρες με μέσο όρο ηλικίας 26,7 ετών.	369 απόγονοι ηλικίας 10-18 ετών και των δύο φύλων.	Μόλυβδος	Επίπτωση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης και λιπιδίων	↓ Μείωση ολικής χοληστερόλης στους αρσενικούς απογόνους. Καμία επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.
6.	Jiang et al., 2024	Μελέτη κοορτής	Μητέρες που κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη.	460.234 απόγονοι ηλικίας 40-69 ετών.	Κάπνισμα μητέρας	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους	↑ Αύξηση 11% από μητέρες που κάπνιζαν.
7.	Kelstrup et al., 2013	Μελέτη κοορτής	Μητέρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή διαβήτη κύησης.	587 απόγονοι ηλικίας 18-27 ετών κι των δύο φύλων.	Ενδομήτρια υπεργλυκαιμία	Επίπτωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην απελευθέρωσή της	↓ Μείωση ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Καμία σημαντική διαφορά στην απελευθέρωση ινσουλίνης.
8.	Yanping Li et al, 2010	Μελέτη κοορτής	Μητέρες σε υποσιτισμό	7.874 ενήλικες απόγονοι ηλικίας 39-49 ετών οποιοδήποτε φύλου	Υποσιτισμός μητέρας	Εμφάνιση υπεργλυκαιμίας στους απογόνους	↑ Αύξηση επιπολασμού υπεργλυκαιμίας στους απογόνους έπειτα από έκθεσή τους στον λιμό κατά την εμβρυϊκή ζωή κατά 5,7%
9.	Meng et al, 2018	Μελέτη κοορτής	Μητέρες σε υποσιτισμό	88.830 ενήλικες απόγονοι αρσενικοί και θηλυκοί με χρονολογίες γέννησης από το 1956 έως το 1961	Υποσιτισμός μητέρας	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους με μεγαλύτερο ποσοστό στις γυναίκες	↑ Αύξηση κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στη ενήλικη ζωή [αναλογία κινδύνου (HR) = 1,25 , 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) : 1,07-1,45]
10.	Eriksson et al, 2014	Μελέτη κοορτής	Μητρική παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δηλαδή υψηλός ΔΜΣ	13.345 ενήλικες απόγονοι αρσενικοί και θηλυκοί με χρονολογίες γέννησης 1934-1944	Παχυσαρκία μητέρας	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους	↑ Αύξημένη συσχέτιση μητρικής παχυσαρκίας και εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους θηλυκούς απογόνους (P για αλληλεπίδραση =0,04)
11.	Sellers et al, 2016	Μελέτη κοορτής	Μητέρες με διαβήτη κύησης	321.008 απόγονοι μελετήθηκαν κατά τα	Διαβήτη κύησης και κατάσταση FN	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους κατά τα	↑ Αύξηση 3,23 φορές κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

				πρώτα 30 έτη της ζωής τους		πρώτα 30 χρόνια της ζωής τους	στη παιδική ηλικία στους απογόνους FN και 2,23 φορές κινδύνου σε μη FN απογόνους μετά από έκθεση σε σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε σύγκριση με FN και μη FN απογόνους μη εκτεθειμένους
12.	Wicklow et al, 2018	Μελέτη κοορτής	Μητέρες με διαβήτη κύησης ή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II	467.850 απόγονοι μελετήθηκαν με μέση παρακολούθηση 17,7 έτη με το 51,2% να ήταν άνδρες	Διαβήτη κύησης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, κατάσταση FN	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε απογόνους που γεννήθηκαν από μητέρες FN και διαβήτη τύπου II	↑ Αύξηση κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους μετά από έκθεση στον διαβήτη τύπου II της μητέρας σε σύγκριση με την έκθεση στον διαβήτη κύησης (3,19 έναντι 0,80 ανά 1000 άτομα-έτη, P<0,01)

Πίνακας 1

Συνολικά, παρατηρείται ότι απόγονοι από μητέρες με διαταραχές κατά την εγκυμοσύνη έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Έρευνα που διεξήχθη στην Σκωτία έδειξε ότι οι μητέρες με παχυσαρκία είχαν 3,5 φορές αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν απόγονο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ενώ εκείνες με υπερβάλλον βάρος είχαν 40% αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με μητέρες με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (Lahti-Pulkkinen et al.,2019). Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές μελέτησαν 118.201 απογόνους ηλικίας 1 έως 62 ετών, μετρώντας τον δείκτη μάζας σώματος της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη. Το 24,8% των μητέρων είχαν υπερβάλλον βάρος ενώ το 9,5% έπασχαν από παχυσαρκία. Από τους απογόνους οι 319 διαγνώστηκαν με διαβήτη τύπου II σε ηλικία 10- 61 ετών. Περισσότεροι θηλυκοί απόγονοι διαγνώστηκαν απ' ότι αρσενικοί.

Σε δεύτερη μελέτη, ερευνήθηκε η συσχέτιση των υπερτασικών διαταραχών κατά την εγκυμοσύνη με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους (Yang et al.,2023). Ελέγχθηκαν 2.448.753 απόγονοι ηλικίας 0-48 ετών για την ενδεχόμενη αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης. Οι υπερτασικές διαταραχές συμπεριλάμβαναν την χρόνια υπέρταση, την υπέρταση κύησης και την προεκλαμψία. Από τους απογόνους οι 102.698 εκτέθηκαν σε υπερτασικές διαταραχές. 23.645

απόγονοι από μητέρες χωρίς υπερτασικές διαταραχές και 1247 απόγονοι από μητέρες με διαταραχές διαγνώσθηκαν με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Άτομα που γεννήθηκαν από μητέρες με υπέρταση είχαν αύξηση 27% στον κίνδυνο για εμφάνιση οποιουδήποτε τύπου διαβήτη, 57% αύξηση για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και 37% αύξηση για διαβήτη κύησης σε σύγκριση με τους απογόνους μητέρων χωρίς υπερτασικές διαταραχές. Οι μητέρες με υπέρταση κύησης (37%) ή προεκλαμψία (62%) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με διαβήτη τύπου II. Η μεγαλύτερη συσχέτιση εμφανίστηκε για την σοβαρή προεκλαμψία, με διπλάσιο κίνδυνο. Επιπλέον, φάνηκε αυξημένη πιθανότητα μεταξύ των ατόμων από μητέρες με υπερτασικές διαταραχές και συννοσηρότητα διαβήτη σε σχέση με αυτούς από μητέρες μόνο με υπερτασικές διαταραχές ή διαβήτη. Παρατηρήθηκε 74% αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στην πρώιμη εφηβεία (10-14 ετών), 48% στην όψιμη εφηβεία (15-19 ετών), 51% στην πρώιμη ενήλικη ζωή (20-24 ετών) και 65% σε ηλικία 25-41 ετών.

Επιπλέον, ο διαβήτης κύησης παρατηρείται να επηρεάζει την γλυκόζη των απογόνων (Lowe et al., 2019). Μελέτη σε 4.160 απογόνους ηλικίας 10- 14 ετών διερεύνησε την επίπτωση του διαβήτη κύησης της μητέρας στην ανοχή στην γλυκόζη και στην γλυκόζη νηστείας των απογόνων. Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι το 10,6% των παιδιών από μητέρες με διαβήτη κύησης είχαν μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη, ενώ το ποσοστό για τις υγιείς μητέρες ήταν 5,0%. Όσον αφορά την μειωμένη γλυκόζη νηστείας ήταν 9,2% στις μητέρες με διαβήτη και 7,4% στις υγιείς μητέρες.

Σε άλλη έρευνα συσχέτισης διαβήτη κύησης της μητέρας και σακχαρώδη διαβήτη στους απογόνους έδειξε μεγάλη αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου (Blotsky et al., 2019). Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη συμπεριλάμβανε 73.180 γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών, οι οποίες έπασχαν από διαβήτη κύησης. Οι απόγονοι που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν ηλικίας 0 έως 22 ετών. 359 απόγονοι απέκτησαν σακχαρώδη διαβήτη σε ηλικία έως 12 ετών, ενώ 125 σε ηλικία από 12 έως 25 ετών. Συμπερασματικά, ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη από μητέρες με διαβήτη κύησης αυξήθηκε 77% από την γέννηση έως τα 22 έτη. Σε ηλικία από 0 έως 12 χρόνων ο κίνδυνος αυξήθηκε 43% και σε ηλικία από 12 έως 22 ετών ο κίνδυνος ανέβηκε κατά 2,53 φορές. Επίσης, παρατηρήθηκε συσχέτιση του διαβήτη κύησης με τον διαβήτη στους θηλυκούς απογόνους, το βάρος γέννησης χαμηλότερο από 3 kg και το βάρος γέννησης μεγαλύτερο από 4 kg. Οι θηλυκοί απόγονοι σε ηλικία 12 με

22 ετών είχαν 86% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, μεγαλύτερο ποσοστό από τους αρσενικούς απογόνους.

Σε πρόσφατη μελέτη κοορτής, όπου συμμετείχαν 369 μητέρες με μέσο όρο ηλικίας 26,7 ετών οι οποίες είχαν εκτεθεί σε μόλυβδο, παρατηρήθηκε ότι μειώθηκαν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης των απογόνων ενώ δεν φάνηκε κάποιο αποτέλεσμα στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (Liu et al.,2020). Οι απόγονοι που συμμετείχαν ήταν 186 κορίτσια και 183 αγόρια ηλικίας 10 έως 18 ετών. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι οι αρσενικοί απόγονοι μητέρων με επίπεδα μόλυβδου πάνω ή ίσα με 5 $\mu\text{g/dL}$ το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, είχαν μειωμένη ολική χοληστερόλη, LDL και HDL. Αντίθετα, για τα κορίτσια δεν παρατηρήθηκε το ίδιο. Επιπλέον, στην συγκεκριμένη έρευνα, δεν συσχετίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας με τα επίπεδα μόλυβδου της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη.

Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος προκαλεί αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους είναι το κάπνισμα της μητέρας στην περίοδο της εγκυμοσύνης (Jiang et al.,2024). Στην έρευνα συμμετείχαν 460.234 απόγονοι ηλικίας 40 έως 69 ετών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη στην αρχή της έρευνας. Από αυτούς οι 27.342 νόσησαν από αυτόν τον τύπο διαβήτη κατά την διάρκεια της έρευνας. Μέσω ερωτηματολογίων συλλέχθηκαν οι πληροφορίες για το κάπνισμα της μητέρας καθώς και για τον θηλασμό που δύναται να ακολούθησε, υπολογίστηκαν ο δείκτης διατροφικής φλεγμονής και ο δείκτης εναλλακτικής διατροφής υγείας. Συμπεριλήφθησαν βαθμολογίας πολυγονικού κινδύνου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και υλοποιήθηκαν μοντέλα κινδύνου αναλογίας Cox για τον υπολογισμό της αλληλεπίδρασης γονιδίου/διατροφής-κάπνισμα μητέρας στον διαβήτη τύπου II. Συμπερασματικά, τα άτομα από μητέρες που κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη είχαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II κατά 11%. Στην περίπτωση όπου οι συμμετέχοντες θήλαζαν το ποσοστό αυτό παρέμενε στο 10%. Επιπρόσθετα, η συσχέτιση του συγκεκριμένου τύπου διαβήτη με το μητρικό κάπνισμα γινόταν μη σημαντική στους απόγονους με χαμηλότερο γενετικό κίνδυνο λιποδυστροφίας, ενώ τα άτομα με υψηλότερο γενετικό κίνδυνο για δυσλειτουργία των β -κυττάρων και λιποδυστροφίας είχαν αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη σε σύγκριση με τους υπόλοιπους. Μεταξύ των ατόμων στο υψηλότερο τεταρτημόριο του δείκτη εναλλακτικής διατροφικής υγείας ή στο χαμηλότερο τεταρτημόριο του

δείκτη διατροφικής φλεγμονής, η συσχέτιση του μητρικού καπνίσματος και του συγκεκριμένου διαβήτη καθίσταται μη σημαντική.

Σε έρευνα παρατηρήθηκε ότι η ενδομήτρια υπεργλυκαιμία επιδρά στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην απελευθέρωσή της στους απογόνους (Kelstrup et al., 2013). Στην συγκεκριμένη μελέτη, 587 απόγονοι ηλικίας 18 έως 27 ετών, χωρίς γνωστό διαβήτη, συμπεριλήφθηκαν και υποβλήθηκαν σε ένα τεστ ανοχής γλυκόζης από το στόμα. Με αυτό τον τρόπο ελέγχθηκε η απελευθέρωση της ινσουλίνης και η ευαισθησία σε αυτή. Οι μητέρες των απογόνων αυτών έπασχαν είτε από διαβήτη κύησης είτε από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι τα παιδιά μητέρων με κάποιον από αυτούς τους τύπους διαβήτη είχαν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη συγκριτικά με τους απογόνους μητέρων χωρίς διαβήτη. Δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά στην απελευθέρωση της ινσουλίνης.

Σε μία μελέτη κοορτής που έλαβε χώρα, παρατηρήθηκε εμφάνιση υπεργλυκαιμίας στους απογόνους μετά από υποσιτισμό της μητέρας (Yaping Li et al, 2010). Πιο συγκεκριμένα, σε αυτήν την έρευνα μελετήθηκαν 7.874 ενήλικες απόγονοι ηλικίας 39-49 ετών, γεννημένοι από μητέρες που υποσιτίστηκαν κατά τη διάρκεια του κινεζικού λιμού. Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι ο επιπολασμός της υπεργλυκαιμίας μεταξύ των ενηλίκων σε μη εκτεθειμένους, σε εμβρυικά εκτεθειμένους, σε πρώιμης, μέσης παιδικής και όψιμης παιδικής ηλικίας εκτεθειμένων κοορτών ήταν 2,4% , 5,7%, 3,9%, 3,4% και 5,9% αντίστοιχα. Συμπερασματικά, η μελέτη τονίζει ότι το περιβάλλον της πρώιμης ζωής είναι κρίσιμο για τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας στην ενήλικη ζωή και ειδικά η έκθεση σε σοβαρό λιμό συσχετίζεται έντονα με τον κίνδυνο αυτό.

Σε πρόσφατη μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε, ερευνήθηκε η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους μετά από σοβαρό υποσιτισμό της μητέρας (Meng et al, 2018). Πιο αναλυτικά, αρσενικοί και θηλυκοί ενήλικες απόγονοι με αριθμό 88.830 στο σύνολο και χρονολογίες γέννησης 1956 έως 1961 μελετήθηκαν οι οποίοι, όπως και στη προηγούμενη μελέτη, ήταν γεννημένοι από μητέρες που εκτέθηκαν σε σοβαρό λιμό. Στα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας φάνηκε ότι οι γυναίκες εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II με μεγαλύτερο ποσοστό. Επίσης, σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους και τους εκτεθειμένους στη πρώιμη παιδική ηλικία συμμετέχοντες σε συνδυασμό ως μία

ομάδα σύγκρισης, οι εμβρυϊκά εκτεθειμένοι συμμετέχοντες εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στην ενήλικη ζωή [αναλογία κινδύνου (HR) = 1,25, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) : 1,07- 1,45]. Συμπερασματικά, η έρευνα κατέληξε ότι η συνύπαρξη προγεννητικής εμπειρίας υποσιτισμού και κοιλιακής παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη τύπου II.

Σε μία άλλη έρευνα, η οποία αφορά μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε μέσα στη δεκαετία, εστίασε στις μακροπρόθεσμες συνέπειες του υπερβολικού βάρους της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη στην υγεία των απογόνων (Eriksson et al, 2014). Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν 13.345 ενήλικες απόγονοι με χρονολογίες γεννήσεως 1934-1944 μετά από έκθεση στη μητρική παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι ο υψηλός μητρικός ΔΜΣ συσχετίστηκε θετικά με καρδιαγγειακές παθήσεις και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στον απόγονο. Όσο αφορά τη συσχέτιση με τον διαβήτη, αυτή ήταν ισχυρότερη και πάλι στις γυναίκες (P για αλληλεπίδραση = 0,04). Γενικό συμπέρασμα της μελέτης τονίζει τη σημασία των μητρικών επιρροών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στη μετέπειτα υγεία των απογόνων.

Η έκθεση σε σακχαρώδη διαβήτη κύησης μπορεί να έχει διάφορες επιπτώσεις στην υγεία του απογόνου και πιο συγκεκριμένα στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Sellers et al, 2016). Ο διαβήτης τύπου II αυξάνεται στα παιδιά παγκοσμίως, με τα παιδιά των Πρώτων Εθνών του Καναδά (FN) να επηρεάζονται δυσανάλογα. Μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε είχε ως στόχο να αξιολογήσει την επίδραση της έκθεσης σε σακχαρώδη διαβήτη κύησης (ΣΔΚ) στη μήτρα και την κατάσταση FN στον επακόλουθο κίνδυνο διαβήτη τύπου II στους απογόνους κατά τα πρώτα 30 χρόνια της ζωής τους. Μελετήθηκαν 321.008 απόγονοι και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τόσο η κατάσταση του ΣΔΚ της μητέρας όσο και η κατάσταση FN συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με επακόλουθο κίνδυνο διαβήτη τύπου II στους απογόνους κατά τα πρώτα 30 χρόνια. Υπήρξε αύξηση 3,23 φορές κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στη παιδική ηλικία στους απογόνους FN και 2,23 φορές κινδύνου σε μη FN απογόνους μετά από έκθεση σε ΣΔΚ σε σύγκριση με FN και μη FN απογόνους μη εκτεθειμένους. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η έκθεση σε ΣΔΚ και σε κατάσταση FN σχετίζονται και οι δύο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στον απόγονο.

Όπως προαναφέρθηκε, ο διαβήτης τύπου II αυξάνεται παγκοσμίως και επηρεάζει με δυσανάλογο τρόπο τους ανθρώπους των Πρώτων Εθνών (FN) (Wicklow et al, 2018). Μία ακόμη μελέτη κοορτής που έλαβε χώρα είχε ως στόχο να διερευνήσει τη συσχέτιση της έκθεσης σε διαβήτη κύησης και διαβήτη τύπου II, στρωματοποιημένη κατά κατάσταση FN, με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου II στους απογόνους. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτή τη μελέτη 467.850 απογόνων η κατάσταση FN και η έκθεση στον διαβήτη συσχετίστηκαν με περιστατικό διαβήτη τύπου II στους απογόνους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκθεση στον διαβήτη τύπου II προσέφερε μεγαλύτερο κίνδυνο στους απογόνους σε σύγκριση με την έκθεση στον διαβήτη κύησης (3,19 έναντι 0,80 περιπτώσεων ανά 1000 άτομα-έτη , $P < 0,01$). Επιπλέον, οι απόγονοι των Πρώτων Εθνών (FN) είχαν υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους απογόνους χωρίς FN (0,96 έναντι 0,14 περιπτώσεων ανά 1000 άτομα – έτη, $P < 0,01$). Όσο αφορά τους απογόνους των Πρώτων Εθνών είχαν επιταχυνόμενη έναρξη διαβήτη τύπου II κατά συντελεστή 0,52 (95% CI , 0,49-0,55) σε σύγκριση με τους απογόνους χωρίς FN. Ούτε η αλληλεπίδραση μεταξύ FN και διαβήτη τύπου II ούτε η αλληλεπίδραση μεταξύ FN και διαβήτη κύησης ήταν σημαντικές ($P = .21$ και $P = .75$ αντίστοιχα). Συμπερασματικά , μελέτη διαπίστωσε σημαντικές διαφορές κινδύνου στους απογόνους με βάση την έκθεση στον διαβήτη στη μήτρα.

Ο παρακάτω πίνακας αφορά έρευνες στην περίοδο του θηλασμού.

	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΗΤΕΡΕΣ	ΑΠΟΓΟΝΟΙ	ΕΚΘΕΣΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΕΥΡΗΜΑΤΑ
1.	Fleddermann et al, 2015	Τυχαιοποιημένη μελέτη	-	213 βρέφη (120 ημερών)	Βρέφη που έλαβαν είτε παρασκευάσματα γάλακτος είτε μητρικό γάλα μέσω θηλασμού	Εμφάνιση χαμηλότερων συγκεντρώσεων IGF-I (ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας) σε βρέφη που θήλασαν και υψηλότερα σε αυτά που έλαβαν πρωτεΐνη από παρασκευάσματα	↓ Μείωση της συγκέντρωσης IGF-I στα βρέφη που θήλασαν με 41.6 (10.7) ng/ml
2.	Vandyousefi et al, 2019	Διαχρονική μελέτη	Μητέρες με διαβήτη κύησης	229 ισπανόφωνοι απόγονοι (8-13 ετών)	Θηλασμός, διαβήτη κύησης	Ο θηλασμός προστατεύει από την εμφάνιση προδιαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου στους απογόνους	↑ Αύξηση επιπολασμού προδιαβήτη στους απογόνους μετά από έκθεση σε διαβήτη κύησης

							σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους (58% έναντι 33%) και μειωμένη εμφάνιση προδιαβήτη σε απογόνους που θήλασαν
3.	Martens et al.,2016	Αναδρομική μελέτη κοορτής	180.107 μητέρες	250.392 απόγονοι ηλικίας 7-24 ετών και των δύο φύλων.	Θηλασμός	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους.	↓ Μείωση 17% από γυναίκες που θήλασαν τους απογόνους.

Πίνακας 2

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2015, εξετάστηκε η σχέση της διαιτητικής πρωτεΐνης και των κυκλοφορούντων αμινοξέων στα επίπεδα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-I (IGF-I) στο πλάσμα και στη πρώιμη ανάπτυξη (Fleddermann et al, 2015). Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν 213 βρέφη 120 ημερών χωρίς να γίνεται κάποια αναφορά στις μητέρες τους. Όσο αφορά τη μέθοδο της μελέτης, τα υγιή βρέφη που τρέφονταν με παρασκευάσματα επιλέχθηκαν τυχαία ώστε να λάβουν είτε ένα βρεφικό γάλα μειωμένης πρωτεΐνης με ορό γάλακτος εμπλουτισμένο με άλφα-λακταλβουμίνη και ελεύθερη τρυπτοφάνη και φαινυλαλανίνη είτε ένα ισοθερμιδικό πρότυπο σκεύασμα χωρίς ελεύθερα αμινοξέα για τις πρώτες 120 ημέρες ζωής τους. Επιπλέον, μία ομάδα βρεφών που θήλασαν μελετήθηκε ως μη τυχαιοποιημένη κοορτή αναφοράς. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπήρξε εμφάνιση χαμηλότερων συγκεντρώσεων IGF-I [41,6(10,7) ng/ml] σε βρέφη που θήλασαν και υψηλότερων [58,5(15,0) ng/ml] σε αυτά που έλαβαν παρασκευάσματα.

Σε διαχρονική μελέτη που έλαβε χώρα το 2019, μελετήθηκαν οι επιδράσεις του θηλασμού (BF) στο μεταβολικό σύνδρομο και στον σακχαρώδη διαβήτη σε παιδιά που εκτίθενται σε σακχαρώδη διαβήτη κύησης (Vandyousefi et al, 2019). Πιο αναλυτικά, μελετήθηκαν 229 ισπανόφωνα παιδιά ηλικίας 8-13 ετών με υπερβάλλον βάρος/παχυσαρκία και οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε αύξηση επιπολασμού προδιαβήτη στους απογόνους μετά από έκθεση σε σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους (58% έναντι 33%) και μειωμένη εμφάνιση προδιαβήτη σε απογόνους οι οποίοι θήλασαν.

Συμπερασματικά, ο θηλασμός φαίνεται ότι προστατεύει από τον προδιαβήτη στους απογόνους.

Σε μελέτη του 2016, συσχετίστηκε ο θηλασμός με την μείωση κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους (Martens et al.,2016). Εκατόν ογδόντα χιλιάδες εκατόν επτά μητέρες συμμετείχαν στην συγκεκριμένη έρευνα με 250.392 απογόνους ηλικίας 7 έως 24 ετών. Μετά από παρακολούθηση 24 ή λιγότερων χρόνων, η έναρξη του θηλασμού συσχετίστηκε με 17% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από το οικογενειακό εισόδημα, τον διαβήτη κύησης, την αγροτική κατοικία, την ηλικία της μητέρας, το καθεστώς των Πρώτων Εθνών, την υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη και τον αριθμό παιδιών της μητέρας.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, φαίνεται η συσχέτιση του τρόπου ζωής και της υγείας της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους τους. Επιπλέον, παρουσιάζεται η σχέση μεταξύ του θηλασμού και του συγκεκριμένου τύπου διαβήτη. Πιο αναλυτικά, φανερώνεται η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε απογόνους μητέρων με υπερβάλλον βάρος καθώς και σε αυτούς από μητέρες με παχυσαρκία. Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα, ο υποσιτισμός αποτελεί και αυτός παράγοντα αύξησης του κινδύνου. Μία επόμενη και εξίσου σημαντική αιτία ενίσχυσης του κινδύνου αποτελεί ο διαβήτης κύησης της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη, καθώς αποδεικνύεται από αρκετές μελέτες. Επιπρόσθετα, το κάπνισμα της μητέρας στην διάρκεια της εγκυμοσύνης δύναται να ενισχύσει την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους. Άλλες παραμέτρους της υγείας της μητέρας οι οποίοι φάνηκαν να έχουν σημαντική επίδραση στην εμφάνιση του διαβήτη αυτού είναι οι υπερτασικές διαταραχές. Οι περιβαλλοντικές εκθέσεις, όπως αυτή σε μόλυβδο, δεν φάνηκε να έχει κάποιο αποτέλεσμα στην αύξηση του κινδύνου παρά μόνο στην ολική χοληστερόλη σε άντρες απογόνους.

Όσον αφορά τον θηλασμό, από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι οι απόγονοι οι οποίοι θήλασαν είχαν μειωμένη πιθανότητα να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη

τύπου II, σε σύγκριση με τα βρέφη που δεν θήλασαν. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι τα παιδιά τα οποία θήλασαν είχαν μειωμένο ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την μελέτη φαίνεται να βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά προηγούμενων μελετών που έχουν διεξαχθεί (Fernandez-Twinn et al.,2019; Jiang et al.,2013). Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας έως σήμερα δείχνει την συσχέτιση μεταξύ της συνολικής υγείας και των καθημερινών συνηθειών της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και του θηλασμού με την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II των απογόνων τους.

Τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται ότι προκύπτουν από επιγενετικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της εμβρυικής και νεογνικής ηλικίας (Krishnaveni & Yajnik, 2016). Επιγενετικές αλλαγές είναι κληρονομικές αλλαγές οι οποίες όμως δεν αλλάζουν την αλληλουχία του DNA. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί δύναται να αποτελούν η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση ιστονών και η γονιδιακή έκφραση μη κωδικοποιήσιμων περιοχών RNA. Έχει φανεί ότι επηρεάζονται από διατροφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως τους προαναφερόμενους. Οι μηχανισμοί οι οποίοι προκαλούν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του διαβήτη αυτού δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό.

Η μητρική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους (Zambrano et al.,2016). Από έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκε ότι η παχυσαρκία της μητέρας που προήλθε από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, προκάλεσε αύξηση οξειδωτικού στρες στην μητέρα. Επιπλέον, αυξήθηκαν οι δείκτες οξειδωτικού στρες και στην μητέρα και στο έμβryo. Φαίνεται να αυξάνεται και η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) στον απόγονο. Ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός φαίνεται να είναι η έκθεση του εμβρύου σε μεγαλύτερα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, ακατάλληλα για το στάδιο ανάπτυξης. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη στους απογόνους.

Όσον αφορά τον διαβήτη κύησης της μητέρας και τους μηχανισμούς που αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους, φάνηκε ότι μπορεί με διάφορους τρόπους (Jiang et al.,2022). Σε μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη έκφραση του γονιδίου DNMT3A προκάλεσε μη φυσιολογική μεθυλίωση του DNA και ως συνέπεια την μειωμένη

έκφραση του IGF2 (ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας II)/H19 στο ήπαρ απογόνων. Επιπλέον, η δέσμευση του μεταγραφικού παράγοντα FoxO1 στον προαγωγέα του DNMT3A, προκάλεσε αλλοιωμένη έκφραση του DNMT3A. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσανεξία στην γλυκόζη στους απογόνους μητέρων με διαβήτη κύησης. Γενικότερα, ο συγκεκριμένος διαβήτης της μητέρας φάνηκε ότι προκαλεί την μεθυλίωση σε γονιδιωματικές περιοχές που σχετίζονται με οδούς για τον μεταβολισμό της γλυκόζης (Lu et al.,2022). Στην συγκεκριμένη έρευνα, γονίδια τα οποία συσχετίστηκαν με την αλλαγή στην μεθυλίωση του DNA και αλλαγές στην έκφραση ήταν τα PRKCZ, ADCY5, CACNA1C, PLCB1.

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου που αυξάνει σε μεγάλο ποσοστό την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στους απογόνους αποτελούν οι υπερτασικές διαταραχές της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη (Yang et al.,2023). Οι μηχανισμοί που συσχετίζουν τον παράγοντα αυτό με τον διαβήτη δεν έχουν διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό, με τις επιγενετικές αλλαγές να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι οι υπερτασικές διαταραχές οδηγούν σε μη ειδική συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση καθώς και σε υποσιτισμό του εμβρύου. Η μεθυλίωση του DNA εντοπίστηκε σε γυναίκες με προεκλαμψία και στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Αυτό οδηγεί σε μειωμένο αριθμό βλαστοκυττάρων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη κυττάρων νησίδων, με αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη και την μη φυσιολογική έκκρισή της.

Το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με την μεταβολική υγεία των απογόνων και τον αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Fang et al.,2015). Ειδικότερα, το κάπνισμα της μητέρας έχει φανεί ότι μειώνει τα επίπεδα ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα I στο πλάσμα του ομφάλιου λώρου και βλάπτει την λειτουργία των β-κυττάρων. Επιπλέον, βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα του ομφάλιου λώρου σε έμβρυα μητέρων που κάπνιζαν. Το μητρικό κάπνισμα προκαλεί δυσλειτουργία των β-κυττάρων, όμως οι μηχανισμοί μέσω των οποίων συμβαίνει αυτό δεν είναι ακόμη σαφής. Έρευνα έχει δείξει ότι η νικοτίνη αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της επιλεκτικής ενεργοποίησης της $\alpha 2$ υπομονάδας της AMP-εξαρτώμενης πρωτεΐνης κινάσης (AMPK $\alpha 2$) στα λιποκύτταρα. Σε μελέτη σε ανθρώπους, παρατηρήθηκε ότι υπήρχε μεγαλύτερη αναλογία προϊνσουλίνης προς ινσουλίνη του ομφάλιου λώρου σε έμβρυα μητέρων

που κάπνιζαν σε σύγκριση με αυτές που δεν κάπνιζαν, με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία των β-κυττάρων των απογόνων. Σε αρουραίους φάνηκε ότι η νικοτίνη μειώνει τον αριθμό και το μέγεθος των παγκρεατικών νησίδων.

Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι δύναται να συσχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε απογόνους είναι ο μόλυβδος (Liu et al.,2020). Ο μόλυβδος επιδρά στην ολική χοληστερόλη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, αφού εισέρχεται από τον πλακούντα και αποθηκεύεται στα αναπτυσσόμενα όργανα του απογόνου. Προκαλεί οξειδωτικό στρες, το οποίο συνδέεται με μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης. Έχει φανεί ότι τα μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη. Έτσι, φαίνεται η έκθεση της μητέρας σε μόλυβδο κατά την εγκυμοσύνη να επιφέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για τον συγκεκριμένο διαβήτη στους απογόνους.

Όπως παρατηρείται, οι βιολογικοί οδοί και οι μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν σε αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II δεν είναι ακόμη σαφείς και θα πρέπει να διερευνηθούν σε μεγαλύτερο βαθμό. Οι μελέτες για κάποιους από τους παράγοντες κινδύνου είναι αρκετά περιορισμένες και δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, γίνεται φανερό η σημαντικότητα της επίδρασης της καθημερινότητας και της υγείας της γυναίκας στην εγκυμοσύνη, καθώς και της ύπαρξης του θηλασμού, στην πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στην μετέπειτα ζωή του απογόνου. Επίσης, παρατηρείται ότι η αύξηση που συμβαίνει στην πιθανότητα είναι αρκετά μεγάλη στις περισσότερες περιπτώσεις. Είναι αναγκαίο οι μητέρες να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα με σκοπό την αποφυγή αύξησης της πιθανότητας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II των απογόνων τους.

7. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II φαίνεται να αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς τα τελευταία χρόνια. Έχουν ερευνηθεί, μέσα στα χρόνια, οι παράγοντες κινδύνου που προκαλούν τον συγκεκριμένο τύπο διαβήτη. Η μελέτη όμως πάνω στους παράγοντες αυτούς κατά την εμβρυική ηλικία είναι ελλιπείς. Οι συνθήκες και η υγεία της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό δύναται να ερευνηθούν σε υψηλότερο βαθμό. Επιπρόσθετα, ο τρόπος και οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν οι συνθήκες αυτές είναι αναγκαίο να μελετηθούν σε μεγαλύτερο βάθος. Ο αυξανόμενος επιπολασμός καθιστά την έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο ζήτημα απαραίτητη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- American Diabetes Association (2011). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2011; 34(suppl): S11-S61. https://diabetesjournals.org/care/article/34/Supplement_1/S11/25857/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2011
- Antigoni Faka, Louzela-Marina Ntafla, Christos Chalkias and Demosthenes B. Panagiotakos. (2023). Geographical variation in diabetes mellitus prevalence rates in Greece. *The Review of Diabetic Studies*. 19(2): 62-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10337629/>
- Arthur I. Eidelman, MD; Richard J. Schanler, MD; Margreete Johnston, MD; Susan Landers, MD; Larry Noble, MD; Laura Viehmann, MD. (2012). Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*, 129(3): e827-e841. https://publications.aap.org/pediatrics/article/129/3/e827/31785/Breastfeeding-and-the-Use-of-Human-Milk?fbclid=IwAR04GqW14FSPGwyog3AnmLrB3EOM1AlG6uuw9v-FLMNaZMd7F5wFePBT_m8
- Assy, N., Nasser, G., Kamayse, I., Nseir, W., Beniashvili, Z., Djibre, A., & Grosovski, M. (2008). Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 22(10), 811–816. <https://doi.org/10.1155/2008/810961>
- Aune, D., Norat, T., Leitzmann, M., Tonstad, S., & Vatten, L. J. (2015). Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European journal of epidemiology*, 30(7), 529–542. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0056-z>
- Australian Breastfeeding Association. (2022). Exercise and Breastfeeding https://www.breastfeeding.asn.au/resources/exercise-and-breastfeeding?fbclid=IwAR20BXN-TBPgXL6LW3QZbcMET9d3Ri97Bh3hg5qb3TfHZQe_gODfkgX6ljg
- Bao, Y., Han, J., Hu, F. B., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Fuchs, C. S. (2013). Association of nut consumption with total and cause-specific

mortality. *The New England journal of medicine*, 369(21), 2001–2011.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307352>

Bayol, S. A., Simbi, B. H., Bertrand, J. A., & Stickland, N. C. (2008). Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *The Journal of physiology*, 586(13), 3219–3230.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.153817>

Bernadette Bürger, Karin Schindler, Tanja Tripolt, Antonia Griesbacher, Hans Peter Stüger, Karl-Heinz Wagner, Adelheid Weber and Alexandra Wolf-Spitzer. 2022. Factors Associated with Exclusive Breastfeeding Duration-Results of the SUKIE-Study. *Nutrients*, 14(9): 1704.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9102851/>

Bernado L. Horta, Christian Loret de Mola, Cesar G. Victora. 2015. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica Nurturing the Child*, 104(467): 30-37. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.13133>

Berthold Koletzko; K.M. Godfrey; Lucilla Poston; Hania Szajewska; Johannes B. van Goudoever; Marita de Waard; Brigitte Brands; Rosalie M. Grivell; Andrea R. Deussen; Jodie M. Dodd; Bernadeta Patro-Golab; Bartłomiej M. Zalewski; EarlyNutrition Project Systematic Review Group. (2019). Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Annals of Nutrition and Metabolism* 74(2): 93-106.
https://karger.com/anm/article/74/2/93/52123/Nutrition-During-Pregnancy-Lactation-and-Early?fbclid=IwAR0I-qENdpAwwNVw0Ww0xpk_lvhyQTiBjZScDkvhszcVt4oZZ5nTYozNxxg

Bird A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & development*, 16(1), 6–21. <https://doi.org/10.1101/gad.947102>

Bird A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*, 447(7143), 396–398.
<https://doi.org/10.1038/nature05913>

Blotsky, A. L., Rahme, E., Dahhou, M., Nakhla, M., & Dasgupta, K. (2019). Gestational diabetes associated with incident diabetes in childhood and youth: a

retrospective cohort study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 191(15), E410–E417. <https://doi.org/10.1503/cmaj.181001>

Brandy A. Wicklow, Elizabeth A.C. Sellers, Atul K. Sharma, Kristine Kroeker, Nathan C. Nickel, Wanda Philips-Beck and Garry X. Shen (2018). Association of Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes Exposure In Utero With the Development of Type 2 Diabetes in First Nations and Non-First Nations Offspring. *JAMA Pediatrics*, 172(8):724-731. [Association of Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes Exposure In Utero With the Development of Type 2 Diabetes in First Nations and Non-First Nations Offspring - PMC \(nih.gov\)](#)

Buyken, A. E., Mitchell, P., Ceriello, A., & Brand-Miller, J. (2010). Optimal dietary approaches for prevention of type 2 diabetes: a life-course perspective. *Diabetologia*, 53(3), 406–418. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1629-8>

Cândida Caniçali Primo, Priscilla Bôa F. Ruela, Léia Damasceno de A. Brotto, Telma Ribeiro Garcia and Eliane de Fátima Lima. (2013). Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Revista Paulista de Pediatria*, 31(3): 392-397. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4182966/?fbclid=IwAR2wt8GophYrvUHFx9LlE8mNiP-FnJdf9pZI0Q6zRIYN-QA9d8ZDmEsuQUc>

Cesar G. Victora, Rajiv Bahl, Aluísio J. D. Barros, Giovanny V. A. Franca, Susan Horton, Julia Krasevec, Simon Murch, Mari Jeeva Sankar, Neff Walker, Nigel C. Rollins, Lancet Breastfeeding Series Group. 2016. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms and lifelong effect. *The Lancet*, 387(10017): 475-490. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01024-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01024-7/fulltext)

Chen, H., Simar, D., Lambert, K., Mercier, J., & Morris, M. J. (2008). Maternal and postnatal overnutrition differentially impact appetite regulators and fuel metabolism. *Endocrinology*, 149(11), 5348–5356. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0582>

Chen, L., & Nyomba, B. L. G. (2003). Effects of prenatal alcohol exposure on glucose tolerance in the rat offspring. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 52(4), 454–462. <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50073>

Choi, J., Li, C., McDonald, T. J., Comuzzie, A., Mattern, V., & Nathanielsz, P. W. (2011). Emergence of insulin resistance in juvenile baboon offspring of mothers exposed to moderate maternal nutrient reduction. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 301(3), R757–R762. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00051.2011>

Christensen, A. A., & Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current diabetes reports*, 19(9), 81. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1196-4>

Clausen, T. D., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D. M., Lauenborg, J., Schmidt, L., & Damm, P. (2009). Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(7), 2464–2470. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0305>

Clausen, T. D., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D. M., Lauenborg, J., & Damm, P. (2008). High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes care*, 31(2), 340–346. <https://doi.org/10.2337/dc07-1596>

Dabelea, D., Hanson, R. L., Lindsay, R. S., Pettitt, D. J., Imperatore, G., Gabir, M. M., Roumain, J., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (2000). Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 49(12), 2208–2211. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2208>

Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Lamichhane, A. P., D'Agostino, R. B., Jr, Liese, A. D., Vehik, K. S., Narayan, K. M., Zeitler, P., & Hamman, R. F. (2008). Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes care*, 31(7), 1422–1426. <https://doi.org/10.2337/dc07-2417>

Damm, P., Houshmand-Oeregaard, A., Kelstrup, L., Lauenborg, J., Mathiesen, E. R., & Clausen, T. D. (2016). Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*, 59(7), 1396–1399. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3985-5>

- Deepak Sharma, Sweta Shastri and Pradeep Sharma (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 10:67-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946587/>
- Ding, M., Bhupathiraju, S. N., Chen, M., van Dam, R. M., & Hu, F. B. (2014). Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes care*, 37(2), 569–586. <https://doi.org/10.2337/dc13-1203>
- DiPietro, L., Gribok, A., Stevens, M. S., Hamm, L. F., & Rumpler, W. (2013). Three 15-min bouts of moderate postmeal walking significantly improves 24-h glycemic control in older people at risk for impaired glucose tolerance. *Diabetes care*, 36(10), 3262–3268. <https://doi.org/10.2337/dc13-0084>
- Donga, E., van Dijk, M., van Dijk, J. G., Biermasz, N. R., Lammers, G. J., van Kralingen, K. W., Corssmit, E. P., & Romijn, J. A. (2010). A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(6), 2963–2968. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2430>
- Ehrlich, M., Gama-Sosa, M. A., Huang, L. H., Midgett, R. M., Kuo, K. C., McCune, R. A., & Gehrke, C. (1982). Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues of cells. *Nucleic acids research*, 10(8), 2709–2721. <https://doi.org/10.1093/nar/10.8.2709>
- Einhorn, D., Stewart, D. A., Erman, M. K., Gordon, N., Philis-Tsimikas, A., & Casal, E. (2007). Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 13(4), 355–362. <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.355>
- Elizabeth A.C. Sellers, Heather J. Dean, Leigh Anne Shafer, Patricia J. Martens, Wanda Philips-Beck, Maureen Heanman, Heather J. Prior, Allison B. Dart, Jonathan McGavock, Margaret Morris, Ali A. Torshizi, Sora Ludwig, Garry X. Shen (2016). Exposure to Gestational Diabetes Mellitus: Impact on the Development of Early-Onset Type 2 Diabetes in Canadian First Nations and Non-First Nations Offspring. *Diabetes Care*, 39(12):2240-2246. [Exposure to Gestational Diabetes Mellitus: Impact](#)

[on the Development of Early-Onset Type 2 Diabetes in Canadian First Nations and Non-First Nations Offspring | Diabetes Care | American Diabetes Association \(diabetesjournals.org\)](#)

Elwood, P. C., Givens, D. I., Beswick, A. D., Fehily, A. M., Pickering, J. E., & Gallacher, J. (2008). The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. *Journal of the American College of Nutrition*, 27(6), 723S–34S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2008.10719750>

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). (2013). Pregnancy: Condition Information. <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancy/conditioninfo>

Fall, C. (2009). Maternal nutrition: Effects on health in the next generation. *Indian Journal of Medical Research*, 130(5), 593.

Fang, F., Luo, Z. C., Dejemli, A., Delvin, E., & Zhang, J. (2015). Maternal Smoking and Metabolic Health Biomarkers in Newborns. *PloS one*, 10(11), e0143660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143660>

Fange Liu, Di Lv, Lumin Wang, Xiaoyu Feng, Rongjun Zhang, Wendong Liu and Wenchao Han. (2022). Breastfeeding and overweight/obesity among children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics*, 2022; 22: 347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9202207/>

Fernandez-Twinn, D. S., Hjort, L., Novakovic, B., Ozanne, S. E., & Saffery, R. (2019). Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 62(10), 1789–1801. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4951-9>

Feyza Darendeliler (2019). IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(3): 101260. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X1930003X?via%3Dihub>

Franca Marangoni, Irene Cetin, Elvira Verduci, Giuseppe Canzone, Marcello Giovannini, Paolo Scollo, Giovanni Corsello and Andrea Poli. (2016). Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding an Italian Consensus

Document. *Nutrients*, 2016 Oct; 8(10):629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084016/?fbclid=IwAR3wehOs840KYbkKYYxfH0F8V_oXMPEmkvC8w0LYesBCjhdY4HLf0KARsZg

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A.-M., Ness, A. R., Ebrahim, S., ... McCarthy, M. I. (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* (New York, N.Y.), 316(5826), 889–894.
<https://doi.org/10.1126/science.1141634>

G. B. Cary, T. J. Quinn. (2001). Exercise and lactation; are they compatible? *Canadian Journal of Applied Physiology*, 26(1): 55-75.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11173670/>

G. Coata, L. Pennacchi, V. Bini, L. Liotta & G.C. Di Renzo (2009). Soluble adhesion molecules: marker of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 12(1): 28-34.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/jmf.12.1.28.34>

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275.
<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Gallou-Kabani, C., Vigé, A., Gross, M.-S., Boileau, C., Rabes, J.-P., Fruchart-Najib, J., Jais, J.-P., & Junien, C. (2007). Resistance to high-fat diet in the female progeny of obese mice fed a control diet during the periconceptual, gestation, and lactation periods. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(4), E1095–E1100. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00390.2006>

Gillette, T. G., & Hill, J. A. (2015). Readers, writers, and erasers: chromatin as the whiteboard of heart disease. *Circulation research*, 116(7), 1245–1253.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303630>

Giuseppe Puccio, Mario Giuffre, Maria Piccione, Ettore Piro, Grazia Rinaudo and Giovanni Corsello (2013). Intrauterine growth restriction and congenital

malformations: a retrospective epidemiological study. *Italian Journal of Pediatrics*, 39:23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639199/>

Grant, S. F. A., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J., Helgason, A., Stefansson, H., Emilsson, V., Helgadottir, A., Styrkarsdottir, U., Magnusson, K. P., Walters, G. B., Palsdottir, E., Jonsdottir, T., Gudmundsdottir, T., Gylfason, A., Saemundsdottir, J., Wilensky, R. L., ... Stefansson, K. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 38(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/ng1732>

Halban, P. A., Polonsky, K. S., Bowden, D. W., Hawkins, M. A., Ling, C., Mather, K. J., Powers, A. C., Rhodes, C. J., Sussel, L., & Weir, G. C. (2014). β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes care*, 37(6), 1751–1758. <https://doi.org/10.2337/dc14-0396>

Hasan, S. S., Clavarino, A. M., Mamun, A. A., & Kairuz, T. (2014). Incidence and risk of diabetes mellitus associated with depressive symptoms in adults: evidence from longitudinal studies. *Diabetes & metabolic syndrome*, 8(2), 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.023>

Holloway, A. C., Lim, G. E., Petrik, J. J., Foster, W. G., Morrison, K. M., & Gerstein, H. C. (2005). Fetal and neonatal exposure to nicotine in Wistar rats results in increased beta cell apoptosis at birth and postnatal endocrine and metabolic changes associated with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 48(12), 2661–2666. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0022-5>

Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G., & Willett, W. C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *The New England journal of medicine*, 345(11), 790–797. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010492>

Hu, F. B., Rimm, E., Smith-Warner, S. A., Feskanich, D., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Sampson, L., & Willett, W. C. (1999). Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *The American journal of clinical nutrition*, 69(2), 243–249. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.243>

International Diabetes Federation Diabetes Atlas sixth edition, 2013. <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource->

files/2010/07/IDF_diabetes_atlas_sixth_edition_en.pdf?fbclid=IwAR0SZiE6DDPSf_OtrfxCP8FNUaM4gIAEoekltz7wOuLpQlt53iscJhA_6Uk

Ioja, S., Weir, I. D., & Rennert, N. J. (2012). Relationship between sleep disorders and the risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate medicine*, 124(4), 119–129. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2573>

J P Wallace, J Rabin. (1991). The concentration of lactic acid in breast milk following maximal exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 12(3): 328-331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1889945/>

Jian Ma, Yijuan Qiao, Pei Zhao, Wei Li, Peter T. Katzmarzyk, Jean-Philippe Chaput, Mikael Fogelholm, Rebecca Kuriyan, Estelle V. Lambert, Carol Maher, Jose Maia, Victor Matsudo, Timothy Olds, Vincent Onywera, Olga L. Sarmiento, Martyn Standage, Mark S. Tremblay, Catrine Tudor-Locke, Gang Hu and for the ISCOLE Research Group. (2020). Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Maternal and Child Nutrition*, 16(3): e12984. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296809/>

Jiang, W., Tang, Y., Yang, R., Long, Y., Sun, C., Han, T., & Wei, W. (2024). Maternal smoking, nutritional factors at different life stage, and the risk of incident type 2 diabetes: a prospective study of the UK Biobank. *BMC medicine*, 22(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03256-8>

Jiang, X., Ma, H., Wang, Y., & Liu, Y. (2013). Early Life Factors and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2013, e485082. <https://doi.org/10.1155/2013/485082>

Jiang, Y., Zhu, H., Chen, Z., Yu, Y. C., Guo, X. H., Chen, Y., Yang, M. M., Chen, B. W., Sagnelli, M., Xu, D., Zhao, B. H., & Luo, Q. (2022). Hepatic IGF2/H19 Epigenetic Alteration Induced Glucose Intolerance in Gestational Diabetes Mellitus Offspring via FoxO1 Mediation. *Frontiers in endocrinology*, 13, 844707. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.844707>

Jing Yan, Lin Liu, Yun Zhu, Guowei Huang and Peizhong Peter Wang. 2014. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*, 14: 1267. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301835/>

Johan E. Harris, Kelsey M. Pinckard, Katherine R. Wright, Lisa A. Baer, Peter J. Arts, Eaman Abay, Vikram K. Shettigar, Adam C. Lehnig, Bianca Robertson, Kendra Madaris, Tyler J. Canova, Clark Sims, Laurie J. Goodyear, Aline Andres, Mark T. Ziolo, Lars Bode and Kristin I. Stanford. (2020). Exercise-Induced 3'Sialyllactose in Breastmilk is A Critical Mediator to Improve Metabolic Health and Cardiac Function in Mice Offspring. *Nature Metabolism*, 2(8): 678-687. <https://www.nature.com/articles/s42255-020-0223-8>

Johan G. Eriksson, Samuel Sandboge, Minna K. Salonen, Eero Kajantie and Clive Osmond (2014). Long-term consequences of maternal overweight in pregnancy on offspring later health: Findings from the Helsinki Birth Cohort Study. *Annals of Medicine*, Volume 46, Issue 6, pages 434-438. [Full article: Long-term consequences of maternal overweight in pregnancy on offspring later health: Findings from the Helsinki Birth Cohort Study \(tandfonline.com\)](https://doi.org/10.1080/09637461.2014.941111)

Jovanovic, L. (2004). Nutrition and pregnancy: The link between dietary intake and diabetes. *Current Diabetes Reports*, 4(4), 266–272. <https://doi.org/10.1007/s11892-004-0078-5>

Keith, R. J., Al Rifai, M., Carruba, C., De Jarnett, N., McEvoy, J. W., Bhatnagar, A., Blaha, M. J., & Defilippis, A. P. (2016). Tobacco Use, Insulin Resistance, and Risk of Type 2 Diabetes: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *PloS one*, 11(6), e0157592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157592>

Kelstrup, L., Damm, P., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Vaag, A. A., Pedersen, O., & Clausen, T. D. (2013). Insulin resistance and impaired pancreatic β -cell function in adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(9), 3793–3801. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1536>

Kempf, K., Kolb, H., Gärtner, B., Bytof, G., Stiebitz, H., Lantz, I., Lang, R., Hofmann, T., & Martin, S. (2015). Cardiometabolic effects of two coffee blends differing in content for major constituents in overweight adults: a randomized controlled trial. *European journal of nutrition*, 54(5), 845–854. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0763-3>

Kolb, H., & Martin, S. (2017). Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Medicine*, 15, 131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>

Krishnaveni, G. V., & Yajnik, C. S. (2017). Developmental origins of diabetes-an Indian perspective. *European journal of clinical nutrition*, 71(7), 865–869. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.87>

Krista L. Pattison, Jennifer L. Kraschnewski, Erik Lehman, Jennifer S. Savage, Danielle Symons Downs, Krista S. Leonard, Elizabeth L. Adams, Ian M. Paul and Kristen H. Kjerulff. (2019). Breastfeeding initiation and duration and child health outcomes in the first baby study. *Preventive Medicine*, 118, pages 1-6. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091743518302986>

Kung-Ting Kao, Matthew A Sabin. (2016). Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Australian Family Physician*. 45(6), 401-406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622231/>

Kusuyama, J., Alves-Wagner, A. B., Makarewicz, N. S., & Goodyear, L. J. (2020). Effects of Maternal and Paternal Exercise on Offspring Metabolism. *Nature metabolism*, 2(9), 858–872. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00274-7>

Lahti-Pulkkinen, M., Bhattacharya, S., Wild, S. H., Lindsay, R. S., Räikkönen, K., Norman, J. E., Bhattacharya, S., & Reynolds, R. M. (2019). Consequences of being overweight or obese during pregnancy on diabetes in the offspring: a record linkage study in Aberdeen, Scotland. *Diabetologia*, 62(8), 1412–1419. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4891-4>

Lahti-Pulkkinen, M., Bhattacharya, S., Wild, S. H., Lindsay, R. S., Räikkönen, K., Norman, J. E., Bhattacharya, S., & Reynolds, R. M. (2019). Consequences of being overweight or obese during pregnancy on diabetes in the offspring: a record linkage study in Aberdeen, Scotland. *Diabetologia*, 62(8), 1412–1419. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4891-4>

Lais V. Mennitti, Juliana L. Oliveira, Carina A. Morais, Debora Estadella, Lila M. Oyama, Claudia M. Oller do Nascimento, Luciana P. Pisani. (2015). Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. *The journal of Nutritional Biochemistry* 26(2),99-111.

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286314002034?via%3Dihub&fbclid=IwAR0ttmOJiv7JlIW8LPFe3a9_B_ZRxEAG2q4URfFRjzpLLY9Lv8WWBh-vMm8

Lambert, S. A., Abraham, G., & Inouye, M. (2019). Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Human Molecular Genetics*, 28(R2), R133–R142. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz187>

Levine J. A. (2015). Sick of sitting. *Diabetologia*, 58(8), 1751–1758. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3624-6>

Liang, C., Oest, M. E., & Prater, M. R. (2009). Intrauterine exposure to high saturated fat diet elevates risk of adult-onset chronic diseases in C57BL/6 mice. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 86(5), 377–384. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20206>

Ling, C., & Groop, L. (2009). Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*, 58(12), 2718–2725. <https://doi.org/10.2337/db09-1003>

Lise G. Bjerregaard, Dorthe C. Pederson, Erik L. Mortensen, Thorkild I. A. Sorensen and Jennifer L. Baker. (2019). Breastfeeding duration in infancy and adult risks of type 2 diabetes in a high-income country. *Maternal and Child Nutrition* 2019 Oct; 15(4): e12869. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6860000/?fbclid=IwAR1yJKU0tn7v2D2P5NDGCH2OvXgKwQPUG80bvHq-FdCgt4Zj79bEwQWm_wE

Liu, J., Wang, L., Cui, X., Shen, Q., Wu, D., Yang, M., Dong, Y., Liu, Y., Chen, H., Yang, Z., Liu, Y., Zhu, M., Ma, H., Jin, G., & Qian, Y. (2023). Polygenic Risk Score, Lifestyles, and Type 2 Diabetes Risk: A Prospective Chinese Cohort Study. *Nutrients*, 15(9), 2144. <https://doi.org/10.3390/nu15092144>

Liu, Y., Ettinger, A. S., Téllez-Rojo, M., Sánchez, B. N., Zhang, Z., Cantoral, A., Hu, H., & Peterson, K. E. (2020). Prenatal Lead Exposure, Type 2 Diabetes, and Cardiometabolic Risk Factors in Mexican Children at Age 10-18 Years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(1), 210–218. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz038>

Lowe, W. L., Jr, Scholtens, D. M., Kuang, A., Linder, B., Lawrence, J. M., Lebenthal, Y., McCance, D., Hamilton, J., Nodzenski, M., Talbot, O., Brickman, W. J., Clayton, P., Ma, R. C., Tam, W. H., Dyer, A. R., Catalano, P. M., Lowe, L. P., Metzger, B. E., & HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group (2019). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes care*, 42(3), 372–380. <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>

Lowe, W. L., Jr, Scholtens, D. M., Kuang, A., Linder, B., Lawrence, J. M., Lebenthal, Y., McCance, D., Hamilton, J., Nodzenski, M., Talbot, O., Brickman, W. J., Clayton, P., Ma, R. C., Tam, W. H., Dyer, A. R., Catalano, P. M., Lowe, L. P., Metzger, B. E., & HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group (2019). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes care*, 42(3), 372–380. <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>

Lu, S., Wang, J., Kakongoma, N., Hua, W., Xu, J., Wang, Y., He, S., Gu, H., Shi, J., & Hu, W. (2022). DNA methylation and expression profiles of placenta and umbilical cord blood reveal the characteristics of gestational diabetes mellitus patients and offspring. *Clinical epigenetics*, 14(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01289-5>

Lumey, L. H., Khalangot, M. D., & Vaiserman, A. M. (2015). Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932-33: a retrospective cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(10), 787–794. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00279-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00279-X)

M.W. Gillman. 2010. Early infancy – a critical period for development of obesity. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1(5): 292-299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643648/>

Mahajan, A., Spracklen, C. N., Zhang, W., Ng, M. C. Y., Petty, L. E., Kitajima, H., Yu, G. Z., Rüeger, S., Speidel, L., Kim, Y. J., Horikoshi, M., Mercader, J. M., Taliun, D., Moon, S., Kwak, S.-H., Robertson, N. R., Rayner, N. W., Loh, M., Kim, B.-J., ... Morris, A. P. (2022). Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nature genetics*, 54(5), 560–572. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01058-3>

Mahajan, A., Taliun, D., Thurner, M., Robertson, N. R., Torres, J. M., Rayner, N. W., Payne, A. J., Steinthorsdottir, V., Scott, R. A., Grarup, N., Cook, J. P., Schmidt, E. M., Wuttke, M., Sarnowski, C., Mägi, R., Nano, J., Gieger, C., Trompet, S., Lecoecur, C., Preuss, M. H., ... McCarthy, M. I. (2018). Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nature genetics*, 50(11), 1505–1513. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>

Maija Bruun Haastrup, Anton Pottegård, Per Damkier. (2013). Alcohol and Breastfeeding. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, Volume 134, Issue 2, 168-173. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12149>

Manja Fleddermann, Hans Demmelmair, Veit Grote, Martin Bidlingmaier, Philipp Grimminger, Maximilian Bielohuby and Berthold Koletzko (2015). Role of selected amino acids on plasma IGF-I concentration in infants. *European Journal of Nutrition*, Volume 56, Pages 613-620. Role of selected amino acids on plasma IGF-I concentration in infants | *European Journal of Nutrition* (springer.com)

Markku Laakso (2019). Biomarkers for type 2 diabetes. *Molecular Metabolism*, September 2019, 27(Suppl), S139-S146. Published online <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500825/>

Marta Guasch – Ferré, Adela Hruby, Estefanía Toledo, Clary B. Clish, Miguel A. Martínez- González, Jordi Salas – Salvadó and Frank B. Hu (2016). Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Diabetes Care* 2016 May; 39(5): 833-846. Published online https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839172/?fbclid=IwAR1lmz3Rnv4ErfSpKugxbGG_nIewHkFfkWdQO4Lz0Qip0KjR1LIN99asJOA#

Martens, P. J., Shafer, L. A., Dean, H. J., Sellers, E. A. C., Yamamoto, J., Ludwig, S., Heaman, M., Phillips-Beck, W., Prior, H. J., Morris, M., McGavock, J., Dart, A. B., & Shen, G. X. (2016). Breastfeeding Initiation Associated With Reduced Incidence of Diabetes in Mothers and Offspring. *Obstetrics and gynecology*, 128(5), 1095–1104. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001689>

Meisinger, C., Kandler, U., & Ladwig, K. H. (2009). Living alone is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus in men but not women from the general

population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Psychosomatic medicine*, 71(7), 784–788. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181ae5770>

Michael I. Goran, Geoff D. C. Ball, Martha L. Cruz. 2003. Obesity and Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4): pages 1417-1427. <https://academic.oup.com/jcem/article/88/4/1417/2845087?login=false>

Michelle A. Kominiarek MD, MS, Priya Rajan MD. (2016). Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Medical Clinics of North America Volume 100, Issue 6*, 1199-1215. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.06.004>

Moien Abdul Basith Kahn, Muhammad Jawad Hashim, Jeffrey Kwan King, Romona Devi Govender, Halla Mustafa and Juma Al Kaabi (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health* 2020 Mar; 10(1): 107-111. Published online <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310804/>

Moon, J. H., & Jang, H. C. (2022). Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes & metabolism journal*, 46(1), 3–14. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0335>

Nancy Hendrix MD, Vincenzo Berghella MD (2008). Non-Placental Causes of Intrauterine Growth Restriction. *Seminars in Perinatology*, 32(3): 161-165. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000508000335?via%3Dihub>

Nisa M Maruthur, Eva Tseng, Susan Hutfless, Lisa M Wilson, Catalina Suarez-Cuervo, Zackary Berger, Yue Chu, Emmanuel Iyoha, Jodi B Segal, Shari Bolen (2016). Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2016; 164(11):750-51. https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M15-2650?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

O'Connor, M. J., Schroeder, P., Huerta-Chagoya, A., Cortés-Sánchez, P., Bonàs-Guarch, S., Guindo-Martínez, M., Cole, J. B., Kaur, V., Torrents, D., Veerapen, K.,

- Grarup, N., Kurki, M., Rundsten, C. F., Pedersen, O., Brandslund, I., Linneberg, A., Hansen, T., Leong, A., Florez, J. C., & Mercader, J. M. (2022). Recessive Genome-Wide Meta-analysis Illuminates Genetic Architecture of Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 71(3), 554–565. <https://doi.org/10.2337/db21-0545>
- Pan, A., Wang, Y., Talaei, M., Hu, F. B., & Wu, T. (2015). Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(12), 958–967. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00316-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00316-2)
- Parker, L., Shaw, C. S., Banting, L., Levinger, I., Hill, K. M., McAinch, A. J., & Stepto, N. K. (2017). Acute Low-Volume High-Intensity Interval Exercise and Continuous Moderate-Intensity Exercise Elicit a Similar Improvement in 24-h Glycemic Control in Overweight and Obese Adults. *Frontiers in physiology*, 7, 661. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00661>
- Perng, W., Oken, E., & Dabelea, D. (2019). Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. *Diabetologia*, 62(10), 1779–1788. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4914-1>
- Petry, C. J., Dorling, M. W., Pawlak, D. B., Ozanne, S. E., & Hales, C. N. (2001). Diabetes in Old Male Offspring of Rat Dams Fed a Reduced Protein Diet. *International journal of experimental diabetes research*, 2(2), 139–143. <https://doi.org/10.1155/EDR.2001.139>
- Philip O. Anderson. (2018). Alcohol Use During Breastfeeding. *Breastfeeding Medicine*, Volume 15, Issue 5, 315-317. <https://doi.org/10.1089/bfm.2018.0053>.
- Picciano Mary Frances. (2003). Pregnancy and Lactation: Physiological Adjustments, Nutritional Requirements and the Role of Dietary Supplements. *The Journal of Nutrition*. Volume 133, Issue 6. 1997-2002. <https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1997S>
- Pittas, A. G., Sun, Q., Manson, J. E., Dawson-Hughes, B., & Hu, F. B. (2010). Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes care*, 33(9), 2021–2023. <https://doi.org/10.2337/dc10-0790>
- Qian, F., Liu, G., Hu, F. B., Bhupathiraju, S. N., & Sun, Q. (2019). Association Between Plant-Based Dietary Patterns and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic

Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 179(10), 1335–1344.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2195>

Quiclet, C., Siti, F., Dubouchaud, H., Vial, G., Berthon, P., Fontaine, E., Batandier, C., & Couturier, K. (2016). Short-term and long-term effects of submaximal maternal exercise on offspring glucose homeostasis and pancreatic function. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 311(2), E508–E518.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00126.2016>

R. L. Gregory, J P Wallace, L E Gfell, J Marks, B A King. (1997). Effect of exercise on milk immunoglobulin A. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(12); 1596-1601. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9432092/>

Ranadip Chowdury, Bireshwar Sinha, Mari Jeeva Sankar, Sunita Taneja, Nita Bhandari, Nigel Rollins, Rajiv Bahl and Jose Martines. (2015). Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*, 2015 Dec; 104(Suppl 467): 96-113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670483/?fbclid=IwAR2ILVczofi4Ce3F81GhfR9g4L7476uO6IwP-0YFIA_OqXKc_YK_Nl4fDg4

Rao, M. N., Neylan, T. C., Grunfeld, C., Mulligan, K., Schambelan, M., & Schwarz, J. M. (2015). Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(4), 1664–1671.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-3911>

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

Rexiati Ruze , Tiantong Liu, Xi Zou, Jianlu Song, Yuan Chen, Ruiyuan Xu, Xinpeng Yin and Qiang Xu. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis and treatments. *Frontiers in Endocrinology*, volume 14.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10161731/>

Robert C. Whitaker, M.D., M.P.H., Jeffrey A. Wright, M.D., Margaret S. Pepe, Ph.D., Kristy D. Seidel, M.S. and William H. Dietz, M.D., Ph.D. 1997. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *The New England Journal of*

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199709253371301?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

Rockette-Wagner, B., Edelstein, S., Venditti, E. M., Reddy, D., Bray, G. A., Carrion-Petersen, M. L., Dabelea, D., Delahanty, L. M., Florez, H., Franks, P. W., Montez, M. G., Rubin, R., Kriska, A. M., & Diabetes Prevention Program Research Group (2015). The impact of lifestyle intervention on sedentary time in individuals at high risk of diabetes. *Diabetologia*, 58(6), 1198–1202. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3565-0>

Roseboom, T., de Rooij, S., & Painter, R. (2006). The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early human development*, 82(8), 485–491. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001>

Ruogu Meng, Jun Lv, Canqing Yu, Yu Guo, Zheng Bian, Ling Yang, Yiping Chen, Hui Zhang, Xiaofang Chen, Junshi Chen, Zhengming Chen, Lu Qi, Liming Li, the China Kadoorie Biobank Collaborative Group (2018). Prenatal famine exposure, adulthood obesity patterns and risk of type 2 diabetes. *International Journal of Epidemiology*, Volume 47, Issue 2, Pages 399-408. [Prenatal famine exposure, adulthood obesity patterns and risk of type 2 diabetes | International Journal of Epidemiology | Oxford Academic \(oup.com\)](https://doi.org/10.1093/ije/dy111)

S. R. Daniels. 2009. Complications of obesity in children and adolescents. *International Journal Of Obesity*, 33, S60-S65. <https://www.nature.com/articles/ijo200920?fbclid=IwAR0BAgdTN61ZnzJL9ELEExg8CQCInjiABmyWGYN1BwfE5bC3L1BOcj6M5EbQ>

S.A. van Dellen, B. Wisse, M.P. Mobach and A. Dijkstra. 2019. The effect of a breastfeeding support programme on breastfeeding duration and exclusivity: a quasi-experiment. *BMC Public Health*, 19: 993. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657127/>

Saeedi Borujeni, M. J., Esfandiary, E., Baradaran, A., Valiani, A., Ghanadian, M., Codoñer-Franch, P., Basirat, R., Alonso-Iglesias, E., Mirzaei, H., & Yazdani, A. (2019). Molecular aspects of pancreatic β -cell dysfunction: Oxidative stress, microRNA, and long noncoding RNA. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8411–8425. <https://doi.org/10.1002/jcp.27755>

Salas-Salvadó, J., Martínez-González, M. Á., Bulló, M., & Ros, E. (2011). The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21, B32–B48. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.03.009>

Sami, W., Ansari, T., Butt, N. S., & Hamid, M. R. A. (2017). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International journal of health sciences*, 11(2), 65–71.

Sarah S. Cohen, Dominik D. Alexander, Nancy F. Krebs, Bridget E. Young, Michael D. Cabana, Peter Erdmann, Nicholas P. Hays, Carla P. Bezold, Elizabeth Levin-Sparenberg, Marco Turini and Jose M. Saavedra. (2018). Factors Associated with Breastfeeding Initiation and Continuation: A meta-analysis. *The Journal of Pediatrics*, volume 203, pages 190-196. [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(18\)31118-1/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(18)31118-1/fulltext)

Sarvenaz Vandyousefi, Michael I. Goran, Erica P. Gunderson, Erfan Khazaei, Matthew J. Landry, Reem Ghaddar, Fiona M. Asigbee and Jaimie N. Davis (2019). Association of breastfeeding and gestational diabetes mellitus with the prevalence of prediabetes and the metabolic syndrome in offspring of Hispanic mothers. *Pediatric Obesity*, 14(7): e12515. Association of breastfeeding and gestational diabetes mellitus with the prevalence of prediabetes and the metabolic syndrome in offspring of Hispanic mothers - PMC (nih.gov)

Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., Rong, Y., Jackson, C. L., Hu, F. B., & Liu, L. (2015). Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*, 38(3), 529–537. <https://doi.org/10.2337/dc14-2073>

Shojima, N., & Yamauchi, T. (2023). Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications. *Journal of Diabetes Investigation*, 14(4), 503–515. <https://doi.org/10.1111/jdi.13970>

Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., Boutin, P., Vincent, D., Belisle, A., Hadjadj, S., Balkau, B., Heude, B., Charpentier, G., Hudson, T. J., Montpetit, A., Pshezhetsky, A. V., Prentki, M., Posner, B. I., Balding, D. J., ... Froguel, P. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 445(7130), Article 7130. <https://doi.org/10.1038/nature05616>

Sluijs, I., van der Schouw, Y. T., van der A, D. L., Spijkerman, A. M., Hu, F. B., Grobbee, D. E., & Beulens, J. W. (2010). Carbohydrate quantity and quality and risk

of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study. *The American journal of clinical nutrition*, 92(4), 905–911. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29620>

Smith, A. D., Crippa, A., Woodcock, J., & Brage, S. (2016). Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*, 59(12), 2527–2545. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4079-0>

Stanford, K. I., Lee, M. Y., Getchell, K. M., So, K., Hirshman, M. F., & Goodyear, L. J. (2015). Exercise before and during pregnancy prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic health of male offspring. *Diabetes*, 64(2), 427–433. <https://doi.org/10.2337/db13-1848>

Stanford, K. I., Takahashi, H., So, K., Alves-Wagner, A. B., Prince, N. B., Lehnig, A. C., Getchell, K. M., Lee, M. Y., Hirshman, M. F., & Goodyear, L. J. (2017). Maternal Exercise Improves Glucose Tolerance in Female Offspring. *Diabetes*, 66(8), 2124–2136. <https://doi.org/10.2337/db17-0098>

Stefania Longo, Alessandro Borghesi, Chryssoula Tzialla, Mauro Stronati (2014). IUGR and infections. *Early Human Development*, 90(1): pages 42-44. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378214700143?via%3Dihub>

Steinthorsdottir, V., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Jonsdottir, T., Walters, G. B., Styrkarsdottir, U., Gretarsdottir, S., Emilsson, V., Ghosh, S., Baker, A., Snorraddottir, S., Bjarnason, H., Ng, M. C. Y., Hansen, T., Bagger, Y., Wilensky, R. L., Reilly, M. P., Adeyemo, A., ... Stefansson, K. (2007). A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 39(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/ng2043>

Steven D. Chernausek (2012). Update: Consequences of Abnormal Fetal Growth. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(3): 689-695. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319209/>

Susana Ares Segura, José Arena Ansótegui, N. Marta Díaz-Gómez. (2016). The importance of maternal nutrition during breastfeeding; Do breastfeeding mothers need

nutritional supplements? *Anales de pediatria*. Volume 84, Issue 6, 347.e1-347.e7. [10.1016/j.anpede.2015.07.035](https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.07.035)

Tessarz, P., & Kouzarides, T. (2014). Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 15(11), 703–708. <https://doi.org/10.1038/nrm3890>

Tremblay, A., & Gilbert, J. A. (2009). Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *Journal of the American College of Nutrition*, 28 Suppl 1, 91S–102S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719809>

Trichopoulos, D., & Lagiou, P. (2004). Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology. *European journal of epidemiology*, 19(1), 7–8. <https://doi.org/10.1023/b:ejep.0000013409.70608.d9>

Tricia L. Hart, M.S., Kristina S. Petersen, Ph.D., Penny M. Kris-Etherton, Ph.D. (2022). Nutrition recommendations for a healthy pregnancy and lactation in women with overweight and obesity – strategies for weight loss before and after pregnancy. *Fertility and Sterility* volume 118, issue 3, 434-446. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.027>

Tzanetakou, I. P., Mikhailidis, D. P., & Perrea, D. N. (2011). Nutrition During Pregnancy and the Effect of Carbohydrates on the Offspring's Metabolic Profile: In Search of the “Perfect Maternal Diet”. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 5, 103–109. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010103>

van Dam, R. M., Willett, W. C., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., & Hu, F. B. (2002). Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes care*, 25(3), 417–424. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.417>

WHO.UNICEF. Global Breastfeeding Scorecard 2021; Protecting Breastfeeding through Bold National Actions during the Covid-19 Pandemic and Beyond; World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348546/WHO-HEP-NFS-21.45-eng.pdf>

Wicklow, B. A., Sellers, E. A. C., Sharma, A. K., Kroeker, K., Nickel, N. C., Philips-Beck, W., & Shen, G. X. (2018). Association of Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes Exposure In Utero With the Development of Type 2 Diabetes in First

Nations and Non-First Nations Offspring. *JAMA pediatrics*, 172(8), 724–731.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1201>

Willi, C., Bodenmann, P., Ghali, W. A., Faris, P. D., & Cornuz, J. (2007). Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 298(22), 2654–2664. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2654>

World Health Organization. Diabetes, updated March 2013.
<https://web.archive.org/web/20130826174444/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>

Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>

Yang, J., Mao, Q. X., Xu, H. X., Ma, X., & Zeng, C. Y. (2014). Tea consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis update. *BMJ open*, 4(7), e005632. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005632>

Yang, L., Huang, C., Zhao, M., Lee, P. M. Y., Zhang, C., Yu, Y., Xi, B., & Li, J. (2023). Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC medicine*, 21(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02762-5>

Yanling Wu, Yanping Ding, Yoshimasa Tanaka and Wen Zhang (2014). Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, 2014; 11(11): 1185-1200. Published online <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166864/> .

Yaping Li, Yuna He, Lu Qi, Vincent W. Jaddoe, Edith J.M. Feskens, Xiaoguang Yang, Guansheng Ma, Frank B. Hu (2010). Exposure to the Chinese Famine in Early Life and the Risk of Hyperglycemia and Type 2 Diabetes in Adulthood. *Diabetes* 2010;59(10):2400-2406 [Exposure to the Chinese Famine in Early Life and the Risk of Hyperglycemia and Type 2 Diabetes in Adulthood | Diabetes | American Diabetes Association \(diabetesjournals.org\)](https://doi.org/10.2337/b011001)

Yeyi Zhu and Cuilin Zhang. (2016). Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current Diabetes Reports*, 16(1): 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675405/#>

Ying Xue, Min Gao and Yiging Gao (2016). Childhood type 2 diabetes. Risks and Complications. *Experimental Therapeutic Medicine* 2016 Oct; 12(4): 2367-2370. Published online https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5038872/?fbclid=IwAR2SfoTrg3HrQkUfV6WRbI1eIz2_pL22scwN-NIWhH5hLu-yLIQGFNxNjXw

Yong Zhao, Zhaoshun Jiang, Chengshan Guo (2011). New hope for type 2 diabetics: targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells. *Autoimmunity Reviews* 2011 Dec;11(2): 137-142. Published online <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21964164/>

Yoshida, M., Booth, S. L., Meigs, J. B., Saltzman, E., & Jacques, P. F. (2008). Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *The American journal of clinical nutrition*, 88(1), 210–215. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.1.210>

Young, T. K., Martens, P. J., Taback, S. P., Sellers, E. A., Dean, H. J., Cheang, M., & Flett, B. (2002). Type 2 diabetes mellitus in children: prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 156(7), 651–655. <https://doi.org/10.1001/archpedi.156.7.651>

Yutong Su, Xiuli Jiang, Yanli Li, Feng Li, Yulong Cheng, Ying Peng, Dalong Song, Jie Hong, Guang Ning, Yanan Cao, Weiqing Wang, Maternal Low Protein Isocaloric Diet Suppresses Pancreatic β -Cell Proliferation in Mouse Offspring via miR-15b, *Endocrinology*, Volume 157, Issue 12, 1 December 2016, Pages 4782–4793, <https://doi.org/10.1210/en.2016-1167>

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

Zhang, L., Curhan, G. C., Hu, F. B., Rimm, E. B., & Forman, J. P. (2011). Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes care*, 34(4), 892–897. <https://doi.org/10.2337/dc10-2087>

Τζιούφας Α. & Βλαχογιαννόπουλος Π. (Ed.). Μουτσόπουλου ΑΡΧΕΣ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ. (2018). Λευκωσία, Broken Hill Publishers LTD.