



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Παράμετροι ποιότητας ζωής στην εγκυμοσύνη που συσχετίζονται
με τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών νοσημάτων στα παιδιά
και τους εφήβους**

Ιωάννα Οικονομοπούλου

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νταφόπουλος Κωνσταντίνος (επιβλέπων), Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Γριβέα Ιωάννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αλεξόπουλος Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοπνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, 2020



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



**Lifestyle of women during pregnancy associated with the risk of
metabolic diseases in children and adolescents**

Η Ιωάννα Οικονομοπούλου

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	6
Abstract	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ	10
2.1. Διατροφή και Παχυσαρκία.....	10
2.2. Διατροφή και Σακχαρώδης Διαβήτης	11
2.3. Διατροφή και Υπέρταση.....	15
2.4. Διατροφή και Δυσλιπιδαιμία	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ	22
3.1. Άσκηση και Παχυσαρκία	22
3.2. Άσκηση και Υπέρταση	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ	28
4.1. Κάπνισμα και Παχυσαρκία.....	28
4.2. Κάπνισμα και Σακχαρώδης Διαβήτης	30
4.3. Κάπνισμα και Υπέρταση.....	31
4.4. Κάπνισμα και Δυσλιπιδαιμία	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ.....	33
5.1. Στρες και Παχυσαρκία.....	33
5.2. Στρες και Υπέρταση.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΥΠΝΟΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ.....	37
6.1. Ύπνος και Σακχαρώδης Διαβήτης.....	37
6.2. Ύπνος και Υπέρταση	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	39
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	42

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την διπλωματική μου εργασία και το σύνολο των σπουδών μου στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» για τις γνώσεις που μου παρέίχαν.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας, κ. Κωνσταντίνο Νταφόπουλο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση της παρούσας εργασίας προσφέροντας μου τη δυνατότητα να διευρύνω τους ορίζοντες μου, καθώς και στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή για την καθοδήγηση τους. Ακόμη, ευχαριστώ θερμά την Δρ. Μαρία Βλαχάβα για τη βοήθεια της στη συγγραφή του κειμένου και τις εύστοχες παρατηρήσεις της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την κατανόηση τους, την υπομονή τους και την υποστήριξη τους στα χρόνια των σπουδών μου.

Περίληψη

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια διαρκώς αυξανόμενη παθολογική κατάσταση παγκοσμίως. Το μεταβολικό σύνδρομο αναφέρεται στη συνύπαρξη αρκετών γνωστών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων της αντίστασης στην ινσουλίνη, της κοιλιακής παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης. Επιπρόσθετα, άλλοι βιοχημικοί δείκτες όπως αυξημένο ουρικό οξύ, διαταραχές πήξης και αυξημένα λιπαρά οξέα στο αίμα μεταγενετικά συνδέονται με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου.

Ο τρόπος ζωής και συγκεκριμένα η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, η κακή διατροφή, το κάπνισμα και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας αποτελούν τους κύριους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου. Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει την υπόθεση της αναπτυξιακής προέλευσης της νόσου. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ασθενειών στην ενήλικη ζωή καθορίζεται εν μέρει από τις εκθέσεις στις οποίες υπόκειται κατά την περιγεννητική περίοδο. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξετάσει τις παραμέτρους ποιότητας ζωής στην εγκυμοσύνη και να τους συσχετίσει με τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών νοσημάτων στα παιδιά και τους εφήβους.

Η παχυσαρκία της μητέρας αλλά και ο υποσιτισμός της κατά την κρίσιμη περίοδο της κύησης φαίνεται να οδηγούν σε χαμηλό βάρος γέννησης απογόνου, κατάσταση που τον προδιαθέτει για ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική και εφηβική ηλικία. Πέρα από τις διατροφικές συνήθειες, άλλοι παράγοντες όπως η άσκηση και το κάπνισμα, επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και την υγεία του γενικά. Η μητρική σωματική δραστηριότητα συσχετίζεται τόσο με το βάρος όσο και με τη σύσταση του σώματος του απογόνου και κρίνεται απαραίτητη η μείωση της καθιστικής ζωής της μητέρας. Όσον αφορά στο κάπνισμα, η νικοτίνη εισέρχεται εύκολα μέσω του πλακούντα, στο έμβρυο με δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία του όπως αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης. Τέλος, τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης καταδεικνύουν ότι η καλή ψυχολογική κατάσταση της μητέρας καθώς και η εξασφάλιση επαρκούς ύπνου έχουν θετική επίδραση στη σύσταση του σώματος και στην καρδιαγγειακή υγεία του εμβρύου.

Λέξεις κλειδιά: Μεταβολικό σύνδρομο, εγκυμοσύνη, εμβρυϊκός προγραμματισμός, διατροφή, παχυσαρκία

Abstract

Metabolic syndrome is an escalating pathological challenge/issue worldwide. Metabolic syndrome refers to the co-occurrence of several known cardiovascular disease risk factors, including insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia and hypertension. Additionally, other biochemical factors such as elevated blood uric acid, hypercoagulable state as well as increased postprandial blood fatty acids are linked to the metabolic syndrome occurrence.

Lifestyle and specifically excess energy intake, unhealthy dietary pattern, smoking and physical inactivity are the major environmental risk factors of the syndrome. Furthermore, epidemiological studies have proven the hypothesis of the developmental origin of the disease. In particular, it has been indicated that the risk of developing metabolic disorders during adulthood is partially determined by the exposures to which a person is subject during the perinatal period. To this end, this study aims to examine the maternal lifestyle during pregnancy and its association with the risk of metabolic disorders development in children and adolescents.

Maternal obesity and malnutrition during the critical period of pregnancy conduce to low birth weight, a condition that predisposes the development of metabolic syndrome in childhood and adolescence. Along with dietary habits, other lifestyle factors including physical exercise and smoking affect fetus development and its health status in general. Maternal physical activity is associated with both weight and body composition of the offspring thus it is considered necessary to reduce the sedentary life of the mother. As for smoking, nicotine easily passes through the placenta, into the fetus with adverse health effects such as increased risk of obesity, dyslipidemia and hypertension. Finally, the results of this review indicate that the maternal psychological status as well as ensuring adequate sleep have a similar effect on body composition and cardiovascular health of the fetus.

Keywords: metabolic syndrome, pregnancy, fetal programming, nutrition, obesity

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία αποτελεί μια πολύ σημαντική πρόκληση για την παγκόσμια δημόσια υγεία. Η παιδική παχυσαρκία έχει ως συνέπεια άλλες παθήσεις της υγείας, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα καθώς και αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, όσοι εμφανίζουν παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία έχουν περισσότερες πιθανότητες να εισέλθουν στην ενηλικίωση με παχυσαρκία (1) η οποία με τη σειρά της συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη των χρόνιων ασθενειών, όπως ο διαβήτης τύπου 2, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ορισμένοι τύποι καρκίνου (2). Απαιτούνται αποτελεσματικές στρατηγικές για την πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας ώστε να σταματήσουν τα αυξανόμενα ποσοστά χρόνιων προβλημάτων υγείας κατά την ενηλικίωση. Ένα σύνολο παραγόντων του μητρικού τρόπου ζωής πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών νοσημάτων στους απογόνους. Μεταξύ των τροποποιήσιμων παραγόντων του τρόπου ζωής της μητέρας, η παχυσαρκία και το κάπνισμα είναι γνωστό ότι έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην εξέλιξη της εγκυμοσύνης και μακροπρόθεσμες συνέπειες για τους απογόνους, μέσω της αύξησης του κινδύνου παχυσαρκίας κατά την παιδική ηλικία. Επιπλέον, μελέτες που εστιάζουν στην παχυσαρκία των απογόνων έχουν επίσης δείξει ότι οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζονται με αυξημένο σωματικό βάρος των παιδιών (3–5). Ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει προσδιορίσει τις επιπτώσεις της υιοθέτησης ενός γενικού υγιεινού τρόπου ζωής κατά την εγκυμοσύνη που αποτελείται από πολλαπλές υγιεινές συνήθειες της καθημερινότητας και διατροφικές πρακτικές, όπως η ύπαρξη ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους, η απαγόρευση του καπνίσματος, η τακτική σωματική δραστηριότητα και η υιοθέτηση κατάλληλης διατροφής, που θα μπορούσε να παράγει από κοινού μεγαλύτερα οφέλη για την υγεία από οποιονδήποτε μεμονωμένο παράγοντα. Η περίοδος της εγκυμοσύνης ενδέχεται να επηρεάζει μακροπρόθεσμα την πορεία της ζωής των απογόνων και ένας υγιεινός τρόπος ζωής να ασκεί επιρροή στη μετέπειτα ζωή των παιδιών. Σημειωτέον, μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι οι γυναίκες, ήταν πρόθυμες να υιοθετήσουν έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ωστόσο οι συνήθειες της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη μπορούν επίσης να διαδραματίσουν κρίσιμο ρόλο στην υγεία των παιδιών (6). Ο συνολικός υγιής τρόπος ζωής πριν από την εγκυμοσύνη που χαρακτηρίζεται από τη διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους, αποφυγή καπνίσματος, μέτρια / έντονη άσκηση και κατανάλωση υγιεινής διατροφής, συσχετίστηκε έντονα με χαμηλότερο κίνδυνο

παχυσαρκίας στους απογόνους (6) Παιδιά που γεννήθηκαν από γυναίκες, οι οποίες υιοθέτησαν και τους τέσσερις παράγοντες υγιεινού τρόπου ζωής είχαν 75% χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία έως την πρώιμη ενηλικίωση, σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες χωρίς τους παραπάνω παράγοντες. Υπάρχει η διαπίστωση ότι οι παράμετροι του τρόπου ζωής της μητέρας μπορούν να εξηγήσουν το 55% της παχυσαρκίας των απογόνων κατά την παιδική ηλικία έως την πρώιμη ενηλικίωση (6). Μια μετα-ανάλυση που αξιολογεί το Δείκτη Μάζας Σώματος πριν την εγκυμοσύνη έδειξε ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που ήταν παχύσαρκες είχαν τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας κατά την παιδική ηλικία (7). Οι διαταραχές στο περιβάλλον της μήτρας μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό και την ανάπτυξη του εμβρύου. Πράγματι, υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν ότι οι ενδομήτριες διαταραχές (π.χ. έκθεση σε μητρική παχυσαρκία) σχετίζονται με μακροπρόθεσμες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του απογόνου, όπως αυξημένος κίνδυνος παχυσαρκίας, υπέρτασης και στεφανιαίας νόσου. Συμπερασματικά, συνιστάται μια καλύτερη ποιότητα ζωής της μητέρας, που περιλαμβάνει ισορροπημένη διατροφή, σωματική άσκηση, διακοπή καπνίσματος και καλή ψυχική υγεία, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την προώθηση της υγιούς ανάπτυξης του εμβρύου. Σύμφωνα με το παράδειγμα της «αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και της νόσου», τα συμβάντα της πρώιμης ζωής είναι κρίσιμα για την υγεία και την ευημερία του ανθρώπου. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου και οι διαταραχές στην παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών μπορούν να οδηγήσουν σε δομικές και λειτουργικές αλλαγές που μπορούν να «επαναπρογραμματίσουν» τη φυσιολογία και το μεταβολισμό των απογόνων (8). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον απόγονο εξαρτώνται από τον ατομικό γονότυπο, το φύλο, τον χρόνο έκθεσης, καθώς και τον τύπο, το μέγεθος και τη διάρκεια της προσβολής, σημειώνοντας ότι ο χρόνος έναρξης και η σοβαρότητα των μεταγενέστερων μεταβολικών επιδράσεων ποικίλλουν επίσης (9). Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Παρόλο που αυτές οι ασθένειες εκδηλώνονται στην ενηλικίωση, υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο προέρχεται από την περιγεννητική ζωή. Πράγματι, οι περιβαλλοντικές προσαρμογές του αναπτυσσόμενου εμβρύου ενδέχεται να αυξήσουν την ευαισθησία σε ασθένειες στη μετέπειτα ζωή. Ο τρόπος ζωής της μητέρας που προηγείται της εγκυμοσύνης αλλά και κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου είναι ένας σημαντικός συντελεστής στον προγραμματισμό της μετέπειτα ζωής των απογόνων. Το μεταβολικό σύνδρομο έχει αυξηθεί παγκοσμίως τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Το σύνδρομο αυτό δεν αποτελεί αυτόνομο νόσημα, αλλά ένα σύνολο παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων. Αυτοί οι παράγοντες είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση, τα υψηλά επίπεδα σακχάρου αλλά και χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στο αίμα και η περίσσεια σωματικού λίπους γύρω από τη μέση. Αρκετές ενδείξεις δείχνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι ριζωμένο στη ζωή του εμβρύου (10). Ακόμα, οι βασικές αιτίες είναι ασαφείς. Σε αυτή την μελέτη ανασκόπησης θα εξεταστούν οι

παράμετροι ποιότητας ζωής στην εγκυμοσύνη που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών νοσημάτων στα παιδιά και τους εφήβους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ

2.1. Διατροφή και Παχυσαρκία

Η δυτικού τύπου διατροφή της μητέρας, που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη κόκκινων και επεξεργασμένων κρεάτων, γαλακτοκομικών προϊόντων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ραφινρισμένων υδατανθράκων και αναψυκτικών σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο γέννησης μωρού με χαμηλότερο βάρος από το φυσιολογικό, γεγονός που αποτελεί παράγοντα κινδύνου της παιδικής παχυσαρκίας (11). Επιπρόσθετα, η έκθεση σε τρόφιμα ή ποτά με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη στα πρώτα στάδια της κύησης μπορεί να προδιαθέσει τους απογόνους για υψηλότερο σωματικό βάρος κατά τη βρεφική ηλικία, ανεξάρτητα από το Δείκτη Μάζας Σώματος της εγκυμονούσας (12). Έρευνες που έχουν βασιστεί στο Dutch Hunger Winter, όπου γυναίκες ζούσαν σε συνθήκες πολέμου το 1944-1945 και υποσιτιζόντουσαν δείχνουν ότι η χαμηλή προγεννητική πρόσληψη ενέργειας, πρωτεϊνών και μικροθρεπτικών συστατικών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας ενηλίκων στους απογόνους (13). Σε ανεπαρκή πρόσληψη ενέργειας από τις μέλλουσες μητέρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι θηλυκοί απόγονοι φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο από τους αρσενικούς (14). Ενώ τα κανονικά βάρη γέννησης (2500-3999 g) σχετίστηκαν με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος ως ενήλικες, συνδέθηκαν επίσης και με υψηλότερη άλιπη μάζα και χαμηλότερη μάζα λίπους σε σύγκριση με χαμηλά βάρη γεννήσεων (<2500 g). Το χαμηλό βάρος γέννησης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου και κεντρικής παχυσαρκίας σε ενήλικες (15). Ο θηλασμός και η έγκαιρη εισαγωγή συμπληρωματικών τροφίμων αποδείχθηκε ότι προστατεύουν από την παχυσαρκία αργότερα στη ζωή (16). Η υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, ωστόσο, συσχετίστηκε με υψηλότερη μάζα σωματικού λίπους και παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή (17). Στις

ανεπτυγμένες χώρες, το αυξημένο βάρος κατά τα πρώτα 2 χρόνια της ζωής συνδέθηκε με υψηλότερο ΔΜΣ στην ενηλικίωση. Οι συσχετίσεις μεταξύ του θηλασμού και της παχυσαρκίας μπορεί να διαφέρουν στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες χώρες, επειδή πολλές μελέτες στις ανεπτυγμένες χώρες χρησιμοποίησαν τον τύπο διατροφής ως άξονα. Μελλοντικές έρευνες σχετικά με τη σχέση μεταξύ θηλασμού, έγκαιρης εισαγωγής συμπληρωματικής σίτισης ή ταχείας αύξησης βάρους και παχυσαρκίας χρειάζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το επίκεντρο των παρεμβάσεων για τη μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή θα μπορούσε να περιλαμβάνει: βελτίωση της μητρικής διατροφικής κατάστασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ώστε να αναστραφεί το χαμηλό βάρος γέννησης, ενίσχυση του θηλασμού (συμπεριλαμβανομένων των περιόδων αποκλειστικού και συνολικού θηλασμού), έγκαιρη εισαγωγή συμπληρωματικών τροφίμων υψηλής θρεπτικής αξίας (που περιέχουν μικροθρεπτικά συστατικά και βασικά λίπη) αλλά να μην είναι υπερβολικά πλούσια σε πρωτεΐνες.

2.2. Διατροφή και Σακχαρώδης Διαβήτης

Υπάρχουν ουσιαστικά στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο της εμβρυϊκής και πρώιμης μεταγεννητικής διατροφής στην ανάπτυξη σωματικών δομών, ενδοκρινικών συστημάτων και ομοιοστατικών μηχανισμών του εμβρύου και του βρέφους. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας, υπέρτασης, διαβήτη και άλλων αιτιών του μεταβολικού συνδρόμου στη μετέπειτα ζωή. Ο ρόλος της οντογένεσης στην υγεία στην πορεία της ζωής έχει ονομαστεί προγραμματισμός εμβρύου, ο οποίος ορίζεται ως η διαδικασία κατά την οποία ένα ερέθισμα κατά τη διάρκεια μιας κρίσιμης περιόδου ανάπτυξης οδηγεί σε μακροχρόνιες φυσιολογικές συνέπειες. Οι πρωτεΐνες που προσλαμβάνονται από τη διατροφή πέρα από το θρεπτικό τους ρόλο ως πηγή αμινοξέων, ρυθμίζουν και το μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων ενώ συμβάλλουν και στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της υγείας των οστών και της ανοσολογικής λειτουργίας. Η επίδραση τόσο των διαιτών χαμηλής όσο και υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της πρώιμης ζωής στην ανάπτυξη δυσανεξίας στη γλυκόζη και του διαβήτη στους απογόνους έχει μελετηθεί εκτενώς σε ζώα. Αποτελέσματα μιας μελέτης αναφέρουν ότι οι απόγονοι που γεννήθηκαν από μητέρες με χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (8% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων) είχαν αυξημένη ανοχή στη γλυκόζη και αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη κατά τα πρώτα χρόνια ζωής στο μυϊκό σύστημα και στο λιπώδη ιστό (18).

Συγκεκριμένα, η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη εμφανίζεται σε ηλικία 15 μηνών και ο διαβήτης σε ηλικία 17 μηνών (19). Φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα νηστείας αναφέρονται σε νεαρούς απογόνους μητέρων που τρέφονταν με διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες κατά την κύηση. Άλλες ωστόσο έρευνες αναφέρουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη σε ενήλικους θηλυκούς απογόνους λόγω χαμηλότερης απόκρισης ινσουλίνης (20). Η ινσουλίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και η αυξημένη ινσουλίνη συνδέεται με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του διαβήτη. Έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της αμνιακής ινσουλίνης ή της περιγεννητικής υπερινσουλιναιμίας και της αύξησης του σωματικού βάρους και του κινδύνου εξασθενημένης ανοχής στη γλυκόζη στη μετέπειτα ζωή σε απογόνους διαβητικών μητέρων. Ο κίνδυνος παχυσαρκίας και αντίστασης στη γλυκόζη στη μετέπειτα ζωή είναι υψηλότερος στους απογόνους που γεννιούνται από μητέρες που πάσχουν από διαβήτη κύησης ή ακόμα και με ήπια δυσανεξία στη γλυκόζη. Ακόμα, ο υποσιτισμός κατά τους πρώτους μήνες της κύησης εμποδίζει τη συσσώρευση λίπους, οδηγώντας σε καθαρή διάσπαση των λιπιδίων που μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων και γλυκερόλης στο ήπαρ. Μαζί με την αλλοιωμένη έκφραση των ηπατικών ενζύμων, αυτό δημιουργεί μια καταβολική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη λιπογένεση και αυξημένη β-οξειδωση, η οποία συμβάλλει στην κετοναίμια των υποσιτισμένων μητέρων. Επιπλέον, ο υποσιτισμός κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε αυτό το στάδιο και, κυρίως, επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη στο τέλος της κύησης, συμβάλλοντας σε μια διαβητογόνο κατάσταση. Η Φινλανδία έχει το υψηλότερο και συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό στον κόσμο διαβήτη τύπου 1, με την αύξηση να είναι ιδιαίτερα εμφανής μεταξύ παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών (21). Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 αποτελεί ανοσολογικό νόσημα, κατά το οποίο τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος καταστρέφονται με αυτοάνοσο μηχανισμό. Το σώμα, δηλαδή, δημιουργεί αντισώματα και τα στρέφει εναντίον των δικών του ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων του παγκρέατος, καταστρέφοντας αυτά. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο διαβήτης τύπου 1 προκαλείται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του εντερικού μικροβίου, της διαπερατότητας του εντέρου και της ανοσίας του βλεννογόνου. Η προγεννητική διαμόρφωση του εντέρου εξαρτάται από τους παράγοντες που αντιμετωπίζει το έμβρυο μέσω του πλακούντα (22). Κατά συνέπεια, η διατροφή της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να ρυθμίσει την λειτουργία του εντέρου και κατ' επέκταση του ανοσοποιητικού συστήματος των απογόνων. Τα λιπαρά οξέα που προσλαμβάνει η κυοφορούσα από τη διατροφή της φαίνεται να επηρεάζουν τον ανοσολογικό προγραμματισμό με πολλούς τρόπους όπως αλλοιώνοντας τη λιπιδαιμική σύσταση στις κυτταρικές μεμβράνες του εμβρύου, τον κυτταρικό μεταβολισμό, τη σύνθεση εικοσανοειδών και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (23). Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν προτείνει ότι η κατανάλωση διατροφής πλούσιας σε ω-3 λιπαρά οξέα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της βρεφικής ηλικίας μπορεί να

συμβάλλει στην πρόληψη της ανάπτυξης διαβήτη τύπου 1 (24). Αντίθετα, σε μια μελέτη κοορτής στις ΗΠΑ, η πρόσληψη λιπαρών οξέων ω-3 και ω-6 από τη μητέρα έχει αποδειχθεί ότι δεν σχετίζεται με την εμφάνιση αυτοανοσίας στους απογόνους (25) και σε μια νορβηγική μελέτη, υψηλές συγκεντρώσεις ω-3 λιπαρών οξέων στον μητρικό ορό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν αναφερθεί ότι δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 1 στους απογόνους (26). Μελέτες σε ζώα έδειξαν επίσης μια προστατευτική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων (27). Υπάρχουν μόνο λίγες μελέτες που έχουν εξετάσει το αποτέλεσμα διαφορετικών λιπαρών οξέων σε σχέση με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 1. Σε μελέτη που έγινε σε παιδιά φάνηκε ότι η πρόσληψη λίπους από όλα τα γαλακτοκομικά προϊόντα σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 (28). Η επαγόμενη από λιπίδια βλάβη της λειτουργίας των β-κυττάρων (λιποτοξικότητα) έχει τεκμηριωθεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε ζωικά μοντέλα στην παθογένεση του διαβήτη τύπου 2. Αυτό εγείρει το ερώτημα εάν η λιποτοξικότητα εμπλέκεται επίσης στην παθογένεση του διαβήτη τύπου 1. Μελέτη που δημοσιεύθηκε στο Βρετανικό περιοδικό διατροφής, αξιολόγησε την πρόσληψη λιπαρών οξέων μεταξύ Φινλανδών εγκύων γυναικών και την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη τύπου 1 στους απογόνους. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι η διατροφή της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκε ασθενώς με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 1. Ειδικότερα η πρόσληψη παλμιτικού οξέος και η κατανάλωση τυριού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκαν αντιστρόφως με την ανάπτυξη κλινικού διαβήτη τύπου 1 στους απογόνους έως 3 ετών. Μια αντίστροφη συσχέτιση της πρόσληψης παλμιτικού οξέος μπορεί να αντικατοπτρίζει τη κατανάλωση κρέατος ή γαλακτοκομικών προϊόντων από την εγκυμονούσα. Επιπλέον, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, η πρόσληψη πρωτεΐνης από ξινόγαλα και η πρόσληψη λίπους από φρέσκα γαλακτοκομικά προϊόντα σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο προκλινικού διαβήτη τύπου 1, όπως και η πρόσληψη μαργαρίνης με χαμηλά λιπαρά (29). Μια προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης από τυρί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η πρόσληψη πρωτεΐνης από φρέσκα γαλακτοκομικά προϊόντα και τυρί κατά τη γαλουχία συνδέονται οριακά αντίστροφα με τις ανοσολογικές αντιδράσεις στις πρωτεΐνες γάλακτος αγελάδας σε απογόνους με υψηλό κίνδυνο διαβήτη τύπου 1 (30). Αυξημένη χυμική ανοσοαπόκριση σε διάφορες πρωτεΐνες αγελαδινού γάλακτος έχει παρατηρηθεί κατά την παιδική ηλικία σε παιδιά που αργότερα διαγνώστηκαν με διαβήτη τύπου 1 (31). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η άμεση έκθεση των παιδιών στο αγελαδινό γάλα οδηγεί σε ανοσοποίηση ή τα αποτελέσματα θα μπορούσαν εν μέρει να εξηγηθούν από πιθανή λιποτοξικότητα. Αρκετές άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες ελέγχου υποστηρίζουν επίσης την υπόθεση ότι το αγελαδινό γάλα σχετίζεται με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 1, αν και υπάρχουν και αντικρουόμενα αποτελέσματα (32,33). Οι Savilahti & Saarinen (34) παρατήρησαν ότι η πολύ πρόωμη έκθεση στο αγελαδινό γάλα ήδη από το μαιευτήριο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο διαβήτη τύπου 1 στους απογόνους έως την ηλικία των 8 ετών. Ο διαβήτης τύπου 1 έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με

αυξημένη φλεγμονή και τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν χαρακτηριστεί ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, ενώ τα ω-6 λιπαρά οξέα έχουν αποδειχθεί ότι είναι προ-φλεγμονώδεις παράγοντες (35). Αυτά τα ευρήματα επισημαίνουν την επίδραση των λιπαρών οξέων της διατροφής της μητέρας, στο ανοσοποιητικό σύστημα των απογόνων. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας στον οποίο πρέπει να γίνει αναφορά είναι ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης και η συνοδευτική υπεργλυκαιμία, ακόμη και όταν απομονωθούν από τη μητρική παχυσαρκία, οι οποίοι φαίνεται να είναι βασικοί παράγοντες που καθορίζουν τον ενδομήτριο προγραμματισμό. Οι μεταγραφικοί παράγοντες στα παγκρεατικά κύτταρα ινσουλίνης φαίνεται να είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι σε ένα βέλτιστο ενδομήτριο περιβάλλον. Έχει παρατηρηθεί ότι η ενδομήτρια υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος παράγοντας στην καθιέρωση επιγενετικών τροποποιήσεων και αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης αντίστασης στη γλυκόζη στους απογόνους (36). Οι μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στον σακχαρώδη διαβήτη κύησης ενισχύουν τη συσσώρευση ελευθέρων ριζών οξυγόνου, η οποία προκύπτει από την έλλειψη αντιοξειδωτικών όχι μόνο στις μητέρες, αλλά και στους εμβρυϊκούς οργανισμούς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μακροπρόθεσμες επιδράσεις, όπως η ενεργειακή ομοιοστατική διαταραχή, η ανάπτυξη παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία και η πρόωμη έναρξη του διαβήτη τύπου 2 στους απογόνους (37). Η σωστή διατροφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί όχι μόνο να ενισχύσει την υγεία της μητέρας, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη και πρόληψης της παιδικής παχυσαρκίας. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ζωικά μοντέλα υποδηλώνει ότι η ενδομήτρια έκθεση σε δίαιτα χαμηλής πρωτεΐνης μπορεί, σε συγκεκριμένες συνθήκες, να οδηγήσει σε αυξημένη ευαισθησία του εμβρύου στην ινσουλίνη (38). Επομένως, μια καλά προσαρμοσμένη διατροφική πρόσληψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία νέων «πιο υγιεινών» επιγενετικών προτύπων και στην εξάλειψη των δυσμενών τροποποιήσεων. Οι αναδρομικές μελέτες τεκμηριώνουν την εγκυρότητα αυτής της θεωρίας. Η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών της μητέρας οδηγεί σε δυσανεξία στη γλυκόζη και μείωση της συχνότητας του διαβήτη τύπου 2. Έχει αναγνωριστεί ότι μια ισορροπημένη μεσογειακή διατροφή μειώνει σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης, λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στον ορό του μητρικού και του εμβρυϊκού αίματος και μειώνει τον κίνδυνο σακχαρώδη διαβήτη κύησης και χαμηλού βάρους γέννησης (39).

2.3. Διατροφή και Υπέρταση

Η μη βέλτιστη διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακές προσαρμογές του εμβρύου και σε υψηλότερη αρτηριακή πίεση στους απογόνους. Πολλές έρευνες έχουν επικεντρωθεί στο συσχετισμό της μικρο- ή μακροθρεπτικής πρόσληψης της εγκυμονούσας με την αρτηριακή πίεση στην παιδική ηλικία, αλλά τα αποτελέσματα είναι ασαφή (40–43). Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε στο Βρετανικό Περιοδικό Διατροφής, διερευνήθηκε ο συσχετισμός της διαιτητικής πρόσληψης της διατροφής του πρώτου τριμήνου εγκυμοσύνης της μέλλουσας μητέρας και της αρτηριακής πίεσης των απογόνων στην ηλικία των 6 ετών. Εκτιμήθηκε η ημερήσια διατροφική πρόσληψη του πρώτου τριμήνου με ερωτηματολόγιο και υπολογίσθηκε το φυλλικό οξύ, η ομοκυστεΐνη και οι συγκεντρώσεις βιταμίνης B12 στο αίμα, σε πληθυσμό 2863 μητέρων και παιδιών. Αναφορικά με την ημερήσια πρόσληψη της μητέρας στην διάρκεια του πρώτου τριμήνου, η ενέργεια, το λίπος, οι πρωτεΐνες και οι υδατάνθρακες δεν συσχετίστηκαν με την αρτηριακή πίεση στην παιδική ηλικία του απογόνου. Ωστόσο, υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης B12 στη μητέρα συνδέθηκαν με υψηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση ανά αύξηση της βιταμίνης B12, ενώ οι συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος και της ομοκυστεΐνης της μητέρας στο πρώτο τρίμηνο και δεν σχετίστηκαν με την παιδική αρτηριακή πίεση. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης υποδηλώνουν ότι οι συγκεντρώσεις σιδήρου της εγκυμονούσας και η βιταμίνη B12 κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορούν να επηρεάσουν την αρτηριακή πίεση στην παιδική ηλικία του απογόνου, αν και οι εκτιμήσεις της επίδρασης ήταν μικρές και δεν ήταν σημαντικές μετά τη διόρθωση για πολλαπλές εξετάσεις (44). Η ανθυγιεινή διατροφή της μητέρας μπορεί να οδηγήσει σε προσαρμογές της καρδιαγγειακής ανάπτυξης του εμβρύου και εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων στη μετέπειτα ζωή (45). Η υποστήριξη αυτής της υπόθεσης βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε πειραματικές μελέτες σε ζώα και μελέτες κοορτής σε άτομα που εμφανίζουν συσχετισμούς έκθεσης της μητέρας σε ακραίο υποσιτισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ανάπτυξη υπέρτασης στη μετέπειτα ζωή (46). Μια ανισορροπία στην πρόσληψη θρεπτικών ουσιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί επίσης να είναι μια εξήγηση για την ανάπτυξη της υπέρτασης (46). Ενδεικτικά, δύο έρευνες που μελέτησαν την υψηλή πρόσληψη λίπους από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την επίδραση αυτής

της συνήθειας στον απόγονο, κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα (40,47). Επίσης, η μητρική πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως Ασβεστίου, Νατρίου και Σιδήρου έχει προταθεί ότι σχετίζεται με την αρτηριακή πίεση στα παιδιά, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (41–43,48). Άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένου του φυλλικού οξέος, της ομοκυστεΐνης και της βιταμίνης B12, μπορούν να επηρεάσουν την αγγειακή ανάπτυξη (49). Παράλληλα, η υψηλή ομοκυστεΐνη και τα χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (50) και μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσουν σε υψηλότερη αιματολογική πίεση στη μετέπειτα ζωή. Δεδομένου ότι η βιταμίνη B12 μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα, αυτό μπορεί επίσης να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, το χαμηλό βάρος γέννησης έχει συσχετιστεί με υψηλότερη αρτηριακή πίεση και πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων στη μετέπειτα ζωή (51). Έχει προταθεί ότι αυτή η συσχέτιση μπορεί να οφείλεται στη λανθασμένη διατροφή της μέλλουσας μητέρας (45). Μελέτες σειράς στην Ολλανδία και στην Κίνα έδειξαν ότι η έκθεση της μητέρας σε έλλειψη τροφής σχετίζεται με υψηλότερη αρτηριακή πίεση στους ενήλικους απογόνους (46,52). Άλλα επιστημονικά δεδομένα αναφέρουν ότι δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της παιδικής αρτηριακής πίεσης (47). Επιπρόσθετα, δύο μικρότερες μελέτες από τη Φινλανδία και τις Φιλιππίνες έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με την υψηλή πρόσληψη λίπους της μητέρας και την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υψηλής αρτηριακής πίεσης στα παιδιά (40,47). Η διαφορά στα αποτελέσματα των δύο μελετών μπορεί να εξηγηθεί από την απόκλιση στα δείγματα πληθυσμού που εξετάστηκαν. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η σιδηροπενία της μέλλουσας μητέρας σχετίστηκε με υψηλότερη αρτηριακή πίεση στον απόγονο (53). Οι Brion et al. (48) παρατήρησαν σε μια προοπτική μελέτη κοορτής μεταξύ 7484 ατόμων ότι η χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου και η πρόσληψη σιδήρου από τα τρόφιμα, που ελήφθησαν κατά το τρίτο τρίμηνο από την κυοφορούσα, δε σχετίζεται με την αρτηριακή πίεση των απογόνων. Αναφορικά με έρευνες σε ζώα, η πρόσληψη ασβεστίου της εγκυμονούσας φάνηκε να συνδέεται με υψηλότερη αρτηριακή πίεση απογόνων στην παιδική ηλικία (15,45). Περαιτέρω πειραματικές μελέτες σε ζώα και παρατηρήσεις σε ανθρώπους απαιτούνται για την αξιολόγηση των συσχετίσεων της πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών της μητέρας και την κατάσταση της υγείας του απογόνου στη μετέπειτα ζωή. Ένας άλλος βασικός παράγοντας που δεν πρέπει να παραληφθεί είναι η κατανάλωση αλατιού. Η δυτική διατροφή έχει συνήθως υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και φρουκτόζη, ουσίες οι οποίες έχουν αλληλεπίδραση αναφορικά με την πίεση. Η διατροφή της μητέρας μπορεί να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση των απογόνων, αλλά ο βαθμός στον οποίο η πρόσληψη υπερβολικού αλατιού και φρουκτόζης μπορεί να επηρεάσει την καρδιαγγειακή λειτουργία του απογόνου είναι άγνωστη. Το Βρετανικό περιοδικό Διατροφής το 2016 έκανε αναφορά σε μια μελέτη σε αρουραίους όπου φάνηκε μια σημαντική σύνδεση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών παλμών σε αρσενικά

έμβρυα που εκτίθενται σε αλάτι στο ενδομήτριο περιβάλλον, αλλά όχι σε θηλυκούς απογόνους. Από την άλλη, οι θηλυκοί απόγονοι φάνηκε να επηρεάζονται περισσότερο από τη μητρική πρόσληψη φρουκτόζης κάτι που λογικά θα συνέβαινε και στους ανθρώπινους οργανισμούς. Συμπερασματικά, το αυξημένο αλάτι και η υψηλή πρόσληψη φρουκτόζης στη διατροφή της κυοφορούσας έχουν διαρκή επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία των απογόνων που εξαρτάται από το φύλο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αυξημένης κατανάλωσης αλατιού έχουν αναγνωριστεί εδώ και πολλά έτη (54), ενώ όσον αφορά στη φρουκτόζη, οι επιβλαβείς συνέπειες αποτελούν αντικείμενο πρόσφατης συζήτησης (55). Ωστόσο, η υιοθέτηση μιας τεκμηριωμένης προσέγγισης θα ευνοούσε την υπόθεση ότι η αύξηση της κατανάλωσης φρουκτόζης μέσω εισαγωγής σιροπιών υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη και γλυκαντικών καθώς και των ποτών έχουν αρνητικό αντίκτυπο στο καρδιαγγειακό σύστημα (56). Στα πρώτα χρόνια της εξέλιξης της διατροφής του ανθρώπου η ημερήσια κατανάλωση περιοριζόταν περίπου 0,25 g / d αλάτι και τα απλά σάκχαρα δεν καταλάμβαναν περισσότερο από 2% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Σήμερα, η τρέχουσα εκτιμώμενη μέση κατανάλωση είναι 8-12 g / d αλάτι και 18-25% της ενέργειας ανά ημέρα προέρχεται από απλά σάκχαρα. Σχετικά με την προγονική διατροφή του ανθρώπου, κατά τη διάρκεια της οποίας η φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού διαμορφώθηκε για πολλές χιλιάδες χρόνια, η τρέχουσα μέση διατροφή αντιπροσωπεύει ένα φυσιολογικό βάρος. Ένα άλλο εύρημα είναι ότι η σύζευξη μεταξύ πίεσης και καρδιακού ρυθμού αυτή τη στιγμή δείχνει ότι οι υπερτασικοί αρσενικοί απόγονοι που έχουν εκτεθεί σε υψηλή πρόσληψη αλατιού, αλλά όχι τα μη υπερτασικά θηλυκά ποντίκια, έχουν μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης του καρδιακού ρυθμού ανά μονάδα πίεσης σε σχέση με τους θηλυκούς απογόνους που εκτίθενται σε αλάτι. Αυτό υποδηλώνει μια κεντρικά διαμεσολαβούμενη αλλαγή στο επίπεδο το εγκεφαλικό ή περιφερειακό αυτόνομο νευρικό σύστημα ή / και ένα αποτέλεσμα στην καρδιακή λειτουργία. Η οξεία πρόσληψη φρουκτόζης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την πίεση στο αίμα, πιθανώς μέσω επίδρασης στην καρδιακή συμπαθητική ευαισθησία (57).

2.4. Διατροφή και Δυσλιπιδαιμία

Ο όρος δυσλιπιδαιμία επικράτησε του όρου υπερλιπιδαιμία καθώς διαταραχή των λιπιδίων στο αίμα (δυσ-λιπιδ-αιμία) υπολογίζουμε τόσο την αύξηση (ολικής χοληστερόλης, LDL και τριγλυκεριδίων) όσο και την ελάττωση (HDL) των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών από την οποία προκαλείται βλάβη στον οργανισμό. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, στην οποία αξιολογήθηκε η έκφραση του μεταβολικού γονιδίου των λιπιδίων του ήπατος αναλύοντας τους μηχανισμούς του για την ανάπτυξη μεταβολικών ανωμαλιών, η διατροφή της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης και του θηλασμού φάνηκε να επηρεάζει το λιπιδαιμικό προφίλ του απογόνου κατά τον απογαλακτισμό (58). Οι θηλυκοί αρουραίοι τρέφονταν με τυπική διατροφή ή με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Οι απόγονοι των οποίων οι μητέρες τροφοδοτήθηκαν με πλούσια σε λίπος διατροφή είχαν χαμηλότερο βάρος γέννησης. Ωστόσο, κατά τον απογαλακτισμό παρουσίασαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, υψηλότερη χοληστερόλη στον ορό αίματος και αυξημένο σωματικό βάρος. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι υπήρχαν 120 γονίδια που εκφράστηκαν διαφορετικά μεταξύ των δύο ομάδων. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει τη συσχέτιση της διατροφής της μητέρας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και του μεταβολικού συνδρόμου στην πρώιμη ζωή του απογόνου. Αν και η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι οι αυξημένες γονιδιακές εκφράσεις εμπλέκονταν στην οδό οξειδωσης λιπαρών οξέων σε απογόνους από μητρική δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά κατά τον απογαλακτισμό, τα αυξημένα ηπατικά τριγλυκερίδια υπήρχαν ακόμη και στα πρώτα χρόνια ζωής των απογόνων. Συνοπτικά, η πλούσια σε λίπος διατροφή της μητέρας προκάλεσε παχυσαρκία στους απογόνους, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, διαταραγμένο μεταβολισμό λιπιδίων, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με μη φυσιολογικά μεταβολικά γονίδια έκφρασης. Αυτές οι διαδικασίες οδηγούν σε αύξηση της σύνθεσης λιπαρών οξέων καθώς επίσης β-οξείδωση λιπαρών οξέων στο ήπαρ των απογόνων. Αυτά τα ευρήματα παρείχαν στοιχεία για την καθοδήγηση της μέλλουσας μητέρας σχετικά με τις διατροφικές της συνήθειες ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος μεταβολικών ασθενειών στην πρώιμη ζωή του απογόνου. Η έκφραση του γονιδίου της ηπατικής λιπογένεσης στους απογόνους μπορεί να σχετίζεται με διαταραγμένη ομοιόσταση λιπιδίων. Παρόλο που οι αρουραίοι τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά κατά την εγκυμοσύνη και την περίοδο του θηλασμού, οι απόγονοί τους είχαν χαμηλότερο βάρος γέννησης αλλά ταχέως αυξανόμενο βάρος στη μετέπειτα ζωή. Η διατροφή των μητέρων ήταν εντελώς διαφορετική, αλλά ο απόγονος είχε παρόμοιο αποτέλεσμα στο βάρος γέννησης. Αυτό το φαινόμενο ανάπτυξης μπορεί να είναι σύμφωνο με τη θεωρία των ομοιοτήτων στις ανισότητες (59), προτείνοντας ότι οι πλακούντες υπέφεραν από τα ίδια αποτελέσματα δυσλειτουργίας ανταλλαγής και ανεπάρκειας θρεπτικών ουσιών είτε με διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είτε με περιορισμό διατροφής, το οποίο μπορεί να εξηγήσει το χαμηλότερο βάρος γέννησης και τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Οι διαιτητικές συνήθειες της κυοφορούσας μπορούν όχι μόνο να προκαλέσουν λιπογένεση, αλλά και να προωθήσουν τη λιπόλυση μέσω μιας οδού οξειδωσης ως αντιστάθμιση, οδηγώντας τελικά σε αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένη χοληστερόλη στον ορό και ηπατική στεάτωση κατά τον απογαλακτισμό. Αυτό το εύρημα μπορεί να παρέχει κάποια στοιχεία για μια υγιεινή μητρική διατροφή προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μεταβολικών ασθενειών στην πρώιμη ζωή του απογόνου. Η τροποποίηση της διατροφής της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας αποδείχθηκε ότι επηρεάζει την υγεία στην ενήλικη ζωή των απογόνων, η οποία θα μπορούσε να αλλάξει τις απαντήσεις τους στις περιβαλλοντικές προκλήσεις και

να αυξήσει την ευαισθησία τους σε ασθένειες (60). Η διάθεση των ηπατικών λιπιδίων που προκύπτει από διαταραχές μεταβολισμού λιπιδίων θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη της NAFLD (μη αλκοολικής λιπώδης διήθησης του ήπατος). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι διατροφικές συνήθειες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις εκφράσεις του μεταβολικού γονιδίου, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων της γλυκόζης και του μεταβολισμού των λιπιδίων (61,62). Μια άλλη μελέτη οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι καρδιομεταβολικές ασθένειες σε ενήλικες έχουν συνδεθεί με παράγοντες που αφορούν τα πρώτα χρόνια ζωής του ανθρώπου (63). Μία από τις συνέπειες του υποσιτισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι το χαμηλό βάρος γέννησης και αυτό μπορεί να προϋποθέτει υψηλότερο κίνδυνο καρδιομεταβολικών ασθενειών αργότερα στη ζωή (64). Ωστόσο, η μελέτη Hungerwinter έδειξε ότι αν και ο υποσιτισμός της κυοφορούσας είχε επίδραση στην υγεία των απογόνων, δεν επηρέασε το μέγεθος κατά τη γέννηση (65). Επιπλέον, η επάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει σχετιστεί με καρδιομεταβολικά αποτελέσματα στους απογόνους, ανεξάρτητα από το βάρος γέννησης του παιδιού (66). Αυτό υποδηλώνει ότι η συνολική πρόσληψη ενέργειας και ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου δεν είναι οι μόνοι τρόποι προδιάθεσης αυτών των παιδιών σε υψηλότερο κίνδυνο χρόνιας νόσου, αλλά ότι μπορεί να υπάρχει άμεση επίδραση των διαιτητικών συνηθειών της μητέρας (67). Ο σοβαρός ενεργειακός περιορισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την υγεία των απογόνων (64). Επιπλέον, οι μελέτες σε ανθρώπους σχετικά με την ενδομήτρια έκθεση σε διάφορες καταστάσεις και τη μετέπειτα καρδιομεταβολική υγεία επικεντρώθηκαν κυρίως στο βάρος γέννησης ενώ οι μελέτες σχετικά με το ρόλο της μητρικής διατροφής είναι σπάνιες και χωρίς στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Τις τελευταίες δεκαετίες, η έρευνα σχετικά με τη διατροφική επιδημιολογία άρχισε να εστιάζει στη συνολική διατροφή αντί των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων. Επιπλέον, μελέτες που βασίζονται σε διαιτητικά πρότυπα είναι χρήσιμες στη διατροφική επιδημιολογία ώστε να δίνονται διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές με βάση τα τρόφιμα. Τα εκ των προτέρων-διαιτητικά πρότυπα συνήθως ορίζονται με βάση τις διατροφικές οδηγίες και τις συμβουλές των ειδικών, και ως εκ τούτου αντικατοπτρίζουν γενικά μια διατροφή που σχετίζεται με τα αποτελέσματα στην υγεία. Τα εκ των υστέρων διατροφικά μοτίβα βασίζονται σε δεδομένα και έτσι αντικατοπτρίζουν τα πραγματικά διατροφικά πρότυπα εντός συγκεκριμένων πληθυσμών. Πρόσφατη μελέτη εξέτασε καθορισμένα διατροφικά πρότυπα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σχέση με την καρδιομεταβολική υγεία στους απογόνους σε ηλικία 6 ετών. Από την εμβρυϊκή ζωή και μετά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις διατροφικών μοντέλων με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου ύστερα από προσαρμογή για πιθανούς συγγυτές, συμπεριλαμβανομένων κοινωνικο-δημογραφικών και παραγόντων τρόπου ζωής (68). Ωστόσο, η υιοθέτηση του διατροφικού μοτίβου από τη μέλλουσα μητέρα που χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε ψάρια, λαχανικά και έλαια φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερη

ταχύτητα παλμικού χτύπου των απογόνων σε ηλικία 6 ετών. Η ταχύτητα των παλμικών χτύπων είναι ένα μέτρο αρτηριακής δυσκαμψίας και μια μεγάλη μετά-ανάλυση σε ενήλικες έχει δείξει ότι οι συμμετέχοντες με υψηλή ταχύτητα παλμικού κύματος είχαν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (69). Με βάση την αναπτυξιακή προέλευση της υγείας και της νόσου (70), θα μπορούσε να αναμένεται ότι η διαίτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να έχει μακροπρόθεσμη επίδραση στο καρδιομεταβολικό προφίλ του απογόνου, όπως η αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία και η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Προηγούμενη έρευνα σχετικά με τις επιπτώσεις της μητρικής διατροφής στην καρδιομεταβολική υγεία των απογόνων επικεντρώθηκε στη συνολική ενεργειακή πρόσληψη, αλλά και στα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά. Η διατροφική κατάσταση είναι πολύ πιο περίπλοκη και πολλά παραμένουν άγνωστα σχετικά με τη βέλτιστη διατροφή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την υγεία των παιδιών. Καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι η αθηροσκληρωτική διαδικασία ξεκινά πολύ νωρίτερα στη ζωή, η χαμηλότερη ταχύτητα παλμού στα παιδιά προτείνεται έτσι να είναι ευεργετική για τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή υγεία. Ωστόσο, δεν έχουν παρατηρηθεί συσχετίσεις με άλλα καρδιομεταβολικά νοσήματα. Η έλλειψη σαφούς συσχέτισης μεταξύ των διατροφικών προτύπων της μητέρας και της καρδιομεταβολικής υγείας στη ζωή του απογόνου μπορεί να εξηγηθεί με διάφορους τρόπους. Πρώτον, η αρχική υπόθεση για τις επιπτώσεις της διατροφής της κυοφορούσας στην υγεία των παιδιών βασίζεται σε μελέτες που παρατήρησαν ακραίο υποσιτισμό (46,64). Επιπρόσθετα αρκετές από τις μελέτες που διαπίστωσαν συσχετίσεις μεταξύ της μητρικής διατροφής και της υγείας του βρέφους πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς με υψηλό διατροφικό κίνδυνο. Η μελέτη των άκρων μπορεί να διευκολύνει τον εντοπισμό συσχετίσεων, αλλά πιθανότατα υπάρχουν μόνο σε ακραίο υποσιτισμό ή υπερβολική κατανάλωση τροφής και δεν αντιπροσωπεύουν το γενικό πληθυσμό. Επίσης, η προτεινόμενη σχέση μεταξύ της διατροφής της εγκυμονούσας και της υγείας των απογόνων ήρθε στο προσκήνιο επειδή αυξήθηκε η συχνότητα καρδιομεταβολικών ασθενειών. Οι καρδιαγγειακές ασθένειες εμφανίζονται αργά στην ζωή, και έτσι μελέτες που γίνονται σε παιδιά και εφήβους μπορεί να μην εμφανίζουν συσχέτιση και τα αποτελέσματα να γίνονται ορατά κατά την ενήλικη ζωή. Συμπερασματικά, το χαμηλό βάρος γέννησης και ο σοβαρός υποσιτισμός της μητέρας έχουν συσχετιστεί με καρδιομεταβολικές ασθένειες στη μετέπειτα ζωή των απογόνων (46), αλλά οι επιπτώσεις των συνολικών διατροφικών προτύπων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην υγεία τους δεν είναι πλήρως κατανοητές. Τέλος, μια άξια αναφοράς μελέτη είναι σχετικά με την εμπλουτισμένη σε ωμέγα-6 διατροφή της μητέρας και την πιθανότητα εμφάνισης αθηρογένεσης στους απογόνους. Το ωμέγα-6 λιπαρό οξύ είναι ο πρόδρομος του πολυακόρεστου λιπαρού οξέος μακράς αλυσίδας που είναι γνωστό ως αραχιδονικό οξύ (AA), το οποίο εκτελεί βασικές λειτουργίες στους πρώτους μήνες της ζωής του ανθρώπου ως συστατικό των κυτταρικών δομών και πρόδρομο των φλεγμονωδών μεσολαβητών. Κατά τη διάρκεια της νεογνικής ανάπτυξης, το AA είναι ένα από τα κύρια συστατικά των λιπαρών

οξέων του εγκεφάλου και ο αποκλειστικός μεσολαβητής της προσφοράς λιπαρών οξέων στα παιδιά είναι η μητέρα (71). Ωστόσο, μια αυξημένη πρόσληψη ωμέγα-6 λιπαρών οξέων, χαρακτηριστικό της δυτικού τύπου διατροφής που κυριαρχεί στις μέρες μας, οδηγεί στην παθογένεση πληθώρας ασθενειών όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνος, οστεοπόρωση, φλεγμονώδεις ασθένειες και αυτοάνοσα νοσήματα. Τα μεταβολικά εικοσανοειδή προϊόντα AA, συγκεκριμένα η προσταγλανδίνη, η θρομβοξάνη, το λευκοτριένιο, τα υδροξυλικά λιπαρά οξέα και η λιποξίνη σχηματίζονται σε μεγάλες ποσότητες λόγω της υψηλής πρόσληψης ωμέγα-6 λιπαρών οξέων, συμβάλλοντας στο σχηματισμό θρόμβων και αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη των ωμέγα-6 αυξάνει την ευαισθησία και την οξειδωση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), διαδικασία που συμβάλλει στην αθηρογένεση (72). Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στο αρτηριακό τοίχωμα παίζουν καταλυτικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Ένας αριθμός μεσολαβητών, όπως μόρια προσκόλλησης, κυτοκίνες και χημειοκίνες, εμπλέκονται στην έναρξη και την πρόοδο των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Η υπερχοληστερολαιμία είναι μια ασθένεια που πρέπει να παρακολουθείται τακτικά και να αντιμετωπίζεται σε οποιοδήποτε στάδιο της ζωής και αν εμφανιστεί. Ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τη σύνδεση της με μια σημαντική αύξηση σχηματισμού λιπαρών γραμμών στην εμβρυϊκή αορτή και την ταχεία ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Οι Palinski et al (73) διαπίστωσαν μείωση της βλάβης των αρτηριών στους απογόνους των κουνελιών που έλαβαν χολεστυραμίνη, βιταμίνη E ή συνδυασμό των δύο. Ωστόσο, η διακοπή της σύνθεσης της ολικής χοληστερόλης κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι δυνητικά επικίνδυνη για το αναπτυσσόμενο έμβρυο (74). Το ελαιόλαδο είναι το κύριο συστατικό της μεσογειακής διατροφής και είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικά. Οι Llorente-Cortés et al (75) υπέβαλαν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε δίαιτα πλούσια σε ελαιόλαδο, τα οφέλη της οποίας περιλαμβάνουν τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL, μαζί με την αύξηση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL). Σε μια προηγούμενη μελέτη, φάνηκε ότι οι υπερχοληστερολαιμικές μητέρες που κατανάλωναν μια διατροφή πλούσια σε ωμέγα-6 προδιαθέτουν τους απογόνους τους σε ηπατική στεάτωση, ενώ μια δίαιτα πλούσια σε ωμέγα-9 φαίνεται να έχει προστατευτικό αποτέλεσμα (76). Οι διαταραχές στο ενδομήτριο περιβάλλον μέσω του υποσιτισμού της εγκυμονούσας ενδέχεται να προδιαθέτουν τον απόγονο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι Ghosh et al (77) απέδειξαν ότι οι ενήλικοι απόγονοι αρουραίων των οποίων οι μητέρες έτρωγαν μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένο λίπος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσίασαν αγγειακή δυσλειτουργία και διαταραχές στα λιπίδια του πλάσματος καθώς και στη σύνθεση των λιπαρών οξέων στο αγγειακό τοίχωμα. Οι Elahi et al (78) διαπίστωσαν ότι η θεραπεία των υπερχοληστερολαιμικών ποντικών με πραβαστατίνη κατά τη διάρκεια της κύησης, μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους απογόνους και έχει ευεργετική επίδραση στην υγεία της μητέρας, βελτιώνοντας την αρτηριακή πίεση και την κίνηση. Επομένως, η

ποιότητα της διατροφής μπορεί να βελτιωθεί μέσω αλλαγής στην ποσότητα και τον τύπο του λίπους που καταναλώνεται χωρίς να προκαλεί παρενέργειες και να προσφέρει χαμηλότερο κόστος σε σύγκριση με τη χρήση φαρμάκων (79). Μία άλλη μελέτη με δείγμα θηλυκών ποντικών διερεύνησε τις συνέπειες μιας διατροφής πλούσιας σε ωμέγα-6 ή ωμέγα-9 όσον αφορά το προφίλ των λιπιδίων, τους φλεγμονώδεις δείκτες στο αίμα και το τοίχωμα της ανερχόμενης αορτής καθώς και τις υπερδομικές μεταβολές στο αορτικό ενδοθήλιο του απογόνου. Η αύξηση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας στους απογόνους των μητέρων που έτρωγαν μια διατροφή πλούσια σε ωμέγα-9 υποδηλώνει ένα προστατευτικό αποτέλεσμα από την αθηροσκλήρωση. Στην ίδια μελέτη, οι απόγονοι μητέρων που έτρωγαν μια δίαιτα πλούσια σε ωμέγα-6 παρουσίασαν μια αύξηση του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος σε αυτούς τους απογόνους, μαζί με σοβαρές μορφολογικές μεταβολές στο ενδοθήλιο, όπως ένα ασυνεχές έλασμα, με θέσεις αποκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσίασαν κενोटόπια, έναν πυκνό πυρήνα και έναν αριθμό εκφυλισμένων μιτοχονδρίων, υποδηλώνοντας έτσι κυτταρική βλάβη (80). Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, ένα άθικτο ενδοθήλιο είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση επαρκούς λειτουργίας του αιμοφόρου αγγείου και οι ενδοθηλιακές αλλοιώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, προκαλώντας έτσι την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (81). Η μητρική υπερχοληστερολαιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ξεκινά παθογόνες διαδικασίες στο έμβρυο (82). Επιπλέον, η μορφολογική ανάλυση των ενδοθηλιακών κυττάρων αποκάλυψε ότι η μητρική διατροφή πλούσια σε ωμέγα-9 δεν προκάλεσε βλάβη στο ενδοθήλιο. Συνολικά, τα δεδομένα δείχνουν ένα προστατευτικό αποτέλεσμα από αυτήν τη δίαιτα. Συμπερασματικά, οι μητέρες με υπερχοληστερολαιμία που υιοθετούν μια δίαιτα πλούσια σε ωμέγα-6 προδιαθέτουν τους απογόνους τους για αθηροσκλήρωση, ενώ μια δίαιτα πλούσια σε ωμέγα-9 παρέχει προστασία στο ενδοθήλιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ

3.1. Άσκηση και Παχυσαρκία

Η σωματική δραστηριότητα της εγκυμονούσας μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της παιδικής παχυσαρκίας μέσω των επιδράσεών της στον δικό της δείκτη μάζας σώματος, στην αύξηση του βάρους κατά την κύηση και στο βάρος γέννησης του βρέφους (83), που είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου παιδικής παχυσαρκίας (84). Αν και το βάρος γέννησης του βρέφους μπορεί να προβλέψει την παιδική παχυσαρκία, η νεογνική παχυσαρκία ενδέχεται να αντικατοπτρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις μεταβολικές διαταραχές που επηρεάζουν το μακροπρόθεσμο προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου του παιδιού. Πράγματι, η νεογνική παχυσαρκία σχετίζεται με την παιδική παχυσαρκία (85), η οποία έχει συνδεθεί με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (86). Εδώ και χρόνια, η εργασία των Clapp και Capeless απέδειξε ότι η σωματική δραστηριότητα της μητέρας επηρεάζει τόσο το βάρος όσο και τη σύσταση του σώματος των απογόνων (87). Οι γυναίκες που ασκούνται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης γεννούν νεογνά με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, σε σύγκριση με εκείνες που υιοθετούν έναν καθιστικό τρόπο ζωής. Είναι γνωστό πως η ένταση της άσκησης ρυθμίζει τη χρήση του υποστρώματος (88) και την οξειδωτική απόκριση (89). Παράλληλα, το έμβryo είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στο οξειδωτικό στρες, ιδιαίτερα στις αρχές της εγκυμοσύνης (90), με αποτέλεσμα η έντονη φυσική δραστηριότητα πριν από τα μέσα της εγκυμοσύνης να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Οι γυναίκες που κάνουν υψηλής δυναμικής σωματική άσκηση τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης φαίνεται ότι γεννούν βρέφη με χαμηλότερο βάρος και μειωμένο ποσοστό λίπους ανεξάρτητα από το δικό τους δείκτη μάζας σώματος, τη θερμιδική πρόσληψη και τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας πριν την εγκυμοσύνη (4). Είναι ενδιαφέρον ότι, σε γυναίκες που δεν ασκούσαν έντονα, η μέτρια φυσική δραστηριότητα πριν από τα μέσα της εγκυμοσύνης φάνηκε να σχετίζεται με βελτιωμένη ανάπτυξη του εμβρύου ενώ συσχετίστηκε επίσης με αυξημένη άλιπη μάζα. Αυτές οι φαινομενικά αντίθετες επιδράσεις μεταξύ της μέτριας και της έντονης σωματικής άσκησης στα αποτελέσματα του βάρους γέννησης υποδηλώνουν ότι η εξέταση και των δύο εντάσεων ως μία μόνο μεταβλητή μπορεί να καλύψει την πραγματική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας της εγκυμονούσας στην ανάπτυξη του εμβρύου. Πράγματι, η υψηλότερης έντασης άσκηση οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση τόσο της ροής αίματος της μήτρας του πλακούντα όσο και της διαθεσιμότητας θρεπτικών ουσιών στο μητρικό αίμα παροδικά (88). Αυτό πιστεύεται ότι θα μπορούσε να ξεπεράσει τους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που προωθούν την ανάπτυξη που σχετίζονται με την μέτρια σωματική δραστηριότητα, όπως αυξημένο μέγεθος και λειτουργία του πλακούντα και υψηλότερο όγκο πλάσματος (91). Επιπλέον, παρόλο που η τακτική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες (92), οι οξείες φλεγμονώδεις και οξειδωτικές αποκρίσεις, οι οποίες φαίνεται ότι εξαρτώνται από την ένταση (89,93), μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολή της ανάπτυξης του πλακούντα και κατά συνέπεια, μείωση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σε αρουραίους ηλικίας 5 εβδομάδων, η προπόνηση της μητέρας τους μείωσε τον αριθμό και το μέγεθος των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα τη μείωση της μάζας λευκού λιπώδους ιστού (94). Παρόλο που η συσχέτιση της μείωσης

της εμβρυικής παχυσαρκίας και της μητρικής άσκησης πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, και παρά τα ασαφή ευρήματα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη επίδραση της μητρικής άσκησης στην παιδική παχυσαρκία (5,95), έχει αποδειχθεί μείωση στη μάζα του νεογνικού λίπους, γεγονός που θα μπορούσε ενδεχομένως να βοηθήσει στην πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας. Ως εκ τούτου, η αποφυγή υψηλού σωματικού λίπους κατά τη γέννηση είναι βασικός στόχος για την πρόληψη της παχυσαρκίας αργότερα στη ζωή. Η παχυσαρκία της μητέρας και η υπερβολική αύξηση βάρους κατά την εγκυμοσύνη εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νεογνικής παχυσαρκίας (96). Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η μεγάλη ηλικία κύησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας εφήβων (97). Θετικά αποτελέσματα στον περιορισμό της παιδικής παχυσαρκίας φάνηκε να έχει η μείωση της καθιστικής ζωής των μητέρων (98). Η αύξηση του χρόνου ελαφριάς σωματικής δραστηριότητας είναι πιθανόν πιο εύκολο να εφαρμοστεί στην καθημερινότητα παχύσαρκων εγκύων γυναικών. Οι τρέχουσες οδηγίες για τη φυσική δραστηριότητα στην περίοδο της εγκυμοσύνης εστιάζουν στις συστάσεις μέτριας έως έντονης σωματικής άσκησης. Ίσως αν οι οδηγίες τροποποιούνταν και περιελάμβαναν τη μείωση της καθιστικής ζωής καθώς και τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτής, να έδιναν κίνητρο σε περισσότερες γυναίκες. Η μειωμένη καθιστική ζωή έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο υποδόριο λίπος στα νεογνά και χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Η σωματική άσκηση κατά την εγκυμοσύνη έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει το περιβάλλον της μήτρας και την ανάπτυξη του εμβρύου-πλακούντα μέσω της διαμόρφωσης της ροής του αίματος του πλακούντα, της κατανομής των θρεπτικών ουσιών και της παροχής οξυγόνου / θρεπτικών ουσιών στο έμβryo (99). Οι Clapp et al. υποστηρίζουν ότι ο τύπος, η διάρκεια, η συχνότητα και η ένταση της άσκησης καθώς και το στάδιο της εγκυμοσύνης έχουν ποικίλες επιδράσεις τόσο στο μέγεθος όσο και στη σύνθεση του σώματος του νεογνού κατά τη γέννηση (99). Για παράδειγμα, μία χαμηλής έντασης άσκηση στη μέση και στο τέλος της εγκυμοσύνης φαίνεται να διεγείρει την ανάπτυξη του εμβρύου και να περιορίζει την εναπόθεση του λίπους του εμβρύου ανεξάρτητα από τη σωματική δραστηριότητα στις αρχές της εγκυμοσύνης (99). Αυτό πιθανότατα αντικατοπτρίζει τις μεταβολές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον διαχωρισμό των θρεπτικών ουσιών στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης. Σε έρευνα που έγινε με δείγμα 5.125 μητέρες και τους απογόνους τους, φάνηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας απογόνων σε ηλικία 8 ετών (5). Μέχρι σήμερα μόνο μια προοπτική έρευνα μελέτησε το αντίκτυπο της άσκησης της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη στους απογόνους στην παιδική ηλικία. Τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης έδειξαν ένα πιο λεπτό φαινότυπο στα παιδιά των οποίων η μητέρα έκανε κάποιου είδους σωματική δραστηριότητα, συγκριτικά με τους συνομήλικούς τους των οποίων η μητέρα συνήθιζε να έχει καθιστική ζωή την ίδια περίοδο της ζωής της (100).

3.2. Άσκηση και Υπέρταση

Η σωματική δραστηριότητα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα των απογόνων. Η υπέρταση αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Παρά τις έρευνες που έχουν γίνει ανά τα χρόνια, οι άνθρωποι συνειδητοποίησαν σταδιακά ότι γενετικά, το περιβάλλον και η συμπεριφορά δεν μπορούσαν να εξηγήσουν πλήρως την παθογένεση της υπέρτασης. Ωστόσο, θεωρείται πλέον δεδομένη η συμβολή των περιγεννητικών παραγόντων στην ανάπτυξη της υπέρτασης. Πράγματι, οι απόγονοι των γυναικών που ασκούνται στην περίοδο της εγκυμοσύνης έχουν χαμηλότερο παλμό ηρεμίας και γενικότερη βελτιωμένη αγγειακή υγεία. Το ενδιαφέρον για εξέταση της συσχέτισης της διατροφικής πρόσληψης και της φυσικής άσκησης της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη με την καρδιαγγειακή υγεία των απογόνων ήταν έντονο στις μελέτες των τελευταίων ετών. Ωστόσο τα στοιχεία δεν έχουν επανεξεταστεί συστηματικά. Επιδημιολογικές μελέτες και κλινικά στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να υπάρχουν περίοδοι παραγοντικής αστάθειας κατά την ανάπτυξη του εμβρύου και ότι τα γεγονότα που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου «αποτυπώνονται» στον φαινότυπο του ατόμου καθώς και στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Λόγω της φαινοτυπικής πλαστικότητάς του, το έμβρυο είναι πολύ ευαίσθητο σε αυτές τις διαρκείς επιδράσεις. Οι περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν επικεντρωθεί στα αποτελέσματα της καρδιαγγειακής λειτουργίας στην υγεία των απογόνων που σχετίζονται με ανεπιθύμητες καταστάσεις και συνήθειες της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και πριν από αυτή, όπως η τακτική σωματική άσκηση, από τα περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα έχει δείξει ιδιαίτερα ευεργετικά αποτελέσματα στον οργανισμό τόσο των εγκύων όσο και των απογόνων τους (101). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η φυσική δραστηριότητα της εγκυμονούσας, μπορεί να επηρεάσει την καρδιαγγειακή υγεία του απογόνου, και πιο συγκεκριμένα έχει φανεί ότι μπορεί να μειώσει τον υψηλό καρδιακό παλμό των νεογνών και να βελτιώσει την εξαρτώμενη από το ενδοθηλιακό ή ανεξάρτητη αγγειακή λειτουργία στους απογόνους (102). Επιβλαβής στην υγεία του απογόνου είναι επίσης η παρουσία υπέρτασης της μητέρας στην εγκυμοσύνη. Χαρακτηριστικό της αυξημένης αρτηριακής πίεσης είναι η υπερβολική αύξηση του αγγειακού τόνου της περιφερειακής αντίστασης. Η υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλεί αγγειακή δυσλειτουργία στη μητέρα, μειώνει τον όγκο του πλακούντα και οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση του. Αυτοί οι παράγοντες

προκαλούν υποσιτισμό στο έμβρυο, με αποτέλεσμα χαμηλότερο βάρος γέννησης από το φυσιολογικό. Το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων στην ενηλικίωση (68). Ακόμη, μελέτες σε υπέρτασικούς ποντικούς που κυοφορούν έδειξαν ότι η σωματική άσκηση μπορεί να μειώσει τη δική τους αρτηριακή πίεση αλλά και να βελτιώσει τη λειτουργία του πλακούντα και να προωθήσει το σχηματισμό αγγειακού συστήματος των εμβρύων (103). Αυτές οι επιδράσεις είναι αδιαμφισβήτητα ευεργετικές για την καρδιαγγειακή υγεία του απογόνου. Λόγω των αυξανόμενων επιπέδων παχυσαρκίας παγκοσμίως, είναι ζωτικής σημασίας να βρεθεί μια στοχευμένη παρέμβαση που να μπορεί να εφαρμοστεί κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα από τις παχύσαρκες γυναίκες, για να αποφευχθεί η μετάδοση κακής καρδιομεταβολικής υγείας από τη μητέρα στο παιδί. Δίχως κάποια τέτοια παρέμβαση, ο αριθμός των καρδιαγγειακών παθήσεων στις μελλοντικές γενιές είναι πιθανό να αυξηθεί. Οι τρέχουσες οδηγίες για την άσκηση σε έγκυες γυναίκες από το Αμερικανικό Συνέδριο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων συμβουλεύουν τις γυναίκες που εγκυμονούν να συμμετάσχουν σε τουλάχιστον 20-30 λεπτά μέτριας αερόβιας και αντοχής σωματικής άσκησης τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδα (104). Ωστόσο, η πλειοψηφία των εγκύων γυναικών δεν επιτυγχάνουν αυτές τις συστάσεις. Ορισμένες ανθρώπινες δοκιμές παγκοσμίως προσπάθησαν να αλλάξουν τον τρόπο ζωής μέσω της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας και / ή της διατροφικής τροποποίησης. Αν και η αλλαγή συμπεριφοράς είναι μια πρόκληση, μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι οι στρατηγικές παρέμβασης στον τρόπο ζωής (διατροφή και σωματική δραστηριότητα) κατά την εγκυμοσύνη ήταν αρκετές για να περιορίσουν την αύξηση βάρους κύησης ανεξάρτητα από τον Δείκτη Μάζας Σώματος της μητέρας, την εθνικότητα και την ηλικία (105). Επιπλέον, πρόσφατα ευρήματα από το UPBEAT έδειξαν ότι η αυξημένη σωματική δραστηριότητα και η μείωση του γλυκαιμικού δείκτη στη διατροφή της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μείωσαν τον αυξημένο λιπώδη ιστό και το σωματικό βάρος απογόνων σε ηλικία 6 μηνών (106). Ωστόσο, λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων στη ζωή του ανθρώπου, και της βρεφικής ή παιδικής ηλικίας δείγματος τέτοιων μελετών παρέμβασης, τα δεδομένα για τέτοιες επιδράσεις στους ανθρώπους δεν είναι γνωστά για πολλά χρόνια. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι 20 λεπτά άσκησης, 5 ημέρες την εβδομάδα, 1 εβδομάδα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμπόδισαν την προγραμματισμένη ανάπτυξη παθολογικής καρδιακής υπερτροφίας και καρδιακής δυσλειτουργίας σε απογόνους ηλικίας 8 εβδομάδων χωρίς να έρθει σε φυσιολογικά επίπεδα το σωματικό βάρος της μητέρας (107). Ωστόσο, παρά τη σαφή προστασία του καρδιακού συστήματος του απογόνου στην προαναφερθείσα μελέτη, η παρέμβαση της μητρικής άσκησης δεν απέτρεψε την υπέρταση. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ασυμφωνία μεταξύ των μηχανισμών μέσω των οποίων η παχυσαρκία της μητέρας, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μεσολαβεί στις επιδράσεις προγραμματισμού της καρδιακής δυσλειτουργίας των απογόνων, σε σύγκριση με αυτούς που οδηγούν σε υπέρταση. Επιπλέον, αυτό

παρέχει σημαντικές ενδείξεις ότι δεν είναι πάντοτε απαραίτητο να μεταβάλλεται το βάρος της μητέρας ή το λίπος μετά από παρέμβαση για τη βελτίωση του φαινοτύπου των απογόνων. Επομένως, ένας διαφορετικός παράγοντας προγραμματισμού πιθανότατα μεσολαβεί στις δυσμενείς επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση των απογόνων. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι η λεπτίνη της μητέρας, η οποία ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι δεν διορθώνεται με παρέμβαση της σωματικής άσκησης (108). Έχει αποδειχθεί ότι η πρόκληση πειραματικής υπερλεπτιναϊμίας σε νεογνά αρουραίων προκαλεί αυξημένη αρτηριακή πίεση στην ενηλικίωση και προγραμματίζει μακροχρόνια νεφρική λειτουργική βλάβη μέσω ενεργοποίησης νεφρικού συμπαθητικού νεύρου (109). Δεδομένου ότι πολλές μελέτες ανθρώπινης παρέμβασης δεν έχουν παρατηρήσει αλλαγές στο σωματικό βάρος της μητέρας, αυτό προσφέρει ένα σημαντικό μήνυμα ότι η άσκηση χωρίς απώλεια βάρους μπορεί να έχει ακόμα μακροπρόθεσμο όφελος και, επομένως, είναι κρίσιμο να μελετάμε μακροχρόνια τους απογόνους. Συνοπτικά, η μελέτη δείχνει ότι η καρδιακή υπερτροφία και η καρδιακή δυσλειτουργία των απογόνων μπορούν να προγραμματιστούν, ανεξάρτητα από την υπέρταση, από δυσμενείς ενδομήτριες καταστάσεις. Ως εκ τούτου, υπάρχει μια πιθανή ανάγκη για συνδυασμένες στρατηγικές παρέμβασης για την αντιμετώπιση της επιδημίας της παχυσαρκίας κατά την εγκυμοσύνη και για τη μείωση όλων των πτυχών της μελλοντικής επιβάρυνσης καρδιαγγειακών νοσημάτων στην επόμενη γενιά. Η σωματική άσκηση της μητέρας φάνηκε να βελτιώνει τους μοριακούς και ιστολογικούς δείκτες παθολογικής καρδιακής υπερτροφίας, καθώς και να αποκαθιστά την καρδιακή λειτουργία των απογόνων στα επίπεδα ελέγχου. Οι απόγονοι παχύσαρκων μητέρων είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υπέρταση (110). Τα μεγαλύτερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να βελτιώσουν την καρδιαγγειακή υγεία των απογόνων, είτε μέσω άμεσων ενδομήτριων μηχανισμών που επηρεάζουν την ανάπτυξη μυοσκελετικών ή άλλων συστημάτων ή επιγενετικών αλλαγών. Επιπλέον, οι μητέρες που είναι πιο δραστήριες κατά την εγκυμοσύνη, είναι πιθανό να συνεχίσουν να είναι και μεταγεννητικά, με αποτέλεσμα να ενθαρρύνουν τα παιδιά τους να είναι πιο σωματικά ενεργά. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι τα μεγαλύτερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέονται με προώθηση της υγιούς ανάπτυξης των απογόνων και χαμηλότερο ποσοστό λίπους (111). Τα δύο τρίτα του πληθυσμού εγκύων γυναικών που εξετάστηκαν σε κύηση 18 εβδομάδων, ανέφεραν ότι έχουν μειώσει τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας από τότε που έμειναν έγκυες. Από την άλλη, παρόμοιο ποσοστό γυναικών σε κύηση 18 και 32 εβδομάδων ασκούνται τουλάχιστον 3 ώρες την εβδομάδα (άσκηση σε ένταση που είναι επαρκής για να προκαλέσει εφίδρωση) (112). Επομένως, φαίνεται ότι η σωματική δραστηριότητα της μητέρας, σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης είναι σημαντική και ικανή να αναστρέψει άλλους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νόσων στους απογόνους. Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη δοκιμή αυτής της υπόθεσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ

4.1. Κάπνισμα και Παχυσαρκία

Παρά τις αποδεδειγμένες δυσμενείς επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία εδώ και δεκαετίες, το κάπνισμα παραμένει η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το ποσοστό των γυναικών που καπνίζουν αυξάνεται διαρκώς, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες (113). Επίσης, αυτή η συνήθεια παραμένει συχνή σε γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης, έγκυες ή θηλάζουσες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, στα τέλη της δεκαετίας του 60, εκτιμάται ότι κάπνιζε το 30-40% των εγκύων γυναικών και παρά τις αντικαπνιστικές καμπάνιες που έχουν διενεργηθεί όλα αυτά τα χρόνια, το 10,7% εξακολουθούσε να καπνίζει στα μέσα της δεκαετίας του 2000 (114). Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου θέτει το έμβρυο σε αυξημένο κίνδυνο αρνητικών επιπτώσεων για την υγεία, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης. Το χαμηλότερο βάρος γέννησης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για μετέπειτα παχυσαρκία και πράγματι μελέτες έχουν δείξει ότι μητέρες που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στη ζωή του παιδιού. Ο συνδυασμός χαμηλού βάρους γέννησης και υπερβολικού βάρους στη μετέπειτα ζωή, αντικατοπτρίζει μια μετάβαση από οξεία σε χρόνια ασθένεια ενώ αυξάνει και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την ενήλικη ζωή (15). Σε μετα-ανάλυση 17 ερευνών που εξετάζουν τη συσχέτιση μητρικού καπνίσματος κατά το στάδιο της εγκυμοσύνης και εμφάνισης παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή του παιδιού φάνηκε σε όλες η στατιστικά σημαντική θετική σύνδεση των δύο αυτών παραγόντων (115). Αντίστοιχα αποτελέσματα φάνηκαν σε μία πρόσφατη ανασκόπηση 64 μελετών του 2019. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν ήταν υψηλή και στην ομαδοποιημένη ανάλυση τυχαίων επιδράσεων το μητρικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αύξησε τις πιθανότητες υπέρβαρου απογόνου (116). Το 2011 πραγματοποιήθηκε μελέτη στην Ολλανδία σε 907 μητέρες και στα παιδιά τους ηλικίας 1.5 , 6 και 24 μηνών. Οι μητέρες που συνέχιζαν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν νεότερη ηλικία και χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Οι ίδιες θήλασαν για μικρότερο χρονικό διάστημα ενώ επίσης τα παιδιά τους είχαν χαμηλότερο βάρος γέννησης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην περιφερική, κεντρική και συνολική ποσότητα του

λίπους στους απογόνους των μητέρων που κάπνιζαν μόνο στο πρώτο τρίμηνο και αυτών που συνέχισαν το κάπνισμα και στην υπόλοιπη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Την ίδια στιγμή, φάνηκε να μην επηρεάζει και ο αναφερόμενος αριθμός των τσιγάρων που καπνίστηκαν το λιπώδη ιστό των παιδιών (117). Μεγάλες προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης παχυσαρκίας λόγω της προγεννητικής έκθεσης στο μητρικό τσιγάρο γίνεται εμφανής κατά την παιδική και εφηβική ηλικία και ενισχύεται ακόμα περισσότερο κατά την ενηλικίωση. Επίσης έχει φανεί αυτός ο κίνδυνος να είναι ανεξάρτητος των γνωστών παραγόντων που προκαλούν παχυσαρκία όπως η τρέχουσα σωματική δραστηριότητα, η βρεφική διατροφή και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση (118). Σε μια βρετανική μελέτη κοορτής, οι απόγονοι που γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, ήταν ελαφρύτεροι κατά τη γέννηση αλλά είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας τις επόμενες 3 δεκαετίες της ζωής τους. Στην ηλικία των 33 ετών, οι απόγονοι καπνιστριών μητέρων, άντρες και γυναίκες, είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας κατά 40% σε σύγκριση με τους απογόνους μη καπνιστριών μητέρων (119). Ευρήματα αντίστοιχης μελέτης αναφέρουν ότι τα παιδιά γυναικών που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν 31% περισσότερες πιθανότητες να είναι υπέρβαρα και 42% περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν παχυσαρκία στην ηλικία των 14 ετών, συγκριτικά με τους συνομήλικούς τους των οποίων οι μητέρες δεν ήταν καπνίστριες (120). Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι ο δείκτης μάζας σώματος των απογόνων των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν πριν ή/και μετά την εγκυμοσύνη αλλά όχι κατά τη διάρκεια, ήταν παρόμοιος με των παιδιών των οποίων οι μητέρες δεν κάπνιζαν ποτέ (120). Η έκθεση λοιπόν του εμβρύου στον καπνό του τσιγάρου από τη μητέρα του φαίνεται να επηρεάζει επιζήμια, τόσο με βραχυπρόθεσμες συνέπειες όπως την περιορισμένη ανάπτυξη, το χαμηλό βάρος κύησης και τον αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής θνησιμότητας (114) όσο και με μακροπρόθεσμες επιπτώσεις όπως την αύξηση πιθανοτήτων εμφάνισης παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή. (115). Σε έρευνα που μελέτησε την επίδραση του μητρικού καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη φάνηκε να επηρεάζεται η συνολική ποσότητα λιπώδους ιστού των παιδιών, αλλά όχι η κατανομή του λίπους. Η νικοτίνη έχει επίσης συνδεθεί με μειωμένη όρεξη κατά τη χρήση και υπερφαγία κατά τη διακοπή. Αυτό θα μπορούσε να αποτελεί μια εξήγηση σχετικά με τους απογόνους των καπνιστριών μητέρων για το φαινόμενο της αύξησης βάρους μετά τον τοκετό, αφού σταματούν να εκτίθενται στον καπνό του τσιγάρου. Ακόμα, πιθανή εξήγηση είναι πως η μητέρα για να αναστρέψει το χαμηλό βάρος γέννησης αυξάνει τη σίτιση κατά την παιδική ηλικία. Οι αλλαγές στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού στον υποθάλαμο έχουν προταθεί ως ένας βασικός μηχανισμός, καθώς έχουν περιγραφεί μορφολογικές αλλαγές σε αυτά τα συστήματα σε απογόνους αρουραίων που υποσιτίζονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Άλλες αναφερόμενες επιδράσεις της προγεννητικής έκθεσης στη νικοτίνη περιλαμβάνουν υψηλότερο ποσοστό απόπτωσης β-κυττάρων και αυξημένη γονιδιακή έκφραση παραγόντων μεταγραφής λιπογένεσης, κάτι που θα μπορούσε να εξηγήσει την ανάπτυξη παχυσαρκίας και διαβήτη.

4.2. Κάπνισμα και Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 αποτελεί ανοσολογικό νόσημα, κατά το οποίο β-κύτταρα του παγκρέατος καταστρέφονται με αυτοάνοσο μηχανισμό. Για την εμφάνιση του υπάρχει γενετική προδιάθεση. Δύο μεγάλες μελέτες από τη Βρετανία, μία εκ των οποίων κάλυπτε περίπου 300.000 γεννήσεις και περισσότερες από 500 περιπτώσεις διαβήτη, δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ προγεννητικής έκθεσης στο κάπνισμα και αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη (121,122). Υπάρχουν επίσης έρευνες που δείχνουν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζεται από την πρόωρη έκθεση στο κάπνισμα. Τα μωρά που γεννήθηκαν από μητέρες που κάπνιζαν, έχει διαπιστωθεί ότι έχουν αλλοιωμένο σήμα υποδοχέων που εμπλέκονται σε αυτοάνοσες διαδικασίες (123). Πρόσφατη έρευνα μελέτησε την επίδραση του μητρικού καπνίσματος στα νεογνά μέσω του υπολογισμού των λευκοκυττάρων και φάνηκε αυξημένη η πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 σε παιδιά καπνιστριών μητέρων κατά την εγκυμοσύνη (124). Μία μελέτη, το 2012, εξέτασε αν γυναίκες των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν όταν τις κυοφορούσαν, είχαν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη κύησης κατά τη δική τους εγκυμοσύνη. Δείγμα από γυναίκες στη Νορβηγία έδειξε πως εκείνες που ανέφεραν πως οι μητέρες τους κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη συγκριτικά με εκείνες που ανέφεραν ότι η μητέρα τους δεν κάπνιζε την αντίστοιχη χρονική περίοδο (125). Ακόμα, δεδομένα από πειράματα σε ζώα κατέδειξαν συσχέτιση μεταξύ έκθεσης καπνού του τσιγάρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη κύησης στις γυναίκες απογόνους, κατά τη δική τους εγκυμοσύνη. Ωστόσο, η πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 δε φάνηκε αυξημένη (126). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία άλλη μελέτη κοορτής με ένα ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό συμμετοχής όπου γυναίκες ερωτήθηκαν δίχως να γνωρίζουν το αντικείμενο της μελέτης, ελαχιστοποιώντας έτσι την προκατάληψη των απαντήσεων (127). Μελέτες σε αρουραίους απέδειξαν ότι η προγεννητική έκθεση στη νικοτίνη σχετίζεται με αυξημένο σωματικό βάρος, υψηλό ποσοστό λίπους, υψηλότερη αρτηριακή πίεση και μειωμένο μεταβολισμό γλυκόζης (126). Το κάπνισμα της εγκυμονούσας και ο υποσιτισμός της φαίνεται να έχουν παρόμοια επίδραση στο φαινότυπο των απογόνων. Ειδικότερα, τα παιδιά γεννιούνται με χαμηλότερο βάρος γέννησης έχουν αυξημένο κίνδυνο να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα στη μετέπειτα ζωή τους. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την υποξία της μήτρας, μείωση ροής του αίματος στον πλακούντα που προκαλείται από τη νικοτίνη ή τον περιορισμό της ανάπτυξης λόγω των τοξικών ουσιών του καπνού. Μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο αντίστασης στην ινσουλίνη, εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 και υπέρτασης, αν και τα στοιχεία είναι ασθενέστερα συγκριτικά με την πιθανότητα εμφάνισης

παχυσαρκίας (128). Οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις της έκθεσης στον καπνό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν σαφώς μόνιμες μεταβολικές διαταραχές στους απογόνους που μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη δια βίου υγεία τους.

4.3. Κάπνισμα και Υπέρταση

Το κάπνισμα της γυναίκας κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να έχει ως συνέπεια υψηλότερη αρτηριακή πίεση στα παιδιά. Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ των δύο παραγόντων καθώς τα ευρήματα από ορισμένες μελέτες δείχνουν θετική συσχέτιση (129,130) ενώ από άλλες, μηδενική (131). Αποτελέσματα σχετικής μελέτης με δείγμα 6509 παιδιά 7 ετών έδειξαν μέτριες διαφορές στη συστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν το διάστημα που τα κυοφορούσαν και αυτών των οποίων οι μητέρες δεν έκαναν χρήση καπνού (132). Από την άλλη, έρευνα κατά την οποία μελετήθηκαν 87.223 νεαροί άνδρες, στα τέλη της εφηβείας τους από τη Σουηδία, μαρτυρά, όχι μεγάλη αλλά στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του μητρικού καπνίσματος και της υψηλής αρτηριακής πίεσης του απογόνου. Συγκεκριμένα, η συνήθεια του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη της μητέρας, φάνηκε να απορρυθμίζει περισσότερο τη διαστολική παρά τη συστολική αρτηριακή πίεση των αρσενικών απογόνων (133). Το χαμηλό βάρος γέννησης έχει συσχετισθεί με υπέρταση και καρδιαγγειακές ασθένειες στην πορεία των ετών (134). Μία υπόθεση είναι λοιπόν ότι το μητρικό κάπνισμα θα μπορούσε να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση του απογόνου μέσω του περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου. Η επίδραση του μητρικού καπνίσματος στην αρτηριακή πίεση των απογόνων είναι μικρή και άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η αύξηση πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας, πιθανώς αποτελούν πολύ μεγαλύτερη απειλή για τη δημόσια υγεία. Έρευνα που μελέτησε τους παράγοντες κινδύνου κατά την εγκυμοσύνη στην εμφάνιση αυξημένης αρτηριακής πίεσης του απογόνου, μαρτυρά πως υπάρχει μία ένδειξη ότι το κάπνισμα της μητέρας επηρεάζει την αρτηριακή πίεση του απογόνου. Ωστόσο, εκτός του ότι ο συσχετισμός είναι μικρός, πιθανότατα δεν οφείλεται στην ενδομήτρια έκθεση του καπνού αλλά εξηγείται μέσω των οικογενειακών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Το συμπέρασμα αυτό βγήκε αφού μελετήθηκε τόσο η ύπαρξη μητρικού αλλά και πατρικού καπνίσματος όπου φάνηκε να επηρεάζουν παρόμοια την αρτηριακή πίεση του απογόνου (135). Αντικρουόμενα, όπως αναφέρθηκε ξανά, είναι τα αποτελέσματα καθώς δεδομένα από 3864 παιδιά που μελετήθηκαν, στην ηλικία των 5 ετών, απέδειξαν θετική συσχέτιση του μητρικού καπνίσματος με την αρτηριακή πίεση των παιδιών. Συγκεκριμένα, η

τιμή της συστολικής πίεσης των απογόνων των οποίων η μητέρα κάπνιζε κατά την εγκυμοσύνη ήταν κατά μέσο όρο 0,92 mmHg υψηλότερη από των παιδιών των οποίων η μητέρα δεν κάπνιζε (129).

4.4. Κάπνισμα και Δυσλιπιδαιμία

Το κάπνισμα αποτελεί έναν αποδεδειγμένα σημαντικό και αναστρέψιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Ιδιαίτερη ανησυχία για τη δημόσια υγεία αποτελεί η συσχέτιση μεταξύ του μητρικού καπνίσματος και των αυξημένων καρδιομεταβολικών κινδύνων για τους απογόνους. Πλήθος ερευνών έχει μελετήσει αν το κάπνισμα της μητέρας στην περίοδο της εγκυμοσύνης οδηγεί σε κάποιας μορφής δυσλιπιδαιμία στην παιδική ή εφηβική ζωή του απογόνου, ωστόσο ο μηχανισμός μέσω του οποίου φαίνεται να συνδέονται αυτοί οι δύο παράγοντες δεν είναι πλήρως κατανοητός. Μια αναδρομική μελέτη χρησιμοποίησε πιστοποιητικά γέννησης στην Ουάσινγκτον από το 1989 έως το 2011 και εξέτασαν την επίδραση του μητρικού καπνίσματος του πρώτου τριμήνου μεταξύ 14.128 περιπτώσεων. Οι απόγονοι μητέρων, οι οποίες ανέφεραν χρήση τσιγάρων κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ήταν πιθανότερο να γεννηθούν με εκ γενετής καρδιακά ελαττώματα όπως δυσλιπιδαιμία. Η σχέση μεταξύ μητρικού καπνίσματος και εκ γενετής καρδιακών προβλημάτων γινόταν ισχυρότερη καθώς αυξανόταν ο ημερήσιος αριθμός τσιγάρων αλλά και η ηλικία της μητέρας. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε πως το 10% των γυναικών κάπνιζε κατά την εγκυμοσύνη και το 1,4% ευθύνεται για κάποια καρδιολογική διαταραχή του απογόνου (136). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγεί σε χαμηλότερο βάρος γέννησης του απογόνου. Τα στοιχεία δείχνουν ότι το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και ανωμαλίες στους δείκτες των λιπιδίων κατά την παιδική ηλικία (137). Ενδεικτικά, μια συστηματική ανασκόπηση πρότεινε μείωση της ολικής χοληστερόλης της τάξης -0.04 mmol/l ανά κιλό αύξησης του βάρους γέννησης (138). Το κάπνισμα της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με αυξημένη χοληστερόλη, κακό προφίλ λιποπρωτεϊνών και αγγειακή βλάβη στους απογόνους (139). Επίσης, οδηγεί σε υποξία του εμβρύου μέσω της αγγειοσυσταλτικής δράσης της νικοτίνης και της αιμοσφαιρίνης, σε συνδυασμό με την επίδραση του μονοξειδίου του άνθρακα. Η υποξία που σχετίζεται με το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες και τις ελεύθερες ρίζες στο έμβryo, κάτι το οποίο μπορεί να διαταράξει το μεταβολισμό των λιπιδίων (140). Ειδικότερα, η νικοτίνη μπορεί εύκολα να διαπεράσει τον πλακούντα και να συσσωρευτεί στο αίμα του εμβρύου σε υψηλά επίπεδα κι έτσι να επηρεαστεί ο μεταβολισμός των λιπιδίων του εμβρύου. Σε δείγμα μελέτης

εγκύων γυναικών διαπιστώθηκε ότι το 16,8% των μητέρων καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, ποσοστό που ξεπερνά το 8,4% που αναφέρεται στις εθνικές στατιστικές αναφορές των Ηνωμένων Πολιτειών να αντιπροσωπεύει τις γυναίκες που καπνίζουν στη συγκεκριμένη περίοδο της ζωής τους (141). Η υπόθεση της αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και της νόσου υποστηρίζει πως οι προσαρμογές που κάνει ένα έμβρυο στις ενδομήτριες συνθήκες επηρεάζουν την ανάπτυξη, τη δομή και τη λειτουργία των οργάνων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των συστημάτων του οργανισμού. Οι εμβρυϊκές προσαρμογές δε θα μπορούσαν να επηρεάσουν μόνο τα όργανα αλλά και το μεταβολισμό. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία με δείγμα 4649 παιδιά ηλικίας 5-19 ετών φάνηκε ότι το κάπνισμα της μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει την ετήσια τιμή ολικής χοληστερίνης και δημιουργεί ανεπιθύμητο προφίλ λιποπρωτεϊνών στους απογόνους (142). Ο μόνος παράγοντας που τροποποιούσε το αποτέλεσμα ήταν ο δείκτης μάζας σώματος. Συγκεκριμένα, η επίδραση του μητρικού καπνίσματος, κατά την εγκυμοσύνη, στην αύξηση της ολικής χοληστερόλης περιοριζόταν σε παιδιά μετρίως υπέρβαρα. Η ίδια έρευνα μαρτυρά πως τα επίπεδα χοληστερόλης παιδιών των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη είναι χαμηλότερα στην πρώιμη παιδική ηλικία και υψηλότερα από την εφηβεία και μετά σε σύγκριση με απογόνους μητέρων που δεν έκαναν χρήση καπνού. Το μητρικό κάπνισμα οδηγεί σε δυσανάλογη καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου που επηρεάζει κυρίως τους περιφερικούς ιστούς και την κοιλιακή χώρα (143). Μια μικρή κοιλιακή περιφέρεια μπορεί να είναι καθοριστική για μειωμένη ηπατική ανάπτυξη και λειτουργία, συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου μεταβολισμού των λιπιδίων. Ωστόσο, ως μέσο βάρος γέννησης απογόνων των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι 3298g ενώ εκείνων των οποίων οι μητέρες δεν κάπνιζαν 3470g. Οι συσχετίσεις του μητρικού καπνίσματος στην εγκυμοσύνη με τα επίπεδα χοληστερόλης δεν άλλαξαν ουσιαστικά μετά την προσαρμογή του βάρους γέννησης. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αιτιώδης οδός από το μητρικό κάπνισμα έως την εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας στους απογόνους δεν περιλαμβάνει το βάρος γέννησης καθαυτό. Η ανάπτυξη των εμβρυϊκών οργάνων μπορεί να αλλάξει μόνιμα λόγω της έκθεσης του εμβρύου στη νικοτίνη παρά τις μικρές μόνο αλλαγές στο βάρος γέννησης (142).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ

5.1. Στρες και Παχυσαρκία

Η ψυχολογική δυσφορία είναι συχνή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επηρεάζοντας το 10% –20% των εγκύων γυναικών (144). Η ψυχολογική κατάπτωση ορίζεται ως το αντιληπτό άγχος, τα

καταθλιπτικά συμπτώματα, το άγχος ή η εμπειρία κάποιου δυσάρεστου συμβάντος. Η ψυχολογική δυσφορία της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με πολλές ανεπιθύμητες επιπτώσεις στο έμβryo όπως η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και το χαμηλό βάρος γέννησης (145). Το δυσμενές περιβάλλον που επηρεάζει το αναπτυσσόμενο έμβryo, ωστόσο, μπορεί να οφείλεται όχι μόνο στην περιορισμένη παροχή θρεπτικών ουσιών μέσω πλακούντα, αλλά και στο άγχος της εγκυμονούσας. Παράγοντες όπως η έλλειψη οικογένειας και κοινωνικής υποστήριξης, η κακή πρόσβαση σε οικονομικούς πόρους, οι φυσικές καταστροφές, το πένθος λόγω απώλειας μελών της οικογένειας, το διαζύγιο ή ο χωρισμός και ζητήματα που σχετίζονται με την προσωπική ασφάλεια ενεργούν επίσης ως στρες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το περιβάλλον του εμβρύου. Όπως αναφέρθηκε, έκθεση σε στρεσογόνες καταστάσεις σχετίζεται με χαμηλό βάρος γέννησης και μειωμένο μήκος κύησης. Ομοίως, το άγχος της καθημερινότητας όπως η εργασιακή πίεση και η κούραση, αναγνωρίζονται επίσης ως πηγές ψυχολογικού στρες. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με υψηλά επίπεδα του αντιληπτού άγχους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πιο επιρρεπείς στην υιοθέτηση επικίνδυνων συμπεριφορών στην καθημερινότητα όπως το κάπνισμα και οι κακές διατροφικές συνήθειες (146). Αν και υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις ότι το ψυχολογικό άγχος που βιώνει η μέλλουσα μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που αναφέρεται ως προγεννητικό στρες, έχει άμεση επίδραση στην παχυσαρκία των απογόνων, τα αποτελέσματα της σωματικής και ψυχικής υγείας τόσο στις μητέρες όσο και στους απογόνους συζητούνται εκτενώς. Μια υπόθεση είναι ότι η κορτιζόλη, γνωστή και ως ορμόνη του στρες, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φτάνει στο έμβryo μέσω του φραγμού του πλακούντα (147). Άλλη υπόθεση είναι ότι η έκθεση του εγκεφάλου του εμβρύου σε υπερβολικές ποσότητες γλυκοκορτικοειδών μπορεί να επηρεάσει τις νευροενδοκρινικές λειτουργίες. Οι νευροενδοκρινικές λειτουργίες συνδέονται με την πρόσληψη τροφής, την παχυσαρκία και την ενέργεια δαπάνης τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Ωστόσο, πρόσφατα ευρήματα αμφισβήτησαν αυτήν την υπόθεση διαπιστώνοντας ότι μόνο το 3% της μητρικής κορτιζόλης φαίνεται να μεταφέρεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία (148). Από την άλλη μεριά, οι αλλαγές στο μητρικό άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων διεγείρει τον πλακούντα για παραγωγή ορμόνης και απελευθέρωση κορτικοτροπίνης (CRH) που εισέρχεται στην κυκλοφορία του εμβρύου και πιθανώς μεσολαβεί στον προγραμματισμό του εμβρύου για την υγεία και τις ασθένειες (147). Αποτελέσματα από πειράματα που διεξήχθησαν εκθέτοντας ζώα σε στρεσογόνους παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και από παρατηρήσεις σε ανθρώπους φαίνονται επιδράσεις όπως αυξημένο σωματικό βάρος, υψηλότερο ποσοστό λίπους και αυξημένη πρόσληψη ενέργειας μεταξύ ενηλίκων απογόνων (149). Δεδομένου ότι ο εμβρυϊκός προγραμματισμός συνδέεται στενά με την ανάπτυξη χρόνιων παθογόνων καταστάσεων στη μετέπειτα ζωή, η έκθεση της μητέρας σε στρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η πιθανή σχέση με την παχυσαρκία στον απόγονο είναι ένας νέος τομέας έρευνας με πιθανές σημαντικές

επιπτώσεις για μελλοντικές προληπτικές στρατηγικές στη δημόσια υγεία. Συγκρίνοντας μελέτες παρατήρησης που έχουν γίνει τα προηγούμενα χρόνια, άμεση σχέση μεταξύ του άγχους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του υπέρβαρου ή παχύσαρκου απογόνου κατά την παιδική ηλικία βρέθηκε σε αρκετές μελέτες, που υποδηλώνουν ότι το προγεννητικό στρες μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπέρβαρου / παχυσαρκίας στους απογόνους (150–155). Γυναίκες που συνέλαβαν εντός 3 μηνών από την έκθεση στην καταιγίδα στο Κεμπέκ συμπεριλήφθηκαν επίσης στις μελέτες και βρέθηκε μια άμεση σχέση μεταξύ του προγεννητικού στρες και των μετρήσεων της παχυσαρκίας του απογόνου (151,154,155). Αυτό εγείρει επίσης ένα ερώτημα εάν η έκθεση σε αγχωτικά συμβάντα πολύ πριν από την εγκυμοσύνη θα μπορούσε να συνδεθεί με την υγεία των απογόνων. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών της καταιγίδας του Κεμπέκ και της πλημμύρας της Αϊόβα, φάνηκε ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που παρουσίασαν μεγαλύτερο αντικειμενικό προγεννητικό άγχος ήταν πιο πιθανό να είναι υπέρβαροι. Η πιθανή εξήγηση για τη σχέση μεταξύ της προγεννητικής έκθεσης σε φυσικές καταστροφές και του υπερβολικού βάρους στους απογόνους θα μπορούσε να είναι η ίδια, η επίδραση δηλαδή των ορμονικών αλλαγών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παραδόξως, στις μελέτες που χρησιμοποιούν βιοδείκτες του στρες, υπήρχαν ασυνέπειες στα ευρήματα. Αυτή η ασυνέπεια θα μπορούσε εν μέρει να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες (κορτιζόλη και CRH) δεν μετρήθηκαν στο ίδιο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αν και τα υψηλότερα επίπεδα CRH σχετίζονται θετικά με την αύξηση της κορτιζόλης. Επίσης, σε μία μελέτη (153), ο υψηλός θόρυβος λόγω κυκλοφοριακής συμφόρησης στην περιοχή ήταν η βασική πηγή του στρες, κάτι που φαίνεται να είναι χρόνιος στρεσογόνος παράγοντας, ενώ σε δύο μελέτες, πιο σοβαρό στρες, όπως το πένθος της εγκυμονούσας (156) και ο γονικός χωρισμός (157), θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως οξεία και χρόνια πίεση. Αν και η φυσιολογική απόκριση του σώματος σε χρόνιες και οξείες πιέσεις είναι διαφορετική, το χρόνιο άγχος μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα σημαντικών γεγονότων της ζωής, όπως ο θάνατος αγαπημένου προσώπου. Τότε γίνεται δύσκολο να διαφοροποιηθεί το αποτέλεσμα από έναν από τους δύο τύπους στρεσογόνων καταστάσεων. Επιπλέον, καμία από τις περιλαμβανόμενες μελέτες δεν έχει αξιολογήσει την επίμονη και άμεση επίδραση του οξέος και χρόνιου στρες στους απογόνους. Ένας από τους περισσότερο περιγραφόμενους δυνητικά εμπλεκόμενους μηχανισμούς περιλαμβάνει τη διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων του εμβρύου σε απόκριση με αυξημένες ορμόνες του μητρικού στρες όπως η κορτιζόλη. Ο αλλοιωμένος άξονας ΥΥΕ σε ένα έμβρυο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας αργότερα στη ζωή (158). Αν και διάφορες μελέτες έχουν παρατηρήσει ένα αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας σε παιδιά που εκτίθενται σε προγεννητική ψυχολογική δυσφορία, τα αποτελέσματα δεν είναι συνεπή. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος είναι εύκολο να ληφθεί, αλλά δεν δίνει εικόνα για το σώμα και την κατανομή λίπους. Η Framingham Heart Study και η Jackson Heart Study έχουν αναφέρει ότι το υπερβολικό σπλαχνικό, το περικαρδιακό και το

ηπατικό λίπος σχετίζονται με διάφορες καρδιομεταβολικές ανωμαλίες, ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ. Μελέτες αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ της μητρικής ψυχολογικής δυσφορίας και των μετρήσεων λίπους στα παιδικά όργανα. Σε μια μελέτη προοπτικής κοορτής με βάση τον πληθυσμό μεταξύ 4161 μητέρων και των παιδιών τους, εξετάστηκαν συσχετίσεις της μητρικής ψυχολογικής δυσφορίας, κατάθλιψης και άγχους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με τον Δείκτη Μάζας Σώματος των απογόνων, την κατανομή του λίπους που μετράται με απορρόφηση ακτινογραφίας διπλής ενέργειας (DXA), το ποσοστό υποδόριου λίπους, το σπλαχνικό λίπος, το δείκτη περικαρδιακού λίπους και το κλάσμα λίπους ήπατος με μαγνητική τομογραφία (MRI) στα 10 χρόνια (144). Σε αυτήν τη μελέτη με βάση τον πληθυσμό, φάνηκε ότι η μητρική ψυχολογική αγωνία και το άγχος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συσχετίστηκαν με υψηλότερο σωματικό λίπος και αυξημένο κίνδυνο υπέρβαρου και παχυσαρκίας στον απόγονο. Το μητρικό άγχος συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερο υποδόριο, σπλαχνικό και ηπατικό λίπος στα 10 χρόνια. Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις για τη μητρική κατάθλιψη και το σπλαχνικό λίπος των παιδιών. Σε μια μελέτη μεταξύ 65.212 μητέρων- παιδιών, ηλικίας 10 έως 13 ετών που είχαν εκτεθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε στρεσογόνο παράγοντα, συγκεκριμένα σε πένθος των μητέρων από θάνατο στενού μέλους της οικογένειας, φάνηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπέρβαρου απογόνου, σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία, αλλά δε φάνηκε η ίδια συσχέτιση πριν τα 10 έτη (156). Ομοίως, παιδιά ηλικίας 5 ετών που εκτέθηκαν σε μητρική ψυχολογική δυσφορία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της εργασιακής πίεσης δεν είχαν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος ή λίπους (159). Έτσι, το άγχος της μέλλουσας μητέρας, αλλά όχι η συνολική ψυχολογική δυσφορία και η κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, φαίνεται να επηρεάζει το σπλαχνικό λίπος, την ανάπτυξη και τελικά την καρδιομεταβολική υγεία των απογόνων. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι μέσω των οποίων η κακή ψυχολογική κατάσταση της κυοφορούσας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει τους απογόνους. Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός της σύνθεσης του σώματος, η παχυσαρκία και η μεταβολική λειτουργία θα μπορούσαν να επηρεαστούν από την κακή μητρική ψυχολογική κατάσταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι φλεγμονώδεις παράγοντες μπορούν επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό (διαμεσολάβηση) ρόλο. Η δυσάρεστη ψυχολογία κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με μια ανεπιθύμητη συμπεριφορά στην υγεία της μητέρας, όπως μια ανθυγιεινή διατροφή ενώ η ψυχολογική αγωνία που εξακολουθεί να υπάρχει μετά τη γέννηση, οδηγεί σε επικίνδυνη συμπεριφορά και μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του σωματικού λίπους του παιδιού για παράδειγμα, μέσω των γονέων και των διατροφικών συνηθειών.

5.2. Στρες και Υπέρταση

Εκτός από τους γνωστούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπέρτασης και γενικότερα καρδιαγγειακών νοσημάτων, υπάρχουν ενδείξεις ότι προγεννητικοί παράγοντες όπως η ψυχολογία της μητέρας κατά την κύηση επηρεάζουν επίσης την πιθανότητα ανάπτυξης τέτοιων νοσημάτων στη μετέπειτα ζωή του απογόνου. Από την παιδική ηλικία έως την ενήλικη ζωή, ελέγχεται η αρτηριακή πίεση του ανθρώπου ανά τακτά χρονικά διαστήματα και είναι γνωστό πως η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης στο στρες σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, είναι προγνωστικοί δείκτες για μεταγενέστερη υπέρταση (160). Ως εκ τούτου, η αξιολόγηση τόσο της ηρεμίας όσο και της επαγόμενης από το άγχος αύξησης της αρτηριακής πίεσης στα παιδιά είναι πιθανώς σχετική με την μετέπειτα εμφάνιση της υπέρτασης. Η εύθραυστη συναισθηματική κατάσταση είναι αποδεδειγμένη στην περίοδο της εγκυμοσύνης της γυναίκας. Ο επιπολασμός των κλινικά διαγνωσμένων καταστάσεων άγχους, όπως για παράδειγμα οι κρίσεις πανικού, είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (161). Σε μια μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου που αξιολόγησε το άγχος εγκύων γυναικών χρησιμοποιώντας το βιοματικό δείκτη Crown-Crisp και την κλίμακα μεταγεννητικής κατάθλιψης του Εδιμβούργου, βρέθηκε σε ~ 22% του δείγματος έντονο στρες ενώ το 19% των γυναικών φάνηκε να έχει κατάθλιψη (162). Τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες με υψηλά επίπεδα στρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν υψηλότερο καρδιακό παλμό ηρεμίας συγκριτικά με τα παιδιά των μητέρων με χαμηλό επίπεδο άγχους. Οι απόγονοι μητέρων με διαγνωσμένη κατάθλιψη εμφανίζουν υψηλότερες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από το άγχος (163). Επίσης, η ψυχολογική δυσφορία της μητέρας φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού που όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μειωμένη ανάπτυξη αποτελεί προγνωστικό δείκτη για εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική και ενήλικη ζωή (145). Είναι επομένως πιθανό, ορισμένες από τις επιδράσεις του χαμηλού βάρους γέννησης στην καρδιαγγειακή υγεία, να οφείλονται στο άγχος ή στην κατάθλιψη της μητέρας στην περίοδο της εγκυμοσύνης, παρά στο βάρος γέννησης καθ'αυτό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΥΠΝΟΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΑΙΔΙΟΥ

6.1. Ύπνος και Σακχαρώδης Διαβήτης

Αδιαμφισβήτητα, οι γρήγοροι ρυθμοί της σύγχρονης κοινωνίας έχουν επηρεάσει τον ύπνο των ανθρώπων τόσο στην ποιότητα όσο και στην ποσότητα αυτού. Η έλλειψη του ύπνου σχετίζεται με ορμονικές αλλαγές και μεταβολές σε σημαντικούς φυσιολογικούς μηχανισμούς όπως η ρύθμιση έκκρισης της κορτιζόλης και της ισορροπίας των συμπαθητικών κόλπων (164). Επίσης, ο περιορισμός στις ώρες του ύπνου φαίνεται να καταστέλλει την παραγωγή ινσουλίνης από τα παγκρεατικά κύτταρα και να δρα ως ένας από τους καθοριστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (165). Ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων ανάπτυξης, όπως είναι η εγκυμοσύνη, οι ορμονικές αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε μόνιμη απορρύθμιση των ενδοκρινικών συστημάτων (166). Συνεπώς, η έλλειψη του ύπνου της μητέρας μπορεί να επηρεάσει την υγεία τόσο τη δική της όσο και του εμβρύου. Αποτελέσματα από μελέτες έδειξαν αλλοιώσεις στο νευρολογικό και καρδιαγγειακό σύστημα όπως και στους νεφρούς των απογόνων των οποίων οι μητέρες παρουσίαζαν έλλειψη ύπνου στην εγκυμοσύνη (167). Αντίστοιχα, πειραματικά δεδομένα από την επίδραση του περιορισμού ύπνου της μητέρας σε θηλυκούς απογόνους έδειξαν αυξημένες τιμές γλυκόζης, τριγλυκεριδίων και χοληστερίνης (168). Η έλλειψη ύπνου σχετίζεται με σημαντικές νευροενδοκρινικές διαταραχές όπως αύξηση κορτικοστερόνης στο πλάσμα και υπερτροφία των επινεφριδίων (169). Η έκθεση σε κορτικοστεροειδή κατά την ανάπτυξη του εμβρύου σχετίζεται με εμβρυϊκές νευροενδοκρινικές αλλοιώσεις και μεταβολικές διαταραχές. Στους θηλυκούς απογόνους, παρατηρήθηκαν αυξημένα βασικά επίπεδα αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης και κορτικοστερόνης και αυξημένη ανταπόκριση στο στρες. Τέτοιες χρόνιες μεταβολές μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου 2.

6.2. Ύπνος και Υπέρταση

Μεταξύ των πιο συχνών προβλημάτων για την υγεία, αλλά εύκολα θεραπεύσιμων, είναι η διαταραχή και ο περιορισμός του ύπνου. Η χρόνια στέρηση του ύπνου έχει άμεσο αντίκτυπο στη ζωή του ανθρώπου και μπορεί να προκαλέσει ατυχήματα, νοσηρότητα, χαμηλή απόδοση στην εργασία και διατάραξη της οικογενειακής ευημερίας. Μελέτες σε άντρες και μη έγκυες γυναίκες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης ύπνου και της αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης υπέρτασης. Πράγματι, συμβαίνουν μεταβολικές και νευροενδοκρινικές μεταβολές που μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη αρτηριακή πίεση και άλλα, σχετιζόμενα με το καρδιαγγειακό σύστημα, νοσήματα (170). Ωστόσο, στις περισσότερες έρευνες έχουν αποκλειστεί οι έγκυες γυναίκες από τον πληθυσμό, κι έτσι λίγα δεδομένα είναι γνωστά σχετικά με τις διαταραχές του ύπνου και την πρόκληση υπέρτασης τόσο στη μητέρα όσο και στη μετέπειτα ζωή του απογόνου. Αρχικά, είναι γνωστό πως η αρτηριακή πίεση του ανθρώπου μειώνεται κατά μέσο όρο από 10% έως 20% κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ως εκ

τούτου, η μικρότερη διάρκεια ύπνου αυξάνει τη μέση αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό παλμό στο 24ωρο. Μια τέτοια επαναλαμβανόμενη κατάσταση μπορεί να επιφέρει δομική προσαρμογή στο καρδιαγγειακό σύστημα ώστε να λειτουργεί υπό συνθήκες αυξημένης αρτηριακής πίεσης (171). Τροποποιήσεις στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) μετά από απώλεια ύπνου έχουν επίσης προταθεί ως μηχανισμός για παρατηρούμενες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης μετά από έλλειψη ύπνου. Επιπλέον, ο μερικός περιορισμός του ύπνου έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί διαταραχές στην έκκριση κορτιζόλης τη νύχτα και αυξάνει έντονα την αρτηριακή πίεση (172). Άλλες επιδράσεις του περιορισμού ύπνου περιλαμβάνουν την αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών, τις ανωμαλίες στην ισορροπία του συμπαθητικού κόλπου και την ανώμαλη έκκριση αγγειοδραστικών ορμονών όπως η ενδοθηλίνη, η αγγειοπιεσίνη και η αλδοστερόνη (172,173). Μια έρευνα σε ποντίκια εξέτασε την επίδραση του περιορισμού του ύπνου της μητέρας, την τελευταία εβδομάδα της εγκυμοσύνης, η οποία είναι κρίσιμη περίοδος για την ανάπτυξη των νεφρών του εμβρύου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αρσενικοί απόγονοι μητέρων με έλλειψη ύπνου εμφάνισαν αυξημένη αρτηριακή πίεση και μειωμένη λειτουργία νεφρών (174).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μια κοινωνία όπου η ενεργειακή κατανάλωση τροφίμων είναι άφθονη και η ανάγκη για σωματική δραστηριότητα είναι χαμηλή, οι άνθρωποι αναπτύσσουν συχνότερα παχυσαρκία και μεταβολικά προβλήματα υγείας. Οι εκτιμήσεις του ρόλου της κληρονομικότητας σε αυτήν την παθογένεια κυμαίνονται από 40 έως 70% και ενώ μελέτες σε ολόκληρο το γονιδίωμα έχουν εντοπίσει έναν αριθμό γενετικών τόπων που σχετίζονται με τον κίνδυνο παχυσαρκίας, οι ~ 100 πιο κοινές γενετικές παραλλαγές αντιπροσωπεύουν ένα μικρό ποσοστό διακύμανσης στην παχυσαρκία. Οι εκτιμήσεις σε ολόκληρο το γονιδίωμα είναι υψηλότερες, αντιπροσωπεύοντας το ~ 20% της διακύμανσης. Ωστόσο, ένα μεγάλο μέρος της κληρονομικότητας παραμένει ανεξήγητο. Έχει υποστηριχθεί ότι η επιγενετική μπορεί να αντιπροσωπεύει τη σχέση μεταξύ γενετικών παραλλαγών και περιβαλλοντικών παραγόντων για τον προσδιορισμό κινδύνου μεταβολικών νοσημάτων όπως η παχυσαρκία και θα μπορούσε να βοηθήσει στην εξήγηση της έλλειψης κληρονομικότητας. Η μελέτη του ρόλου της επιγενετικής στην παχυσαρκία και τα μεταβολικά νοσήματα έχει επεκταθεί ταχέως τα τελευταία χρόνια επιδεικνύοντας

ολοένα και περισσότερα στοιχεία για τη σύνδεση μεταξύ συμπεριφορών της μητέρας, κατά τη διάρκεια της κύησης, και επιδράσεων στη μεταβολική υγεία του απογόνου. Δυνητικοί επιγενετικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τη μεταβολική υγεία έχουν επίσης προκύψει από πρόσφατες μελέτες. Πλήθος ερευνών έχει αποδείξει ότι η παχυσαρκία έχει αναπτυξιακή προέλευση καθώς η έκθεση σε ανεπαρκή παροχή θρεπτικών ουσιών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας και μεταβολικών νοσημάτων στη μετέπειτα ζωή του εμβρύου. Ενώ μελέτες σε ζώα συνεχίζουν να καταδεικνύουν την επίδραση των διατροφικών συνθηκών της μητέρας, κατά την εγκυμοσύνη, στη μεταβολική υγεία των απογόνων, τα δεδομένα για τον άνθρωπο εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδωσαν σαφή στοιχεία ότι η έκθεση σε μη βέλτιστη διατροφή κατά την προγεννητική ανάπτυξη σχετίζεται με αλλαγές μεθυλίωσης στους απογόνους και ως εκ τούτου έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τον φαινότυπο των ενηλίκων. Οι μελέτες σε ζώα θα είναι σημαντικές για να επαληθεύσουν τα ανθρώπινα ευρήματα σε πιο ελεγχόμενο περιβάλλον, να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του κατά πόσον οι αναγνωρισμένες αλλαγές μεθυλίωσης έχουν κάποια επίδραση στην μεταβολική υγεία και να υποδείξουν τους μηχανισμούς που διέπουν αυτήν την επιγενετική ρύθμιση. Ο προσδιορισμός των αιτιωδών μηχανισμών που διέπουν τις μεταβολικές αλλοιώσεις, ο τρόπος μετάδοσης των φαινοτυπικών επιδράσεων σε διαδοχικές γενιές, ο βαθμός αντίκτυπου, η σταθερότητα του μεταδιδόμενου χαρακτηριστικού καθώς και ο προσδιορισμός ενός γενικού και ενοποιητικού εξελικτικού πλαισίου παραμένουν επίσης σημαντικά ζητήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Οι διατροφικές συνήθειες της μητέρας στην κρίσιμη περίοδο της κύησης φαίνεται να είναι καθοριστικές για την υγεία του απογόνου. Συγκεκριμένα, έχει φανεί πως η δυτικού τύπου διατροφή που περιλαμβάνει σε μεγάλη ποσότητα κόκκινα, επεξεργασμένα κρέατα και ραφιναρισμένους υδατάνθρακες αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης απογόνου με χαμηλό βάρος, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση παχυσαρκίας και υψηλής αρτηριακής πίεσης στην ενήλικη ζωή (15,51). Ακόμα, η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας ζάχαρης φαίνεται να προκαλεί παχυσαρκία κατά τη βρεφική ηλικία, σε αντίθεση με το θηλασμό που φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι της παχυσαρκίας (12,16). Η διαδικασία του θηλασμού έχει ευεργετική δράση και έναντι της ανάπτυξης Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 όπως παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα από την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων - μέσω της διατροφής τους - από τις μητέρες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (24). Τα μακροθρεπτικά στοιχεία όπως και η συνολική ενέργεια στη διατροφή της μητέρας δε διαδραματίζουν τόσο σημαντικό ρόλο, στον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης στη μετέπειτα ζωή του απογόνου, όσο τα μικροθρεπτικά συστατικά. Ειδικότερα, η αυξημένη πρόσληψη αλατιού και απλών σακχάρων από τη μητέρα κατά την κύηση αυξάνουν την αρτηριακή πίεση του απογόνου (54,55). Επιπρόσθετα, η αυξημένη τιμή βιταμίνης B12 σχετίζεται με αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (44), ενώ τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου της εγκυμονούσας φαίνεται να αυξάνουν την αρτηριακή

πίεση των απογόνων (53). Στοιχεία από ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης στη ζωή του απογόνου επηρεάζεται και από τα επίπεδα τιμών ασβεστίου και νατρίου στον ορό αίματος της γυναίκας (41,43). Ο υποσιτισμός της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που οδηγεί σε χαμηλότερο βάρος γέννησης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών ασθενειών στη ζωή του απογόνου (64). Η παχυσαρκία της μητέρας όπως και η υπερβολική αύξηση βάρους στην κύηση οδηγούν σε νεογνική, και πιθανόν και ενήλικη, παχυσαρκία (96). Η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας αλλά και η μείωση της καθιστικής ζωής της μητέρας δρουν ιδιαίτερα προστατευτικά στην καρδιαγγειακή υγεία του απογόνου (98).

Πλήθος ερευνητικών δεδομένων, έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η έκθεση του εμβρύου στον καπνό του τσιγάρου έχει επιζήμιες επιδράσεις στην υγεία του τόσο βραχυπρόθεσμα, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης, όσο και μακροπρόθεσμα όπως η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας (115). Πράγματι, κατά την εφηβεία οι απόγονοι μητέρων που κάπνιζαν όταν κυοφορούσαν έχουν 31% περισσότερες πιθανότητες να είναι υπέρβαροι και κατά 42% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας (120). Ο φαινότυπος των απογόνων καπνιστριών μητέρων, μάλιστα, φαίνεται να είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο των απογόνων των οποίων οι μητέρες τους υποσιτιζόνταν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ αξίζει να αναφερθεί πως η έκθεση στον καπνό αλλοιώνει το ανοσοποιητικό σύστημα των εμβρύων και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1. Ακόμα, έχει βρεθεί πως το κάπνισμα της μητέρας την περίοδο που κυοφορεί αυξάνει τη συνολική ετήσια τιμή χοληστερόλης στον ορό αίματος του απογόνου και οδηγεί σε ένα γενικότερο κακό λιπιδαιμικό προφίλ (142).

Το δυσμενές περιβάλλον μέσα στο οποίο μεγαλώνει το έμβρυο μπορεί να μην οφείλεται μόνο στην απώλεια παροχής θρεπτικών ουσιών μέσω του πλακούντα ή στην παροχή άλλων ανεπιθύμητων ουσιών, αλλά να σχετίζεται και με τη ψυχολογική κατάσταση της μητέρας. Η κατάθλιψη αλλά και η γενικότερη ψυχολογική δυσφορία της γυναίκας κατά την εγκυμοσύνη, έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα χαμηλότερου βάρους γέννησης με αποτέλεσμα τις δυσμενείς επιπτώσεις στην μεταβολική υγεία του απογόνου που αναφέρθηκαν παραπάνω (145). Το στρες, τόσο το χρόνιο όσο και το οξύ, συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα υπέρβαρου απογόνου στα 10 έτη (144). Επίσης, οι απόγονοι μητέρων που πάσχουν από κατάθλιψη κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ή έχουν έντονο άγχος, φαίνεται να έχουν υψηλότερο καρδιακό παλμό ηρεμίας και υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης αργότερα στη ζωή τους. Στη συνέχεια, μελετήθηκε η επίδραση του περιορισμού ύπνου της μητέρας στην κρίσιμη περίοδο της εγκυμοσύνης, κατάσταση που φάνηκε να καταστέλλει την παραγωγή ινσουλίνης από τα παγκρεατικά κύτταρα και να προδιαθέτει τον απόγονο για διαβήτη (165). Παράλληλα, ακόμα πιο απλή είναι η σύνδεση μεταξύ της έλλειψης ύπνου της μέλλουσας μητέρας και της αύξησης αρτηριακής πίεσης. Ο περιορισμός του ύπνου αναγκάζει τον οργανισμό να

λειτουργεί περισσότερες ώρες υπό συνθήκες αυξημένης αρτηριακής πίεσης με βλαβερές συνέπειες για το καρδιαγγειακό σύστημα. Τέλος, αξίζει να τονιστεί πως υπάρχει έλλειψη διαχρονικών ερευνών μεγάλης κλίμακας, ιδανικά έρευνες οι οποίες μελετούν πολλές γενιές. Υπάρχουν αρκετά ερευνητικά δεδομένα που συσχετίζουν πολλές παραμέτρους ποιότητας ζωής κατά το «κρίσιμο παράθυρο» της περιγεννητικής φάσης με την ανάπτυξη μεταβολικών – χρόνιων νοσημάτων στο νέο οργανισμό. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει και τη σημαντικότητα της καλής ποιότητας - υγιεινής ζωής και διατροφής κατά την εγκυμοσύνη. Καθώς η περιγεννητική ηλικία ορίζεται ως κρίσιμη περίοδος για την ανάπτυξη μεταβολικών ασθενειών επισημαίνεται η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σε αυτή τη φάση ζωής, που μπορεί να καθορίσει την υγεία της επόμενης γενιάς ανθρώπων και ίσως να συμβάλλει στην πρόληψη και εκδήλωση ορισμένων μεταβολικών χρόνιων νοσημάτων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Singh AS, Mulder C, Twisk JWR, Van Mechelen W, Chinapaw MJM. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2008;9(5):474–88.
2. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes.* 2011;35(7):891–8.
3. van den Broek M, Leermakers ETM, Jaddoe VW V, Steegers EAP, Rivadeneira F, Raat H, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and body composition of the child at age 6 y: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):873–80.
4. Bisson M, Tremblay F, St-Onge O, Robitaille J, Pronovost E, Simonyan D, et al. Influence of maternal physical activity on infant's body composition. *Pediatr Obes.* 2017;12:38–46.
5. Mourtakos SP, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Arnaoutis G, Karteroliotis K, et al. Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15(1):66.
6. Dhana K, Zong G, Yuan C, Schernhammer E, Zhang C, Wang X, et al. Lifestyle of women

- before pregnancy and the risk of offspring obesity during childhood through early adulthood. *Int J Obes*. 2018;42(7):1275–84.
7. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61627.
 8. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev*. 2006;27(2):141–69.
 9. Gabory A, Roseboom TJ, Moore T, Moore LG, Junien C. Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics. *Biol Sex Differ*. 2013;4(1):1–14.
 10. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal origins of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205(1):148–55.
 11. Knudsen VK, Orozova-Bekkevold IM, Mikkelsen TB, Wolff S, Olsen SF. Major dietary patterns in pregnancy and fetal growth. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(4):463–70.
 12. Goran MI, Plows JF, Ventura EE. Effects of consuming sugars and alternative sweeteners during pregnancy on maternal and child health: evidence for a secondhand sugar effect. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):262–71.
 13. Stein AD, Kahn HS, Rundle A, Zybert PA, van der Pal-de Bruin K, Lumey LH. Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):869–76.
 14. Ravelli ACJ, Van Der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(5):811–6.
 15. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003;11(4):496–506.
 16. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey-Smith G, Gillman MW, Cook DG. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(6):1298–307.
 17. Öhlund I, Hernell O, Hörnell A, Stenlund H, Lind T. BMI at 4 years of age is associated with previous and current protein intake and with paternal BMI. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(2):138–45.

18. Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN. Effects of early protein restriction and adult obesity on rat pancreatic hormone content and glucose tolerance. *Horm Metab Res.* 2000;32(06):233–9.
19. Ozanne SE, Olsen GS, Hansen LL, Tingey KJ, Nave BT, Wang CL, et al. Early growth restriction leads to down regulation of protein kinase C zeta and insulin resistance in skeletal muscle. *J Endocrinol.* 2003;177(2):235–42.
20. Hoet JJ, Hanson MA. Intrauterine nutrition: its importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. *J Physiol.* 1999;514(3):617–27.
21. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet.* 2008;371(9626):1777–82.
22. Blümer N, Pfefferle PI, Renz H. Development of mucosal immune function in the intrauterine and early postnatal environment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23(6):655–60.
23. Prescott SL, Dunstan JA. Prenatal fatty acid status and immune development: the pathways and the evidence. *Lipids.* 2007;42(9):801.
24. Stene LC, Joner G, Group NCDS. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(6):1128–34.
25. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3237–42.
26. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012;61(1):175–8.
27. Kagohashi Y, Abiru N, Kobayashi M, Hashimoto M, Shido O, Otani H. Maternal dietary n-6/n-3 fatty acid ratio affects type 1 diabetes development in the offspring of non-obese diabetic mice. *Congenit Anom (Kyoto).* 2010;50(4):212–20.
28. Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Tapanainen H, Uusitalo L, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):471–8.

29. Niinistö S, Takkinen H-M, Uusitalo L, Rautanen J, Nevalainen J, Kenward MG, et al. Maternal dietary fatty acid intake during pregnancy and the risk of preclinical and clinical type 1 diabetes in the offspring. *Br J Nutr.* 2014;111(5):895–903.
30. Erkkola M, Kronberg-Kippilä C, Savilahti E, Kenward MG, Salonen M, Ilonen J, et al. Maternal consumption of dairy products during pregnancy and lactation, and the development of cow's milk antibodies in the offspring. *Acta Paediatr.* 2005;94(6):696–704.
31. Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Åkerblom HK, et al. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(5):434–41.
32. Knip M, Virtanen SM, Åkerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1506S-1513S.
33. Knip M, Virtanen SM, Seppä K, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, et al. Dietary Intervention in Infancy and Later Signs of Beta-Cell Autoimmunity and author's reply to comments. 2010;
34. Savilahti E, Saarinen KM. Early infant feeding and type 1 diabetes. *Eur J Nutr.* 2009;48(4):243–9.
35. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1/3):123–39.
36. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol.* 2011;32(2):205–12.
37. Chen C-P. Prenatal findings and the genetic diagnosis of fetal overgrowth disorders: Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Sotos syndrome, and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(2):186–91.
38. Zambrano E, Martinez-Samayoa PM, Bautista CJ, Deas M, Guillen L, Rodriguez-Gonzalez GL, et al. Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol.* 2005;566(1):225–36.
39. Timmermans S, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, den Breeijen H, Russcher H, Lindemans J, et al. The Mediterranean diet and fetal size parameters: the Generation R Study. *Br J Nutr.* 2012;108(8):1399–409.

40. Aaltonen J, Ojala T, Laitinen K, Piirainen TJ, Poussa TA, Isolauri E. Evidence of infant blood pressure programming by maternal nutrition during pregnancy: a prospective randomized controlled intervention study. *J Pediatr*. 2008;152(1):79–84.
41. Bakker R, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Lipshultz SE, Gillman MW. Maternal calcium intake during pregnancy and blood pressure in the offspring at age 3 years: a follow-up analysis of the Project Viva cohort. *Am J Epidemiol*. 2008;168(12):1374–80.
42. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Maternal iron intake and iron status during pregnancy and child blood pressure at age 3 years. *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):301–8.
43. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Becker LE, Müller A, Weckbach M, et al. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *Am J Physiol Physiol*. 2011;301(2):F344–54.
44. van den Hil LCL, Taal HR, de Jonge LL, Heppe DHM, Steegers EAP, Hofman A, et al. Maternal first-trimester dietary intake and childhood blood pressure: the Generation R Study. *Br J Nutr*. 2013;110(8):1454–64.
45. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61–73.
46. Roseboom TJ, Van Der Meulen JHP, Ravelli ACJ, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res Hum Genet*. 2001;4(5):293–8.
47. Adair LS, Kuzawa CW, Borja J. Maternal energy stores and diet composition during pregnancy program adolescent blood pressure. *Circulation*. 2001;104(9):1034–9.
48. Brion M-JA, Leary SD, Smith GD, McArdle HJ, Ness AR. Maternal anemia, iron intake in pregnancy, and offspring blood pressure in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(4):1126–33.
49. Oosterbaan AM, Steegers EAP, Ursem NTC. The effects of homocysteine and folic acid on angiogenesis and VEGF expression during chicken vascular development. *Microvasc Res*. 2012;83(2):98–104.
50. Martin H, Lindblad B, Norman M. Endothelial function in newborn infants is related to folate levels and birth weight. *Pediatrics*. 2007;119(6):1152–8.

51. Barker DJP, Forsén T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *Bmj*. 2001;323(7324):1273.
52. Li Y, Jaddoe VW, Qi L, He Y, Lai J, Wang J, et al. Exposure to the Chinese famine in early life and the risk of hypertension in adulthood. *J Hypertens*. 2011;29(6):1085–92.
53. Gambling L, Dunford S, Wallace DI, Zuur G, Solanky N, Srai SKS. Iron deficiency during pregnancy affects postnatal blood pressure in the rat. *J Physiol*. 2003;552(2):603–10.
54. Bang HO, Bechgaard P, Nielsen AL. Low-salt Diet in Treatment of Hypertension. *Br Med J*. 1949;2(4638):1203.
55. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30(1):96–116.
56. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1543–9.
57. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani J-P. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2008;294(3):R730–7.
58. Huang Y, Ye T, Liu C, Fang F, Chen Y, Dong Y. Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation affects hepatic lipid metabolism in early life of offspring rat. *J Biosci*. 2017;42(2):311–9.
59. da Silva Cunha F, Dalle Molle R, Portella AK, da Silva Benetti C, Noschang C, Goldani MZ, et al. Both food restriction and high-fat diet during gestation induce low birth weight and altered physical activity in adult rat offspring: the “Similarities in the Inequalities” model. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118586.
60. Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR, Vatish M, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics*. 2009;10(1):478.
61. Gianotti TF, Burgueño A, Mansilla NG, Pirola CJ, Sookoian S. Fatty liver is associated with transcriptional downregulation of stearoyl-CoA desaturase and impaired protein dimerization. *PLoS One*. 2013;8(9):e76912.
62. Pruis MGM, Lendvai A, Bloks VW, Zwier M V, Baller JFW, De Bruin A, et al. Maternal

- western diet primes non-alcoholic fatty liver disease in adult mouse offspring. *Acta Physiol.* 2014;210(1):215–27.
63. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;327(8489):1077–81.
64. Barker DJP, Godfrey KM, Gluckman PD, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8850):938–41.
65. Roseboom TJ, van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1101–6.
66. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B 12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia.* 2008;51(1):29–38.
67. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr.* 2004;134(9):2169–72.
68. Leermakers ETM, Tielemans MJ, van den Broek M, Jaddoe VW V, Franco OH, Kiefte-de Jong JC. Maternal dietary patterns during pregnancy and offspring cardiometabolic health at age 6 years: The generation R study. *Clin Nutr.* 2017;36(2):477–84.
69. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–27.
70. Santana MG, de Velasco PC, de Oliveira ORC, Santo RE, Spreafico F, de Almeida LB, et al. Adiponectin, insulin and leptin levels in the cord plasma of the neonates from adolescent and adult mothers and their relationship with anthropometric parameters and fetal sex-gender. *J Perinatol.* 2018;38(5):489–95.
71. Hanebutt FL, Demmelmair H, Schiessl B, Larqué E, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) transfer across the placenta. *Clin Nutr.* 2008;27(5):685–93.
72. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(9):502–7.
73. Palinski W, D'Armiento FP, Witztum JL, De Nigris F, Casanada F, Condorelli M, et al.

- Maternal hypercholesterolemia and treatment during pregnancy influence the long-term progression of atherosclerosis in offspring of rabbits. *Circ Res.* 2001;89(11):991–6.
74. Porter FD. Malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol synthesis. *J Clin Invest.* 2002;110(6):715–24.
75. Llorente-Cortés V, Estruch R, Mena MP, Ros E, González MAM, Fitó M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):442–50.
76. De Oliveira Cipriano Torres D, Dos Santos ACO, Silva AKSE, Leite JIA, De Souza JRB, Beltrão EIC, et al. Effect of maternal diet rich in omega-6 and omega-9 fatty acids on the liver of LDL receptor-deficient mouse offspring. *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol.* 2010;89(2):164–70.
77. Ghosh P, Bitsanis D, Ghebremeskel K, Crawford MA, Poston L. Abnormal aortic fatty acid composition and small artery function in offspring of rats fed a high fat diet in pregnancy. *J Physiol.* 2001;533(Pt 3):815.
78. Elahi MM, Cagampang FR, Anthony FW, Curzen N, Ohri SK, Hanson MA. Statin treatment in hypercholesterolemic pregnant mice reduces cardiovascular risk factors in their offspring. *Hypertension.* 2008;51(4):939–44.
79. Moreno JJ, Mitjavila MT. The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis. *J Nutr Biochem.* 2003;14(4):182–95.
80. Torres D de OC, Dos Santos ACO, Silva AKSE, de Moura PMMF, Beltrão EIC, Peixoto CA. Influence of fatty acids in maternal diet on atherogenesis in offspring of LDL receptor-deficient mice. *Int J Clin Exp Med.* 2012;5(1):56.
81. Ringseis R, Eder K. Fatty acids and signalling in endothelial cells. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids.* 2010;82(4–6):189–98.
82. Napoli C, D’Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2680–90.
83. Wiebe HW, Boulé NG, Chari R, Davenport MH. The effect of supervised prenatal exercise on

- fetal growth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1185–94.
84. Baidal JAW, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):761–79.
 85. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon SH, et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1303–13.
 86. Henderson M, Benedetti A, Barnett TA, Mathieu M-E, Deladoëy J, Gray-Donald K. Influence of adiposity, physical activity, fitness, and screen time on insulin dynamics over 2 years in children. *Jama Pediatr.* 2016;170(3):227–35.
 87. Clapp III JF, Capeless EL. Neonatal morphometrics after endurance exercise during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(6):1805–11.
 88. Ruchat S, Davenport MH, Giroux I, Hillier M, Batada A, Sopper MM, et al. Effect of exercise intensity and duration on capillary glucose responses in pregnant women at low and high risk for gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(8):669–78.
 89. Wadley AJ, Chen Y-W, Lip GYH, Fisher JP, Aldred S. Low volume–high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. *J Sports Sci.* 2016;34(1):1–9.
 90. Dennerly PA. Effects of oxidative stress on embryonic development. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* 2007;81(3):155–62.
 91. Clapp JF. Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth. *Placenta.* 2006;27(6–7):527–34.
 92. Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016.
 93. Dorneles GP, Haddad DO, Fagundes VO, Vargas BK, Kloecker A, Romão PRT, et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight–obese individuals. *Cytokine.* 2016;77:1–9.
 94. Sakurai T, Endo S, Hatano D, Ogasawara J, Kizaki T, Oh-ishi S, et al. Effects of exercise training on adipogenesis of stromal-vascular fraction cells in rat epididymal white adipose

- tissue. *Acta Physiol.* 2010;no-no.
95. Kong KL, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Wen X. Leisure time physical activity before and during mid-pregnancy and offspring adiposity in mid-childhood. *Pediatr Obes.* 2016;11(2):81–7.
 96. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2017;317(21):2207–25.
 97. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity. *N Engl J Med.* 2018;
 98. van Poppel MNM, Simmons D, Devlieger R, van Assche FA, Jans G, Galjaard S, et al. A reduction in sedentary behaviour in obese women during pregnancy reduces neonatal adiposity: the DALI randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2019;62(6):915–25.
 99. Clapp III JF, Kim H, Burciu B, Schmidt S, Petry K, Lopez B. Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):142–7.
 100. Clapp III JF. Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *J Pediatr.* 1996;129(6):856–63.
 101. Blaize AN, Pearson KJ, Newcomer S. Impact of maternal exercise during pregnancy on offspring chronic disease susceptibility. *Exerc Sport Sci Rev.* 2015;43(4):198.
 102. Normia J, Laitinen K, Isolauri E, Poussa T, Jaakkola J, Ojala T. Impact of intrauterine and post-natal nutritional determinants on blood pressure at 4 years of age. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26(6):544–52.
 103. Rocha R, Peraçoli JC, Volpato GT, Damasceno DC, Campos KE de. Effect of exercise on the maternal outcome in pregnancy of spontaneously hypertensive rats. *Acta Cir Bras.* 2014;29(9):553–9.
 104. Hesketh KR, Evenson KR. Prevalence of US pregnant women meeting 2015 ACOG physical activity guidelines. *Am J Prev Med.* 2016;51(3):e87–9.
 105. in Pregnancy TIWM, Group C. Effect of diet and physical activity based interventions in

- pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ*. 2017;358.
106. Patel N, Godfrey KM, Pasupathy D, Levin J, Flynn AC, Hayes L, et al. Infant adiposity following a randomised controlled trial of a behavioural intervention in obese pregnancy. *Int J Obes*. 2017;41(7):1018–26.
 107. Beeson JH, Blackmore HL, Carr SK, Dearden L, Duque-Guimarães DE, Kusinski LC, et al. Maternal exercise intervention in obese pregnancy improves the cardiovascular health of the adult male offspring. *Mol Metab*. 2018;16:35–44.
 108. Vega CC, Reyes-Castro LA, Bautista CJ, Larrea F, Nathanielsz PW, Zambrano E. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *Int J Obes*. 2015;39(4):712–9.
 109. Oosterhuis NR, Fernandes R, Maicas N, Bae SE, Pombo J, Gremmels H, et al. Extravascular renal denervation ameliorates juvenile hypertension and renal damage resulting from experimental hyperleptinemia in rats. *J Hypertens*. 2017;35(12):2537–47.
 110. Lim J, Burke S, Head GA. 7a. 06: Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: altered leptin signalling pathway in the central nervous system. *J Hypertens*. 2015;33:e90.
 111. Schou Andersen C, Juhl M, Gamborg M, Sørensen TIA, Nohr EA. Maternal recreational exercise during pregnancy in relation to children's BMI at 7 years of age. *Int J Pediatr*. 2012;2012.
 112. Liu J, Blair SN, Teng Y, Ness AR, Lawlor DA, Riddoch C. Physical activity during pregnancy in a prospective cohort of British women: results from the Avon longitudinal study of parents and children. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(3):237–47.
 113. Samet JM, Yoon S-Y, Organization WH. Gender, women, and the tobacco epidemic. World Health Organization; 2010.
 114. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2004;6(Suppl_2):S125–40.
 115. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: Meta-analysis. *Pediatr Int*. 2010;52(1):94–9.

116. Magalhães EI da S, Sousa BA de, Lima NP, Horta BL. Maternal smoking during pregnancy and offspring body mass index and overweight: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2019;35:e00176118.
117. Durmuş B, Ay L, Hokken-Koelega ACS, Raat H, Hofman A, Steegers EAP, et al. Maternal smoking during pregnancy and subcutaneous fat mass in early childhood. *The Generation R Study*. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(4):295–304.
118. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes*. 2008;32(2):201–10.
119. Ferri E. *Life at 33: the fifth follow-up of the National Child Development Study*. National Children's Bureau London; 1993.
120. Mamun AA, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Maternal smoking during pregnancy predicts adult offspring cardiovascular risk factors—evidence from a community-based large birth cohort study. *PLoS One*. 2012;7(7):e41106.
121. Ievins R, Roberts SE, Goldacre MJ. Perinatal factors associated with subsequent diabetes mellitus in the child: record linkage study. *Diabet Med*. 2007;24(6):664–70.
122. Toschke AM, Ehlin A, Koletzko B, Montgomery SM. Paternal smoking is associated with a decreased prevalence of type 1 diabetes mellitus among offspring in two national British birth cohort studies (NCDS and BCS70). *J Perinat Med*. 2007;35(1):43–7.
123. Li M, Zhou Y, Feng G, Su SB. The critical role of Toll-like receptor signaling pathways in the induction and progression of autoimmune diseases. *Curr Mol Med*. 2009;9(3):365–74.
124. Mattsson K, Jönsson I, Malmqvist E, Larsson HE, Rylander L. Maternal smoking during pregnancy and offspring type 1 diabetes mellitus risk: accounting for HLA haplotype. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(3):231–8.
125. Cupul-Uicab LA, Skjaerven R, Haug K, Melve KK, Engel SM, Longnecker MP. In utero exposure to maternal tobacco smoke and subsequent obesity, hypertension, and gestational diabetes among women in the MoBa cohort. *Environ Health Perspect*. 2012;120(3):355–60.
126. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci*. 2010;116(2):364–74.
127. Mattsson K, Källén K, Longnecker MP, Rignell-Hydbom A, Rylander L. Maternal smoking

- during pregnancy and daughters' risk of gestational diabetes and obesity. *Diabetologia*. 2013;56(8):1689–95.
128. Rogers JM. Smoking and pregnancy: epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth defects Res*. 2019;111(17):1259–69.
 129. Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, Williams GM, Ebrahim S, Smith GD. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation*. 2004;110(16):2417–23.
 130. Oken E, Huh SY, Taveras EM, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obes Res*. 2005;13(11):2021–8.
 131. Bergel E, Haelterman E, Belizan J, Villar J, Carroli G. Perinatal factors associated with blood pressure during childhood. *Am J Epidemiol*. 2000;151(6):594–601.
 132. Brion M-JA, Leary SD, Smith GD, Ness AR. Similar associations of parental prenatal smoking suggest child blood pressure is not influenced by intrauterine effects. *Hypertension*. 2007;49(6):1422–8.
 133. Högberg L, Cnattingius S, D'Onofrio BM, Lundholm C, Iliadou AN. Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. *J Hypertens*. 2012;30(4):693.
 134. Barker DJP. Fetal and infant origins of adult disease. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2001;149(1):S2–6.
 135. Brion M-JA, Leary SD, Lawlor DA, Smith GD, Ness AR. Modifiable maternal exposures and offspring blood pressure: a review of epidemiological studies of maternal age, diet, and smoking. *Pediatr Res*. 2008;63(6):593–8.
 136. Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S, Buddhe S, Schwartz SM. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J Pediatr*. 2015;166(4):978–84.
 137. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgård E, Halonen P, Voutilainen R. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age. *Pediatr Res*. 2000;48(5):623–8.
 138. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and

- subsequent cholesterol levels: exploration of the “fetal origins” hypothesis. *Jama*. 2004;292(22):2755–64.
139. Horta BL, Gigante DP, Nazmi A, Silveira VMF, Oliveira I, Victora CG. Maternal smoking during pregnancy and risk factors for cardiovascular disease in adulthood. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):815–20.
 140. ISCAN A, Yigitoglu MR, ECE A, Ari Z, Akyildiz M. The effect of cigarette smoking during pregnancy on cord blood lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels. *Jpn Heart J*. 1997;38(4):497–502.
 141. Curtin SC, Matthews TJ. Smoking prevalence and cessation before and during pregnancy: data from the birth certificate, 2014. *Natl vital Stat reports from Centers Dis Control Prev Natl Cent Heal Stat Natl Vital Stat Syst*. 2016;65(1):1.
 142. Jaddoe VW V, De Ridder MAJ, Van Den Elzen APM, Hofman A, Uiterwaal CSPM, Witteman JCM. Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: a 27-years follow-up study. *Atherosclerosis*. 2008;196(1):42–8.
 143. Jaddoe VW V, Verburg BO, De Ridder MAJ, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, et al. Maternal smoking and fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the generation R study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(10):1207–15.
 144. VehmeijerFlorianne OL, SilvaCarolina C V, DerksIvonne PM, MarrounHanan E, OeiEdwin HG, FelixJanine F, et al. Associations of maternal psychological distress during pregnancy with childhood general and organ fat measures. *Child Obes*. 2019;
 145. Uguz F, Gezginc K, Yazıcı F. Are major depression and generalized anxiety disorder associated with intrauterine growth restriction in pregnant women? A case-control study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(6):640-e7.
 146. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5419–26.
 147. De Beurs E. Brief symptom inventory. Handleiding Leiden Pits Publ. 2004;
 148. Gishti O, Gaillard R, Manniesing R, Abrahamse-Berkeveld M, van der Beek EM, Hepe DHM, et al. Fetal and infant growth patterns associated with total and abdominal fat distribution in school-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2557–66.

149. Langeslag SJE, Schmidt M, Ghassabian A, Jaddoe VW, Hofman A, van der Lugt A, et al. Functional connectivity between parietal and frontal brain regions and intelligence in young children: the Generation R study. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(12):3299–307.
150. Dancause KN, Laplante DP, Hart KJ, O’Hara MW, Elgbeili G, Brunet A, et al. Prenatal stress due to a natural disaster predicts adiposity in childhood: the Iowa Flood Study. *J Obes.* 2015;2015.
151. Dancause KN, Laplante DP, Fraser S, Brunet A, Ciampi A, Schmitz N, et al. Prenatal exposure to a natural disaster increases risk for obesity in 5½-year-old children. *Pediatr Res.* 2012;71(1):126–31.
152. Hohwü L, Henriksen TB, Grønborg TK, Hedegaard M, Sørensen TIA, Obel C. Maternal salivary cortisol levels during pregnancy are positively associated with overweight children. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;52:143–52.
153. Christensen JS, Hjortebjerg D, Raaschou-Nielsen O, Ketznel M, Sørensen TIA, Sørensen M. Pregnancy and childhood exposure to residential traffic noise and overweight at 7 years of age. *Environ Int.* 2016;94:170–6.
154. Liu GT, Dancause KN, Elgbeili G, Laplante DP, King S. Disaster-related prenatal maternal stress explains increasing amounts of variance in body composition through childhood and adolescence: Project Ice Storm. *Environ Res.* 2016;150:1–7.
155. Cao-Lei L, Dancause KN, Elgbeili G, Massart R, Szyf M, Liu A, et al. DNA methylation mediates the impact of exposure to prenatal maternal stress on BMI and central adiposity in children at age 13½ years: Project Ice Storm. *Epigenetics.* 2015;10(8):749–61.
156. Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C, Baker JL, Sørensen TIA. Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. *PLoS One.* 2010;5(7):e11896.
157. Hohwü L, Zhu JL, Gravversen L, Li J, Sørensen TIA, Obel C. Prenatal parental separation and body weight, including development of overweight and obesity later in childhood. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119138.
158. Lucassen EA, Cizza G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, obesity, and chronic stress exposure: sleep and the HPA axis in obesity. *Curr Obes Rep.* 2012;1(4):208–15.
159. Van Dijk AE, Van Eijsden M, Stronks K, Gemke RBJ, Vrijkotte TGM. The relation of maternal job strain and cortisol levels during early pregnancy with body composition later in

- the 5-year-old child: the ABCD study. *Early Hum Dev.* 2012;88(6):351–6.
160. Chen W, Srinivasan SR, Ruan L, Mei H, Berenson GS. Adult hypertension is associated with blood pressure variability in childhood in blacks and whites: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens.* 2011;24(1):77–82.
 161. Ross LE, McLean LM. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2006;
 162. Heron J, O'Connor TG, Evans J, Golding J, Glover V, Team AS. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord.* 2004;80(1):65–73.
 163. Van Dijk AE, Van Eijsden M, Stronks K, Gemke RBJ, Vrijkotte TGM. Prenatal stress and balance of the child's cardiac autonomic nervous system at age 5-6 years. *PLoS One.* 2012;7(1):e30413.
 164. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006;47(5):833–9.
 165. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Cauter E Van. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005;99(5):2008–19.
 166. Plagemann A. A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation. *J Matern Neonatal Med.* 2008;21(3):143–8.
 167. Lima ILB, Rodrigues AFAC, Bergamaschi CT, Campos RR, Hirata AE, Tufik S, et al. Chronic sleep restriction during pregnancy-repercussion on cardiovascular and renal functioning of male offspring. *PLoS One.* 2014;9(11):e113075.
 168. Argeri R, Carvalho DS, Palma BD, Hirata AE, Gomes GN. Effects of sleep restriction during pregnancy on lipids and glucose homeostasis of female offspring submitted to ovariectomy. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(3):334–7.
 169. Calegare BFA, Fernandes L, Tufik S, D'Almeida V. Biochemical, biometrical and behavioral changes in male offspring of sleep-deprived mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(5):775–84.
 170. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K, et al. Association between

sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med.* 2009;169(11):1055–61.

171. Gangwisch JE, Malaspina D, Posner K, Babiss LA, Heymsfield SB, Turner JB, et al. Insomnia and sleep duration as mediators of the relationship between depression and hypertension incidence. *Am J Hypertens.* 2010;23(1):62–9.
172. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension.* 1996;27(6):1318–24.
173. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension.* 2000;35(5):1173–5.
174. Thomal JT, Palma BD, Ponzio BF, Franco M do CP, Zaladek-Gil F, Fortes ZB, et al. Sleep restriction during pregnancy: hypertension and renal abnormalities in young offspring rats. *Sleep.* 2010;33(10):1357–62.

