

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ – ΕΡΕΥΝΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
«Η ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΗ ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΖΩΗ.
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ»

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΣΙΑΧΑΝΙΔΟΥ ΣΟΥΛΤΑΝΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ

ΑΘΗΝΑ
Δεκέμβριος 2017

Ευχαριστίες/Acknowledgements

Με την περάτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα μου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, κ. Τάνια Σιαχανίδου, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή της στην ανάπτυξη του παρόντος πονήματος, καθώς και για τις υποδείξεις και συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Επίσης, είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής της διπλωματικής μου εργασίας, την Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής κ. Ευρυδίκη Δρογκάρη, και την Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, κ. Χρύσα Μπακούλα, για την υποστήριξη τους.

Ευχαριστώ θερμά τους συγγραφείς κ. Pier Paolo Bassareo, κ. Adam Iewandowski, κ. Brian Walker, κ. Stuart Dalziel, και κ. Rachel Cooper για την άμεση ανταπόκριση και συνδρομή τους στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.

Ολοκληρώνοντας τον κύκλο των μεταπτυχιακών μου σπουδών, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος, τόσο για το εκπαιδευτικό τους έργο, όσο και για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά το Κοινωφελές Ίδρυμα Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης στην Ελλάδα, για την υποτροφία μεταπτυχιακών σπουδών και εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας, την οποία έλαβα, καθώς και για τη σημαντική ηθική και οικονομική υποστήριξή του. Η συνέπεια στη χορήγηση της υποτροφίας αποτέλεσε συνεχή επιβράβευση των κόπων μου και σημαντική στήριξη των προσπαθειών μου.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά την οικογένειά μου για την αγάπη και τη στήριξη τους σε κάθε μου προσπάθεια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	13
SUMMARY	15
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ	17
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	21
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	23
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ (Metabolic syndrome and cardiovascular disease)	31
1.1 Εισαγωγή	31
1.2 Παθογένεια και κλινικές εκδηλώσεις μεταβολικού συνδρόμου	32
1.3 Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ενήλικες και παιδιά	34
1.4 Ιστορική αναδρομή της έννοιας του μεταβολικού συνδρόμου	35
1.5 Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου στους ενήλικες	36
1.6 Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΠΡΩΩΡΟΤΗΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ	47
2.1 Επιδημιολογικά δεδομένα - Επιπλοκές πρόωρου τοκετού	47
2.2 Συσχέτιση της προωρότητας με συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου και δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου	48
2.2.1 Συσχέτιση της προωρότητας με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης	48
2.2.2 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη	50
2.2.3 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ	52
2.2.4 Συσχέτιση της προωρότητας με την παχυσαρκία	53
2.2.5 Συσχέτιση της προωρότητας με τον καρδιαγγειακό φαινότυπο και την ενδοθηλιακή λειτουργία	54
2.3 Αποτελεί η προωρότητα παράγοντα κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακή νόσο στην ενήλικη ζωή;	55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	61
3.1 ΣΚΟΠΟΣ	61
3.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	61
3.2.1 Δείγμα της μελέτης.....	61
3.2.2 Μεθοδολογία	62
3.2.3 Βιβλιογραφική Αναζήτηση – Εντοπισμός των μελετών (Literature Search-Study Identification)	63
3.2.4 Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού Μελετών (Study selection – Inclusion/Exclusion Criteria)	65
3.2.5 Επιλογή των μελετών (Study Selection Process).....	67
3.2.6 Εξαγωγή Δεδομένων (Data extraction)	68
3.2.7 Συστηματική Ανασκόπηση - Ποιοτική Σύνθεση Δεδομένων (Data synthesis).....	69
3.2.8 Μετα-ανάλυση - Ποσοτική Σύνθεση Δεδομένων (Meta-analysis)	70
3.3 ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ.....	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	73
4.1 Αναζήτηση Βιβλιογραφίας.....	73
4.2 Μετα-ανάλυση (Meta-analysis)	75
4.3 Αρχική ανάλυση (primary analysis).....	76
4.4 Ανάλυση με βάση το φύλο (gender specific analysis)	78
4.5 Μετα-παλινδρόμηση (Meta-regression)	79
4.6 Ετερογένεια των μελετών (Study heterogeneity).....	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ FOREST PLOTS ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ.....	127
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ FOREST PLOTS ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	139
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ FUNNEL PLOTS ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ.....	147
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ FUNNEL PLOTS ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	159

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	167
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	173

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί σύμπλεγμα μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι περιλαμβάνουν την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, την υπέρταση, τη διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose – IFG) ή την ανοχή στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance – IGT) και τη δυσλιπιδαιμία (1-4). Ως οντότητα, είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς οι πρόσφατες μεταβολές, τόσο στο περιβάλλον, όσο και στον τρόπο ζωής, έχουν αυξήσει σημαντικά την επίπτωσή του (5-8). Ο επιπολασμός του στους ενήλικες, σε παγκόσμιο επίπεδο, κυμαίνεται από 8% έως 43% για τους άνδρες και από 7% έως 56% για τις γυναίκες (9), ενώ αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του σωματικού βάρους (60% μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων), καθώς και της ηλικίας (45% στα άτομα ηλικίας 60-69 ετών) (5, 10). Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας καθώς αυξάνει έως και 5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και έως 2 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στα επόμενα 5-10 χρόνια (11) - συγκεκριμένα, οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και πρόωρο θάνατο (12, 13).

Το μικρό βάρος γέννησης (BG<2500g), σε συνδυασμό με την ανωριμότητα των πρώων νεογνών, τα καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητη ομάδα, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της νεογνικής ηλικίας, αλλά και κατά την παιδική ηλικία, και την ενήλικη ζωή. Σύμφωνα με την υπόθεση Barker, τα μικρού βάρους γέννησης νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και μη ινσουλινο-εξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη στην ενήλικη ζωή (14-16). Ωστόσο, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η υπόθεση Barker αφορά άτομα με χαμηλό βάρος γέννησης, μία ευρύτερη ομάδα η οποία περιλαμβάνει τόσο τα παιδιά που έχουν γεννηθεί πρόωρα, όσο και τα παιδιά που έχουν γεννηθεί μικρά για την ηλικία κύησης (small for gestational age-SGA) έπειτα από τελειόμνη κύηση. Αποτελεί, έως σήμερα, αμφιλεγόμενο θέμα εάν η προωρότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη μετέπειτα εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι 11%, περίπου, των ζώντων νεογνών παγκοσμίως έχει γεννηθεί πρόωρα (πριν συμπληρωθούν 37 εβδομάδες κύησης) (17-19), ενώ η επίπτωση του πρόωρου τοκετού αυξάνεται συνεχώς, και τούτο σε συνδυασμό με τη βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας και την αύξηση του

ποσοστού επιβίωσης των προώρων νεογνών, οδηγεί σε αύξηση του πληθυσμού των ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα (20, 21).

Δεδομένου ότι η υπάρχουσα βιβλιογραφία παρουσιάζει αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της προωρότητας και της μετέπειτα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου ή/και καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικη ζωή, φαίνεται ότι το θέμα του καθορισμού του κινδύνου των προώρων για τα εν λόγω νοσήματα «φθοράς» χρειάζεται περαιτέρω μελέτη. Η διαπίστωση αυξημένου κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου στα πρόωρα, ή σε ορισμένες ομάδες προώρων, θα απαντήσει στο ερώτημα εάν υπάρχει επιτακτική ανάγκη εφαρμογής ενός προγράμματος τακτικής παρακολούθησης των παιδιών αυτών με στόχο τόσο την έγκαιρη διάγνωση, όσο και την πρώιμη παρέμβαση και αντιμετώπιση, των παραπάνω διαταραχών, οι οποίες, ως γνωστόν, αποτελούν τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες (22, 23). Η πρόληψη και η έγκαιρη/ενδεδειγμένη θεραπευτική παρέμβαση θα έχει εξαιρετικά μεγάλο όφελος στα παραπάνω άτομα, στην οικογένειά τους, στην πολιτεία γενικότερα, καθώς και στο σχετιζόμενο με την υγεία οικονομικό κόστος.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διεξαγωγή συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, η οποία θα αποσαφηνίσει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της προωρότητας, του μεταβολικού συνδρόμου (και των συνιστωσών του) και της καρδιαγγειακής νόσου. Πρωτεύων στόχος είναι να καθορισθεί εάν η προωρότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις παραπάνω νοσηρές καταστάσεις, να προσδιορισθεί το μέγεθος του κινδύνου αυτού, αλλά και να διερευνηθεί ενδεχόμενη ετερογένειά του ως προς τις διάφορες ομάδες προώρων.

Αρχικά, παρατίθεται η περίληψη της παρούσας διπλωματικής εργασίας στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, και στη συνέχεια ο πίνακας συντομεύσεων, και οι κατάλογοι πινάκων και σχημάτων. Έπειτα, ακολουθεί το γενικό μέρος, όπου γίνεται αναφορά στο μεταβολικό σύνδρομο, στον επιπολασμό του, στις επιπτώσεις του στο άτομο και στη δημόσια υγεία, καθώς και στα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπισθεί για τον ορισμό του από διαφορετικούς οργανισμούς υγείας. Εν συνεχεία, γίνεται μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και των ευρημάτων μελετών που συσχετίζουν την προωρότητα με το μεταβολικό σύνδρομο και τις συνιστώσες του, αλλά και με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στο ειδικό μέρος αναλύονται τα βήματα της παρούσας ερευνητικής εργασίας. Το υλικό, η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση, τα ευρήματα και ο σχολιασμός αυτών, καθώς και τα συμπεράσματα των ευρημάτων. Τέλος, παρατίθεται η ενότητα των βιβλιογραφικών αναφορών.

Η ΠΡΩΩΡΟΤΗΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΗ ΜΕΤΕΠΕΙΤΑ ΖΩΗ. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Υπολογίζεται ότι 11%, περίπου, των ζώντων νεογνών, παγκοσμίως, έχει γεννηθεί πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης). Αποτελεί, έως σήμερα, αμφιλεγόμενο θέμα εάν η πρωωρότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη μετέπειτα εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και μεταβολικού συνδρόμου, διαταραχών οι οποίες αποτελούν τα κυριότερα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συστηματοποιημένη βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, από τις οποίες εντοπίστηκαν μελέτες που παρουσιάζουν συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου και δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, σε ενήλικες (≥ 18 ετών) γεννημένους πρόωρα (<37 εβδομάδες κύησης) συγκριτικά με ενήλικες γεννημένους έπειτα από τελειόμηνη κύηση (37-42 εβδομάδες κύησης). Οι εκβάσεις που εκτιμήθηκαν ήταν: ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο λόγος περιμέτρου μέσης/ισχίων (WHR), το ποσοστό λίπους (FM), η συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση, η 24ωρη συστολική (24ωρη ΣΑΠ) και 24ωρη διαστολική (24ωρη ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση, η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (FMD), το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT), η ανάλυση παλμικού κύματος (PWV), τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, καθώς και τα επίπεδα λιπιδίων νηστείας. Η μετα-ανάλυση των εκβάσεων έγινε με το Revman 5.3, ο έλεγχος ετερογένειας των μελετών έγινε με το κριτήριο I^2 , και ο έλεγχος για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης έγινε με τη διενέργεια Funnel Plots και Egger's test με το STATA 13.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθησαν 39 μελέτες, ενώ συνολικά μελετήθηκαν 18116 ενήλικες που είχαν γεννηθεί πρόωρα και 294063 ενήλικες γεννημένοι έπειτα από τελειόμηνη κύηση. Διαπιστώθηκε ότι στην ενήλικη ζωή, η πρωωρότητα συσχετίζεται με στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ (μέση διαφορά 4.29mmHg, 95% CI 3.02 έως 5.56, $p < 0.0001$), ΔΑΠ (μέση διαφορά 2.3mmHg, 95% CI 1.24 έως 3.36, $p < 0.0001$), 24ωρης ΣΑΠ (μέση διαφορά

4.61mmHg, 95% CI 1.39 έως 7.84, $p<0.0001$), καθώς και 24ωρης ΔΑΠ (μέση διαφορά 1.79mmHg, 95% CI 0.91 έως 2.67, $p<0.0001$). Επιπροσθέτως, οι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες είχαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης νηστείας (τυποποιημένη μέση διαφορά 0.85mU/l, 95% CI 0.14 έως 1.56, $p=0.02$), καθώς και HDL χοληστερόλης (τυποποιημένη μέση διαφορά 0.11mmol/l, 95% CI 0.01 έως 0.21, $p=0.03$). Η διαφορά μεταξύ προώρων-τελειομήνων ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες κατά 3.68mmHg (95% CI 2.31 έως 5.06, $p<0.0001$) για τη ΣΑΠ, κατά 2.26mmHg (95% CI 1.21 έως 3.31, $p<0.0001$) για τη ΔΑΠ, και κατά 3.06mmHg (95% CI 0.41 έως 5.71, $p=0.02$) για την 24ωρη ΣΑΠ, συγκριτικά με τους άνδρες. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τις άλλες συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου και τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, που ελέγχθηκαν, μεταξύ των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και των ενηλίκων που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση.

Συμπεράσματα: Η προωρότητα σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης στην ενήλικη ζωή, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Επιπροσθέτως, λαμβάνοντας υπ' όψιν την τυποποιημένη μέση διαφορά (standardized mean difference), η προωρότητα σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στην ενήλικη ζωή, αυξάνοντας τον κίνδυνο για αντίσταση στην ινсуλίνη στην ομάδα αυτή.

Λέξεις-κλειδιά: προωρότητα, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακός κίνδυνος, αρτηριακή πίεση, συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση, ενήλικες

PRETERM BIRTH AS A RISK FACTOR FOR METABOLIC SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN ADULT LIFE. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

SUMMARY

Introduction: Approximately, 11% of live born neonates, worldwide, has been born prematurely (<37 weeks of gestational age). It still remains a controversial subject if prematurity consists an independent risk factor for the subsequent onset of cardiovascular disease and metabolic syndrome; disorders that impose main causes of morbidity and mortality in developed countries.

Methods: A structured literature search in PubMed and Scopus databases was performed. Studies reporting metabolic syndrome components and cardiovascular risk factors, comparing adults (≥ 18 years of age) born preterm (<37 weeks of gestational age) and at term (37-42 weeks of gestational age) were included. Outcomes assessed were body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), percentage of fat mass (FM), systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, 24-hour ambulatory systolic (24-hour SBP) and diastolic (24-hour DBP) blood pressure, endothelium-dependent brachial artery flow mediated dilation (FMD), carotid intima-media thickness (cIMT), pulse wave velocity (PWV), fasting glucose and insulin, as well as lipid profiles. The quantitative composition of each of the outcomes was performed in Revman 5.3, the heterogeneity of the studies was assessed by calculating I^2 , and publication bias was investigated by funnel plots and Egger's test in STATA 13.

Results: Thirty-nine studies were included, comprising a combined total of 18116 preterm and 294063 term born adults. In adult life, prematurity was associated with statistically significant higher levels of SBP [mean difference 4.29mmHg, 95% confidence interval (CI) 3.02 to 5.56, $p < 0.0001$], DBP (mean difference 2.3mmHg, 95% CI 1.24 to 3.36, $p < 0.0001$), 24-hour SBP (mean difference 4.61mmHg, 95% CI 1.39 to 7.84, $p < 0.0001$), and 24-hour DBP (mean difference 1.79mmHg, 95% CI 0.91 to 2.67, $p < 0.0001$). Furthermore, preterm-born adults presented higher values of fasting insulin (standardized mean difference 0.85mU/l, 95% CI 0.14 to 1.56, $p = 0.02$), and high-density lipoprotein (HDL) (standardized mean difference 0.11mmol/l, 95% CI 0.01 to

0.21, $p=0.03$). The preterm-term differences were greater in women by 3.68mmHg for SBP (95% CI 2.31 to 5.06, $p<0.0001$), by 2.26mmHg for DBP (95% CI 1.21 to 3.31, $p<0.0001$), and by 3.06mmHg for 24-hour SBP (95% CI 0.41 to 5.71, $p=0.02$), compared with men. No statistically significant difference was found between preterm and term-born adults, for the other outcomes associated with features of metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease.

Conclusions: Preterm birth is strongly associated with higher levels of arterial blood pressure in adult life, especially in women. Taking into account the standardized mean difference, prematurity is associated with increased levels of fasting insulin in adult life, representing a greater risk of insulin resistance in that group of adults.

Keywords: preterm, metabolic syndrome, cardiovascular risk, arterial pressure, systematic review, meta-analysis, adult

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

ΒΓ	Βάρος γέννησης
ΔΑΠ	Διαστολική αρτηριακή πίεση
ΕΘ	Εκατοστιαία θέση
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΜΣ	Μεταβολικό σύνδρομο
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΠΧΒΓ	Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση
ΣΔ II	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
24ωρη ΣΑΠ	24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση
24ωρη ΔΑΠ	24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση
AACE	Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων (American Association of Clinical Endocrinologists)
AGA	Φυσιολογικό για τη διάρκεια κύησης (appropriate for gestational age)
AHA	Αμερικανική Ένωση Καρδιολόγων (American Heart Association)
aIMT	Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοιλιακής αορτής (Abdominal aorta intima-media thickness)
BMI	Δείκτης μάζας σώματος (Body mass index)
CI	Διάστημα αξιοπιστίας (Confidence interval)
cIMT	Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων (Common carotid intima-media thickness)
cm	Εκατοστά (Centimeter)
DXA	Διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση (dual-energy x-ray absorptiometry)
ECFCs	Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (Endothelial colony forming cells)
EFT	Λιπώδης ιστός του επικαρδίου (Epicardial fat thickness)
EGIR	Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (European Group for Study of Insulin Resistance)
FM	Ποσοστό λίπους (Fat mass)
FMD	Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (Flow-mediated dilation)

HDL	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (High density lipoprotein)
HOMA-IR	Δείκτης ομοιόστασης για την αντίσταση στην ινσουλίνη (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)
HPA axis	Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Hypothalamic–pituitary–adrenal axis)
IDF	Διεθνές Ίδρυμα για το Σακχαρώδη Διαβήτη (International Diabetes Foundation)
IFG	Διαταραχή γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose)
IGF-1	Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-1 (insulin-like growth factor-I)
IGFBP-1	Δεσμευτική πρωτεΐνη-1 του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα (insulin-like growth factor binding protein-1)
IGT	Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance)
in	Ίντσες (Inches)
IUGR	Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (Intrauterine growth restriction)
LDL	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (Low density lipoprotein)
Lp(a)	Λιποπρωτεΐνη α
Mean	Μέση τιμή
Median	Διάμεσος
MeSH	Medical Subject Headings
MRI	Τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging)
MRS	Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance spectroscopy)
NAFLD	Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non alcoholic fatty liver disease)
NCEP-ATP III	Εθνικό Πρόγραμμα Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program)-3 ^ο συμπόσιο της Ειδικής Επιτροπής Θεραπείας των Ενηλίκων (Adult Treatment Panel)
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PCOS	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovarian syndrome)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PWV	Ανάλυση παλμικού κύματος (Pulse wave velocity)
Range	Εύρος

SD	Σταθερή απόκλιση (Standard deviation)
sENG	Διαλυτή ενδογλίνη (soluble endoglin)
sFlt-1	Διαλυτή ομοιάζουσα με το fms τυροσινική κινάση-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1)
SGA	Μικρό για την ηλικία κύησης (small for gestational age)
SMD	Τυποποιημένη μέση διαφορά (Standard mean difference)
TGL	Τριγλυκερίδια
VEGF	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular endothelial growth factor)
VLDL	Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (Very low density lipoprotein)
vs.	έναντι (versus)
WHR	Λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων (Waist-to-hip-ratio)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου στους ενήλικες	41
Πίνακας 2. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους ...	45
Πίνακας 3. Λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στη βιβλιογραφική αναζήτηση	64
Πίνακας 4. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών	65
Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών)	83
Πίνακας 6. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης: Η επίδραση της προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή	116
Πίνακας 7. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης με βάση το φύλο: Η επίδραση της προωρότητας στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε άνδρες και γυναίκες στην ενήλικη ζωή	119
Πίνακας 8. Αποτελέσματα μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η επίδραση της διάρκειας κύησης και της ηλικίας στη διαφορά συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και μαρτύρων	121
Πίνακας 9. Αποτελέσματα μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η επίδραση της διάρκειας κύησης ≤ 32 εβδομάδων στη διαφορά συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και μαρτύρων	123
Πίνακας 10. Αποτελέσματα μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η επίδραση του φύλου στη διαφορά συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και μαρτύρων	125

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης	74
---	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο BMI στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)	127
Γράφημα 2. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο WHR στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)	127
Γράφημα 3. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) σώματος στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)	128
Γράφημα 4. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) σώματος στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-fixed effect model)	128
Γράφημα 5. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)	129
Γράφημα 6. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)	129
Γράφημα 7. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)	130
Γράφημα 8. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)	130
Γράφημα 9. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-fixed effect model)	130
Γράφημα 10. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας στην ενήλικη ζωή (FMD) (pooled mean difference-random effect model)	131
Γράφημα 11. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) (pooled mean difference-random effect model)	131

Γράφημα 12. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην ανάλυση παλμικού κύματος (PWV) (pooled mean difference-random effect model)	131
Γράφημα 13. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (pooled mean difference-random effect model).....	132
Γράφημα 14. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (standardized mean difference-random effect model).....	132
Γράφημα 15. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (pooled mean difference-random effect model).....	133
Γράφημα 16. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (standardized mean difference-random effect model).....	133
Γράφημα 17. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας (pooled mean difference-random effect model)	134
Γράφημα 18. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας (standardized mean difference-random effect model)	134
Γράφημα 19. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης νηστείας (pooled mean difference-random effect model)	135
Γράφημα 20. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης νηστείας (pooled mean difference-fixed effect model)	135
Γράφημα 21. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης νηστείας (standardized mean difference-random effect model)	136
Γράφημα 22. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης νηστείας (standardized mean difference-fixed effect model)	136
Γράφημα 23. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης νηστείας (pooled mean difference-random effect model)	137
Γράφημα 24. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης νηστείας (standardized mean difference-random effect model)	137
Γράφημα 25. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων νηστείας (pooled mean difference-random effect model)	138

Γράφημα 26. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων νηστείας (standardized mean difference-random effect model)	138
Γράφημα 27. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο δείκτη μάζας σώματος (BMI) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)	139
Γράφημα 28. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο δείκτη μάζας σώματος (BMI) (pooled mean difference-fixed effect model) στις γυναίκες (females).....	140
Γράφημα 29. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο λόγο περιμέτρου μέσης/ισχίων (WHR) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)	140
Γράφημα 30. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους σώματος (FM) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)	141
Γράφημα 31. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)	142
Γράφημα 32. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (pooled mean difference-fixed effect model) στις γυναίκες (females).....	143
Γράφημα 33. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)	144
Γράφημα 34. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (pooled mean difference-fixed effect model) στις γυναίκες (females)	145
Γράφημα 35. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females).....	145
Γράφημα 36. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females).....	146

Γράφημα 37. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο BMI στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	147
Γράφημα 38. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο WHR στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	147
Γράφημα 39. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)	148
Γράφημα 40. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	148
Γράφημα 41. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	149
Γράφημα 42. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	149
Γράφημα 43. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)	150
Γράφημα 44. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (FMD) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	150
Γράφημα 45. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) ...	151
Γράφημα 46. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην ανάλυση παλμικού κύματος (PWV) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	151
Γράφημα 47. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	152
Γράφημα 48. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)	152
Γράφημα 49. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error).....	153
Γράφημα 50. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)	153

Γράφημα 51. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)	154
Γράφημα 52. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)	154
Γράφημα 53. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα HDL χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)	155
Γράφημα 54. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα HDL χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)	155
Γράφημα 55. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα LDL χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)	156
Γράφημα 56. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα LDL χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error).....	156
Γράφημα 57. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)	157
Γράφημα 58. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error).....	157
Γράφημα 59. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο BMI στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες.....	159
Γράφημα 60. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο BMI στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες	159
Γράφημα 61. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο WHR στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες.....	160
Γράφημα 62. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο WHR στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες	160
Γράφημα 63. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες	161
Γράφημα 64. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες.....	161

Γράφημα 65. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες.....	162
Γράφημα 66. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες	162
Γράφημα 67. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες.....	163
Γράφημα 68. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες	163
Γράφημα 69. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες	164
Γράφημα 70. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες	164
Γράφημα 71. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες	165
Γράφημα 72. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες	165

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ (Metabolic syndrome and cardiovascular disease)

1.1 Εισαγωγή

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί σύμπλεγμα μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι περιλαμβάνουν την κεντρικού τύπου ή κοιλιακή παχυσαρκία, την αυξημένη αρτηριακή πίεση, τη διαταραχή γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose – IFG) ή την ανοχή στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance – IGT), και τη δυσλιπιδαιμία (1-3, 24). Οι ανωτέρω παράγοντες φαίνεται πως προάγουν άμεσα την εμφάνιση αθηρωματικών αλλοιώσεων και την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, ενώ ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο βρίσκονται σε κατηγορία αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (ΣΔ II). Τις τελευταίες δεκαετίες, αρκετές επιστημονικές ομάδες προσπάθησαν να θεσπίσουν απλά διαγνωστικά κριτήρια με σκοπό την έγκαιρη ταυτοποίηση ασθενών που φέρουν μία ή περισσότερες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου στην κλινική πράξη.

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ II (25) και καρδιαγγειακής νόσου (26), ενώ αυξάνει τη θνητότητα από όλες τις αιτίες (27). Συγκεκριμένα, αυξάνει έως και 5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ II και έως 2 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου στα επόμενα 5-10 χρόνια (11) - οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και πρόωρο θάνατο (12, 13). Επιπροσθέτως, άτομα με δυσλιπιδαιμία, αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης –σημαντικές συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου- εμφανίζουν διαταραχές του συστήματος πήξης (αύξηση του ινωδογόνου και του παράγοντα VII) και αναστολή της ινωδολύσης (αύξηση του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου/PAI-1), αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό την πιθανότητα θρόμβωσης (28).

Τα ανωτέρω ευρήματα σχετιζόμενα με το μεταβολικό σύνδρομο στους ενήλικες σε συνδυασμό με τη σύγχρονη δραματική αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία, αύξησε σημαντικά το ενδιαφέρον για τη μελέτη του συνδρόμου σε μικρότερες ηλικίες και την πιθανή επίδρασή του στην υγεία και τον τρόπο ζωής παιδιών και εφήβων (29). Η

παρουσία συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου από την παιδική ή εφηβική ηλικία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης, στην ενήλικη ζωή πλέον, μεταβολικού συνδρόμου, ΣΔ II και καρδιαγγειακής νόσου (30, 31). Συνεπώς, η κατανόηση της παθογένειας του συνδρόμου και των συνιστωσών του ήδη από την παιδική και προεφηβική ηλικία είναι κριτικής σημασίας, καθώς η έγκαιρη παρέμβαση συμβάλλει καθοριστικά στην πρόληψη ή καθυστέρηση της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ή ΣΔ II.

1.2 Παθογένεια και κλινικές εκδηλώσεις μεταβολικού συνδρόμου

Ως προς τη παθογένεια του, το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, η οποία δεν έχει αποσαφηνισθεί με ακρίβεια (32). Οι γενετικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη διαμόρφωση του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου ή συνιστωσών αυτού, είναι η παρουσία οικογενειακού ιστορικού αντίστασης στην ινσουλίνη ή μεταβολικού συνδρόμου (33, 34), η ταυτοποίηση γενετικών τόπων (genetic loci) που εμπλέκονται στη δράση της ινσουλίνης και στο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως ο γενετικός τόπος rs1208 (rs1208 loci) (35), αλλά και η παρουσία γενετικών παραλλαγών (genetic variations) σχετιζόμενων με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η παραλλαγή του γονιδίου NAT2 (36). Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην αιτιολογία του μεταβολικού συνδρόμου είναι ο σύγχρονος τρόπος ζωής, η κακή διατροφή –η οποία ευθύνεται για την παχυσαρκία-, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας –η οποία οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη-, και η υπερινσουλιναιμία, ενώ άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η φλεγμονή (37). Στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώνεται σοβαρή διαταραχή στη λειτουργία των κυττάρων του λιπώδους ιστού, η οποία συνοδεύεται από την έκκριση διαφόρων ορμονών και κυτοκινών, και από την παθολογική συσσώρευση λίπους στους ιστούς και στους μυς, ειδικότερα στον καρδιακό μυ (38). Το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καθώς προκαλεί αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης, προάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και αυξάνει την «σκληρότητα» των αρτηριών και τις αγγειακές αντιστάσεις (39). Επιπλέον, μηχανισμοί που

εντείνουν το οξειδωτικό στρες φαίνεται να εμπλέκονται με αρκετές συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (40, 41).

Ως προς τη παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους, παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ο σύγχρονος τρόπος ζωής και διατροφής, η έναρξη της εφηβείας, γενετικοί παράγοντες (όπως οικογενειακό ιστορικό ΣΔ II ή εθνικότητα υψηλού κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου), διαταραχές του ενδομήτριου περιβάλλοντος που οδηγούν στη γέννηση νεογνών με μικρό για την ηλικία κύησης βάρος (small for gestational age/SGA) ή νεογνών με μεγάλο για την ηλικία κύησης βάρος (large for gestational age/LGA), η προωρότητα, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, κ.ά. (42). Η εφηβεία σχετίζεται με 30% μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, -κατά τη μετάβαση από το στάδιο κατά Tanner II στο IV (43), ενώ τα παιδιά παχύσαρκων γονέων είναι πέντε φορές πιθανότερο να γίνουν και εκείνα παχύσαρκα (44). Επιπροσθέτως, παιδιά ατόμων με ΣΔ II αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη πριν την έναρξη της εφηβείας (45), αλλά και παιδιά υπερτασικών γονέων έχουν, ως ομάδα, υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης, τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης, συγκριτικά με παιδιά υγιών γονέων (46, 47), επισημαίνοντας τη συμβολή γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου ήδη από την παιδική ηλικία.

Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να εμφανισθεί με τη μορφή πληθώρας κλινικών εκδηλώσεων, σε όλες τις εθνικότητες, σε νεαρές και μεγαλύτερες ηλικίες, αλλά και στα δύο φύλα. Οι κλινικές μορφές στις οποίες ενδέχεται να εντοπισθεί είναι οι εξής: υπέρταση (48), δυσλιπιδαιμία (49), μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease/NAFLD) (50), σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovarian syndrome/PCOS) (51), σύνδρομο απνοιών κατά τον ύπνο (sleeping and breathing disorders) (52), ακόμα και ως νόσος Alzheimer (Alzheimer's disease) (53). Το κοινό στοιχείο των ανωτέρω κλινικών εκδηλώσεων του μεταβολικού συνδρόμου είναι ότι οι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου II και καρδιαγγειακής νόσου (54), ενώ η πρόωπη παρέμβαση, και κυρίως η διαφοροποίηση του τρόπου ζωής, μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση ή εξέλιξη των νοσημάτων αυτών.

1.3 Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ενήλικες και παιδιά

Οι πρόσφατες μεταβολές, τόσο στο περιβάλλον, όσο και στον τρόπο ζωής, έχουν αυξήσει σημαντικά την επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου (5, 6, 8, 55). Η επικράτησή του στις αναπτυσσόμενες χώρες και στο Δυτικό κόσμο αυξάνεται γρήγορα και παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας (56, 57). Ο επιπολασμός του στους ενήλικες, σε παγκόσμιο επίπεδο, κυμαίνεται από 8% έως 43% για τους άνδρες, και από 7% έως 56% για τις γυναίκες (58), ενώ αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του σωματικού βάρους (60% μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων), -καθώς και με την αύξηση της ηλικίας (45% στα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών) (5, 10). Μελέτη που διερεύνησε τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), όπως αυτό ορίζεται από τα κριτήρια του 3^{ου} συμποσίου των ΗΠΑ για τη χοληστερόλη (NCEP ATP III), και περιελάμβανε 8814 άνδρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 20 ετών, κατέληξε σε επιπολασμό της τάξεως του 21.8% (5). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού με την αύξηση της ηλικίας: από 6.7% των συμμετεχόντων ηλικίας 20-29 ετών, σε 43.5% των ατόμων 60-69 ετών. Τέλος, ο επιπολασμός του συνδρόμου δεν διέφερε μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Συγχρονική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε με σκοπό να εξετάσει τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου, όπως αυτό ορίζεται και διαγιγνώσκεται από τα κριτήρια NCEP ATP III, στη χώρα μας, έδειξε ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου, λαμβάνοντας υπ' όψιν την επίδραση της ηλικίας, είναι 23.6%, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα (24.2% για τους άνδρες και 22.8% για τις γυναίκες) (59). Διαπιστώθηκε, επίσης, ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας, 4.8% των συμμετεχόντων ηλικίας 19-29 ετών και 43% των συμμετεχόντων άνω των 70 ετών, ενώ οι συχνότερες συνιστώσες του συνδρόμου ήταν η κοιλιακή παχυσαρκία (82%) και η αρτηριακή υπέρταση (78%). Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να είναι υψηλότερος όταν χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του Διεθνούς Ιδρύματος για το Σακχαρώδη Διαβήτη (International Diabetes Foundation-IDF) σε σύγκριση με τα κριτήρια του NCEP ATP III (60). Συγκεκριμένα, σε μελέτη που αφορούσε τον Ελληνικό πληθυσμό, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου, όπως αυτό ορίζεται από το IDF, ήταν 43.4% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σύμφωνα με τα κριτήρια του NCEP ATP III ήταν 24.5% (61).

Η πρώτη δημοσίευση που αφορούσε στο μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά έγινε το 1999 (62), και πυροδότησε ένα συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον σχετικά με τον επιπολασμό του συνδρόμου στην παιδική και εφηβική ηλικία, αλλά και με τις πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Στις ΗΠΑ, τα αποτελέσματα μελέτης της Εθνικής Υγείας και Διατροφής (National Health and Nutrition Examination Survey/NHANES) έδειξαν ότι, για την χρονική περίοδο 1988-1994, το 4.2% των εφήβων στο γενικό σύνολο, και το 30% των υπέρβαρων και παχύσαρκων εφήβων, πληρούσε τα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου (63). Αντίστοιχη μελέτη (NHANES) που πραγματοποιήθηκε το χρονικό διάστημα 1999-2000 και χρησιμοποίησε τα διαγνωστικά κριτήρια NCEP ATP III των ενηλίκων, έδειξε ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους εφήβους αυξήθηκε από 4.2% σε 6.4% (64). Πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά υπολογίζεται έως 3.3%, αλλά αγγίζει το 11.9% μεταξύ των υπέρβαρων και το 29.2% μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών (65). Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη χώρα μας, έδειξαν ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε δείγμα 1142 εφήβων ήταν της τάξεως του 2.7% (66), ενώ το 4% των παιδιών και εφήβων της Κρήτης είχαν τουλάχιστον τρεις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (67).

1.4 Ιστορική αναδρομή της έννοιας του μεταβολικού συνδρόμου

Η συσσώρευση πολλαπλών μεταβολικών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο στον ίδιο ασθενή είχε παρατηρηθεί αρκετές δεκαετίες πριν (68, 69), ενώ η αρχική περιγραφή των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να έγινε από τον Reaven το 1988 (70). Ο Reaven διατύπωσε την υπόθεση ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κοινός αιτιολογικός παράγοντας μιας σειράς διαταραχών, όπως η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, η υπερινσουλιναιμία, η υπερτριγλυκεριδαμία, η χαμηλή συγκέντρωση HDL-C χοληστερόλης και η υπέρταση. Το σύνολο των διαταραχών αυτών το ονόμασε «Σύνδρομο X», θέλοντας να τονίσει τις άγνωστες μέχρι τότε συνιστώσες του (70, 71). Επιπροσθέτως, επισήμανε τον αυξημένο κίνδυνο των ατόμων με «Σύνδρομο X» για ανάπτυξη αθηρωμάτωσης, ενώ τόνισε την επίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στη βαρύτητα της ινσουλινοαντίστασης.

Άλλοι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή αυτού του συμπλέγματος μεταβολικών παραγόντων κινδύνου ήταν «Μεταβολικό τρισύνδρομο» (72), «Πολυμεταβολικό σύνδρομο» (73), «Σύνδρομο της αφθονίας» (74), «Μεταβολικό σύνδρομο» (75), «Θανατηφόρα τετράδα» (deadly quartet) (76) και «Σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» (77, 78). Ο όρος ο οποίος επικράτησε και χρησιμοποιείται ευρέως είναι το «Μεταβολικό σύνδρομο». Αν και αναφέρεται συχνά ως μια διακριτή οντότητα, θα πρέπει σημειωθεί ότι αποτελεί σύνδρομο και όχι καθορισμένη και μεμονωμένη οντότητα. Καθώς η παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί, το σύνδρομο κυμαίνεται από ένα σύμπλεγμα μη συσχετιζόμενων μεταξύ τους παραγόντων κινδύνου έως ένα συνδυασμό μεταβολικών παραγόντων με κοινό υποκείμενο μηχανισμό.

1.5 Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου στους ενήλικες

Για την εισαγωγή της έννοιας του μεταβολικού συνδρόμου στην κλινική πράξη, καθώς και για τη διάγνυσή του στους ενήλικες, έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια από αρκετούς οργανισμούς. Η πρώτη πρόταση κριτηρίων διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου έγινε το 1998, από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), στα πλαίσια της ταξινόμησης του Σακχαρώδους Διαβήτη (79). Ο ΠΟΥ σημειώνει ως κύριο παράγοντα κινδύνου την αντίσταση στην ινσουλίνη, η αποδεδειγμένη ύπαρξη της οποίας είναι απαραίτητη για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η παρουσία του συγκεκριμένου κριτηρίου ακολούθησε την ευρέως διαδεδομένη πεποίθηση ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί την κύρια αιτία του συνδρόμου. Συνεπώς, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια του ΠΟΥ, γίνεται σε ασθενή που παρουσιάζει τουλάχιστον έναν δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη και άλλους δύο τουλάχιστον επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως αυτοί παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι δύσκολο να μετρηθεί άμεσα στην κλινική πράξη, αποδεκτή έμμεση ένδειξη αυτής είναι η διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose-IFG), ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (impaired glucose intolerance –IGT) ή ΣΔ II. Σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ, οι επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για τη διάγνωση του συνδρόμου περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, την υπέρταση, την

υπερτριγλυκεριδαιμία, τη χαμηλή συγκέντρωση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C), καθώς και τη μικρολευκωματινουρία.

Το 1999, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (European Group for Study of Insulin Resistance-EGIR) πρότεινε τροποποίηση του ορισμού του ΠΟΥ για το μεταβολικό σύνδρομο (80). Συγκεκριμένα, η ανωτέρω ομάδα αποφεύγει τη χρήση του όρου «μεταβολικό σύνδρομο» και προτιμά τον όρο «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη». Ομοίως με τον ΠΟΥ, η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου. Η διαφοροποίηση, που προτάθηκε, αφορούσε στον ορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη, όπου ορίζεται ως τα επίπεδα της ινσουλίνης στο πλάσμα να βρίσκονται στο ανώτερο τεταρτημόριο των επιπέδων ινσουλίνης του γενικού πληθυσμού. Συνεπώς, η ανωτέρω αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος σε συνδυασμό με δύο επιπλέον παράγοντες (παχυσαρκία, υπέρταση, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ή μειωμένη συγκέντρωση HDL-C λιποπρωτεΐνης, αυξημένα επίπεδα γλυκόζης) αποτελούν τα κριτήρια για τη διάγνωση του «συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη» (80). Η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη, σε αντίθεση με τον ΠΟΥ, απέκλεισε από τη διάγνωση του συνδρόμου ασθενείς με ΣΔ II, ενώ έδωσε έμφαση στον καθορισμό της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας από την περίμετρο μέσης, και όχι από το δείκτη μάζας σώματος (BMI).

Το 2001 πραγματοποιήθηκε το 3^ο συμπόσιο της Ειδικής Επιτροπής Θεραπείας των Ενηλίκων (Adult Treatment Panel-ATP III) στα πλαίσια του Εθνικού Προγράμματος Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη στις ΗΠΑ (National Cholesterol Education Program-NCEP III, 2001) και παρουσιάστηκαν νέα κλινικά κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου (81). Η πρόθεση του NCEP ATP III ήταν να εντοπίσει άτομα με υψηλό και μακροπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, η αλλαγή τρόπου ζωής των οποίων θα μειώσει τον ανωτέρω κίνδυνο. Τα κριτήρια του NCEP ATP III δεν απαιτούν την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη ως απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου, καθώς όπως επισημαίνεται οι μέθοδοι μέτρησής της είναι δύσκολοι και μη τυποποιημένοι. Επιπλέον, λιγότερο ειδικές μέθοδοι, όπως η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη. Συνεπώς, τα ανωτέρω κριτήρια δεν απαιτούν την ύπαρξη ενός συγκεκριμένου παράγοντα για τη διάγνωση του συνδρόμου, αλλά την παρουσία τουλάχιστον

τριών από πέντε μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι είναι η κοιλιακή παχυσαρκία, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, η χαμηλή συγκέντρωση της HDL-C, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η αύξηση της γλυκόζης νηστείας (IFG) ή ο ΣΔ II.

Μολονότι το Εθνικό Πρόγραμμα Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη δεν καθιστά κανένα μεταβολικό παράγοντα κινδύνου απαραίτητο για τη διάγνωση, τονίζει ότι η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό υποκείμενο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου, καθώς σχετίζεται τόσο με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη όσο και με αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) (57). Τα σημεία αναφοράς της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας προέκυψαν από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την παχυσαρκία των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας το 1998 (82). Σύμφωνα με αυτές, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία ορίζεται ως περίμετρος μέσης $\geq 102\text{cm}$ ή $\geq 40\text{in}$ στους άνδρες και $\geq 88\text{cm}$ ή $\geq 35\text{in}$ στις γυναίκες. Εντούτοις, η παρουσία κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, όπως αυτή ορίζεται ανωτέρω, δεν αποτελεί προϋπόθεση για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς μικρότερες τιμές περιμέτρου μέσης φαίνονται να σχετίζονται με τα υπόλοιπα κριτήρια του NCEP ATP III. Το NCEP ATP III, όπως και ο ΠΟΥ, επιτρέπουν την παρουσία του ΣΔ II στα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ II, όταν συνυπάρχουν οι προαναφερθέντες μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου.

Το 2003, η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) τροποποίησε τα κριτήρια του NCEP ATP III, και επανέφερε την αντίσταση στην ινσουλίνη ως κύρια αιτία παρουσίας μεταβολικών παραγόντων κινδύνου και διάγνωσης του συνδρόμου (83). Όπως και η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη, χρησιμοποιεί τον όρο «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη». Κύρια κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (IGT), υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλή συγκέντρωση της HDL-C, αυξημένη αρτηριακή πίεση και παχυσαρκία. Δεν αναφέρεται η παρουσία συγκεκριμένου αριθμού των ανωτέρω παραγόντων κινδύνου για να τεθεί η διάγνωση του συνδρόμου, η οποία αφήνεται στο κλινικό κριτήριο του θεράποντος ιατρού. Επισημαίνεται, ότι θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η παρουσία οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ II, συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών καθώς και υπερουριχαιμίας.

Τέλος, σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων, ο όρος «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» παύει να υφίσταται από τη στιγμή που ο ασθενής αναπτύσσει ΣΔ II.

Το 2005, το Διεθνές Ίδρυμα για το Σακχαρώδη Διαβήτη (International Diabetes Foundation- IDF) δημοσίευσε νέα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου, τα οποία τροποποιούν τον ορισμό του, όπως αυτός δόθηκε από το ATP III (12). Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, η κοιλιακή παχυσαρκία σχετίζεται πολύ ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα διάφορες μέθοδοι εκτίμησης της τελευταίας να είναι μη αναγκαίες. Συνεπώς, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία αποτελεί απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου, σε συνδυασμό με δύο επιπρόσθετους παράγοντες, όπως αυτοί έχουν αναφερθεί στα κριτήρια του ATP III. Το Διεθνές Ίδρυμα για το Σακχαρώδη Διαβήτη αναγνωρίζει και επισημαίνει τις διαφορές σχετικά με τον ορισμό της παχυσαρκίας και των υπολοίπων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου μεταξύ διάφορων εθνικοτήτων και για το λόγο αυτό, τα κριτήρια της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας διαφοροποιούνται ανάλογα με την εθνικότητα ή υπηκοότητα των ασθενών. Για παράδειγμα, για τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό, το Διεθνές Ίδρυμα για το Σακχαρώδη Διαβήτη, θέτει ως όριο για την κοιλιακή παχυσαρκία, την περίμετρο μέσης $\geq 94\text{cm}$ στους άνδρες και $\geq 80\text{cm}$ στις γυναίκες. Τα ανωτέρω όρια αφορούν τόσο Ευρωπαίους που ζουν στην Ευρώπη, όσο και Ευρωπαίους που ζουν σε άλλες ηπείρους. Για τον ασιατικό πληθυσμό, με εξαίρεση τους Ιάπωνες, το όριο μειώνεται στα 90cm στους άνδρες και παραμένει στα 80cm στις γυναίκες, ενώ για τους Ιάπωνες, τα ανωτέρω όρια τροποποιούνται στα 85cm στους άνδρες και 90cm στις γυναίκες. Ο ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου από το Διεθνές Ίδρυμα για το Σακχαρώδη Διαβήτη προτάσσει το κριτήριο της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας ως απαραίτητη προϋπόθεση για την αναγνώρισή του, ενώ φαίνεται να ενσωματώνει τα διαγνωστικά κριτήρια των προηγούμενων ορισμών.

Τέλος, η Αμερικανική Ένωση Καρδιολόγων (American Heart Association/AHA) και το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος των ΗΠΑ (National Heart, Lung and Blood Institute) επανεξέτασαν τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, και πρότειναν κριτήρια παρόμοια με αυτά που ορίσθηκαν από το NCEP ATP III (3). Είναι κριτήρια εύκολα ως προς τη χρήση τους, στην κλινική πράξη, ενώ δεν επικεντρώνονται σε έναν μόνο παράγοντα

κινδύνου. Σύμφωνα με αυτά, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου τίθεται σε ασθενή με τουλάχιστον τρεις από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η οποία ορίζεται ως περίμετρος μέσης $\geq 102\text{cm}$ ($\geq 40\text{in}$) στους άνδρες και $\geq 88\text{cm}$ ($\geq 35\text{in}$) στις γυναίκες, τριγλυκερίδια $\geq 150\text{mg/dl}$ ή φαρμακευτική αγωγή έναντι υπερτριγλυκεριδαιμίας, συγκέντρωση HDL-C $< 40\text{mg/dl}$ για τους άνδρες και $< 50\text{mg/dl}$ για τις γυναίκες, αρτηριακή πίεση $\geq 130\text{mmHg}$ για τη συστολική αρτηριακή πίεση ή $\geq 85\text{mmHg}$ για τη διαστολική αρτηριακή πίεση ή αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, και γλυκόζη αίματος $> 100\text{mg/dl}$.

Φαίνεται επομένως ότι οι ανωτέρω Οργανισμοί υγείας πρότειναν χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου στην κλινική πράξη, τα οποία όμως παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους. Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει συγκεντρωτικά τα ανωτέρω κλινικά κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου στους ενήλικες, όπως προτάθηκαν από τους προαναφερθέντες Οργανισμούς.

Πίνακας 1. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου στους ενήλικες

Συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
	Αντίσταση στην ινσουλίνη (IFG ή IGT ή ΣΔ II) <u>ΚΑΙ</u> 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:	Αντίσταση στην ινσουλίνη (IFG ή IGT) ή υπερινσουλιναιμία (μη διαβητικά άτομα) <u>ΚΑΙ</u> 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:	3 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:	Αντίσταση στην ινσουλίνη (IFG ή IGT) (μη διαβητικά άτομα)	Κεντρικού τύπου παχυσαρκία (Περίμετρος μέσης ≥ 102 cm για τους άνδρες και ≥ 88 cm για τις γυναίκες) <u>ΚΑΙ</u> 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:
Κεντρικού τύπου παχυσαρκία	WHR >0.9 για τους άνδρες και WHR >0.85 για τις γυναίκες ή/και BMI $>30\text{kg/m}^2$	Περίμετρος μέσης $\geq 94\text{cm}$ για τους άνδρες και $\geq 80\text{cm}$ για τις γυναίκες	Περίμετρος μέσης $>102\text{cm}$ για τους άνδρες και $>88\text{cm}$ για τις γυναίκες	BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$	
Διαταραχές λιπιδίων	- TGL $\geq 150\text{mg/dl}$ ή/και - HDL $<35\text{mg/dl}$ για τους άνδρες και HDL $<40\text{mg/dl}$ για τις γυναίκες	- TGL $>177.4\text{mg/dl}$ ή/και - HDL $<39\text{mg/dl}$ ή/και - Λήψη αντιλιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής	- TGL $\geq 150\text{mg/dl}$ ή/και - HDL $<40\text{mg/dl}$ για τους άνδρες και $<50\text{mg/dl}$ για τις γυναίκες	- TGL $\geq 150\text{mg/dl}$ ή/και - HDL $<40\text{mg/dl}$ για τους άνδρες και $<50\text{mg/dl}$ για τις γυναίκες	- TGL $\geq 150\text{mg/dl}$ ή/και - HDL $<40\text{mg/dl}$ για τους άνδρες και $<50\text{mg/dl}$ για τις γυναίκες ή/και - Λήψη αντιλιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής
Αρτηριακή πίεση	$\geq 140/90\text{mmHg}$ και/ή λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής	$\geq 140/90\text{mmHg}$ και/ή λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής	$\geq 130/85\text{mmHg}$ ή λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής	$\geq 130/85\text{mmHg}$	$\geq 130/85\text{mmHg}$ ή/και λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής
Γλυκόζη νηστείας	-	$\geq 110\text{mg/dl}$	$\geq 100\text{mg/dl}$	110-125mg/dl	$\geq 100\text{mg/dl}$ ή ήδη διεγνωσμένος ΣΔ II
Άλλα κριτήρια	Μικρολευκωματινουρία: Λεύκωμα ούρων $\geq 20\mu\text{g/min}$	-	-	-	

IFG: Διαταραχή γλυκόζης νηστείας, **IGT :** Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, **ΣΔ II:** Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, **WHR:** Λόγος περιμέτρου μέσης-ισχίων, **BMI:** Δείκτης μάζας σώματος, **TGL:** Τριγλυκερίδια, **HDL :**Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

1.6 Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους

Μολονότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική και εφηβική ηλικία φαίνεται να αυξάνεται, δεν έχουν ακόμη θεσπισθεί κριτήρια για τη διάγνωσή του στον παιδιατρικό πληθυσμό, ενώ δεν έχουν αποσαφηνισθεί οι συνιστώσες του (84). Αρχικά, οι μη τυποποιημένοι μέθοδοι εκτίμησης της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, η διακύμανση ως προς το λιπιδαιμικό προφίλ η οποία σχετίζεται με την εθνικότητα, και η έλλειψη εύρους φυσιολογικών τιμών των επιπέδων ινσουλίνης, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη φυσιολογική αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στην εφηβεία, δυσχεραίνουν τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους (85). Επομένως, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια η επίπτωσή του αλλά και η διακύμανσή του μεταξύ διαφόρων πληθυσμών. Παρά τους ανωτέρω περιορισμούς, είναι σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση παιδιών και εφήβων υψηλού κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου, έτσι ώστε να εφαρμοσθούν όσο το δυνατό γρηγορότερα προληπτικά μέτρα ή/και θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για τον καθορισμό του μεταβολικού συνδρόμου τόσο στα παιδιά, όσο και στους εφήβους (86), ο Παγκόσμιος Οργανισμός υγείας (ΠΟΥ), το 3^ο συμπόσιο της Ειδικής Επιτροπής Θεραπείας των Ενηλίκων (Adult Treatment Panel – ATP III) στα πλαίσια του Εθνικού Προγράμματος Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη στις ΗΠΑ (National Cholesterol Education Program - NCEP III) και το Διεθνές Ίδρυμα για το Σακχαρώδη Διαβήτη (IDF), προσπάθησαν να ορίσουν το μεταβολικό σύνδρομο σε παιδιά και εφήβους. Τα διαγνωστικά κριτήρια παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου, σε παιδιά και εφήβους, είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Συνεπώς, όπως και στον ενήλικο πληθυσμό, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, γίνεται σε ασθενή που παρουσιάζει τουλάχιστον έναν δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη και άλλους δύο τουλάχιστον επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Ένδειξη αντίστασης στην ινσουλίνη αποτελεί η διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG), ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (IGT) ή ο ΣΔ II (79). Οι επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για τη διάγνωση του συνδρόμου περιλαμβάνουν την κεντρικού τύπου παχυσαρκία ($WHR > 0.9$ στα αγόρια και > 0.85 στα κορίτσια), την αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση

$\geq 140\text{mmHg}$), την υπερτριγλυκεριδαμία ($\geq 1.7\text{mmol/l}$), και τη χαμηλή συγκέντρωση της HDL-C ($< 0.91\text{mmol/l}$ στα αγόρια και $< 1.0\text{mmol/l}$ στα κορίτσια). Στα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν συμπεριλαμβάνεται η μικρολευκωματινουρία.

Τα κριτήρια του NCEP ATP III, όπως και στους ενήλικες, δεν απαιτούν την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη ως απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους, για τους λόγους που αναφέρονται παραπάνω (3). Συνεπώς, δεν απαιτείται η ύπαρξη ενός συγκεκριμένου παράγοντα για τη διάγνωση του συνδρόμου, αλλά η παρουσία τουλάχιστον τριών από πέντε μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Οι παράγοντες αυτοί είναι η κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης $\geq 102\text{cm}$ στα αγόρια και $\geq 88\text{cm}$ στα κορίτσια), τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ($\geq 1.7\text{mmol/l}$), η χαμηλή συγκέντρωση της HDL-C ($< 1.0\text{mmol/l}$), η αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση $\geq 130\text{mmHg}$), και η αύξηση της γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose/IFG) ή ο ΣΔ II.

Ωστόσο, τα πλέον αποδεκτά κλινικά διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, σε παιδιά και εφήβους, είναι τα κριτήρια που εξέδωσε το 2007 το Διεθνές Ίδρυμα για το Διαβήτη (IDF), καθορίζοντας διαφορετικές ηλικιακές ομάδες (6-10 ετών, 10-16 ετών, > 16 ετών) για τον ορισμό του συνδρόμου (Πίνακας 2) (87, 88). Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών εξαιρούνται από τον ανωτέρω ορισμό και από την κλινική διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ σε παιδιά ηλικίας 6-10 ετών, επίσης, δεν τίθεται διάγνωση του συνδρόμου. Εντούτοις, η πλήρωση των κριτηρίων του συνδρόμου στην παραπάνω ηλικιακή ομάδα αποτελεί ηχηρό μήνυμα για αλλαγή τρόπου ζωής, μείωση σωματικού βάρους, καθώς και συστηματική παρακολούθηση. Επιπλέον, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, δυσλιπιδαιμίας ή αρτηριακής υπέρτασης. Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10-16 ετών, μπορεί να τεθεί η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση είναι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περίμετρος μέσης $\geq 90^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση) σε συνδυασμό με δύο ή περισσότερα επιπλέον κριτήρια, τα οποία ταυτίζονται με τα αντίστοιχα διαγνωστικά κριτήρια των ενηλίκων. Τέλος, σε εφήβους άνω των 16 ετών, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου τίθεται χρησιμοποιώντας τα διαγνωστικά κριτήρια του Διεθνούς Ιδρύματος για το Διαβήτη (IDF) που αφορούν ενήλικες (12).

Η αναγκαιότητα έγκαιρης αναγνώρισης του κινδύνου ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά είναι αδιαμφισβήτητη και απαραίτητη ώστε να αποφευχθούν οι μετέπειτα συνέπειες του ΣΔ II και της καρδιαγγειακής νόσου (89). Έχει διαπιστωθεί ότι η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου κατά την παιδική/εφηβική ηλικία έχει προγνωστική αξία για παραμονή του μεταβολικού συνδρόμου και, επί πλέον, για την εμφάνιση ΣΔ II και υποκλινικής αθηροσκλήρωσης στην ενήλικη ζωή (89, 90). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, πέρα από το σύγχρονο τρόπο ζωής και τις κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες (91, 92), καθώς και το στρες σε συνδυασμό με διαταραχές του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA axis) (93), από τη γέννηση και μετά, παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά είναι ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, η παχυσαρκία των γονέων, το μικρό βάρος γέννησης, αλλά και γενετικοί παράγοντες (94).

Πίνακας 2. Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους

Συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου	WHO (1998)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2007)
	Αντίσταση στην ινσουλίνη (IFG ή IGT ή ΣΔ II) <u>ΚΑΙ</u> 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:	3 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:	Για τα παιδιά ηλικίας 10-16 ετών, περίμετρος μέσης $\geq 90^{\text{η}}$ ΕΘ και για εφήβους >16 ετών, περίμετρος μέσης $\geq 94\text{cm}$ για τα αγόρια και $\geq 80\text{cm}$ για τα κορίτσια, <u>ΚΑΙ</u> 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:
Κεντρικού τύπου παχυσαρκία	WHR >0.9 για τα αγόρια και WHR >0.85 για τα κορίτσια ή/και BMI $>30\text{kg/m}^2$	Περίμετρος μέσης $\geq 102\text{cm}$ για τα αγόρια και $\geq 88\text{cm}$ για τα κορίτσια	
Διαταραχές λιπιδίων	- TGL$\geq 150\text{mg/dl}$ ή/και - HDL$<35\text{mg/dl}$ για τα αγόρια και HDL$<38\text{mg/dl}$ για τα κορίτσια	- TGL$\geq 150\text{mg/dl}$ ή/και - HDL$<38\text{mg/dl}$	- TGL$\geq 150\text{mg/dl}$ ή/και - HDL$<40\text{mg/dl}$
Αρτηριακή πίεση	ΣΑΠ $\geq 140\text{mmHg}$	ΣΑΠ $\geq 130\text{mmHg}$	ΣΑΠ $\geq 130\text{mmHg}$ ή ΔΑΠ $\geq 85\text{ mmHg}$
Γλυκόζη νηστείας	-	$\geq 100\text{mg/dl}$ ή διεγνωσμένος ΣΔ II	$\geq 100\text{mg/dl}$ ή διεγνωσμένος ΣΔ II
Άλλα κριτήρια/παρατηρήσεις	-		Παιδιά <6 ετών: Εξαιρούνται από τη διάγνωση του ΜΣ Παιδιά 6-10 ετών: Εξαιρούνται από τη διάγνωση του ΜΣ (Η πλήρωση των κριτηρίων αποτελεί ηχηρό μήνυμα για αλλαγή τρόπου ζωής, μείωση σωματικού βάρους και συστηματική παρακολούθηση)

IFG: Διαταραχή γλυκόζης νηστείας, **IGT** : Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, **ΣΔ II:** Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, **WHR:** Λόγος περιμέτρου μέσης-ισχίων, **BMI:** Δείκτης μάζας σώματος, **TGL:** Τριγλυκερίδια, **HDL** :Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, **ΣΑΠ:** Συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική αρτηριακή πίεση, **ΜΣ:** Μεταβολικό σύνδρομο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΠΡΩΡΟΤΗΤΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

2.1 Επιδημιολογικά δεδομένα - Επιπλοκές πρόωρου τοκετού

Υπολογίζεται ότι 11%, περίπου, των ζώντων νεογνών παγκοσμίως έχει γεννηθεί πρόωρα (πριν συμπληρωθούν 37 εβδομάδες κύησης), ενώ 14.9 εκατομμύρια νεογνά (1 για κάθε 9 που γεννιούνται ζωντανά και υγιή) γεννιούνται πρόωρα κάθε χρόνο (17, 18, 95). Η επίπτωση του πρόωρου τοκετού αυξάνεται συνεχώς, και τούτο σε συνδυασμό με τη βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας και την αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των προώρων νεογνών, οδηγεί σε αύξηση του πληθυσμού των ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα (20, 96). Τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρου τοκετού σημειώνονται στη Βραζιλία, στις ΗΠΑ, στην Ινδία και στην Νιγηρία, με το 60% των προώρων τοκετών να λαμβάνει χώρα στην Αφρική και την Νότια Ασία (17, 97). Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν στη συχνότητα του πρόωρου τοκετού στη χώρα μας δείχνουν αύξηση της συχνότητας της προωρότητας τα τελευταία χρόνια (ποσοστό 10% περίπου των γεννήσεων) (98, 99).

Οι επιπλοκές του πρόωρου τοκετού ευθύνονται για το 30% των ετήσιων νεογνικών θανάτων, ο οποίος ανέρχεται σε 3.1 εκατομμύρια σε παγκόσμια κλίμακα (100). Κατά τη διάρκεια της κρίσιμης νεογνικής περιόδου, η προωρότητα σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, αμφιβληστροειδοπάθειας, αιμορραγιών από το κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς και άλλων διαταραχών (101). Μακροπρόθεσμα, η προωρότητα σχετίζεται με σημαντικές επιπλοκές, οι οποίες οφείλονται στην ανατομική και λειτουργική ανωριμότητα των διάφορων οργάνων-συστημάτων των προώρων. Συγκεκριμένα, οι συχνότερες μακροχρόνιες επιπλοκές της προωρότητας είναι τα ακοολογικά και οφθαλμολογικά προβλήματα, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, διαταραχές του πεπτικού συστήματος, και κυρίως οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές που αφορούν, μεταξύ άλλων, στη συμπεριφορά, στη μάθηση και στη σχολική επίδοση. Τέλος, σημαντικός είναι ο αντίκτυπος της προωρότητας τόσο στην οικογένεια όσο και στο σύστημα υγείας κάθε χώρας (102, 103).

2.2 Συσχέτιση της προωρότητας με συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου και δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι το μικρό βάρος γέννησης ($BG < 2500g$), σε συνδυασμό με την ανωριμότητα των πρόωρων νεογνών, τα καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητη ομάδα, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της νεογνικής ηλικίας, αλλά και κατά την παιδική ηλικία, και την ενήλικη ζωή. Σύμφωνα με την υπόθεση Barker, τα μικρού βάρους γέννησης νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και μη ινσουλινο-εξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη στην ενήλικη ζωή (14-16). Ωστόσο, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η υπόθεση Barker αφορά άτομα με χαμηλό βάρος γέννησης, μία ευρύτερη ομάδα η οποία περιλαμβάνει τόσο τα παιδιά που έχουν γεννηθεί πρόωρα, όσο και τα παιδιά που έχουν γεννηθεί μικρά για την ηλικία κύησης (small for gestational age-SGA) έπειτα από τελειόμηνη κύηση. Αποτελεί, έως σήμερα, αμφιλεγόμενο θέμα εάν η προωρότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη μετέπειτα εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

2.2.1 Συσχέτιση της προωρότητας με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι έφηβοι και ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα έχουν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με εφήβους και ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση. Οι διαφορές αυτές αφορούν τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική τιμή της αρτηριακής πίεσης και παραμένουν σημαντικές λαμβάνοντας υπ' όψιν διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, τη φυσική δραστηριότητα, το δείκτη μάζας σώματος, κ.ά. (104-111). Μάλιστα, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι πρόωρα γεννημένοι νεαροί ενήλικες έχουν κατά 5.5mmHg υψηλότερη μέση τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης και κατά 3.2mmHg υψηλότερη μέση τιμή διαστολικής αρτηριακής πίεσης, όπως αυτές μετρήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (109). Τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης παρατηρούνται κυρίως σε ενήλικες γεννημένους εξαιρετικά πρόωρα (< 32 εβδομάδες κύησης) ή με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (ΠΧΒΓ), δηλαδή με $BG < 1500gr$ (111-113), ενώ στις παραπάνω ομάδες σημειώνονται υψηλότερα ποσοστά αρτηριακής υπέρτασης

συγκριτικά με ενήλικες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, οι οποίοι γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση (110, 114).

Είναι ενδιαφέρον ότι σε αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε αίμα ομφάλιου λώρου διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση αντιαγγειογενετικών παραγόντων στην εμβρυική κυκλοφορία επιπλεγμένων κυήσεων (108, 115). Επιπλέον, ορός ομφάλιου αίματος από πρόωρα νεογνά έχει βρεθεί ότι επηρεάζει αρνητικά, και σε σημαντικό βαθμό, την αγγειογένεση *in vitro* (116). Επιπροσθέτως, τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (endothelial colony forming cells-ECFCs) ομφάλιου αίματος πρόωρων νεογνών εκφράζουν ένα σημαντικό αντιαγγειογενετικό φαινότυπο, μειώνοντας σημαντικά τον αριθμό των αποικιών τους και την ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται, επηρεάζοντας με τον τρόπο αυτό το ενδοθήλιο των αγγείων (117).

Οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις και οι μικροαγγειακές διαταραχές σχετίζονται με την εμφάνιση υπέρτασης μέσω μονοπατιών που εμπλέκουν τη διαλυτή ενδογλίνη (soluble endoglin-sENG), τη διαλυτή ομοιάζουσα με το *fms* τυροσινική κινάση-1 (soluble *fms*-like tyrosine kinase-1/sFlt-1) και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (vascular endothelial growth factor/VEGF). Μάλιστα, επιπλοκές κύησης που οδηγούν στην εμφάνιση υπέρτασης στη μητέρα, σχετίζονται με σοβαρές διαταραχές σε επίπεδο τριχοειδικών αγγείων, οι οποίες συνδέονται με αυξημένες συγκεντρώσεις sENG και sFlt-1 στον πλακουντιακό ιστό. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι νεαροί ενήλικες γεννημένοι πρόωρα εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα sENG και sFlt-1, τα οποία σχετίζονται τόσο με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, όσο και με το βαθμό της προωρότητας (108). Οι υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης που διαπιστώνονται σε πρόωρα γεννημένα άτομα ήδη από την παιδική ηλικία (104, 118-125) σε συνδυασμό με τις ανωτέρω παρατηρήσεις, αυξάνουν την πιθανότητα ύπαρξης ενός αντιαγγειογενετικού περιβάλλοντος το οποίο είτε προκαλείται είτε σχετίζεται με τις αιτίες του πρόωρου τοκετού, και χαρακτηρίζεται από σημαντικές διαφορές στο μικροαγγειακό σύστημα και το ενδοθήλιο των αγγείων.

Ωστόσο, ορισμένες έρευνες παρουσιάζουν αντικρουόμενα ευρήματα ως προς τη συσχέτιση της προωρότητας με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Οι Singhal και συν. δεν διαπίστωσαν καμία διαφορά στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, αλλά και στην παρουσία άλλων παραγόντων

καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων εφήβων και εφήβων που γεννήθηκαν έπειτα από τελειόμηνη κύηση (126). Επιπλέον, μελέτη που ασχολήθηκε με παραμέτρους αγγειακής λειτουργίας σε ενήλικες γεννημένους πρόωρα και ενήλικες γεννημένους μετά από τελειόμηνη κύηση, έδειξε ότι τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης δεν διαφέρουν ανάμεσα στις δύο ομάδες (127), καθιστώντας αμφιλεγόμενο θέμα τη συσχέτιση της προωρότητας με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

2.2.2 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη

Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι παιδιά και ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα ή/και με χαμηλό βάρος γέννησης παρουσιάζουν διαφορές ως προς την ανοχή στη γλυκόζη και τα επίπεδα ινσουλίνης ορού συγκριτικά με άτομα ίδιας ηλικίας που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι η προωρότητα σχετίζεται με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και αντιρροπιστικά αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης προκειμένου να διατηρηθεί ευγλυκαιμία, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ II (128-136). Επιπροσθέτως, η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (intrauterine growth retardation/IUGR) συσχετίζεται ισχυρά με διαταραχή στην ομοιόσταση της γλυκόζης, ενώ μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα με IUGR έχουν διαπιστώσει την ανάπτυξη ΣΔ II σε αυτά (137). Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμίας νηστείας, οι οποίες αμφότερες αποτελούν κύριους παράγοντες στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου (138-140).

Όπως είναι γνωστό, τα πρόωρα νεογνά βιώνουν σημαντικό στρες τόσο ενδομητρίως όσο και εξωμητρίως αμέσως μετά τον τοκετό, ενώ η ανωριμότητα των αντιοξειδωτικών μηχανισμών τους τα καθιστά ιδιαίτερα επιρρεπή στο οξειδωτικό στρες (oxidative stress). Επιπλέον, η διατροφική τους ισορροπία επηρεάζεται σημαντικά κατά την νοσηλεία τους στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) από ποικίλους παράγοντες, όπως η ανωριμότητα του πεπτικού συστήματος, η υψηλή νοσηρότητα, τα μειωμένα αποθέματα ενέργειας, καθώς και οι αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Οι ανωτέρω παράγοντες επηρεάζουν

τόσο το μεταβολισμό όσο και τη σύσταση του σώματος των προώρων, οδηγώντας στην αύξηση/ανάπτυξη τους με ένα διαφορετικό τρόπο από τα τελειόμehνα νεογνά, η πλειοψηφία των οποίων έζησε σε ένα φυσιολογικό ενδομήτριο περιβάλλον (141). Για το λόγο αυτό, ομάδα υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου αποτελούν τα πρόωρα γεννημένα βρέφη με επιταχυνόμενο ρυθμό αύξησης (catch-up growth) (142, 143). Αρκετές μελέτες, λοιπόν, υποστηρίζουν ότι όσο μικρότερο το βάρος γέννησης και η διάρκεια κύησης, τόσο υψηλότερα αναμένονται τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα ατόμων γεννημένων πρόωρα (136).

Επιπροσθέτως, ενήλικες γεννημένοι πρόωρα εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα δεσμευτικής πρωτεΐνης-1 του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα (insulin-like growth factor binding protein-1/IGFBP-1) (141), πρωτεΐνη η οποία ρυθμίζεται από την ινσουλίνη και αποτελεί άμεσο ρυθμιστή της συγκέντρωσης του βιοδιαθέσιμου ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα-1 (insulin-like growth factor-I/IGF-I) (144, 145). Τα επίπεδα IGFBP-1 νηστείας σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, ενώ η συσχέτιση τους με την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς ασθενείς την καθιστά έναν αξιόπιστο δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (146). Τέλος, είναι αξιοσημείωτο ότι ήδη στην νεογνική ηλικία, η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης, πρωτεΐνης προερχόμενης από το λιπώδη ιστό, η οποία αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, είναι χαμηλότερη σε πρόωρα συγκριτικά με τελειόμehνα νεογνά (147, 148).

Μολονότι αρκετές ερευνητικές ομάδες υποστηρίζουν ότι πρόωρα γεννημένα άτομα εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην προωρότητα και την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (149). Μελέτες έχουν δείξει ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι σημαντικά επηρεασμένη μόνο σε ενήλικες που έχουν γεννηθεί πρόωρα και με επιταχυνόμενο ρυθμό αύξησης του σωματικού βάρους τους πρώτους μήνες ζωής, τοποθετώντας την ομάδα αυτή σε αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (143, 150). Επιπλέον, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η σύσταση του σώματος και οι διατροφικές συνήθειες, και όχι η προωρότητα, σχετίζονται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (142, 151), ενώ οι Rotteveel και συν. επισημαίνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας παρατηρούνται μόνο στα πρόωρα γεννημένα άτομα με μικρό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης (preterm

SGA), και όχι στα πρόωρα γεννημένα άτομα με φυσιολογικό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης (preterm AGA) (131).

2.2.3 Συσχέτιση της προωρότητας με διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ

Επί πλέον των υψηλότερων τιμών αρτηριακής πίεσης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε παιδιά και ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα έχει διαπιστωθεί διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ, με αυξημένες τιμές ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (109, 152, 153). Συγκεκριμένα, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε εφήβους έδειξε ότι η προωρότητα σχετίζεται όχι μόνο με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) αλλά και με αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης B, η οποία αποτελεί αξιόπιστο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου (110). Επίσης, φαίνεται πως υπάρχει αρνητική συσχέτιση του βάρους γέννησης και της διάρκειας κύησης με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL (154-156).

Αντίθετα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών που δείχνουν ότι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες, διαθέτουν καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ από ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμνηνη κύηση [χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης α/Lp(a) και υψηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης A-1] (157). Αντικρουόμενα ευρήματα ως προς το λιπιδαιμικό προφίλ των προώρων παρουσιάζουν αρκετές μελέτες, οι οποίες δεν παρατηρούν καμία μορφή δυσλιπιδαιμίας σε πρόωρα γεννημένα παιδιά ή ενήλικες (131, 136, 142, 157-160). Ωστόσο, οι μελέτες αυτές εστιάζουν σε συγκεντρώσεις συγκεκριμένων λιπιδίων που μετρώνται στην κλινική πράξη, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και οι λιποπρωτεΐνες LDL και HDL, ενώ ελάχιστα έχουν μελετηθεί άλλοι λιποπρωτεϊνικοί υπότυποι, οι οποίοι αποτελούν ακριβέστερο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και κινδύνου αθηρωμάτωσης (161, 162). Μελέτη, στην οποία διερευνήθηκε το προφίλ διαφόρων λιποπρωτεϊνικών υποτύπων ενηλίκων γεννημένων πρόωρα, έδειξε ότι ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα, με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης (BG<1500g), έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων στα χυλομικρά και μεγαλύτερα, σε μέγεθος, τα πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικά (Very-low-density lipoprotein/VLDL) μικροσωματίδια (153). Η ανωτέρω μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που παρουσιάζουν οι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα

πιθανώς να σχετίζεται με τον επηρεασμένο μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων που αυτοί παρουσιάζουν, εύρημα το οποίο απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

2.2.4 Συσχέτιση της προωρότητας με την παχυσαρκία

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενες ενότητες, η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί συνιστώσα-κλειδί για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες είναι δύο φορές πιο πιθανό να είναι παχύσαρκοι, εμφανίζοντας υψηλότερες τιμές περιμέτρου μέσης και λόγου περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (waist to hip ratio/WHR). Παρόμοια είναι τα ευρήματα που προκύπτουν από αντίστοιχες συγκρίσεις παιδιών γεννημένων πρόωρα και παιδιών γεννημένων έπειτα από τελειόμηνη κύηση, με την προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης να σχετίζονται με την εμφάνιση κεντρικού τύπου παχυσαρκίας (163, 164). Επιπροσθέτως, το ποσοστό του λιπώδους ιστού στο σώμα, ειδικότερα στον κορμό, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στην ενήλικη ζωή. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό λίπους τείνει να είναι υψηλότερο σε ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα συγκριτικά με ενήλικες γεννημένους έπειτα από τελειόμηνη κύηση, χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (165). Ωστόσο, υψηλότερα ποσοστά ολικού σωματικού και κοιλιακού λίπους, όπως αυτό μετράται με συστήματα βιοηλεκτρικής εμπέδησης (110, 163, 166), καθώς και με φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance spectroscopy/MRS), διαπιστώθηκαν σε ενήλικες γεννημένους πρόωρα (167). Παρόμοια αυξημένο βρέθηκε το ολικό ποσοστό λίπους και το ποσοστό λίπους κορμού σε πρόωρα γεννημένους ενήλικες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση (dual-energy x-ray absorptiometry/DXA) (157).

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών, σύμφωνα με τα οποία ενήλικες γεννημένοι εξαιρετικά πρόωρα έχουν παρόμοια ποσοστά λίπους συγκριτικά με ενήλικες γεννημένους τελειόμηνα, ενώ τείνουν να έχουν χαμηλότερο ανάστημα (168, 169), μικρότερες τιμές δείκτη μάζας σώματος (body mass index/BMI), και χαμηλότερα ποσοστά μυϊκής μάζας (113, 159). Μάλιστα, προηγούμενη μετα-ανάλυση έδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό λίπους σώματος ανάμεσα σε 412 ενήλικες πρόωρα γεννημένους και 538

μάρτυρες (113). Ωστόσο, και στην παιδική και εφηβική ηλικία, η επίδραση της προωρότητας στη σύσταση του σώματος είναι αμφιλεγόμενη, καθώς αρκετές μελέτες δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο δείκτη μάζας σώματος, στο WHR και στο ποσοστό λίπους μεταξύ προώρων και τελειομήνων (107, 170, 171).

2.2.5 Συσχέτιση της προωρότητας με τον καρδιαγγειακό φαινότυπο και την ενδοθηλιακή λειτουργία

Ως προς τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και τη μορφολογία του μυοκαρδίου, σημαντικό εύρημα προηγούμενων μελετών αποτελεί ο ιδιαίτερος καρδιαγγειακός φαινότυπος ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα. Σε μελέτη όπου πραγματοποιήθηκε καρδιαγγειακή τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRI) σε ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα, διαπιστώθηκε μια μοναδική τρισδιάστατη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας με αυξημένη μάζα, καθώς και διαταραχές στην περιστροφική της κίνηση, αλλά και σε άλλες λειτουργικές παραμέτρους της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (118). Μάλιστα, η μάζα της αριστερής κοιλίας φαίνεται να αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η διάρκεια κύησης. Επιπροσθέτως, σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η προωρότητα σχετίζεται όχι μόνο με αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας, αλλά και με αυξημένο πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος και οπίσθιου τοιχώματος αριστερής κοιλίας (172). Η ίδια μελέτη έδειξε ότι ο λιπώδης ιστός του επικαρδίου (epicardial fat thickness/EFT) - ιστός με σημαντική ενδοκρινή και παρακρινή δραστηριότητα, καθώς και συμμετοχή στην εμφάνιση αθηρωμάτωσης (173)- είναι αυξημένος σε ενήλικες πρόωρα γεννημένους και με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης συγκριτικά με μάρτυρες. Το ποσοστό του επικαρδιακού λίπους συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το βάρος γέννησης και τη διάρκεια κύησης, ενώ φαίνεται να αποτελεί έναν νέο δείκτη καρδιομεταβολικού κινδύνου, ο οποίος σχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, μεταβολικού συνδρόμου και στεφανιαίας νόσου (172, 174).

Προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν μη επεμβατικές μεθόδους αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και διαπίστωσαν ότι η προωρότητα συσχετίζεται με την εμφάνιση μειωμένης ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (FMD), η οποία

αποτελεί ένδειξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και πρώιμο στάδιο αθηρωμάτωσης (127, 175). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του FMD και του βάρους γέννησης, καθώς και της ηλικίας κύησης (175). Σε άλλη μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας και του κινδύνου αθηρωμάτωσης σε εφήβους που γεννήθηκαν πρόωρα, διαπιστώθηκε ότι η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (FMD) δεν διέφερε από αυτή εφήβων που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση (126). Επιπροσθέτως, έχει διαπιστωθεί σε πρόωρα γεννημένους ενήλικες και παιδιά, αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοιλιακής αορτής (aIMT) αλλά και των κοινών καρωτίδων (cIMT) (135, 176), τα οποία επίσης αποτελούν πρώιμο δείκτη αθηρωμάτωσης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών, τα οποία δεν ευρίσκουν στατιστικά σημαντική διαφορά σε δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταξύ πρόωρων και τελειομήνων (135, 169, 177, 178).

2.3 Αποτελεί η προωρότητα παράγοντα κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακή νόσο στην ενήλικη ζωή;

Όπως διαπιστώνεται από τα δεδομένα που παρουσιάσθηκαν στις προηγούμενες ενότητες, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η προωρότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου στη μετέπειτα ζωή, συμπεριλαμβανομένων της αρτηριακής πίεσης, της ανοχής στη γλυκόζη και αντίστασης στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας, της κοιλιακής παχυσαρκίας, αλλά και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επιπλέον των ανωτέρω ευρημάτων, έχει διερευνηθεί η παρουσία και άλλων συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε πρόωρα γεννημένα άτομα, όπως η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (nonalcoholic fatty liver disease/NAFLD). Η NAFLD θεωρείται ηπατική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου και έχει παρατηρηθεί ότι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα, και ιδιαίτερα όσοι είχαν ταχεία αύξηση σωματικού βάρους τους τρεις πρώτους μήνες ζωής, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής (179). Αλλά και άλλες μελέτες παρουσιάζουν ευθέως την προωρότητα ως παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου στη μετέπειτα ζωή (106, 110, 127, 180-183).

Αντίθετα είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών στις οποίες η προωρότητα δεν συσχετίζεται με τη μετέπειτα εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, καρδιαγγειακών νοσημάτων και μεταβολικού συνδρόμου (152, 184-187). Μελέτη η οποία εξέτασε την προωρότητα ως παράγοντα κινδύνου για υπέρταση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην παιδική ηλικία έδειξε ότι μόνο τα παιδιά που είχαν γεννηθεί πρόωρα και μικρού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης (small for gestational age/SGA) παρουσίασαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και παθολογικές μετρήσεις ανάλυσης παλμικού κύματος (pulse wave analysis-PWV), σε αντίθεση με τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα αλλά με φυσιολογικό βάρος γέννησης (AGA), οι αντίστοιχες τιμές των οποίων δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά από εκείνες παιδιών που γεννήθηκαν έπειτα από τελειόμηνη κύηση (185). Η παραπάνω μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (IUGR) και το μικρό βάρος για την ηλικία κύησης (SGA), και όχι η ίδια η προωρότητα, σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή πίεση και αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε συστηματική ανασκόπηση/μετα-ανάλυση, η οποία ολοκληρώθηκε το 2011, ενήλικες που γεννήθηκαν πρόωρα είχαν μεν υψηλότερη αρτηριακή πίεση και υψηλότερα επίπεδα LDL ορού σε σύγκριση με ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση, αλλά δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς τις υπόλοιπες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή το δείκτη μάζας σώματος (BMI), το λόγο περιμέτρου μέσης/ισχίων, το ποσοστό της μάζας λίπους, την ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή των αγγείων ή το πάχος του τοιχώματος, καθώς και τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης ή λιπιδίων, πλην της LDL ορού (113).

Συνεπώς, η υπάρχουσα βιβλιογραφία παρουσιάζει αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της προωρότητας και της μετέπειτα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου ή/και καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικη ζωή. Δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί εάν ο πρόωρος τοκετός αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τις παραπάνω νοσηρές καταστάσεις, ενώ από τα ανωτέρω προκύπτει ότι το θέμα του καθορισμού του κινδύνου των προώρων για τα εν λόγω νοσήματα «φθοράς» χρειάζεται περαιτέρω μελέτη. Η διαπίστωση αυξημένου κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου στα πρόωρα, ή σε ορισμένες ομάδες προώρων, θα απαντήσει στο ερώτημα εάν υπάρχει επιτακτική ανάγκη εφαρμογής ενός προγράμματος τακτικής παρακολούθησης των παιδιών αυτών με

στόχο τόσο την έγκαιρη διάγνωση, όσο και την πρώιμη παρέμβαση και αντιμετώπιση, των παραπάνω διαταραχών, οι οποίες, ως γνωστόν, αποτελούν τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες (22, 23). Η πρόληψη και η έγκαιρη/ενδεδειγμένη θεραπευτική παρέμβαση θα έχει εξαιρετικά μεγάλο όφελος στα παραπάνω άτομα, στην οικογένειά τους, στην πολιτεία γενικότερα, καθώς και στο σχετιζόμενο με την υγεία οικονομικό κόστος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

3.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διεξαγωγή συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, η οποία θα αποσαφηνίσει τη πιθανή συσχέτιση μεταξύ της προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικη ζωή (≥ 18 ετών). Πρωτεύων στόχος είναι να καθορισθεί εάν η προωρότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τις παραπάνω νοσηρές καταστάσεις, να προσδιορισθεί το μέγεθος του κινδύνου αυτού, και δευτερευόντως να διερευνηθεί ενδεχόμενη ετερογένειά του ως προς διάφορες μεταβλητές, όπως η διάρκεια κύησης, το φύλο ή η ηλικία των ατόμων κατά την εκτίμηση των διάφορων εκβάσεων.

Η παρούσα μελέτη, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που παρουσιάζονται βιβλιογραφικά, θα διερευνήσει εάν διαπιστώνεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου στα πρόωρα, ή σε ορισμένες ομάδες προώρων, και θα απαντήσει στο ερώτημα εάν υπάρχει επιτακτική ανάγκη εφαρμογής ενός προγράμματος τακτικής παρακολούθησης των παιδιών αυτών με στόχο τόσο την έγκαιρη διάγνωση, όσο και την πρώιμη παρέμβαση και αντιμετώπιση, των παραπάνω διαταραχών, οι οποίες, ως γνωστόν, αποτελούν τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες (22, 23).

3.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.2.1 Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 42 μελέτες, σκοπός των οποίων ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης του πρόωρου τοκετού με την εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι μελέτες αυτές προέκυψαν από 6468 αρχικές

μελέτες, αποτέλεσμα συστηματοποιημένης βιβλιογραφικής αναζήτησης σε συγκεκριμένες βάσεις δεδομένων.

3.2.2 Μεθοδολογία

Η διεξαγωγή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης (αναζήτηση και επιλογή μελετών, εξαγωγή των δεδομένων, σύνθεση των αποτελεσμάτων) στηρίχθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, γνωστές ως διακήρυξη PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement) (188), καθώς και στις οδηγίες του EQUATOR (189). Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε έχει σκοπό να ταυτοποιήσει, να αξιολογήσει και να συνοψίσει τα ευρήματα όλων των σχετικών μεμονωμένων μελετών, καθιστώντας τα διαθέσιμα στοιχεία πιο προσιτά ώστε να προκύψει ένα τελικό συμπέρασμα. Επιπλέον, μέσω του συνδυασμού των συμπερασμάτων αρκετών μελετών, η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση θα δώσει μια πιο αξιόπιστη και ακριβή εκτίμηση της υπό διερεύνηση σχέσης, ενώ μπορεί να αναδείξει το κενό της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Για το σκοπό αυτό, η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας θα εντοπίσει μελέτες που εξετάζουν την προωρότητα ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου ή/και συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά και καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή. Το ερευνητικό πρωτόκολλο που ακολουθείται βασίζεται στους εξής κεντρικούς άξονες:

1. Αρχικά ορίζονται οι λέξεις-κλειδιά που θα χρησιμοποιηθούν στην αναζήτηση της υπό αξιολόγηση βιβλιογραφίας σε προεπιλεγμένες βάσεις δεδομένων.
2. Στη συνέχεια, προσδιορίζονται τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού (inclusion-exclusion criteria) που θα χρησιμοποιηθούν για την επιλογή των μελετών (π.χ. είδος και χαρακτηριστικά μελετών, χαρακτηριστικά πληθυσμού, μονάδα μέτρησης αποτελέσματος που επιδιώκεται να αξιολογηθεί, χρονικοί περιορισμοί, γλώσσα κ.ά.). Επίσης, περιγράφεται λεπτομερώς η στρατηγική ηλεκτρονικής αναζήτησης των μελετών στις προεπιλεγμένες βάσεις δεδομένων με συνδυαστική χρήση των λέξεων-κλειδιά και συνωνύμων τους.

3. Γίνεται η επιλογή των κατάλληλων μελετών που θα συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση, σε δυο διαδοχικά και προσχεδιασμένα στάδια. Η βιβλιογραφική αναζήτηση οφείλει να είναι συστηματική και αναλυτική και για αυτό τον σκοπό σχεδιάζεται το διάγραμμα ροής που απεικονίζει την εξέλιξη της αναζήτησης από τον αρχικό συνολικό αριθμό μελετών στον τελικό καταληκτικό αριθμό αυτών.
4. Κατόπιν, οι απαραίτητες και σχετικές με την διεξαχθείσα μελέτη πληροφορίες εξάγονται και ομαδοποιούνται βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων και πεδίων ώστε να είναι απλοποιημένη και ευνόητη η σύγκρισή τους.
5. Τέλος, πραγματοποιείται η σύνθεση των παραπάνω δεδομένων, η σύγκριση μεταξύ τους, ο συνδυασμός και η ανάλυσή τους, ούτως ώστε να διεξαχθεί ένα τελικό συμπέρασμα.

Τα παραπάνω βήματα σχεδιασμού και υλοποίησης συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-ανάλυσεων είναι απαραίτητα για την εκπόνηση μιας έγκυρης, συστηματικής, τεκμηριωμένης και σωστά δομημένης μελέτης.

3.2.3 Βιβλιογραφική Αναζήτηση – Εντοπισμός των μελετών (Literature Search-Study Identification)

Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (PubMed και Scopus) χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να εντοπιστούν όλες οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση με ημερομηνία δημοσίευσης έως και 31 Αυγούστου 2017 (31/08/2017) και χωρίς γεωγραφικό περιορισμό.

Οι λέξεις-κλειδιά και τα κριτήρια επιλογής/απόρριψης των μελετών αναπτύχθηκαν διεξοδικά και ορίστηκαν από επιστημονική ομάδα με εμπειρία στην συγκεκριμένη μεθοδολογική προσέγγιση. Λόγω της πολυδιάστατης προσέγγισης του θέματος της παρούσας μελέτης, η βιβλιογραφική αναζήτηση βασίστηκε σε λέξεις-κλειδιά οι οποίες χωρίστηκαν σε δύο βασικές κατηγορίες και συνδυάστηκαν κατάλληλα με σκοπό την ανεύρεση των πιο ενδεδειγμένων μελετών. Οι δύο κατηγορίες λέξεων αφορούν στην έκθεση (prematurity, premature birth, low birth weight, κ.ά.) και το αποτέλεσμα (metabolic syndrome, cardiovascular risk, cardiovascular disease, κ.ά.) της συσχέτισης την οποία θελήσαμε να διερευνήσουμε. Για την ανεύρεση συνωνύμων χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική βάση MeSH

(Medical Subject Headings). Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση, ομαδοποιημένες σε δύο κατηγορίες, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3. Λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στη βιβλιογραφική αναζήτηση

Έκθεση	Έκβαση
prematurity	metabolic syndrome/metabolic syndrome, components
premature birth	cardiovascular risk/cardiovascular disease
premature infant	atherosclerosis
low birth weight	vascular disease
preterm	hypertension/high blood pressure
	insulin resistance/glucose intolerance
	obesity/overweight/fat mass
	dyslipidemia/hypercholesterolemia
	diagnostic techniques, cardiovascular

Οι συνώνυμες λέξεις-κλειδιά της ομάδας που αφορούσε στην έκθεση συνδυάστηκαν μεταξύ τους με τον λογικό τελεστή "OR". Ο ίδιος συνδυασμός πραγματοποιήθηκε για τις συνώνυμες λέξεις-κλειδιά της ομάδας που αφορούσε την έκβαση. Μεταξύ τους οι ομάδες συνδυάστηκαν με τον λογικό τελεστή "AND". Τα ανακτώμενα αποτελέσματα περιλαμβάνουν μελέτες που περιέχουν όλους τους όρους της αναζήτησης στον τίτλο ή στην περίληψή τους (Title/Abstract). Αναλυτικά, οι ομάδες, ο συνδυασμός τους και τα τελικά φίλτρα έχουν ως εξής:

- ❖ “prematurity” OR “premature birth” OR “premature infant” OR “low birth weight” OR “preterm”

AND

- ❖ “metabolic syndrome” OR “cardiovascular risk” OR “cardiovascular disease” OR “metabolic syndrome, components” OR “atherosclerosis” OR “vascular disease” OR “hypertension” OR “high blood pressure” OR “insulin resistance” OR “glucose

intolerance” OR “obesity” OR “overweight” OR “fat mass” OR “dyslipidemia” OR “hypercholesterolemia” OR “diagnostic techniques, cardiovascular”.

Για τον εντοπισμό πρόσθετων αναφορών, οι οποίες δεν ανιχνεύθηκαν στην ηλεκτρονική αναζήτηση, ελέγχθηκαν, επίσης, οι λίστες βιβλιογραφικών αναφορών της σχετικής αναζήτησης, αλλά και άρθρων ανασκόπησης, για σχετική βιβλιογραφία.

Οι μελέτες που προέκυψαν από τη βιβλιογραφική αναζήτηση εισήχθησαν στην ηλεκτρονική βάση οργάνωσης και διαχείρισης βιβλιογραφίας «EndNote®» (Thomson Reuters, New York, NY, USA).

3.2.4 Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού Μελετών (Study selection – Inclusion/Exclusion Criteria)

Πριν πραγματοποιηθεί η βιβλιογραφική αναζήτηση ορίστηκαν ειδικά προεπιλεγμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, τα οποία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4, προκειμένου να ενταχθούν οι μελέτες στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.

Πίνακας 4. Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών

	Κριτήρια Ένταξης	Κριτήρια Αποκλεισμού
Ορισμός	Πρωρότητα (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδων) συγκριτικά με άτομα γεννημένα έπειτα από τελειόμηνη κύηση (διάρκεια κύησης 37-42 εβδομάδων)	Άτομα γεννημένα με χαμηλό βάρος γέννησης ή ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης χωρίς αναφορά στη διάρκεια κύησης
Μελέτες	Cohort Case-control Cross-sectional	Systematic review Meta-analysis Case-reports
Εκβάσεις	Συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου/καρδιαγγειακού κινδύνου Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (ΣΒ, BMI, Περίμετρος μέσης, δείκτης περιμέτρου μέσης/ισχίων-WHR, ποσοστό λίπους)	Άλλες εκβάσεις, διαφορετικές των εκβάσεων των κριτηρίων ένταξης

	• Αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ, ΔΑΠ, 24ωρη περιπατητική συστολική αρτηριακή πίεση, 24ωρη περιπατητική διαστολική αρτηριακή πίεση) • Ανοχή στη γλυκόζη/ Ευαισθησία στην ινσουλίνη (γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας) • Λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια) • Άλλοι δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου [ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (FMD), πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT), ανάλυση παλμικού κύματος (PWV)]	
Πληθυσμός	Ενήλικες (≥18 ετών)	• Παιδιά και έφηβοι (<18 ετών) • Άτομα με υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο • Πειραματόζωα
Συνθήκες	Οποιοσδήποτε	
Χώρα	Οποιαδήποτε	
Τοποθεσία	Οποιαδήποτε	
Γλώσσα	Αγγλικά	Οποιαδήποτε άλλη
Χρονικός περιορισμός	Ημερομηνία δημοσίευσης έως 31 Αυγούστου 2017 (31/08/2017)	Ημερομηνία δημοσίευσης από 01 Σεπτεμβρίου 2017 (01/09/2017) και ύστερα

3.2.5 Επιλογή των μελετών (Study Selection Process)

Αρχικά, αξιολογήθηκαν οι μελέτες, βάσει τίτλου ή/και περίληψης, ως προς την καταλληλότητά τους σε σύγκριση πάντα με τα κριτήρια εισαγωγής (inclusion criteria), προκειμένου να ενταχθούν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Μελέτες στις οποίες ο τίτλος ή η περίληψη δεν ήταν σχετικά με το θέμα της ανασκόπησης, εξαιρέθηκαν και ο λόγος αποκλεισμού σημειώθηκε. Οι απορριφθείσες μελέτες εμπίπτουν σε δυο βασικές κατηγορίες: εκείνες στις οποίες ο τίτλος ή/και η περίληψη ήταν ευδιάκριτα μη σχετικά με το θέμα της ανασκόπησης, και σε εκείνες οι οποίες ήταν σχετικές με το θέμα της ανασκόπησης και απαντούν στο ερευνητικό μας ερώτημα, αλλά δεν πληρούν ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια εισαγωγής, όπως η γλώσσα της δημοσίευσης, το είδος της μελέτης, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, κ.ά.

Στις περιπτώσεις που οι πληροφορίες των τίτλων ή/και περιλήψεων των συγκεκριμένων μελετών δεν ήταν επαρκείς για την τελική απόφαση της επιλογής ή αποκλεισμού αυτών, οι μελέτες αυτές πέρασαν στο δεύτερο στάδιο της αξιολόγησης. Στο δεύτερο στάδιο αξιολόγησης πέρασαν και οι μελέτες των οποίων οι τίτλοι ή/και οι περιλήψεις πληρούσαν τα προεπιλεγμένα κριτήρια. Στη συνέχεια, αναζητήθηκαν και αξιολογήθηκαν τα πλήρη κείμενα των μελετών. Μελέτες που δεν διέθεταν πλήρες κείμενο ή που χαρακτηρίστηκαν από ελλιπείς πληροφορίες ή δεν ήταν σαφής η σχετικότητά τους με το θέμα της ανασκόπησης ή δεν πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας κατά το στάδιο αξιολόγησης του πλήρους κειμένου, αποκλείστηκαν. Εκτενής έλεγχος για «διπλές» δημοσιεύσεις των αποτελεσμάτων αναζήτησης μεταξύ των επιλεγμένων μελετών πραγματοποιήθηκε, έτσι ώστε οι παραπάνω δημοσιεύσεις να μη θεωρούνται ως μεμονωμένες μελέτες στη συστηματική ανασκόπηση. Στις περιπτώσεις μελετών που αναφέρονται στις ίδιες κοορτές, η μελέτη η οποία αναφέρει το μεγαλύτερο αριθμό δείγματος εντάχθηκε στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, με την προϋπόθεση πως όλες οι ανωτέρω μελέτες έλαβαν παρόμοια αξιολόγηση ως προς την ποιότητά τους. Στις περιπτώσεις όπου απαιτήθηκαν επιπρόσθετα στοιχεία ή λεπτομέρειες, πραγματοποιήθηκε επικοινωνία με τους συγγραφείς.

Η αξιολόγηση των ανευρεθέντων μελετών, με βάση τα παραπάνω κριτήρια, πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές. Επιπρόσθετα, ένας τρίτος ανεξάρτητος

ερευνητής συνέβαλε στην αξιολόγηση των μελετών με σκοπό την επίλυση τυχόν διαφορών μεταξύ των δυο ερευνητών. Η διαδικασία επιλογής των μελετών ελέγχθηκε ζητώντας από τους παραπάνω ερευνητές να εφαρμόσουν τα κριτήρια επιλογής σε ένα μικρό δείγμα δημοσιεύσεων προκειμένου να διαπιστωθεί ότι μπορούν να τα ερμηνεύσουν και να τα εφαρμόσουν αξιόπιστα, αλλά και να εισάγουν ή να αποκλείσουν τις μελέτες ενδεδειγμένα. Επειδή οι αποφάσεις που σχετίζονται με την επιλογή ή όχι των μελετών είναι δυνατόν να επηρεαστούν από τη γνώση των συγγραφέων, του ιδρύματος πραγματοποίησης της μελέτης, του περιοδικού ή του έτους της δημοσίευσης, ή των αποτελεσμάτων/συμπερασμάτων της μελέτης, πραγματοποιήθηκε τυφλή αξιολόγηση, αφαιρώντας τις παραπάνω πληροφορίες.

Η συνολική διαδικασία αξιολόγησης και επιλογής των μελετών που θα ενταχθούν στην ανασκόπηση και η καταγραφή του αριθμού των μελετών/δημοσιεύσεων που παραμένουν σε κάθε στάδιο της διαδικασίας παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης.

3.2.6 Εξαγωγή Δεδομένων (Data extraction)

Η εξαγωγή των δεδομένων είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα απαραίτητα και σχετικά με την παρούσα μελέτη δεδομένα συλλέγονται και ομαδοποιούνται, βάσει μιας τυποποιημένης φόρμας εξαγωγής δεδομένων από δυο ανεξάρτητους μελετητές. Η εξαγωγή των δεδομένων οφείλει να είναι όσο το δυνατόν αμερόληπτη και αξιόπιστη, παρόλα αυτά υπόκειται στην υποκειμενική ανθρώπινη κρίση. Για αυτόν τον λόγο, η συμβολή ενός τρίτου μελετητή κρίθηκε απαραίτητη ως προς την διευκρίνιση πιθανών αντιφάσεων μεταξύ των δυο αρχικών μελετητών.

Η συγκεκριμένη φόρμα εξαγωγής δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για την παρούσα μελέτη, σχεδιάστηκε με σκοπό την κωδικοποίηση των απαιτούμενων πληροφοριών των υπό εξέταση μελετών. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η συνοχή των δεδομένων που προέκυψαν από τις επιλεγμένες μελέτες, ούτως ώστε να διασφαλιστεί ότι οι μελετητές ερμήνευσαν τις πληροφορίες με τον ίδιο τρόπο, ελαχιστοποιώντας έτσι τυχόν λάθη κατά τη διαδικασία αυτή.

Η εξαγωγή των δεδομένων των μελετών αφορούσε τις εξής πληροφορίες:

- Γενικά χαρακτηριστικά μελέτης (συγγραφέας, έτος δημοσίευσης μελέτης, τοποθεσία)
- Είδος/Σχεδιασμός μελέτης (αναδρομική, συγχρονική, κοορτής)

- Χαρακτηριστικά πληθυσμού (ηλικία, φύλο, διάρκεια κύησης, βάρος γέννησης)
- Μονάδες μέτρησης αποτελεσμάτων και ενδιαφερόμενων μεταβλητών
- Χρονική στιγμή των αποτελεσμάτων
- Πιθανά συστηματικά λάθη μελέτης (κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στη μελέτη, ύπαρξη τυφλότητας ως προς τη διάρκεια κύησης των συμμετεχόντων κατά την αξιολόγηση ενδιαφερουσών παραμέτρων, κτλ.)
- Αποτελέσματα (συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, κτλ.), και συγκεκριμένα η μέση τιμή (mean) και σταθερή απόκλιση (Standard Deviation-SD) ή η διάμεσος (Median) και το εύρος τιμών (Range) των κάτωθι παραμέτρων: δείκτης μάζας σώματος (BMI), λόγος περιμέτρου μέσης/ισχίων(WHR), ποσοστό (%) λίπους (FM), συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ), 24ωρη περιπατητική συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ), 24ωρη περιπατητική διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ), γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, ολική χοληστερόλη νηστείας, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας νηστείας (HDL), λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας νηστείας (LDL), τριγλυκερίδια νηστείας, ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (FMD), πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT), και ανάλυση παλμικού κύματος (PWV).

Για την ένταξη των ανωτέρω αποτελεσμάτων στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, οι τιμές των άνωθεν παραμέτρων θα πρέπει να παρουσιάζονται μη προσαρμοσμένες, και να έχουν μετρηθεί με την ίδια τεχνική τόσο στην ομάδα των πρόωρα γεννημένων ατόμων, όσο και των ατόμων που γεννήθηκαν έπειτα από τελειόμηνη κύηση.

3.2.7 Συστηματική Ανασκόπηση - Ποιοτική Σύνθεση Δεδομένων (Data synthesis)

Η σύνθεση των δεδομένων (data synthesis) περιλαμβάνει την ταξινόμηση, το συνδυασμό και τη σύνοψη των ευρημάτων (μεθοδολογικά χαρακτηριστικά και κύρια αποτελέσματα) κάθε μελέτης, μεμονωμένα, η οποία έχει επιλεγεί για να ενταχθεί στη συστηματική ανασκόπηση. Οι απαιτούμενες πληροφορίες αποσπάστηκαν από τις πρωτογενείς μελέτες με ποιοτικό και συστηματικό τρόπο, βάσει του ερευνητικού ερωτήματος και των

προεπιλεγμένων κριτηρίων. Η σύνθεση των δεδομένων ακολουθεί ποιοτική προσέγγιση (narrative). Η ποιοτική σύνθεση των δεδομένων είναι από τη φύση της μια περισσότερο υποκειμενική διαδικασία συγκριτικά με τη μετα-ανάλυση. Ως εκ τούτου, η προσέγγιση που χρησιμοποιείται είναι όσο το δυνατόν περισσότερο αμερόληπτη και διαφανής, ώστε να μειωθεί σημαντικά η πιθανότητα λάθους. Ωστόσο, μετά την ανασυρση των κατάλληλων δεδομένων, πραγματοποιήθηκε και μετα-ανάλυση. Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα μεμονωμένων μελετών ποσοτικά, δηλαδή με τη μορφή μετα-ανάλυσης, αυξάνεται τόσο η ισχύς όσο και η ακρίβεια της εκτιμώμενης επίδρασης.

3.2.8 Μετα-ανάλυση - Ποσοτική Σύνθεση Δεδομένων (Meta-analysis)

Η μετα-ανάλυση και ποσοτική σύνθεση των δεδομένων για κάθε μία μελετώμενη έκβαση έγινε με το Review Manager (Revman), Version 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2011), χρησιμοποιώντας τη μέθοδο “inverse variance” (190), και πραγματοποιώντας random effect model, εξαιτίας της παρατηρητικής φύσης των μελετών που συμπεριλήφθησαν.

Για τις μελέτες οι οποίες παρουσίαζαν δεδομένα για διάφορες υποομάδες προώρων, υπολογιζόταν η συνδυαστική μέση τιμή και σταθερή απόκλιση για ολόκληρο τον πληθυσμό των πρόωρα γεννημένων ατόμων (191). Μικρός αριθμός μελετών πραγματοποιούσαν σύγκριση των αναζητούμενων εκβάσεων με κριτήριο το βάρος γέννησης των συμμετεχόντων (π.χ. χαμηλού βάρους γέννησης συγκριτικά με φυσιολογικού βάρους γέννησης άτομα). Τα δεδομένα αυτών συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση με την προϋπόθεση να ήταν γνωστή η διάρκεια κύησης των συμμετεχόντων (μέση τιμή/mean και σταθερή απόκλιση/SD), και η μέση τιμή της διάρκειας κύησης ± 2 σταθερές αποκλίσεις να μην ξεπερνά το όριο των 37 εβδομάδων διάρκειας κύησης για την ομάδα των προώρων, και να βρίσκεται μεταξύ 37-42 εβδομάδων κύησης για την ομάδα των τελειομήνων. Τέλος, στην ομάδα των ατόμων γεννημένων μετά από τελειόμηνη κύηση, συμπεριλήφθησαν άτομα με διάρκεια κύησης 37-42 εβδομάδες, αλλά με μικρό για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης, καθώς και άτομα με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (intrauterine growth restriction/IUGR). Σκοπός ήταν να μελετηθούν οι εκβάσεις σε όλο τον πληθυσμό των τελειομήνων, με την προϋπόθεση ο αριθμός των ατόμων των ανωτέρω

ομάδων να μη ξεπερνά τον αριθμό των τελειομένων με φυσιολογικό για τη διάρκεια κύησης βάρος γέννησης.

Τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, καθώς και τα επίπεδα λιπιδίων παρουσιάζονται με την αντίστοιχη μονάδα μέτρησης που καθορίζεται από το Διεθνές Σύστημα Μονάδων (International System of Units/SI). Λόγω της πιθανής ετερογένειας των εργαστηριακών μεθόδων μέτρησης των ανωτέρω μεταβλητών, εκτός από τη μέση διαφορά των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και λιπιδίων νηστείας, μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων, υπολογίσθηκε και η τυποποιημένη μέση διαφορά (standardized mean difference/SMD).

Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο λόγος περιμέτρου μέσης/ισχίων (WHR), το ποσοστό λίπους (FM), η συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση, καθώς και η 24ωρη συστολική (24ωρη ΣΑΠ) και 24ωρη διαστολική (24ωρη ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση, μελετήθηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά για τα δύο φύλα.

Έγινε έλεγχος για ετερογένεια των μελετών υπολογίζοντας το δείκτη ασυνέπειας I^2 και με τη δοκιμασία Cochran $Q \chi^2$ test, χρησιμοποιώντας το Review Manager (Revman), Version 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2011) (190), κι αν η ετερογένεια βρισκόταν να είναι μικρή ($I^2 < 50\%$), τότε πραγματοποιούσαμε fixed effect model. Επιπλέον, επειδή η υπολογιζόμενη με τις ανωτέρω μεθόδους ετερογένεια έχει χαμηλή ισχύ όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός, δεν πραγματοποιήθηκε fixed effect model για αναλύσεις που περιελάμβαναν λιγότερες από 5 μελέτες.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τη μορφή της συγκεντρωτικής μέσης διαφοράς (pooled mean difference) ή τυποποιημένης μέσης διαφοράς (standardized mean difference) (όπου αυτή ορίσθηκε να μετράται) [95% διάστημα εμπιστοσύνης-confidence interval (CI)] ανάμεσα στους πρόωρα γεννημένους ενήλικες και τους ενήλικες γεννημένους ύστερα από τελειόμηνη κύηση, και παρουσιάζονται με τη μορφή γραφημάτων forest plot.

Έγινε έλεγχος για σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) γραφικά, σχεδιάζοντας το funnel plot της επίδρασης της προωρότητας για κάθε μία αναζητούμενη έκβαση, καθώς και με την εφαρμογή του Egger's test, με το στατιστικό πρόγραμμα STATA 13 (192). Στο Egger's test, όταν $p < 0.05$ υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης, και στην περίπτωση αυτή

εφαρμόσθηκε η ανάλυση trim and fill (trim and fill analysis) με σκοπό να υπολογισθεί η συγκεντρωτική μέση διαφορά (pooled effect) της αναζητούμενης έκβασης, σε απουσία συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.

Επιπροσθέτως, πραγματοποιήθηκε έλεγχος πιθανών αιτιολογικών παραγόντων ετερογένειας μεταξύ των συμπεριληφθέντων μελετών, οι οποίοι σχετίζονται με τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών που μελετήθηκαν, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της μετα-παλινδρόμησης (meta-regression) του προγράμματος STATA 13 (192). Οι συνεχείς μεταβλητές των οποίων η επίδραση ελέγχθηκε στη μέση διαφορά των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και ενηλίκων γεννημένων ύστερα από τελειόμηνη κύηση, ήταν η μέση διάρκεια κύησης των πρόωρων ενηλίκων και η μέση ηλικία των συμμετεχόντων κατά την εκτίμηση των αναζητούμενων εκβάσεων. Τέλος, με το πρόγραμμα Review Manager (Revman), Version 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2011) (190), ελέγχθηκε αν η μέση διαφορά των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ πρόωρων και τελειομήνων διαφέρει ανάλογα με το φύλο των συμμετεχόντων.

3.3 ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε και εκτελέστηκε σύμφωνα με τις ηθικές αρχές του Κώδικα της Νυρεμβέργης, της Διακήρυξης του Ελσίνκι, καθώς και του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας της Ελληνικής Νομοθεσίας (Ν.3418/05) (193, 194).

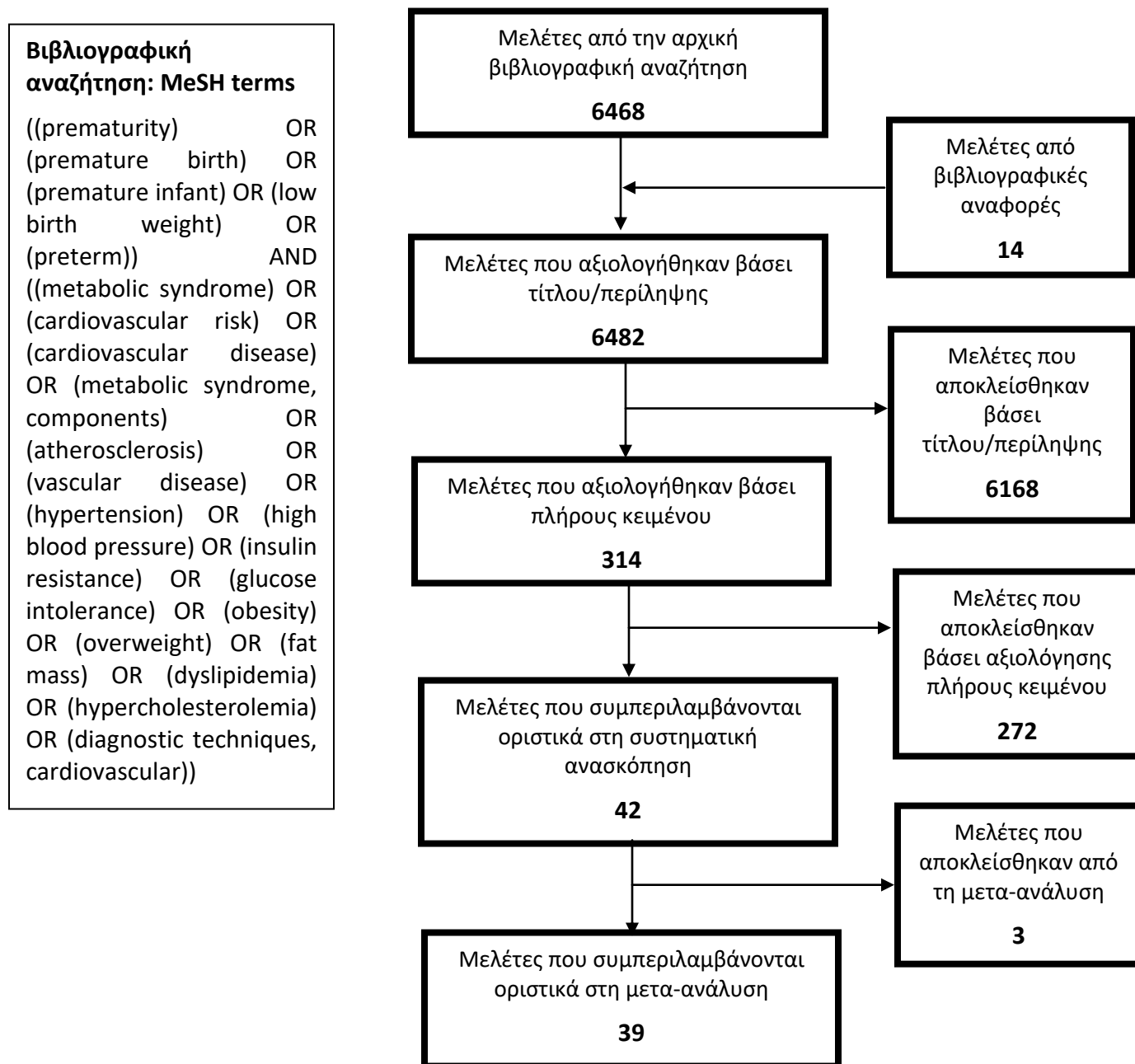
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

4.1 Αναζήτηση Βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης με θέμα «Η προωρότητα ως παράγοντας κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακή νόσο στη μετέπειτα ζωή» κατέληξε σε 6468 μελέτες, μετά τον αποκλεισμό των διπλών μελετών. Η συνολική διαδικασία αξιολόγησης και επιλογής των μελετών που εντοπίσθηκαν από τους δύο ανεξάρτητους ερευνητές και εντάχθηκαν στην ανασκόπηση, καθώς και η καταγραφή του αριθμού των μελετών/δημοσιεύσεων που παραμένουν σε κάθε στάδιο της διαδικασίας παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης.

Από τις αρχικές 6468 μελέτες που προέκυψαν από την αρχική βιβλιογραφική αναζήτηση, εντοπίσθηκαν 14 επιπρόσθετες μελέτες κατά τον έλεγχο της λίστας βιβλιογραφικών αναφορών της ανωτέρω αναζήτησης, αλλά και άρθρων ανασκόπησης (114, 127, 131, 156, 167, 175, 195-202). Από τις 6482 μελέτες, ελέγχθηκε το πλήρες κείμενο από τις 314, ενώ οι 6168 μελέτες αποκλείστηκαν κατά τη διαδικασία της πρώτης αξιολόγησης βάσει τίτλου/περίληψης. Από τις 314 μελέτες που αξιολογήθηκαν βάσει πλήρους κειμένου, οι 42 πληρούσαν τα κριτήρια προκειμένου να συμπεριληφθούν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Οι 272 μελέτες αποκλείσθηκαν για τους εξής λόγους: μελέτες που αφορούσαν παιδιά και εφήβους (<18 ετών) (n=28), μελέτες που δεν πραγματοποιούσαν σύγκριση των αναζητούμενων εκβάσεων μεταξύ πρόωρα γεννημένων ατόμων και ατόμων γεννημένων ύστερα από τελειόμηνη κύηση (n=65), μελέτες που αφορούσαν την ίδια κοορτή ατόμων (n=48), μελέτες που δεν παρείχαν πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια κύησης των συμμετεχόντων (n=81), πληθυσμιακές μελέτες που παρουσιάζουν τις αναζητούμενες εκβάσεις χωρίς να γίνεται διαχωρισμός ανάλογα με τη διάρκεια κύησης ή το βάρος γέννησης (n=36), άρθρα ανασκόπησης (n=12), καθώς και μελέτες σε γλώσσα διαφορετική από την αγγλική (n=2). Η στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας παρουσιάζεται λεπτομερώς στο διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης (Σχήμα 1).

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης



Έγινε προσπάθεια επικοινωνίας με συγγραφείς 14 δημοσιευμένων μελετών (106, 127, 154, 156-158, 166, 179, 199, 203-207) και ελήφθησαν 5 απαντήσεις (154, 156, 158, 175, 199, 207). Επιπλέον, ο συγγραφέας A. Lewandowski παρείχε δεδομένα κοορτής, τα οποία δημοσιεύθηκαν με τη μορφή 4 μελετών (118, 177, 208, 209), και τα δεδομένα αυτά αναφέρονται στο κείμενο ως Lewandowski και συν. 2013.

Λαμβάνοντας υπ όψιν τα παραπάνω, 42 μελέτες κατέληξαν να συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση, οι οποίες περιγράφονται αναλυτικά στον Πίνακα 5, ξεκινώντας από την πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη (104, 106, 108, 109, 112, 114, 118, 127, 131-133, 136, 141, 153, 154, 156, 158, 166-169, 172, 175, 177, 179, 190, 195, 199, 200, 203-205, 208-219).

4.2 Μετα-ανάλυση (Meta-analysis)

Από τις 42 μελέτες, οι οποίες κατέληξαν να συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση, οι 39 χρησιμοποιήθηκαν για τη μετα-ανάλυση (104, 106, 108, 109, 112, 114, 118, 127, 131, 133, 135, 136, 141, 153, 154, 156, 158, 166-169, 172, 175, 177, 179, 199, 200, 203, 205, 208-217, 219). Οι μελέτες οι οποίες αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση, καθώς και η αιτία του αποκλεισμού, ήταν οι εξής: τα δεδομένα των Ogen και συν., 2003 (195), όπως και των Pilgaard και συν., 2010 (132), παρουσιάζονται προσαρμοσμένα για την ηλικία και το φύλο, συνεπώς αποκλείονται από τη μετα-ανάλυση. Επίσης, η μελέτη των Smith και συν. (218) παρουσιάζει το ποσοστό λίπους στις δύο ομάδες με τη μορφή της μέσης τιμής, χωρίς να διευκρινίζει τη σταθερή απόκλιση (SD). Επειδή η επικοινωνία με τον συγγραφέα δεν ήταν δυνατή, η ανωτέρω μελέτη δεν συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση. Επιπροσθέτως, τα δεδομένα των Bassareo και συν., 2010, που αφορούν στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) (175), αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση, καθώς οι παραπάνω μετρήσεις παρουσιάζονταν δεκαπλάσιες σε μέγεθος από τις αναφερόμενες τιμές άλλων μελετών. Τέλος, τα δεδομένα της μελέτης των Cooper και συν. (156), που αφορούν στα λιπίδια πλάσματος, δεν συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση καθώς δεν αποτελούσαν δείγματα λιπιδίων νηστείας από τους συμμετέχοντες.

Συνεπώς, στη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε συμπεριλήφθησαν 39 μελέτες. Οι 27 μελέτες ήταν προοπτικές, αποτελώντας είτε προοπτική μελέτη κοορτής είτε προοπτική

διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) συγκεκριμένης ομάδας ατόμων. Συμπεριλήφθησαν, επίσης, 9 αναδρομικές μελέτες, αναδρομικές κοορτής ή αναδρομικές διαχρονικές παρακολουθήσεις (follow-up) συγκεκριμένης ομάδας ατόμων, καθώς και 3 συγχρονικές μελέτες (Πίνακας 5).

4.3 Αρχική ανάλυση (primary analysis)

Συνολικά, 18116 πρόωρα γεννημένοι ενήλικες και 294063 ενήλικες γεννημένοι έπειτα από τελειόμηνη κύηση πληρούσαν τα κριτήρια για την εισαγωγή στη μετα-ανάλυση. Συνδυαστικά, η μέση διάρκεια κύησης των ενηλίκων που είχαν γεννηθεί πρόωρα ήταν 30.64 εβδομάδες, ενώ η μέση ηλικία των συμμετεχόντων κατά την εκτίμηση των μελετώμενων εκβάσεων ήταν 20.2 έτη (191). Τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων για κάθε μία από τις προαναφερθείσες αναζητούμενες εκβάσεις παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 6. Ο αριθμός των μελετών, καθώς και ο αριθμός των συμμετεχόντων, διέφερε σημαντικά για κάθε έκβαση (Πίνακας 6). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και των ενηλίκων που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση ως προς το BMI, το δείκτη WHR και το ποσοστό λίπους (FM). Το ποσοστό λίπους εκτιμήθηκε στους συμμετέχοντες με βιοηλεκτρική εμπέδηση, ή διπλή φωτονιακή απορροφησιομέτρηση (dual-energy X-ray absorptiometry/DXA), ή με μαγνητική τομογραφία σώματος (whole body MRI).

Εν συγκρίσει με τους ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση, οι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (μέση διαφορά 4.29mmHg, 95% CI 3.02 έως 5.56, $p<0.0001$) και υψηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (μέση διαφορά 2.3mmHg, 95% CI 1.24 έως 3.36, $p<0.0001$). Επιπροσθέτως, η προωρότητα σχετίζεται με υψηλότερες τιμές 24ωρης συστολικής (24ωρη ΣΑΠ) και 24ωρης διαστολικής αρτηριακής πίεσης (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή. Συγκεκριμένα, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, οι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες εμφανίζουν υψηλότερη κατά 4.61mmHg 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (95% CI 1.39 έως 7.84, $p<0.0001$), και κατά 1.79mmHg υψηλότερη 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (95% CI 0.91 έως 2.67, $p<0.0001$).

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας μεταξύ της ομάδας των προώρων και της ομάδας των τελειομένων. Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας βρέθηκαν κατά 0.1mmol/l (95% CI 0.00 έως 0.21, $p=0.06$) υψηλότερα στους πρόωρα γεννημένους ενήλικες, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας βρέθηκαν κατά 1.75mU/l (95% CI -0.27 έως 3.76, $p=0.09$) υψηλότερα στην ομάδα αυτή, συγκριτικά με ενήλικες γεννημένους ύστερα από τελειόμηνη κύηση, διαφορές μη στατιστικά σημαντικές. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπ' όψιν την ετερογένεια των εργαστηριακών μεθόδων που ενδέχεται να χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των ανωτέρω, υπολογίσθηκε και η τυποποιημένη μέση διαφορά (standardized mean difference/SMD) μεταξύ των δύο ομάδων. Ως προς την τυποποιημένη μέση διαφορά (SMD) των δύο ομάδων, τα επίπεδα γλυκόζης βρέθηκαν μη στατιστικά σημαντικά αυξημένα στην ομάδα των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων (τυποποιημένη μέση διαφορά 0.29mmol/l, 95% CI -0.04 to 0.63, $p=0.09$), ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα αυτή, συγκριτικά με τους ενήλικες γεννημένους έπειτα από τελειόμηνη κύηση (τυποποιημένη μέση διαφορά 0.85mU/l, 95% CI 0.14 to 1.56, $p=0.02$).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, ως προς τη συγκεντρωτική μέση διαφορά (pooled mean difference), στα επίπεδα λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL, HDL και τριγλυκερίδια) ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6. Υπολογίζοντας την τυποποιημένη μέση διαφορά (SMD) των δύο ομάδων στα επίπεδα λιπιδίων, διαπιστώθηκε στατιστική σημαντική διαφορά μόνο στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (τυποποιημένη μέση διαφορά 0.11mmol/l, 95% CI 0.01 to 0.21, $p=0.03$) ανάμεσα στους πρόωρα γεννημένους και στους ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση.

Τέλος, ως προς τους υπόλοιπους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου που ελέγχθηκαν, διαπιστώθηκε ότι η ομάδα των προώρων εμφανίζει χαμηλότερες τιμές ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (FMD) (μέση διαφορά -0.25%, 95% CI -0.93 έως 0.43, $p=0.47$), υψηλότερες τιμές πάχους έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων (cIMT) (μέση διαφορά 0.04mm, 95% CI -0.01 έως 0.08, $p=0.1$), καθώς και υψηλότερες τιμές ανάλυσης παλμικού κύματος (PWV) (μέση διαφορά 0.05m/s, 95% CI -0.12 έως 0.22, $p=0.56$) τόσο στο

random effect όσο και στο fixed effect model, συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων, ωστόσο οι διαφορές αυτές δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζονται αναλυτικά τα γραφήματα forest plots της επίδρασης της προωρότητας στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή.

4.4 Ανάλυση με βάση το φύλο (gender specific analysis)

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το BMI, το WHR και το ποσοστό του λίπους (FM) ανάμεσα σε πρόωρα γεννημένα άτομα και άτομα γεννημένα ύστερα από τελειόμηνη κύηση, όταν οι παράμετροι αυτοί αναλύθηκαν ξεχωριστά για τους άνδρες και τις γυναίκες (Πίνακας 7). Η μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων με βάση το φύλο ανέδειξε στατιστικά σημαντική υψηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε άνδρες που γεννήθηκαν πρόωρα συγκριτικά με άνδρες γεννημένους τελειόμηνα (ΣΑΠ: μέση διαφορά 2.7mmHg, 95% CI 0.51 έως 4.88, $p=0.02$, και ΔΑΠ: μέση διαφορά 1.73mmHg, 95% CI 0.13 έως 3.33, $p=0.03$). Ομοίως, και για το γυναικείο φύλο, η προωρότητα φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ: μέση διαφορά random effect model 4.36mmHg, 95% CI 2.93 έως 5.79, $p<0.0001$, μέση διαφορά fixed effect model 3.98mmHg, 95% CI 2.89 έως 5.08, $p<0.0001$ και ΔΑΠ: μέση διαφορά random effect model 2.77mmHg, 95% CI 1.46 έως 4.08, $p<0.0001$, μέση διαφορά fixed effect model 2.48mmHg, 95% CI 1.63 έως 3.34, $p<0.0001$).

Σχετικά με την 24ωρη συστολική (24ωρη ΣΑΠ) και την 24ωρη διαστολική (24ωρη ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση, δύο δημοσιευμένες μελέτες παρείχαν δεδομένα για τους άνδρες και τις γυναίκες. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τις ανωτέρω μεταβλητές έδειξαν ότι οι πρόωρα γεννημένες γυναίκες εμφανίζουν στατιστικά σημαντική υψηλότερη 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση συγκριτικά με τις γυναίκες που γεννήθηκαν έπειτα από τελειόμηνη κύηση (24ωρη ΣΑΠ: μέση διαφορά 3.37mmHg, 95% CI 1.04 έως 5.71, $p=0.005$). Η αντίστοιχη διαφορά της 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική στον πληθυσμό των πρόωρα γεννημένων ανδρών της μετα-ανάλυσης. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε

στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της 24ωρης ΔΑΠ μεταξύ προώρων και τελειομένων, τόσο στο ανδρικό όσο και στο γυναικείο φύλο (Πίνακας 7).

Στο κεφάλαιο 6 παρουσιάζονται αναλυτικά τα γραφήματα forest plots της επίδρασης της προωρότητας στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή, στους άνδρες και στις γυναίκες.

4.5 Μετα-παλινδρόμηση (Meta-regression)

Η μέθοδος της μετα-παλινδρόμησης (meta-regression) πραγματοποιήθηκε με σκοπό να διερευνηθεί η ετερογένεια των μελετών και να ελεγχθεί εάν οι ανωτέρω διαφορές, ως προς τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου και τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ ενηλίκων γεννημένων πρόωρα και ενηλίκων γεννημένων μετά από τελειόμηνη κύηση (μάρτυρες), διαφέρουν ως προς τη διάρκεια κύησης των προώρων, τη μέση ηλικία των συμμετεχόντων καθώς και ως προς το φύλο. Η μεταβλητή ηλικία φαίνεται να επιδρά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στη μέση διαφορά των επιπέδων τριγλυκεριδίων μεταξύ των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και των μαρτύρων (standardized beta coefficient 0.009, SE=0.003, $p=0.039$). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8, η μετα-παλινδρόμηση δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση τόσο της ηλικίας των συμμετεχόντων, όσο και της μέσης διάρκειας κύησης των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων, με τις διαφορές πρόωρων-τελειομένων στις υπόλοιπες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου.

Πραγματοποιήθηκε, επίσης, μετα-παλινδρόμηση για την επίδραση της μέσης διάρκειας κύησης ≤ 32 εβδομάδων και της μέσης διάρκειας κύησης > 32 εβδομάδων, στις διαφορές ως προς τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου και τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ ενηλίκων γεννημένων πρόωρα και ενηλίκων γεννημένων μετά από τελειόμηνη κύηση (Πίνακας 9). Βρέθηκε ότι ενήλικες γεννημένοι πρόωρα με μέση διάρκεια κύησης μικρότερη ή ίση των 32 εβδομάδων, εμφανίζουν κατά 2.84mmHg μεγαλύτερη διαφορά ως προς τη ΣΑΠ (standardized beta coefficient 2.84, SE=1.18, $p=0.027$), συγκριτικά με την αντίστοιχη διαφορά των ενηλίκων γεννημένων πρόωρα με μέση διάρκεια κύησης μεγαλύτερη των 32 εβδομάδων. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9, η μετα-παλινδρόμηση δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μέσης διάρκειας κύησης ≤ 32 εβδομάδων και της μέσης διάρκειας κύησης > 32

εβδομάδων των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων, με τις διαφορές πρόωρων vs. τελειομένων στις υπόλοιπες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου.

Σχετικά με την επίδραση του φύλου και τη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), διαπιστώθηκε ότι η μέση διαφορά της ΣΑΠ μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων γυναικών και ενηλίκων γυναικών γεννημένων μετά από τελειόμηνη κύηση είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη κατά 3.68mmHg (95% CI 2.31 to 5.06, $p<0.0001$) συγκριτικά με την αντίστοιχη μέση διαφορά πρόωρα γεννημένων ενηλίκων ανδρών και ενηλίκων ανδρών γεννημένων μετά από τελειόμηνη κύηση. Ομοίως, η διαφορά ως προς τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) μεταξύ πρόωρων και τελειομένων γυναικών είναι μεγαλύτερη κατά 2.26mmHg (95% CI 1.21 to 3.31, $p<0.0001$) από την αντίστοιχη διαφορά της ΔΑΠ μεταξύ πρόωρων και τελειομένων ανδρών. Στατιστικά σημαντικά ευρήματα προέκυψαν και για την 24ωρη ΣΑΠ, με τις γυναίκες να εμφανίζουν μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ πρόωρων vs. τελειομένων συγκριτικά με την αντίστοιχη διαφορά μεταξύ των ανδρών (συγκεντρωτική μέση διαφορά 3.06mmHg, 95% CI 0.41 to 5.71, $p=0.02$). Η μετα-παλινδρόμηση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το φύλο στη μέση διαφορά του BMI, του WHR, του ποσοστού λίπους (FM), και της 24ωρης ΔΑΠ των υπό σύγκριση ομάδων (Πίνακας 10).

4.6 Ετερογένεια των μελετών (Study heterogeneity)

Στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, δεν διαπιστώθηκε ασυμμετρία στο funnel plot για τη μεταβλητή BMI (Γράφημα 37), ενώ για το WHR και το ποσοστό λίπους (FM), τα αντίστοιχα γραφήματα αναδεικνύουν ασυμμετρία των συμπεριληφθέντων μελετών (Γραφήματα 38 και 39). Ωστόσο, τα αποτελέσματα του Egger's test δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης για καμία από τις ανωτέρω μεταβλητές [Egger's test_(BMI) $p=0.258$, Egger's test_(WHR) $p=0.760$, Egger's test_(FM) $p=0.206$] (Πίνακας 6). Η ανάλυση των ίδιων μεταβλητών, ανά φύλο, έδειξε ότι το funnel plot του BMI για το ανδρικό φύλο αναδεικνύει κάποιου βαθμού ασυμμετρία (Γράφημα 59), σε αντίθεση με τα funnel plots του BMI για τις γυναίκες (Γράφημα 60), και των μεταβλητών WHR και ποσοστό λίπους (FM) για τα δύο φύλα (Γραφήματα 61-64). Η εφαρμογή του Egger's test δεν ανέδειξε στατιστικό σφάλμα δημοσίευσης για τις μεταβλητές BMI [$p_{(BMI \text{ άνδρες})}=0.374$, $p_{(BMI \text{ γυναίκες})}=0.889$], WHR [$p_{(WHR \text{ άνδρες})}=0.760$, $p_{(WHR \text{ γυναίκες})}=0.206$], και FM [$p_{(FM \text{ άνδρες})}=0.206$, $p_{(FM \text{ γυναίκες})}=0.258$].

άνδρες)=0.704, $p_{(WHR \text{ γυναίκες})}=0.348$] τόσο για το ανδρικό όσο και για το γυναικείο φύλο, καθώς και για το ποσοστό λίπους (FM) για τους άνδρες [$p_{(FM \text{ άνδρες})}=0.109$] (Πίνακας 7). Αντίθετα, για τις γυναίκες, τα αποτελέσματα του Egger's test βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά για το ποσοστό λίπους (FM) [$p_{(FM \text{ γυναίκες})}=0.006$], αναδεικνύοντας την παρουσία στατιστικού σφάλματος δημοσίευσης. Πραγματοποιώντας την ανάλυση trim and fill για το ποσοστό λίπους (FM) στις γυναίκες, προέκυψε μειωμένη μέση διαφορά ανάμεσα στις πρόωρα γεννημένες γυναίκες και τις γυναίκες γεννημένες μετά από τελειόμηνη κύηση, εξακολουθώντας να παραμένει μη στατιστικά σημαντική (συγκεντρωτική μέση διαφορά -0.307%, 95% CI -1.595 έως 0.981, $p=0.64$).

Τα funnel plots ανέδειξαν σημαντική ασυμμετρία για τη μέση διαφορά τόσο της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) (Γράφημα 40), όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) (Γράφημα 41) μεταξύ της ομάδας των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και της ομάδας των ενηλίκων γεννημένων ύστερα από τελειόμηνη κύηση. Επιπροσθέτως, το Egger's test βρέθηκε στατιστικά σημαντικό για αμφότερες τις αναζητούμενες εκβάσεις [$p_{(ΣΑΠ)} < 0.0001$, $p_{(ΔΑΠ)} = 0.001$] (Πίνακας 6). Η ανάλυση trim and fill έδειξε μειωμένη μέση διαφορά για τη ΣΑΠ (3.82mmHg, 95% CI 2.57 to 5.07, $p < 0.0001$), καθώς και για τη ΔΑΠ (1.75mmHg, 95% CI 0.78 to 2.73, $p < 0.0001$). Στην ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με βάση το φύλο, το Egger's test ανέδειξε συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, και το αντίστοιχο funnel plot (Γράφημα 66) παρουσιάζει σημαντική ασυμμετρία, για τις τιμές της ΣΑΠ για τις γυναίκες [$p_{(ΣΑΠ \text{ άνδρες})}=0.072$, $p_{(ΣΑΠ \text{ γυναίκες})}=0.007$]. Ωστόσο, η ανάλυση trim and fill έδειξε μειωμένη μέση διαφορά της ΣΑΠ στις γυναίκες των συγκρινόμενων ομάδων (3.59mmHg, 95% CI 2.07 to 5.103, $p < 0.0001$). Τέλος, για τις τιμές της ΔΑΠ για τους άνδρες και τις γυναίκες, τα αποτελέσματα του Egger's test ήταν στατιστικά μη σημαντικά [$p_{(ΔΑΠ \text{ άνδρες})}=0.097$, $p_{(ΔΑΠ \text{ γυναίκες})}=0.175$].

Για τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, τα funnel plots τόσο της μέσης διαφοράς πρόωρων vs. τελειομήνων ενηλίκων, όσο και της τυποποιημένης διαφοράς τους (standardized mean difference), έδειξαν ασυμμετρία (Γραφήματα 47-50). Ωστόσο, η εφαρμογή του Egger's test έδειξε πως δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης για καμία από τις δύο ανωτέρω μεταβλητές (Πίνακας 6). Συγκεκριμένα, για τη γλυκόζη, τα αποτελέσματα του Egger's test για τη μέση διαφορά ήταν $p=0.654$, ενώ για την τυποποιημένη μέση διαφορά $p_{(SMD)}=0.915$,

και για τα επίπεδα ινσουλίνης, τα αποτελέσματα του Egger's test για τη μέση διαφορά ήταν $p=0.352$, ενώ για την τυποποιημένη μέση διαφορά, $p_{(SMD)}=0.218$.

Ως προς τη διερεύνηση συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης, παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για τα επίπεδα λιπιδίων ανάμεσα στους πρόωρα γεννημένους ενήλικες και στους ενήλικες που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση. Γραφικά, φαίνεται να υπάρχει κάποιου βαθμού ασυμμετρία στην κατανομή των μελετών (Γραφήματα 51-58), η οποία ενδέχεται να οφείλεται στο μικρό αριθμό αυτών, ωστόσο τα αποτελέσματα του Egger's test δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά τόσο για τη μέση διαφορά των επιπέδων λιπιδίων μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων, όσο και για την τυποποιημένη διαφορά αυτών (standardized mean difference) (Πίνακας 6).

Στο κεφάλαιο 7 παρουσιάζονται τα γραφήματα funnel plots για την επίδραση της προωρότητας στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή, ενώ στο κεφάλαιο 8 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τους άνδρες και τις γυναίκες.

Τα αποτελέσματα του Egger's test για τις διαφορές των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και ενηλίκων γεννημένων μετά από τελειόμηνη κύηση παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 6, ενώ στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα ανά φύλο.

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Kaczmarczyk et al 2017 ⁽¹⁶⁶⁾	Βαρσοβία, Πολωνία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) βρεφών γεννημένων πρόωρα	Π: 13 (0/13) Τ: 27 (0/27)	Π: 34.5 ± 1.92 Τ: ≥ 37	Π: 1865.8 ± 566.3 Τ: N/A	Π: 27.6 ± 2.6 Τ: 28.3 ± 2.16	BMI (Kg/m²) Π: 22.6 (4.62) Τ: 22 (1.8) FM (%) Π: 27.2 (5.59) Τ: 26.46 (3.48) WHR Π: 0.81 (0.04) Τ: 0.77 (0.02)
Bassareo et al 2016 ⁽¹⁷²⁾	Cagliari, Ιταλία Αναδρομική μελέτη κοορτής	Π: 30 (10/20) Τ: 30 (10/20)	Π: 27.7 ± 2.1 Τ: 39.3 ± 1.5	Π: 832.4 ± 116.5 Τ: 3138.1 ± 759.7	Π: 20.3 ± 2.4 Τ: 20.8 ± 1.6	ΣΑΠ (mmHg) Π: 132.0 (5.0) Τ: 124.0 (6.0)
Smeets et al 2015 ⁽²⁰³⁾	Ολλανδία Προοπτική μελέτη κοορτής (PROGRAM/PREMS)	Π: 186 (90/96) Τ: 284 (114/170)	Π: 32.5 ± 2.4 Τ: 39.4 ± 1.5	Π: N/A Τ: N/A	Π: 20.9 ± 1.7 Τ: 20.9 ± 1.7	Ολική χοληστερόλη (mmol/L) Π: 4.3 (0.8) Τ: 4.5 (1.0) HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.4 (0.3) Τ: 1.4 (0.4) LDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 2.5 (0.7) Τ: 2.7 (0.9)

Π: Πρόωρα γεννημένοι ενήλικες, Τ: Ενήλικες γεννημένοι ύστερα από τελειόμενη κύηση, N/A: not applicable (μη προσβάσιμη πληροφορία), BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Λόγος περιμέτρου μέσης/ ισχίων, FM: Ποσοστό λίπους, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, 24ωρη ΣΑΠ: 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση, 24ωρη ΔΑΠ: 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση, cIMT: Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων, FMD: Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή βραχιονίου αρτηρίας, PWV: Ανάλυση παλμικού κύματος

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Smeets et al 2015⁽²⁰³⁾ (Συνέχεια)	Ολλανδία Προοπτική μελέτη κοορτής (PROGRAM/PREMS)	Π: 186 (90/96) Τ: 284 (114/170)	Π: 32.5 ± 2.4 Τ: 39.4 ± 1.5	Π: N/A Τ: N/A	Π: 20.9 ± 1.7 Τ: 20.9 ± 1.7	Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 1.0 (0.5) Τ: 1.0 (0.5)
Breij et al 2015⁽¹⁷⁹⁾	Ολλανδία Προοπτική μελέτη κοορτής (PROGRAM/PREMS)	Π: 162 (50/112) Τ: 268 (107/161)	Π: 32.0 ± 2.22 Τ: 39.2 ± 1.59	Π: N/A Τ: N/A	Π: 20.8 ± 1.68 Τ: 20.9 ± 1.66	BMI (Kg/m²) Π: 22.3 (3.57) Τ: 22.4 (3.51)
Lewandowski et al 2015⁽¹⁰⁸⁾	Oxfordshire, Ηνωμένο Βασίλειο Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πρόωρων ατόμων	Π: 30 (15/15) Τ: 60 (30/30)	Π: 30.5 ± 2.7 Τ: 39.6 ± 0.8	Π: 1295.6 ± 304.5 Τ: 3411.2 ± 319	Π: 26.6 ± 1.0 Τ: 26.2 ± 1.9	24ωρη ΣΑΠ (mmHg) Π: 123.3 (6.4) Τ: 112.8 (7.5) 24ωρη ΔΑΠ (mmHg) Π: 69.6 (4.3) Τ: 67.1 (4.9)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Sipola-Leppänen et al 2015 ⁽¹⁰⁹⁾	Φινλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) του πληθυσμού-κοορτής ESTER (Preterm Birth and Early Life Programming of Adult Health and Disease)	Π: 114 (50/64)	Π: 33.99 ± 2.24	Π: 2365 ± 607	Π: 23.7 ± 1.23	BMI (Kg/m²) Π: 23.42 (4.53) Τ: 23.8 (3.53)
		Τ: 103 (45/58)	Τ: 39.8 ± 1.2	Τ: 3543 ± 480	Τ: 23.4 ± 0.9	BMI (Kg/m²) άνδρες Π: 24.08 (5.08) Τ: 23.8 (2.8)
						BMI (Kg/m²) γυναίκες Π: 22.9 (3.98) Τ: 23.8 (4.0)
						ΣΑΠ (mmHg) Π: 117.65 (13.94) Τ: 115.4 (13.2)
						ΔΑΠ (mmHg) Π: 77.12 (8.92) Τ: 75.0 (8.0)
						24ωρη ΣΑΠ (mmHg) Π: 119.95 (12.31) Τ: 116.3 (8.9)
						24ωρη ΔΑΠ (mmHg) Π: 58.52 (6.24) Τ: 57.66 (5.24)
						5-10 ετών (kg) Π: 13.447 (1.66) Τ: 13.447 (1.66)
						10-15 ετών (kg) Π: 18.52 (2.44) Τ: 18.52 (2.44)
						15-20 ετών (kg) Π: 23.42 (4.53) Τ: 23.42 (4.53)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Mathai et al 2015 ⁽²¹⁶⁾	Auckland, Νέα Ζηλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) νεογνών, οι μητέρες των οποίων έλαβαν μέρος στη μελέτη Auckland Steroid Trial	Π: 22 (10/12) Τ: 14 (4/10)	Π: <37 Τ: ≥ 37	Π: N/A Τ: N/A	Π: 35.8 ± 1.2 Τ: 35.6 ± 1.1	FM (%) Π: 35.1 (7.89) Τ: 28.2 (8.01) ΔΑΠ (mmHg) Π: 77 (10.76) Τ: 71.4 (10.88)
Bassareo et al 2014 ⁽²¹⁰⁾	Cagliari, Ιταλία Αναδρομική μελέτη κοορτής	Π: 37 (11/26) Τ: 37 (11/26)	Π: 22.5 ± 2.0 Τ: 39.9 ± 0.2	Π: 940 ± 30.5 Τ: 3357 ± 51	Π: 22.2 ± 1.8 Τ: 22.0 ± 1.7	BMI (Kg/m²) Π: 22.0 (3.0) Τ: 21.0 (5.0)
Roberts et al 2014 ^(217, 220)	Αυστραλία Προοπτική διαχρονική μελέτη κοορτής (VICS 91-92 cohort) εξαιρετικά προώρων ή εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων	Π: 136 (71/65) Τ: 120 (51/69)	Π: 25.8 ± 1.1 Τ: 39.3 ± 1.4	Π: 890 ± 172 Τ: 3428 ± 453	18	BMI (Kg/m²) Π: 23.1 (5.2) Τ: 22.7 (3.4) ΣΑΠ (mmHg) Π: 133 (13.3) Τ: 129 (12.9) ΔΑΠ (mmHg) Π: 73.4 (8.3) Τ: 70.5 (7.7)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Roberts et al 2014 ^(217, 220) (Συνέχεια)	Αυστραλία Προοπτική διαχρονική μελέτη κοορτής (VICS 91-92 cohort) εξαιρετικά προώρων ή εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων	Π: 136 (71/65)	Π: 25.8 ± 1.1	Π: 890 ± 172	18	24ωρη ΣΑΠ (mmHg) Π: 129 (12.8) Τ: 125.8 (12.9)	
		Τ: 120 (51/69)	Τ: 39.3 ± 1.4	Τ: 3428 ± 453		24ωρη ΔΑΠ (mmHg) Π: 69.8 (7.6) Τ: 67.7 (7.4)	
Hovi et al 2013 ⁽¹⁵³⁾	Φινλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων του Ελσίνκι	Π: 161 (69/92)	Π: 29.1 ± 2.2	Π: 1117 ± 220	Π: 22.4 ± 2.2	BMI (Kg/m²) Π: 22.16 (3.87) Τ: 22.96 (3.51)	
		Τ: 163 (66/97)	Τ: 40.1 ± 1.2	Τ: 3575 ± 471	Τ: 22.5 ± 2.2	BMI (Kg/m²) άνδρες Π: 22.1 (3.7) Τ: 23.2 (3.2)	BMI (Kg/m²) γυναίκες Π: 22.2 (4) Τ: 22.8 (3.7)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Lewandowski et al 2013⁽¹¹⁸⁾	Oxfordshire, Ηνωμένο Βασίλειο Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πρόωρων ατόμων Τα δεδομένα προέρχονται από την ίδια προοπτική κοορτή ατόμων, τα οποία παρουσιάστηκαν σε 4 διαφορετικές δημοσιεύσεις (Lewandowski et al 2013, Kelly et al 2012, Lewandowski et al 2011, Lazdam et al 2010)	Π: 102 (47/55) Τ: 102 (47/55)	Π: 30.3 ± 2.5 Τ: 39.6 ± 0.9	Π: 1297 ± 286.8 Τ: 3460 ± 417	Π: 25.1 ± 1.4 Τ: 25.0 ± 2.6	BMI (Kg/m²) Π: 24.9 (5.4) Τ: 22.9 (3.1)	
						BMI (Kg/m²) άνδρες Π: 24.6 (4) Τ: 23.6 (2.8)	BMI (Kg/m²) γυναίκες Π: 25.2 (6.4) Τ: 22.3 (3.2)
						WHR Π: 0.78 (0.1) Τ: 0.81 (0.06)	
						WHR άνδρες Π: 0.86 (0.06) Τ: 0.84 (0.05)	WHR γυναίκες Π: 0.77 (0.08) Τ: 0.78 (0.06)
						ΣΑΠ (mmHg) Π: 121.3 (10.9) Τ: 112.9 (10.1)	
						ΔΑΠ (mmHg) Π: 73 (7.2) Τ: 68.8 (7.0)	
						Ολική χοληστερόλη (mmol/L) Π: 4.89 (1.05) Τ: 4.23 (0.86)	

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Lewandowski et al 2013⁽¹¹⁸⁾ (Συνέχεια)	Oxfordshire, Ηνωμένο Βασίλειο Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πρόωρων ατόμων Τα δεδομένα προέρχονται από την ίδια προοπτική κοορτή ατόμων, τα οποία παρουσιάσθηκαν σε 3 διαφορετικές δημοσιεύσεις (Kelly et al 2012, Lewandowski et al 2011, Lazdam et al 2010)	Π: 102 (47/55) Τ: 102 (47/55)	Π: 30.3 ± 2.5 Τ: 39.6 ± 0.9	Π: 1297 ± 286.8 Τ: 3460 ± 417	Π: 25.1 ± 1.4 Τ: 25.0 ± 2.6	HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.53 (0.4) Τ: 1.47 (0.41) LDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 2.81 (0.93) Τ: 2.37 (0.66) Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 1.12 (0.79) Τ: 0.87 (0.4) Γλυκόζη (mmol/L) Π: 5.01 (0.43) Τ: 4.61 (0.3) Ινσουλίνη(mU/L) Π: 9.27 (6.16) Τ: 5.12 (2.28)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Kerkhof et al 2012⁽¹⁰⁶⁾	Ολλανδία Συγχρονική μελέτη. Ο πληθυσμός προέρχεται από την προοπτική κοορτή πρόωρων ατόμων PROGRAM/PREMS	Π: 163 (83/80) Τ: 243 (92/151)	Π: 32 ± 2.2 Τ: 39.2 ± 1.7	Π: N/A Τ: N/A	Π: 20.8 ± 1.7 Τ: 20.9 ± 1.7	ΣΑΠ (mmHg) Π: 112.3 (8) Τ: 110 (9) ΔΑΠ (mmHg) Π: 63.3 (5.3) Τ: 66.1 (5.9) PWV (m/s) Π: 7.6 (1) Τ: 7.59 (0.9) ciMT (mm) Π: 0.52 (0.1) Τ: 0.52 (0.05)
Mathai et al 2012⁽¹³³⁾	Auckland, Νέα Ζηλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) νεογνών, οι μητέρες των οποίων έλαβαν μέρος στη μελέτη Auckland Steroid Trial	Π: 31 (16/15) Τ: 21 (8/13)	Π: 33.3 ± 0.4 Τ: 39.7 ± 0.3	Π: N/A Τ: N/A	Π: 35.8 ± 0.2 Τ: 36.1 ± 0.2	BMI (Kg/m²) Π: 29.5 (1.4) Τ: 26.1 (0.9) Γλυκόζη (mmol/L) Π: 4.72 (0.05) Τ: 4.67 (0.1) Ινσουλίνη (mU/L) Π: 9.7 (1.5) Τ: 5.9 (0.7)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Skilton et al 2011 ^(113, 127)	Φινλανδία, 5 πόλεις Αναδρομική παρακολούθηση (follow-up) ατόμων της μελέτης «The Cardiovascular Risk In Young Finns Study»	Π: 253 (116/137)	Π: <37	Π: 2814 ± 603	Π: 31.9 ± 4.9	BMI (Kg/m²) άνδρες	BMI (Kg/m²) γυναίκες
		T: 1042 (480/562)	T: ≥37	T: 3637 ± 184	T: 31.8 ± 5.2	Π: 25.7 (3.9)	Π: 24.9 (4.7)
						T: 25.9 (4.3)	T: 24.6 (4.7)
						ΣΑΠ (mmHg) άνδρες	ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες
						Π: 122.3 (12.6)	Π: 115.1 (12.1)
						T: 122.1 (12.4)	T: 113.2 (12.6)
						ΔΑΠ (mmHg) άνδρες	ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες
						Π: 72.8 (10.8)	Π: 71.2 (10.2)
						T: 73.8 (10.8)	T: 69.6 (10.1)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Skilton et al 2011 ^(113, 127) (Συνέχεια)	Φιλανδία, 5 πόλεις Αναδρομική παρακολούθηση (follow-up) ατόμων της μελέτης «The Cardiovascular Risk In Young Finns Study»	Π: 253 (116/137) Τ: 1042 (480/562)	Π: <37 Τ: ≥37	Π: 2814 ± 603 Τ: 3637 ± 184	Π: 31.9 ± 4.9 Τ: 31.8 ± 5.2	FMD (%) Π: 8.1 (4.1) Τ: 8.4 (4.6) cIMT (mm) Π: 0.59 (0.09) Τ: 0.578 (0.089)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Hovi et al 2011⁽¹³⁵⁾	Φινλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων του Ελσίνκι	Π: 92 (52/40) Τ: 68 (29/39)	Π: 29.5 ± 2.4 Τ: 40.2 ± 1.1	Π: 1139 ± 211 Τ: 3658 ± 743	23	ΣΑΠ (mmHg) Π: 120.6 (12.3) Τ: 115.7 (10.9) ΔΑΠ (mmHg) Π: 70.1 (9.6) Τ: 65.8 (7.9) FMD (%) Π: 6.9 (4.0) Τ: 5.8 (3.3) ciMT (mm) Π: 0.437 (0.054) Τ: 0.426 (0.041) Γλυκόζη (mmol/L) (Γεωμετρικός μέσος ± Σταθερή απόκλιση) Π: 4.68 (1.08) Τ: 4.63 (1.09) Ινσουλίνη (mU/L) (Γεωμετρικός μέσος ± Σταθερή απόκλιση) Π: 5.85 (1.64) Τ: 5.15 (1.69)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Hovi et al 2011 ⁽¹³⁵⁾ (Συνέχεια)	Φινλανδία	Π: 92 (52/40)	Π: 29.5 ± 2.4	Π: 1139 ± 211	23	Ολική χοληστερόλη (mmol/L) Π: 4.6 (0.8) Τ: 4.6 (0.8)
	Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων του Ελσίνκι	Τ: 68 (29/39)	Τ: 40.2 ± 1.1	Τ: 3658 ± 743		HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.7 (0.4) Τ: 1.6 (0.4)
						LDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 2.5 (0.7) Τ: 2.5 (0.8)
						Τριγλυκερίδια (mmol/L) (Γεωμετρικός μέσος ± Σταθερή απόκλιση) Π: 1.0 (1.49) Τ: 1.06 (1.48)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Thomas et al 2011 ⁽¹⁶⁷⁾	Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο Αναδρομική μελέτη κοορτής	Π: 23 (13/10)	Π: 29.4 ± 2.6	Π: 1366 ± 425	Π: 24.22 ± 2.69	BMI (Kg/m²) Π: 22.98 (3.24) Τ: 22.72 (2.43)
		Τ: 25 (10/15)	Τ: 40.1 ± 1.6	Τ: 3339 ± 441	Τ: 23.22 ± 2.45	BMI (Kg/m²) άνδρες Π: 24.2 (3.1) Τ: 23.8 (2.2)
						BMI (Kg/m²) γυναίκες Π: 21.4 (2.7) Τ: 22.0 (2.3)
						WHR Π: 0.83 (0.07) Τ: 0.80 (0.05)
						WHR άνδρες Π: 0.88 (0.04) Τ: 0.84 (0.04)
						WHR γυναίκες Π: 0.77 (0.06) Τ: 0.77 (0.04)
						ΣΑΠ (mmHg) Π: 120.82 (7.61) Τ: 113.76 (7.57)
						ΣΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 122.3 (4.7) Τ: 116.4 (6.7)
						ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 118.9 (9.9) Τ: 112 (7.6)
						ΔΑΠ (mmHg) Π: 76.6 (7.12) Τ: 70.16 (7.39)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Thomas et al 2011 ⁽¹⁶⁷⁾ (Συνέχεια)	Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο Αναδρομική μελέτη κοορτής	Π: 23 (13/10)	Π: 29.4 ± 2.6	Π: 1366 ± 425	Π: 24.22 ± 2.69	ΔΑΠ(mmHg)	ΔΑΠ(mmHg)
		T: 25 (10/15)	T: 40.1 ± 1.6	T: 3339 ± 441	T: 23.22 ± 2.45	άνδρες	γυναίκες
						Π: 78.3 (6.3)	Π: 74.4 (7.5)
						T: 71.9 (4.8)	T: 69.0 (8.5)
						FM (%)	
						Π: 26.19 (7.87)	
						T: 25.48 (8.09)	
						FM (%)	FM (%)
						άνδρες	γυναίκες
						Π: 21.8 (5.8)	Π: 31.9 (6.4)
						T: 17.5 (4.8)	T: 30.8 (4.8)
						Γλυκόζη (mmol/L)	
						Π: 5.0 (0.3)	
						T: 4.9 (0.4)	
						Ινσουλίνη (mU/L)	
						Π: 5.9 (2.6)	
						T: 6.1 (2.9)	
						Ολική χοληστερόλη (mmol/L)	
						Π: 4.5 (0.69)	
						T: 4.3 (0.84)	

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Thomas et al 2011⁽¹⁶⁷⁾ (Συνέχεια)	Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο Αναδρομική μελέτη κοορτής	Π: 23 (13/10) Τ: 25 (10/15)	Π: 29.4 ± 2.6 Τ: 40.1 ± 1.6	Π: 1366 ± 425 Τ: 3339 ± 441	Π: 24.22 ± 2.69 Τ: 23.22 ± 2.45	HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.24 (0.28) Τ: 1.21 (0.36) LDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 2.7 (0.6) Τ: 2.5 (0.5) Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 1.11 (0.4) Τ: 1.2 (0.6)
Smith et al 2011⁽²¹⁸⁾	Sheffield, Ηνωμένο Βασίλειο Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων	Π: 37 (16/21) Τ: 27 (9/18)	Π: 30.34 ± 2.7 Τ: ≥37	Π: 1229.95 ± 179.07 Τ: N/A	Π: 23.47 ± 1.05 Τ: 23.37 ± 0.97	FM (%) άνδρες Π: 22.9 (N/A) Τ: 22.4 (N/A) FM (%) γυναίκες Π: 32.1 (N/A) Τ: 31.2 (N/A)
Kerkhof et al 2010⁽²⁰⁵⁾	Rotterdam, Ολλανδία Συγχρονική μελέτη. Μόνο γυναίκες. Ο πληθυσμός προέρχεται από την προοπτική κοορτή πρόωρων ατόμων PROGRAM/PREMS	Π: 84 (0/84) Τ: 195 (0/195)	Π: 32 ± 2.3 Τ: 39.1 ± 1.7	Π: N/A Τ: N/A	Π: 20.5 ± 1.6 Τ: 20.8 ± 1.7	BMI (Kg/m²) Π: 22.5 (3.9) Τ: 22.6 (4.0) FM (%) Π: 31.8 (7.9) Τ: 29.4 (8.6)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Hovi et al 2010 ⁽²¹³⁾	Φινλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων του Ελσίνκι	Π: 118 (49/69) Τ: 120 (48/72)	Π: 29.2 ± 2.2 Τ: 40.1 ± 1.0	Π: 1138 ± 224 Τ: 3623 ± 479	23	ΣΑΠ (mmHg) Π: 121.48 (13.76) Τ: 117.4 (13.03)	
						ΣΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 128.2 (13) Τ: 126.4 (12.4)	ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 116.7 (12.2) Τ: 111.4 (9.5)
						ΔΑΠ (mmHg) Π: 78.69 (8.71) Τ: 75.22 (8.16)	
						ΔΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 79.8 (8.0) Τ: 76.9 (8.1)	ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 77.9 (9.1) Τ: 74.1 (8.0)
						24ωρη ΣΑΠ (mmHg) Π: 119.01 (9.55) Τ: 117.24 (8.97)	
						24ωρη ΣΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 121.7 (6.8) Τ: 122.1 (9.4)	24ωρη ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 117.1 (10.7) Τ: 114 (7.0)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Hovi et al 2010⁽²¹³⁾ (Συνέχεια)	Φινλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων του Ελσίνκι	Π: 118 (49/69) Τ: 120 (48/72)	Π: 29.2 ± 2.2 Τ: 40.1 ± 1.0	Π: 1138 ± 224 Τ: 3623 ± 479	23	24ωρη ΔΑΠ (mmHg) Π: 70.48 (7.27) Τ: 69.92 (5.6)	
						24ωρη ΔΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 68.9 (6.1) Τ: 70.1 (6.4)	24ωρη ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 71.6 (7.8) Τ: 69.8 (5.0)
Lazdam et al 2010⁽¹⁷⁷⁾	Ηνωμένο Βασίλειο (5 κέντρα) Προοπτική παρακολούθηση (follow-up) πρόωρων ατόμων από τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σχετική με τη διατροφή μετά τη γέννηση	Π: 71 (33/38) Τ: 38 (20/18)	Π: 30.3 ± 2.5 Τ: 37-42	Π: 1303.42 ± 280.13 Τ: N/A	25	FMD (%) Π: 6.11 (4.43) Τ: 6.87 (4.88) cIMT (mm) Π: 0.49 (0.06) Τ: 0.36 (0.06) PWV (m/s) Π: 5.79 (0.84) Τ: 5.56 (1.09)	

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Bassareo et al 2010⁽¹⁷⁵⁾	Cagliari, Ιταλία Αναδρομική μελέτη κοορτής	Π: 32 (10/22) Τ: 32 (9/23)	Π: 27.8 ± 2.2 Τ: 39.4 ± 1.6	Π: 837.7 ± 115.5 Τ: 3137.9 ± 758.8	Π: 20.1 ± 2.5 Τ: 21.0 ± 1.7	FMD (%) Π: 1.94 (0.37) Τ: 2.68 (0.41) cIMT (mm) Π: 3.8 (0.2) Τ: 3.6 (0.3)
Pilgaard et al 2010⁽¹³²⁾	Δανία Τυχαίο δείγμα της πληθυσμιακής μελέτης The Inter99 study	Π: 443 (160/283) Τ: 4055 (1928/2127)	Π: <37 Τ: 37-42	Π: 2555 ± 403 Τ: 3522 ± 420	30-60	BMI (Kg/m²) Π: 25.8 (4.7) Τ: 26.2 (4.5) Γλυκόζη (mmol/L) Π: 5.54 (1.01) Τ: 5.51 (0.74) Ινσουλίνη (pmol/L) (Διάμεσος και Εύρος) Π: 33 (23-49) Τ: 35 (23-49)
Evensen et al 2009⁽¹⁶⁹⁾	Trondheim, Νορβηγία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up)	Π: 37 (20/17) Τ: 63 (29/34)	Π: 28 (24-35) Τ: 40 (37-42)	Π: 1245 (800-1500) Τ: 3700 (2670-5140)	Π: 18.2 ± 0.1 Τ: 18.6 ± 0.1	BMI (Kg/m²) Π: 22.3 (3.0) Τ: 23.2 (3.2) ΣΑΠ (mmHg) Π: 129.7 (10.2) Τ: 123.2 (9.5) ΔΑΠ (mmHg) Π: 63.9 (7.2) Τ: 61.7 (7.1)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Cooper et al 2009 ^(113, 156)	Hertfordshire, Ηνωμένο Βασίλειο Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up)	Π: 319 (166/153) Τ: 7647 (3819/3828)	Π: 34.9 ± 1.6 Τ: 39.9 ± 1.4	Π: 2680 ± 580 Τ: 3400 ± 490	44-45	BMI (Kg/m²)	
						Π: 27.7 (5.31) Τ: 27.35 (4.86)	
						BMI (Kg/m²)	BMI (Kg/m²)
						άνδρες	γυναίκες
						Π: 27.7 (4.2) Τ: 27.8 (4.2)	Π: 27.7 (6.3) Τ: 26.9 (5.4)
						ΣΑΠ (mmHg)	
						Π: 130.03 (16.23) Τ: 126.49 (16.59)	
						ΣΑΠ (mmHg)	ΣΑΠ (mmHg)
						άνδρες	γυναίκες
						Π: 134.2 (15.3) Τ: 132.9 (15.1)	Π: 125.5 (16) Τ: 120.1 (15.5)
						ΔΑΠ (mmHg)	
						Π: 81.27 (11.18) Τ: 78.8 (10.86)	
						ΔΑΠ (mmHg)	ΔΑΠ (mmHg)
						άνδρες	γυναίκες
						Π: 82.9 (11) Τ: 82.1 (10.5)	Π: 82.9 (11) Τ: 82.1 (10.5)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Cooper et al 2009^(113, 156) (Συνέχεια)	Hertfordshire, Ηνωμένο Βασίλειο Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up)	Π: 319 (166/153) Τ: 7647 (3819/3828)	Π: 34.9 ± 1.6 Τ: 39.9 ± 1.4	Π: 2680 ± 580 Τ: 3400 ± 490	44-45	Ολική χοληστερόλη (mmol/L) Π: 5.9 (1.2) Τ: 5.9 (1.1) HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.5 (0.4) Τ: 1.6 (0.4) LDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 3.4 (0.9) Τ: 3.4 (0.9) Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 2.2 (1.8) Τ: 2.1 (1.6)	
Hovi et al 2009⁽²¹²⁾	Φιλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων του Ελσίνκι	Π: 144 (60/84) Τ: 139 (55/84)	Π: 29.3 ± 2.2 Τ: 40.1 ± 1.1	Π: 1127 ± 218 Τ: 3600 ± 471	Π: 22.6 ± 2.2 Τ: 22.6 ± 2.2	FM (%) Π: 24.77 (8.45) Τ: 25.41 (7.96) FM (%) άνδρες Π: 18 (6.4) Τ: 18.4 (5.7) FM (%) γυναίκες Π: 29.6 (6.1) Τ: 30 (5.5)	

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Kerkhof et al 2009⁽²⁰⁴⁾	Rotterdam, Ολλανδία Συγχρονική μελέτη. Μόνο άνδρες. Ο πληθυσμός προέρχεται από την προοπτική κοορτή πρόωρων ατόμων PROGRAM/PREMS	Π: 85 (85/0) Τ: 122 (122/0)	Π: 32.0 ± 2.1 Τ: 39.3 ± 1.6	Π: N/A Τ: N/A	Π: 21.0 ± 1.7 Τ: 20.9 ± 1.6	FM (%) Π: 16.8 (8.5) Τ: 16.3 (7.9)
Rotteveel et al 2008⁽¹³¹⁾	Ολλανδία Προοπτική παρακολούθηση της κοορτής POPS (Project of Premature and Small for Gestational Age Infants)	Π: 57 (28/29) Τ: 30 (15/15)	Π: 29.8 ± 1.3 Τ: 40 ± 0.0	Π: 1240 ± 383 Τ: 3562 ± 465	Π: 22.1 ± 0.37 Τ: 21.6 ± 0.32	BMI (Kg/m ²) Π: 21.97 (2.95) Τ: 21.85 (2.13) BMI (Kg/m ²) άνδρες Π: 22.4 (3.25) Τ: 22.2 (2.0) BMI γυναίκες Π: 21.6 (2.6) Τ: 21.5 (2.2) FM (%) Π: 26.08 (6.94) Τ: 26.3 (5.73) FM (%) άνδρες Π: 21.7 (6.2) Τ: 22.2 (4.0) FM (%) γυναίκες Π: 30.3 (4.6) Τ: 30.4 (4.0)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Rotteveel et al 2008 ⁽¹³¹⁾ (Συνέχεια)	Ολλανδία Προοπτική παρακολούθηση της κοορτής POPS (Project of Premature and Small for Gestational Age Infants)	Π: 57 (28/29)	Π: 29.8 ± 1.3	Π: 1240 ± 383	Π: 22.1 ± 0.37	ΣΑΠ (mmHg) Π: 129.56 (14.51) Τ: 118 (9.72)	
		Τ: 30 (15/15)	Τ: 40 ± 0.0	Τ: 3562 ± 465	Τ: 21.6 ± 0.32	ΣΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 134.8 (14.03) Τ: 120.0 (10.0)	ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 124.5 (13.1) Τ: 116.0 (9.0)
						ΔΑΠ (mmHg) Π: 71.62 (8.24) Τ: 65 (6.75)	
						ΔΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 70.7 (8.0) Τ: 64.0 (5.0)	ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 72.5 (8.0) Τ: 66.0 (8.0)
						Γλυκόζη (mmol/L) Π: 5.1 (0.4) Τ: 5.0 (0.5)	
						HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.6 (0.4) Τ: 1.5 (0.3)	
						Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 0.9 (0.4) Τ: 1.0 (0.4)	

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Leotta et al 2007 ^(113, 200)	Τορίνο, Ιταλία Διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) προοπτικής κοορτής	Π: 26 (14/12)	Π: <37	Π: N/A	23.5 ± 0.8	BMI (Kg/m²)	
		T: 186 (84/102)	T: 37-42	T: N/A		Π: 22.9 (3.12) T: 22.45 (3.73)	
						BMI (Kg/m²) άνδρες	BMI (Kg/m²) γυναίκες
						Π: 24.1 (3.1)	Π: 21.5 (2.5)
						T: 23.6 (3.9)	T: 21.5 (3.3)
						ΣΑΠ (mmHg)	
						Π: 120.12 (12.6) T: 118.85 (15.4)	
						ΣΑΠ (mmHg) άνδρες	ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες
						Π: 124.5 (13.0)	Π: 115.0 (9.9)
						T: 129.0 (14.0)	T: 110.5 (10.8)
						ΔΑΠ (mmHg)	
						Π: 72.05 (9.9) T: 71.1 (10.28)	
						ΔΑΠ (mmHg) άνδρες	ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες
						Π: 72.0 (9.9)	Π: 72.1 (9.9)
						T: 73.4 (8.8)	T: 69.2 (11.0)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Dalziel et al 2007^(113, 158)	Auckland, Νέα Ζηλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) νεογνών που επέζησαν και έλαβαν μέρος σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη χρήσης κορτικοστεροειδών σε εγκύους που αναμενόταν να γεννήσουν πρόωρα	Π: 311 (153/158) Τ: 147 (71/76)	Π: 34.1 (32-35) Τ: 39.9 ± 1.4	Π: 1958 ± 487 Τ: 3159 ± 559	Π: 30.0 ± 0.0 Τ: 30.0 ± 0.0	ΣΑΠ (mmHg) Π: 119.6 (13.7) Τ: 116.1 (11.8) Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 1.2 (0.7) Τ: 1.3 (1.2)
Saigal et al 2006⁽¹⁶⁸⁾	Ontario, Καναδάς Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πληθυσμιακής κοορτής εξαιρετικά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων	Π: 147 (65/82) Τ: 131 (59/72)	Π: 27.1 ± 2.3 Τ: 37-42	Π: 841 ± 125 Τ: 3380 ± 475	Π: 23.3 ± 1.2 Τ: 23.6 ± 1.1	BMI (Kg/m ²) Π: 24.09 (5.18) Τ: 24.62 (4.92) BMI (Kg/m ²) males Π: 24.2 (4.6) Τ: 24.4 (4.4) BMI (Kg/m ²) females Π: 24.0 (5.6) Τ: 24.8 (5.3)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Hack et al 2005 ⁽¹¹²⁾	Ohio, ΗΠΑ Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πολύ χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων	Π: 195 (103/92) Τ: 208 (101/108)	Π: 29.8 ± 2.2 Τ: ≥37	Π: 1190 ± 214 Τ: 3277	20.1 ± 0.4	BMI (Kg/m²)	
						Π: 23.8 (4.7) Τ: 25.5 (5.6)	
						BMI (Kg/m²) άνδρες	BMI (Kg/m²) γυναίκες
						Π: 22.9 (4.2) Τ: 25.5 (4.9)	Π: 24.7 (5.2) Τ: 25.4 (6.2)
						ΣΑΠ (mmHg)	
						Π: 114.2 (11) Τ: 111.9 (13)	
						ΣΑΠ (mmHg) άνδρες	ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες
						Π: 117.5 (10.6) Τ: 116.9 (11.0)	Π: 110.4 (9.1) Τ: 107.2 (12.1)
						ΔΑΠ (mmHg)	
						Π: 73.1 (9.0) Τ: 72.6 (9.0)	
						ΔΑΠ (mmHg) άνδρες	ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες
						Π: 73.7 (8.6) Τ: 73.1 (8.6)	Π: 72.5 (8.5) Τ: 72.1 (8.9)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Johansson et al 2005⁽¹⁰⁴⁾	Σουηδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) πληθυσμιακής μελέτης. Μόνο άνδρες.	Π: 14192 (14192/0) Τ: 275895 (275895/0)	Π: 24-36 Τ: 37-41	Π: 2639 ± 498 Τ: 3590 ± 484	Π: 18.2 ± 0.4 Τ: 18.2 ± 0.4	BMI (Kg/m²) Π: 22.28 (3.28) Τ: 22.3 (3.2) ΣΑΠ (mmHg) Π: 130.12 (11.13) Τ: 129 (11) ΔΑΠ (mmHg) Π: 67 (10) Τ: 67 (10)	
Jarvelin et al 2004⁽¹¹⁴⁾	Βόρεια Φιλανδία Προοπτική διαχρονική παρακολούθηση (follow-up) προοπτικής κοορτής	Π: 273 (132/141) Τ: 4356 (2114/2242)	Π: <37 Τ: 37-42	Π: N/A Τ: N/A	31	ΣΑΠ (mmHg) Π: 126.81 (14.62) Τ: 124.95 (13.44) ΣΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 131.3 (13.8) Τ: 130.3 (12.5) ΔΑΠ (mmHg) Π: 77.92 (12.01) Τ: 77.42 (11.44) ΔΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 80.3 (13.1) Τ: 80.3 (11.3)	ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 122.6 (14.1) Τ: 119.9 (12.3) ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 75.7 (10.4) Τ: 74.7 (10.9)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Fagerberg et al 2004 ^(113, 154)	Gothenburg, Σουηδία Προοπτική παρακολούθηση (follow-up) των συμμετεχόντων της μελέτης AIR (Atherosclerosis and Insulin Resistance Study). Μόνο άνδρες.	Π: 35 (35/0) Τ: 361 (361/0)	Π: <37 Τ: N/A	Π: N/A Τ: N/A	58	BMI (Kg/m²) Π: 27.2 (3.6) Τ: 26.2 (3.2) ΣΑΠ (mmHg) Π: 138.3 (15.4) Τ: 136.9 (19.3) ΔΑΠ (mmHg) Π: 83.9 (9.1) Τ: 82.4 (10.0) Ολική χοληστερόλη (mmol/L) Π: 6.5 (1.3) Τ: 5.9 (1.0) HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.4 (0.5) Τ: 1.3 (0.3) Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 1.8 (0.8) Τ: 1.5 (0.7)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Kistner et al 2004 ⁽¹⁴¹⁾	Stockholm, Σουηδία Ο πληθυσμός προήλθε από προοπτική κοορτή χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων. Μόνο γυναίκες.	Π: 15 (0/15) Τ: 17 (0/17)	Π: 30.0 ± 2.0 Τ: 41.0 ± 2.0	Π: 1293 ± 283 Τ: 3720 ± 313	26.0 ± 2.0	BMI (Kg/m²) Π: 23.4 (2.9) Τ: 23.9 (3.1) Γλυκόζη (mmol/L) Π: 4.3 (0.1) Τ: 4.3 (0.1) Ινσουλίνη (mU/L) (Διάμεσος και Εύρος) Π: 14 (8-28) Τ: 16 (9-27) Ολική χοληστερόλη (mmol/L) Π: 4.5 (0.7) Τ: 4.7 (0.9) HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.4 (0.2) Τ: 1.4 (0.3) LDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 2.7 (0.8) Τ: 2.7 (0.7) Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 1.0 (0.3) Τ: 1.3 (0.5)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Doyle et al 2003 ⁽²¹¹⁾	Melbourne, Αυστραλία Προοπτική κοορτή βρεφών με βάρος γέννησης <1500gr	Π: 156 (73/83) Τ: 38 (20/18)	Π: 28.8 ± 2.0 Τ: 40.0 ± 1.1	Π: 1098 ± 235 Τ: 3493 ± 494	19	ΣΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 128.9 (14.4) Τ: 120.3 (13.6)	ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 121.2 (14.3) Τ: 111.7 (13.5)
						ΔΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 73.9 (9.5) Τ: 70.2 (7.1)	ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 71.2 (9.6) Τ: 66.0 (6.9)
						24ωρη ΣΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 125.8 (10.0) Τ: 119.5 (7.2)	24ωρη ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 118.9 (7.9) Τ: 115.1 (7.2)
						24ωρη ΔΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 68.8 (8.2) Τ: 67.3 (5.0)	24ωρη ΔΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 69.5 (5.9) Τ: 68.8 (4.5)
Oren et al 2003 ⁽¹⁹⁵⁾	Utrecht, Ολλανδία Παρακολούθηση (follow-up) της προοπτικής πληθυσμιακής κοορτής των συμμετεχόντων της μελέτης ARYA (Atherosclerosis Risk in Young Adults)	Π: 26 (11/15) Τ: 381 (175/206)	Π: 34.0 ± 1.01 Τ: 40.0 ± 1.95	Π: 2632 ± 509.9 Τ: 3482 ± 507.5	28.2 ± 0.9	BMI (Kg/m²) Π: 24.7 (4.07) Τ: 24.6 (3.9)	PWV (m/s) Π: 6.1 (1.52) Τ: 6.0 (1.95)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Walker et al 2002 ^(113, 199)	Εδιμβούργο, Σκωτία Αναδρομική παρακολούθηση (follow-up) κοορτής χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων (<2000gr)	Π: 19 (9/10) Τ: 27 (11/16)	Π: 32.0 ± 1.5 Τ: 40.2 ± 1.8	Π: 1666 ± 228 Τ: 3128 ± 441	24	BMI (Kg/m²) Π: 24.71 (3.44) Τ: 22.88 (3.0)	
						BMI (Kg/m²) άνδρες Π: 25.5 (3.3) Τ: 23.0 (1.8)	BMI (Kg/m²) γυναίκες Π: 24.0 (3.4) Τ: 22.8 (3.6)
						WHR Π: 0.78 (0.06) Τ: 0.77 (0.07)	
						WHR άνδρες Π: 0.83 (0.03) Τ: 0.83 (0.03)	WHR γυναίκες Π: 0.74 (0.05) Τ: 0.73 (0.05)
						FM (%) Π: 27.44 (9.88) Τ: 24.44 (12.48)	
						FM (%) άνδρες Π: 19.6 (3.8) Τ: 13.3 (6.0)	FM (%) γυναίκες Π: 34.5 (8.2) Τ: 32.1 (9.7)
						ΣΑΠ (mmHg) άνδρες Π: 127.0 (10.0) Τ: 120.0 (10.0)	ΣΑΠ (mmHg) γυναίκες Π: 120.0 (8.0) Τ: 112.0 (7.0)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]	
Szathmari et al 2001 ⁽²¹⁹⁾	Βουδαπέστη, Ουγγαρία Αναδρομική μελέτη κοορτής πρόωρα γεννημένων ατόμων	Π: 70 (37/33) Τ: 30 (16/14)	Π: 33 (27-36) Τ: 40 (38-41)	Π: 1814 ± 386 Τ: 3278 ± 384	Π: 20.3 ± 0.8 Τ: 20.34 ± 0.87	BMI (Kg/m²) Π: 23.37 (4.12) Τ: 23.05 (4.04)	
						BMI (Kg/m²) άνδρες Π: 22.0 (2.9) Τ: 21.7 (2.7)	BMI (Kg/m²) γυναίκες Π: 24.9 (4.7) Τ: 24.6 (4.7)
						Γλυκόζη (mmol/L) Π: 4.6 (0.5) Τ: 4.7 (0.7)	
						Ινσουλίνη (log mU/L) Π: 0.86 (0.2) Τ: 0.85 (0.1)	
Kistner et al 2000 ⁽²¹⁵⁾	Stockholm, Σουηδία Ο πληθυσμός προήλθε από προοπτική κοορτή χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων. Μόνο γυναίκες.	Π: 15 (0/15) Τ: 17 (0/17)	Π: 30.0 ± 1.0 Τ: 41.0 ± 1.0	Π: 1293 ± 283 Τ: 3720 ± 313	Π: 24.7 ± 0.9 Τ: 3720 ± 1.8	ΣΑΠ (mmHg) Π: 123.0 (13.0) Τ: 110.0 (7.0)	ΔΑΠ (mmHg) Π: 69.0 (8.0) Τ: 64.0 (7.0)
						24ωρη ΣΑΠ (mmHg) Π: 120.0 (7.0) Τ: 116.0 (7.0)	24ωρη ΔΑΠ (mmHg) Π: 72.0 (7.0) Τ: 69.0 (4.0)

Πίνακας 5. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση και διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) και συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (≥18 ετών) (Συνέχεια)

Συγγραφέας και Έτος δημοσίευσης	Πληθυσμός και χαρακτηριστικά μελέτης	Μέγεθος δείγματος (Αριθμός ανδρών/Αριθμός γυναικών)	Διάρκεια κύησης (εβδομάδες) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Βάρος γέννησης (gr) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Ηλικία (έτη) [Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή Διάμεσος (Εύρος)]	Μελετώμενη έκβαση [Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)]
Irving et al 2000⁽¹³⁶⁾	Εδιμβούργο, Σκωτία	Π: 34 (13/21)	Π: 33.4 ± 2.3	Π: 1680 ± 22	Π: 24.3 ± 0.5	ΣΑΠ (mmHg) Π: 122.0 (12.0) T: 115 (9.0)
	Αναδρομική παρακολούθηση (follow-up) κοορτής χαμηλού βάρους γέννησης ατόμων (<2000gr)	T: 27 (11/16)	T: 39.3 ± 1.9	T: 3130 ± 450	T: 24.0 ± 0.7	ΔΑΠ (mmHg) Π: 78.0 (7.0) T: 73.0 (7.0)
						Γλυκόζη (mmol/L) Π: 5.1 (2.0) T: 4.9 (2.8)
						Ινσουλίνη (mU/L) Π: 4.5 (0.4) T: 4.2 (0.4)
						Ολική χοληστερόλη (mmol/L) Π: 4.3 (0.9) T: 4.0 (0.9)
						HDL χοληστερόλη (mmol/L) Π: 1.4 (0.3) T: 1.4 (0.3)
						Τριγλυκερίδια (mmol/L) Π: 0.9 (0.3) T: 0.8 (0.3)

Π: Πρόωρα γεννημένοι ενήλικες, **T:** Ενήλικες γεννημένοι ύστερα από τελειόμηνη κύηση, **N/A:** not applicable (μη προσβάσιμη πληροφορία), **BMI:** Δείκτης μάζας σώματος, **WHR:** Λόγος περιμέτρου μέσης/ισχίων, **FM:** Ποσοστό λίπους, **ΣΑΠ:** Συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΣΑΠ:** 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΔΑΠ:** 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση, **cIMT:** Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων, **FMD:** Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή βραχιονίου αρτηρίας, **PWV:** Ανάλυση παλμικού κύματος

Πίνακας 6. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης: Η επίδραση της προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή

Μελετώμενη έκβαση	Αριθμός μελετών	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση ηλικία συμμετεχόντων κατά τη μέτρηση της μελετώμενης έκβασης	Pooled or Standardized Mean Difference (95% CI)	FE/RE p-value	Heterogeneity (I^2 , p-value)	Egger's test
BMI	22	Π: 16658 Τ: 287286	35.6	RE: 0.33kg/m ² (-0.15 to 0.80)	RE: p=0.18	I^2 : 86%, p<0.0001	p=0.258
WHR	4	Π: 157 Τ: 181	24.7	RE: 0.01 (-0.02 to 0.05)	RE: p=0.52	I^2 : 85%, p=0.0002	p=0.760
Ποσοστό FM	8	Π: 447 Τ: 579	22.3	RE: 0.99% (-0.31 to 2.28) FE: 0.84% (-0.15 to 1.82)	RE: p=0.13 FE: p=0.10	I^2 : 33%, p=0.16	p=0.206
ΣΑΠ	20	Π: 16398 Τ: 291378	34.2	RE: 4.29mmHg (3.02 to 5.56)	RE: p<0.0001	I^2 : 83%, p<0.00001	p<0.0001
ΔΑΠ	19	Π: 16,079 Τ: 291215	34.0	RE: 2.3mmHg (1.24 to 3.36)	RE: p<0.0001	I^2 : 86%, p<0.00001	p=0.001
24ωρη ΣΑΠ	5	Π: 413 Τ: 420	24.2	RE: 4.61mmHg (1.39 to 7.84)	RE: p=0.005	I^2 : 82%, p=0.0002	p=0.718
24ωρη ΔΑΠ	5	Π: 413 Τ: 420	24.2	RE: 1.79mmHg (0.91 to 2.67) FE: 1.79mmHg (0.91 to 2.67)	RE: p<0.0001 FE: p<0.0001	I^2 : 0%, p=0.52	p=0.366
FMD	4	Π: 448 Τ: 1180	29.3	RE: -0.25% (-0.93 to 0.43)	RE: p=0.47	I^2 : 74%, p=0.01	p=0.284

Πίνακας 6. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης: Η επίδραση της προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (Συνέχεια)

Μελετώμενη έκβαση	Αριθμός μελετών	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση ηλικία συμμετεχόντων κατά τη μέτρηση της μελετώμενης έκβασης	Pooled or Standardized Mean Difference (95% CI)	FE/RE p-value	Heterogeneity (I^2 , p-value)	Egger's test
cIMT	4	Π: 579 Τ: 1391	29.9	RE: 0.04mm (-0.01 to 0.08)	RE: p=0.1	I^2 : 97%, p<0.0001	p=0.185
PWV	2	Π: 234 Τ: 281	29.9	RE: 0.05m/s (-0.12 to 0.22) FE: 0.05m/s (-0.12 to 0.22)	RE: p=0.56 FE: p=0.56	I^2 : 0%, p=0.33	p<0.0001
Γλυκόζη	8	Π: 458 Τ: 1882	34.3	RE: 0.1mmol/l (0.00 to 0.21) RE _(SMD) : 0.29mmol/l (-0.04 to 0.63)	RE: p=0.06 RE _(SMD) : p=0.09	I^2 : 85%, p<0.0001 I^2 _(SMD) : 82%, p<0.0001	p=0.654 p _(SMD) =0.915
Ινσουλίνη	5	Π: 316 Τ: 1805	26.2	RE: 1.75mU/l (-0.27 to 3.76) RE _(SMD) : 0.85mmol/l (0.14 to 1.56)	RE: p=0.09 RE _(SMD) : p=0.02	I^2 : 97%, p<0.0001 I^2 _(SMD) : 94%, p<0.0001	p=0.352 p _(SMD) =0.218
Ολική χοληστερόλη	7	Π: 487 Τ: 884	37.3	RE: 0.19mmol/l (-0.11 to 0.49) RE _(SMD) : 0.21mmol/l (-0.12 to 0.55)	RE: p=0.21 RE _(SMD) : p=0.21	I^2 : 84%, p<0.0001 I^2 _(SMD) : 84%, p<0.0001	p=0.285 p _(SMD) =0.44

Πίνακας 6. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης: Η επίδραση της προωρότητας (διάρκεια κύησης <37 εβδομάδες) στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην ενήλικη ζωή. (Συνέχεια)

Μελετώμενη έκβαση	Αριθμός μελετών	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση ηλικία συμμετεχόντων κατά τη μέτρηση της μελετώμενης έκβασης	Pooled Or Standardized Mean Difference (95% CI)	FE/RE p-value	Heterogeneity (I^2 , p-value)	Egger's test
HDL	9	Π: 670 T: 2544	34.3	RE/FE: 0.03mmol/l (0.00 to 0.07) RE/FE_(SMD): 0.11mmol/l (0.01 to 0.21)	RE/FE: p=0.06 RE/FE_(SMD): p=0.03	I^2 : 0%, p=0.85 $I^2_{(SMD)}$: 84%, p<0.0001	p=0.057 p _(SMD) =0.369
LDL	6	Π: 544 T: 2126	29.9	RE: 0.07mmol/l (-0.13 to 0.27) RE_(SMD): 0.09mmol/l (-0.16 to 0.35)	RE: p=0.5 RE _(SMD) : p=0.21	I^2 : 79%, p=0.0002 $I^2_{(SMD)}$: 78% , p=0.004	p=0.388 p _(SMD) =0.42
Τριγλυκερίδια	10	Π: 991 T: 2725	33.7	RE: 0.03mmol/l (-0.08 to 0.13) RE_(SMD): 0.06mmol/l (-0.1 to 0.23)	RE: p=0.6 RE _(SMD) : p=0.45	I^2 : 63%, p=0.006 $I^2_{(SMD)}$: 63%, p=0.006	p=0.984 p _(SMD) =0.767

Π: Πρόωρα γεννημένοι ενήλικες, **T:** Ενήλικες γεννημένοι ύστερα από τελειόμηνη κύηση, **RE:** Random effect model, **FE:** Fixed effect model **BMI:** Δείκτης μάζας σώματος, **WHR:** Λόγος περιμέτρου μέσης/ ισχίων, **FM:** Ποσοστό λίπους, **ΣΑΠ:** Συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΣΑΠ:** 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΔΑΠ:** 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση, **cIMT:** Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων, **FMD:** Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή βραχιονίου αρτηρίας, **PWV:** Ανάλυση παλμικού κύματος

Πίνακας 7. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης με βάση το φύλο: Η επίδραση της προωρότητας στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε άνδρες και γυναίκες στην ενήλικη ζωή

Μελετώμενη έκβαση	Αριθμός μελετών	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση ηλικία συμμετεχόντων κατά τη μέτρηση της μελετώμενης έκβασης	Pooled Mean Difference (95% CI)	FE/RE p-value	Heterogeneity (I^2 , p-value)	Egger's test
Άνδρες							
BMI	12	Π: 717 Τ: 4753	18.3	RE: -0.11kg/m ² (-0.72 to 0.5)	RE: p=0.72	I^2 : 57%, p=0.007	p=0.374
WHR	3	Π: 69 Τ: 68	24.7	RE: 0.02 (-0.00 to 0.04)	RE: p=0.08	I^2 : 43%, p=0.17	p=0.704
Percent FM	4	Π: 110 Τ: 91	21.9	RE: 2.00% (-1.12 to 5.12)	RE: p=0.21	I^2 : 71%, p=0.02	p=0.109
ΣΑΠ	10	Π: 703 Τ: 6701	18.7	RE: 2.7mmHg (0.51 to 4.88)	RE: p=0.02	I^2 : 65%, p=0.002	p=0.072
ΔΑΠ	9	Π: 694 Τ: 6691	18.7	RE: 1.73mmHg (0.13 to 3.33)	RE: p=0.03	I^2 : 63%, p=0.006	p=0.097
24ωρη ΣΑΠ	2	Π: 122 Τ: 68	21.0	RE: 2.86mmHg (-3.7 to 9.43)	RE: p=0.39	I^2 : 85%, p=0.01	-
24ωρη ΔΑΠ	2	Π: 122 Τ: 68	21.0	RE: 0.05mmHg (-2.59 to 2.68)	RE: p=0.97	I^2 : 48%, p=0.17	-

Πίνακας 7. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης με βάση το φύλο: Η επίδραση της προωρότητας στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε άνδρες και γυναίκες στην ενήλικη ζωή (Συνέχεια)

Μελετώμενη έκβαση	Αριθμός μελετών	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση ηλικία συμμετεχόντων κατά τη μέτρηση της μελετώμενης έκβασης	Pooled Mean Difference (95% CI)	FE/RE p-value	Heterogeneity (I^2 , p-value)	Egger's test
Γυναίκες							
BMI	12	Π: 769 Τ: 4962	38.7	RE: 0.09kg/m ² (-0.45 to 0.63) FE: 0.1kg/m ² (-0.31 to 0.51)	RE: p=0.74 FE: p=0.63	I^2 : 36%, p=0.1	p=0.889
WHR	3	Π: 75 Τ: 86	24.7	RE: 0.00 (-0.02 to 0.02)	RE: p=0.76	I^2 : 0%, p=0.7	p=0.348
Percent FM	4	Π: 133 Τ: 130	21.6	RE: -0.08% (-1.45 to 1.28)	RE: p=0.91	I^2 : 0%, p=0.83	p=0.006
ΣΑΠ	10	Π: 737 Τ: 6978	36.8	RE: 4.36mmHg (2.93 to 5.79) FE: 3.98mmHg (2.89 to 5.08)	RE: p<0.0001 FE: p<0.0001	I^2 : 31%, p=0.16	p=0.007
ΔΑΠ	9	Π: 726 Τ: 6962	36.8	RE: 2.77mmHg (1.46 to 4.08) FE: 2.48mmHg (1.63 to 3.34)	RE: p<0.0001 FE: p<0.0001	I^2 : 48%, p=0.05	p=0.175
24ωρη ΣΑΠ	2	Π: 152 Τ: 90	21.8	RE: 3.37mmHg (1.04 to 5.71)	RE: p=0.005	I^2 : 0%, p=0.77	-
24ωρη ΔΑΠ	2	Π: 152 Τ: 90	21.8	RE: 1.31mmHg (-0.31 to 2.93)	RE: p=0.11	I^2 : 0%, p=0.5	-

Π: Πρόωρα γεννημένοι ενήλικες, Τ: Ενήλικες γεννημένοι ύστερα από τελειόμηνη κύηση, RE: Random effect model, FE: Fixed effect model BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Λόγος περιμέτρου μέσης/ ισχίων, FM: Ποσοστό λίπους, ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, 24ωρη ΣΑΠ: 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση, 24ωρη ΔΑΠ: 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση

Πίνακας 8. Αποτελέσματα μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η επίδραση της διάρκειας κύησης και της ηλικίας στη διαφορά συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και μαρτύρων

Διαφορά της μελετώμενης έκβασης μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Εξαρτημένη μεταβλητή)	Ανεξάρτητη μεταβλητή	Standardized beta coefficient (Standard error)	Adjusted R2	p-value
BMI	Διάρκεια κύησης	0.07 (0.11)	-2.81%	0.536
	Ηλικία	0.052 (0.026)	21.09%	0.065
WHR	Διάρκεια κύησης	0.007 (0.008)	-9.79%	0.507
	Ηλικία	0.007 (0.012)	-28.6%	0.58
Ποσοστό FM	Διάρκεια κύησης	-0.166 (0.091)	-1.84%	0.12
	Ηλικία	0.279 (0.185)	-41.9%	0.182
ΣΑΠ	Διάρκεια κύησης	0.084 (0.041)	22.02%	0.054
	Ηλικία	-0.001 (0.052)	-9.25%	0.979
ΔΑΠ	Διάρκεια κύησης	0.054 (0.038)	5.15%	0.167
	Ηλικία	0.008 (0.042)	-6.78%	0.842
24ωρη ΣΑΠ	Διάρκεια κύησης	0.212 (0.676)	-35.34%	0.774
	Ηλικία	0.692 (0.498)	24.85%	0.259
24ωρη ΔΑΠ	Διάρκεια κύησης	0.044 (0.181)	-3910%	0.821
	Ηλικία	0.036 (0.177)	-3839%	0.851

Πίνακας 8. Αποτελέσματα μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η επίδραση της διάρκειας κύησης και της ηλικίας στη διαφορά συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και μαρτύρων (Συνέχεια)

Διαφορά της μελετώμενης έκβασης μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Εξαρτημένη μεταβλητή)	Ανεξάρτητη μεταβλητή	Standardized beta coefficient (Standard error)	Adjusted R ²	p-value
FMD	Διάρκεια κύησης	0.006 (0.04)	-95.97%	0.879
	Ηλικία	-0.04 (0.33)	17.55%	0.297
ciMT	Διάρκεια κύησης	0.001 (0.002)	-41.83%	0.735
	Ηλικία	0.001 (0.003)	-42.3%	0.741
Γλυκόζη	Διάρκεια κύησης	0.003 (0.004)	-15.11%	0.492
	Ηλικία	0.002 (0.004)	-20.93%	0.652
Ινσουλίνη	Διάρκεια κύησης	0.047 (0.081)	-20.18%	0.598
	Ηλικία	0.032 (0.153)	-32.34%	0.847
Ολική χοληστερόλη	Διάρκεια κύησης	-0.015 (0.012)	11.98%	0.28
	Ηλικία	0.012 (0.007)	25.52%	0.162
HDL χοληστερόλη	Διάρκεια κύησης	-0.0003 (0.001)	-	0.762
	Ηλικία	0.00006 (0.0012)	-	0.961
LDL χοληστερόλη	Διάρκεια κύησης	0.001 (0.009)	-33.6%	0.870
	Ηλικία	0.002 (0.007)	-26.78%	0.765
Τριγλυκερίδια	Διάρκεια κύησης	-0.003 (0.004)	-23.7%	0.517
	Ηλικία	0.009 (0.003)	56.63%	0.039

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, **WHR:** Λόγος περιμέτρου μέσης/ ισχίων, **FM:** Ποσοστό λίπους, **ΣΑΠ:** Συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΣΑΠ:** 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΔΑΠ:** 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση, **ciMT:** Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων, **FMD:** Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή βραχιονίου αρτηρίας

Πίνακας 9. Αποτελέσματα μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η επίδραση της μέσης διάρκειας κύησης ≤ 32 εβδομάδων στη διαφορά συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και μαρτύρων

Διαφορά της μελετώμενης έκβασης μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Εξαρτημένη μεταβλητή)	Ανεξάρτητη μεταβλητή	Standardized beta coefficient (Standard error)	Adjusted R2	p-value
BMI	Μέση διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδες	-0.529 (0.508)	3.04%	0.31
WHR	Μέση διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδες	-0.038 (0.035)	11.07%	0.39
Ποσοστό FM	Μέση διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδες	-2.021 (1.79)	-20.47%	0.302
ΣΑΠ	Μέση διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδες	2.84 (1.18)	29.81%	0.027
ΔΑΠ	Μέση διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδες	1.34 (1.13)	-0.02%	0.254
24ωρη ΣΑΠ	Μέση διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδες	1.22 (4.44)	-36.78%	0.801
24ωρη ΔΑΠ	Μέση διάρκεια κύησης ≤ 32 εβδομάδες	-0.39 (1.17)	-3224.8%	0.761

Πίνακας 9. Αποτελέσματα μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η επίδραση της μέσης διάρκειας κήσης ≤ 32 εβδομάδων στη διαφορά συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και μαρτύρων (Συνέχεια)

Διαφορά της μελετώμενης έκβασης μεταξύ προώρων και τελειομήνων (Εξαρτημένη μεταβλητή)	Ανεξάρτητη μεταβλητή	Standardized beta coefficient (Standard error)	Adjusted R2	p-value
FMD	Μέση διάρκεια κήσης ≤ 32 εβδομάδες	0.159 (1.17)	-100.09%	0.904
cIMT	Μέση διάρκεια κήσης ≤ 32 εβδομάδες	0.034 (0.082)	-40.25%	0.717
Γλυκόζη	Μέση διάρκεια κήσης ≤ 32 εβδομάδες	0.118 (0.12)	-3.48%	0.367
Ινσουλίνη	Μέση διάρκεια κήσης ≤ 32 εβδομάδες	0.435 (2.18)	-33.5%	0.855
Ολική χοληστερόλη	Μέση διάρκεια κήσης ≤ 32 εβδομάδες	0.004 (0.305)	-23.85%	0.988
HDL χοληστερόλη	Μέση διάρκεια κήσης ≤ 32 εβδομάδες	0.046 (0.038)	-	0.266
LDL χοληστερόλη	Μέση διάρκεια κήσης ≤ 32 εβδομάδες	0.287 (0.168)	40.35%	0.163
Τριγλυκερίδια	Μέση διάρκεια κήσης ≤ 32 εβδομάδες	-0.11 (0.125)	-21.8%	0.408

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, **WHR:** Λόγος περιμέτρου μέσης/ ισχίων, **FM:** Ποσοστό λίπους, **ΣΑΠ:** Συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΣΑΠ:** 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΔΑΠ:** 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση, **cIMT:** Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων, **FMD:** Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή βραχιονίου αρτηρίας

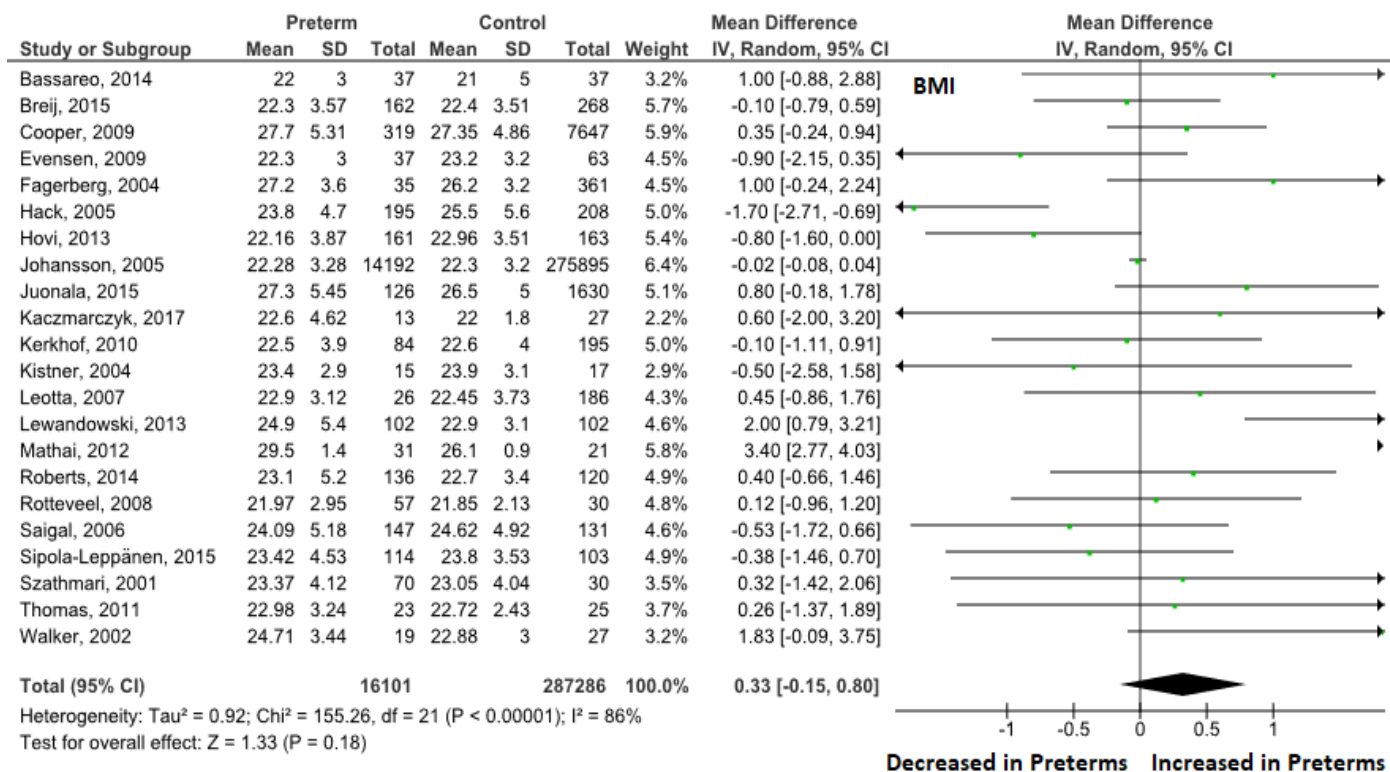
Πίνακας 10. Αποτελέσματα μετα-παλινδρόμησης (meta-regression). Η επίδραση του φύλου στη διαφορά συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου/δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και μαρτύρων

Μελετώμενη έκβαση	Pooled Mean Difference (95% CI) σε άνδρες και γυναίκες	Pooled Mean Difference (95% CI) ανάμεσα στα δύο φύλα	p-value
BMI	RE _{άνδρες} : -0.11kg/m ² (-0.72 to 0.5) RE _{γυναίκες} : 0.09kg/m ² (-0.45 to 0.63)	-0.02kg/m ² (-0.42 to 0.38)	p=0.92
WHR	RE _{άνδρες} : 0.02 (-0.00 to 0.04) RE _{γυναίκες} : 0.00 (-0.02 to 0.02)	0.01 (0.00 to 0.002)	p=0.18
FM	RE _{άνδρες} : 2.00% (-1.12 to 5.12) RE _{γυναίκες} : -0.08% (-1.45 to 1.28)	0.86% (-0.64 to 2.37)	p=0.26
ΣΑΠ	RE _{άνδρες} : 2.7mmHg (0.51 to 4.88) RE _{γυναίκες} : 4.36mmHg (2.93 to 5.79)	3.68mmHg (2.31 to 5.06)	p<0.001
ΔΑΠ	RE _{άνδρες} : 1.73mmHg (0.13 to 3.33) RE _{γυναίκες} : 2.77mmHg (1.46 to 4.08)	2.26mmHg (1.21 to 3.31)	p<0.001
24ωρη ΣΑΠ	RE _{άνδρες} : 2.86mmHg (-3.7 to 9.43) RE _{γυναίκες} : 3.37mmHg (1.04 to 5.71)	3.06mmHg (1.21 to 5.71)	p=0.02
24ωρη ΔΑΠ	RE _{άνδρες} : 0.05mmHg (-2.59 to 2.68) RE _{γυναίκες} : 1.31mmHg (-0.31 to 2.93)	0.72mmHg (-0.61 to 2.06)	p=0.29

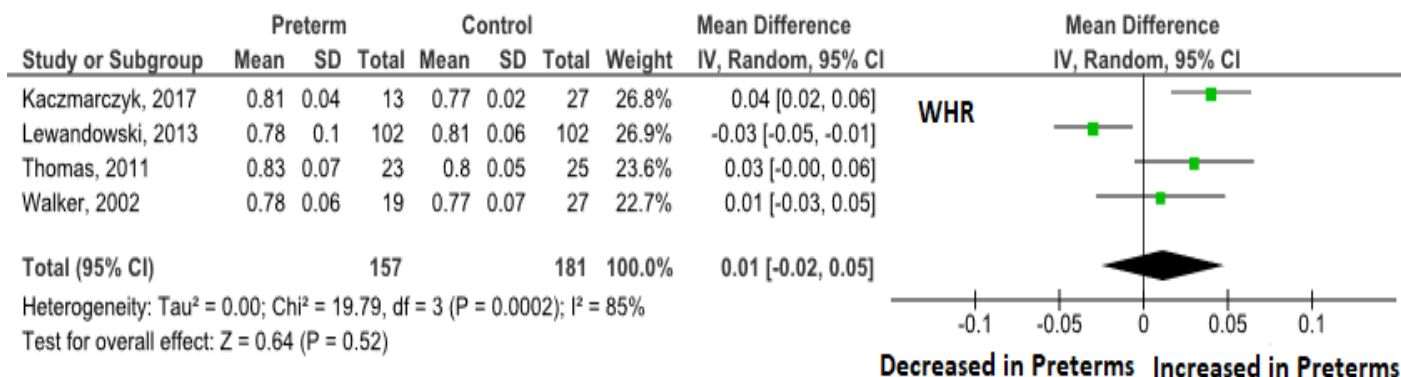
BMI: Δείκτης μάζας σώματος, **WHR:** Λόγος περιμέτρου μέσης/ ισχίων, **FM:** Ποσοστό λίπους, **ΣΑΠ:** Συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΣΑΠ:** 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση, **24ωρη ΔΑΠ:** 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ FOREST PLOTS ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ

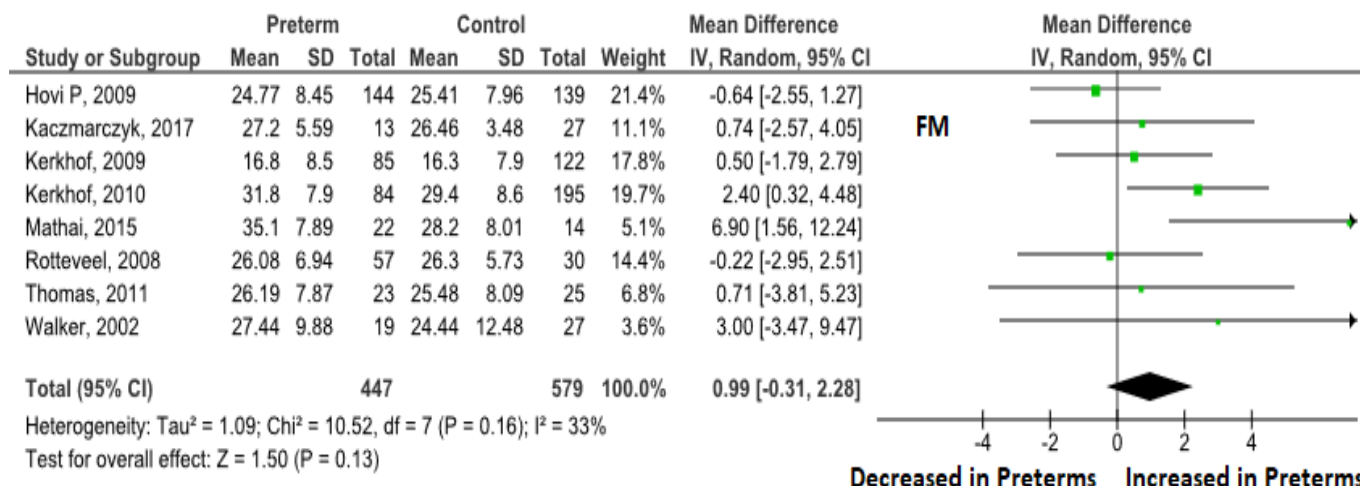
Γράφημα 1. Forest plot της επίδρασης της πρωωρότητας στο BMI στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)



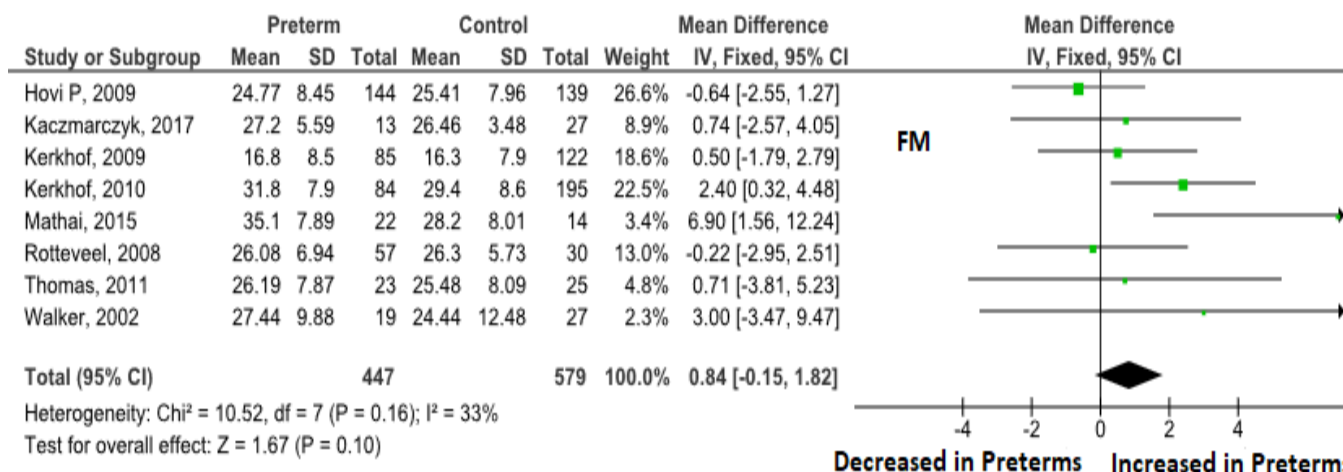
Γράφημα 2. Forest plot της επίδρασης της πρωωρότητας στο WHR στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)



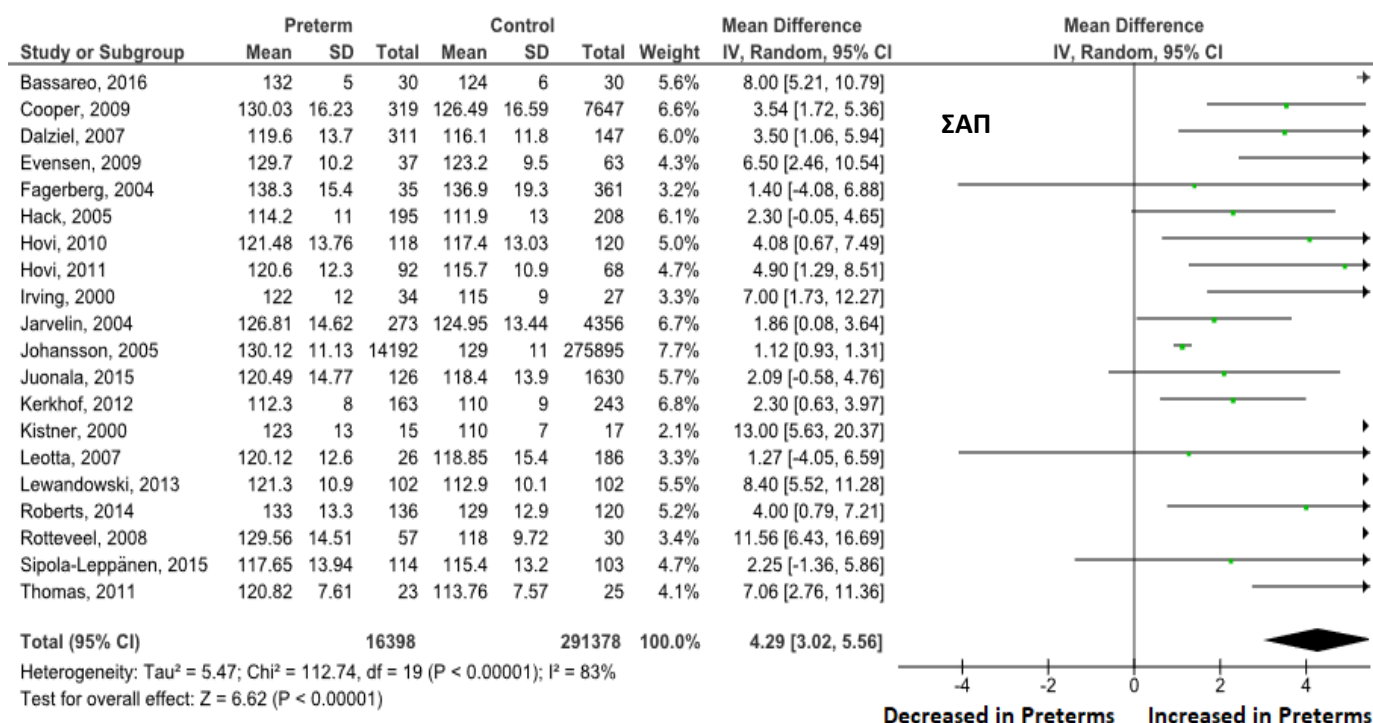
Γράφημα 3. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) σώματος στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)



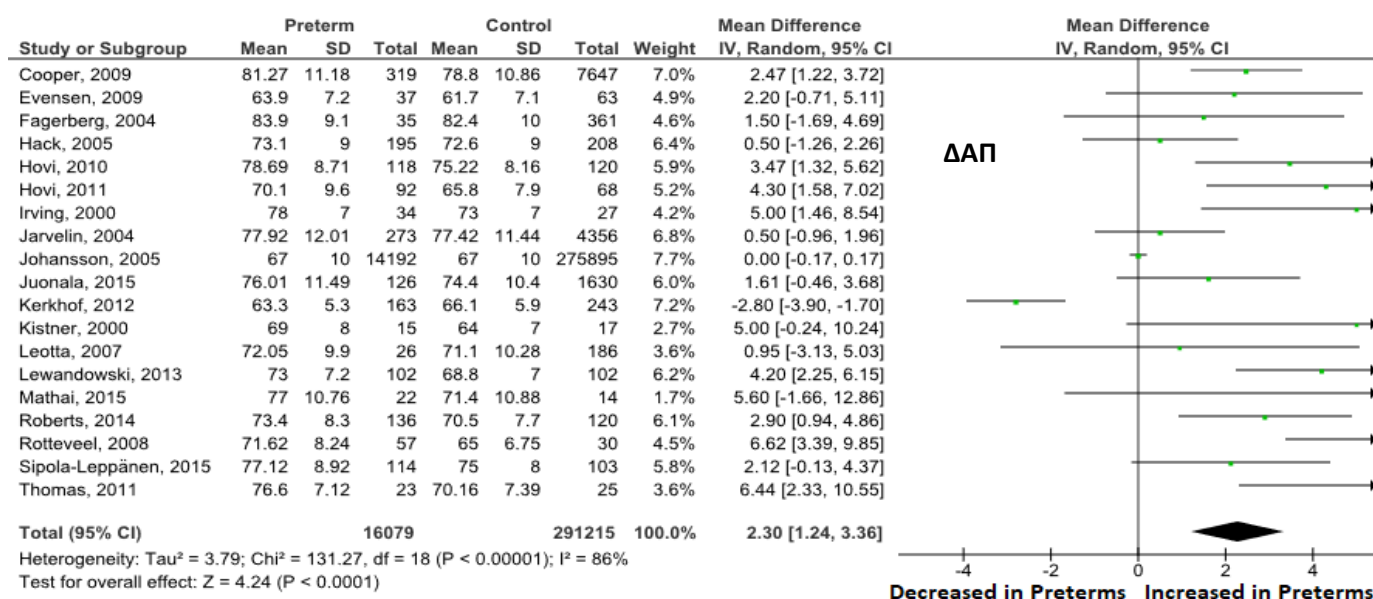
Γράφημα 4. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) σώματος στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-fixed effect model)



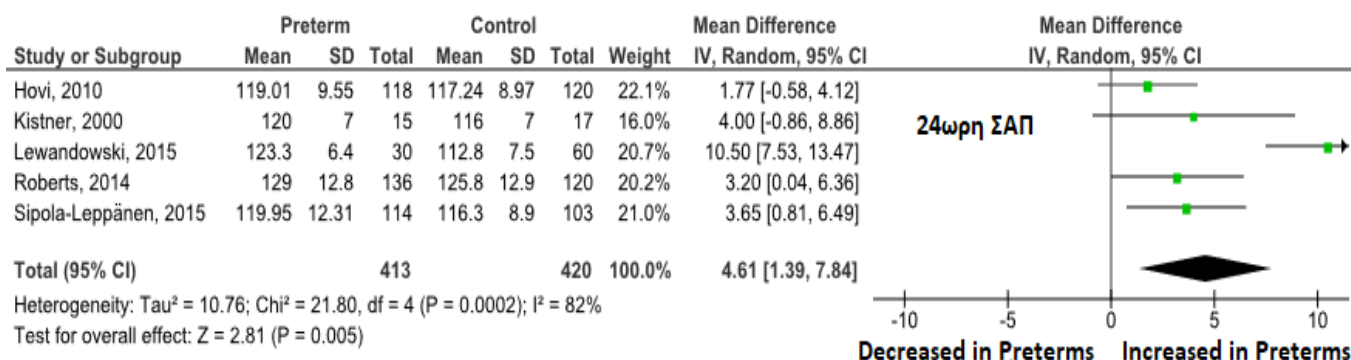
Γράφημα 5. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)



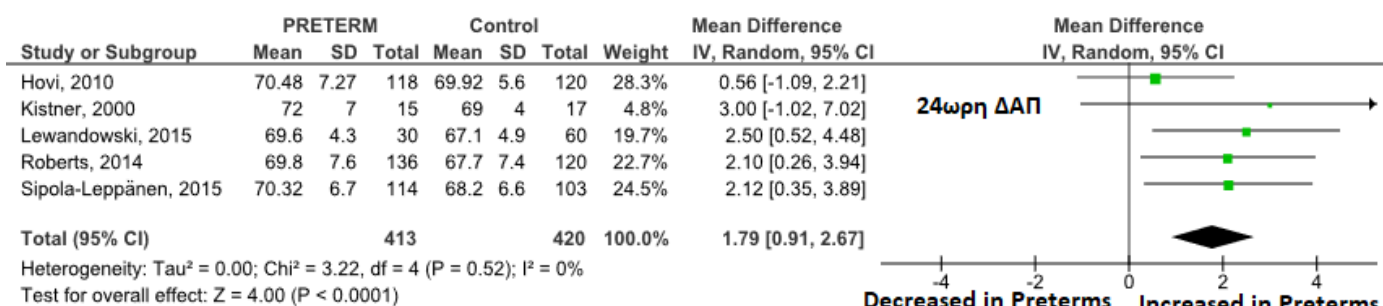
Γράφημα 6. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)



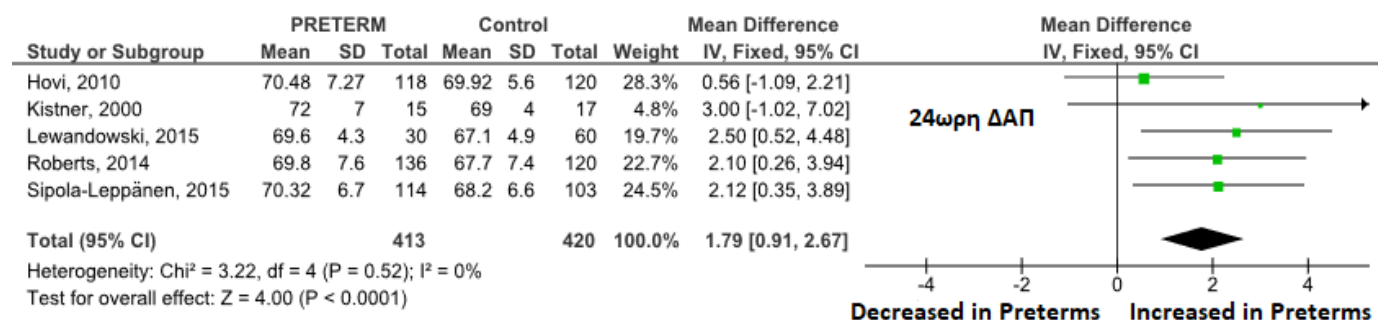
Γράφημα 7. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)



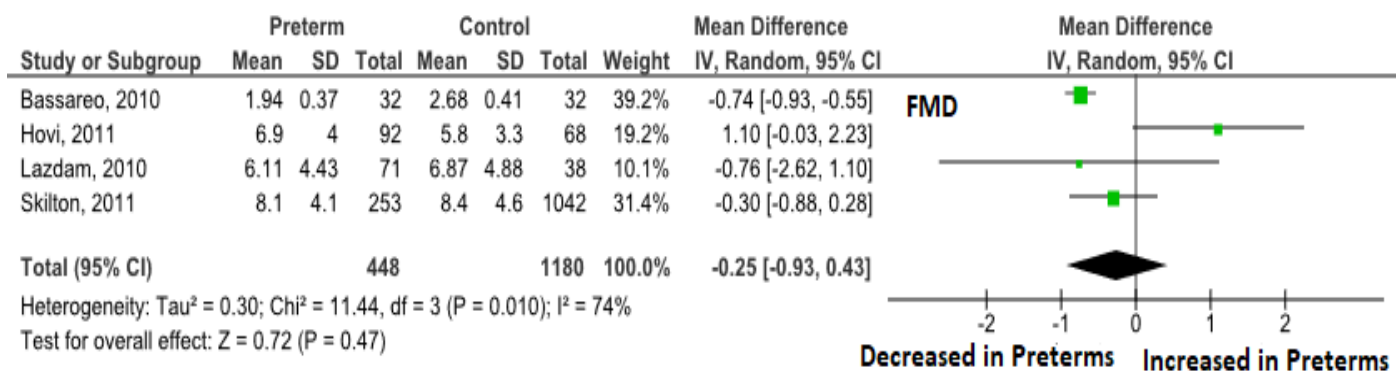
Γράφημα 8. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-random effect model)



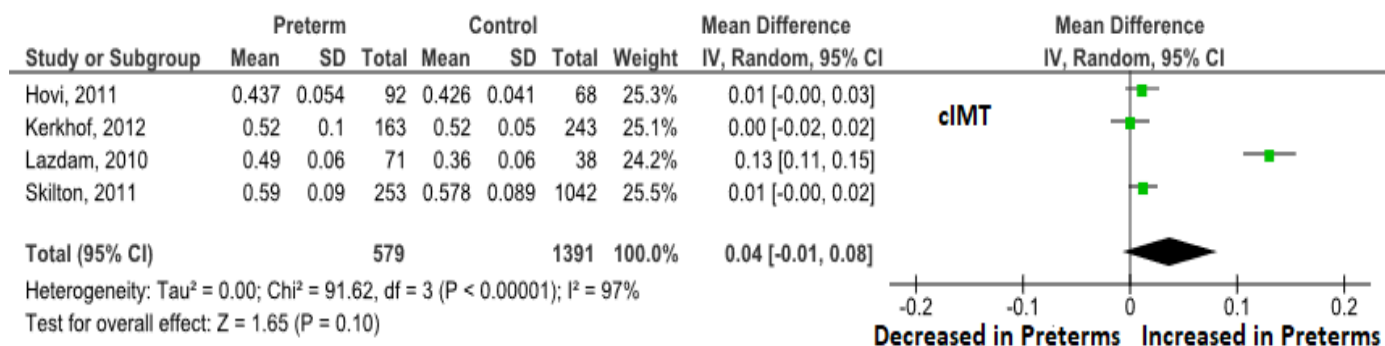
Γράφημα 9. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-fixed effect model)



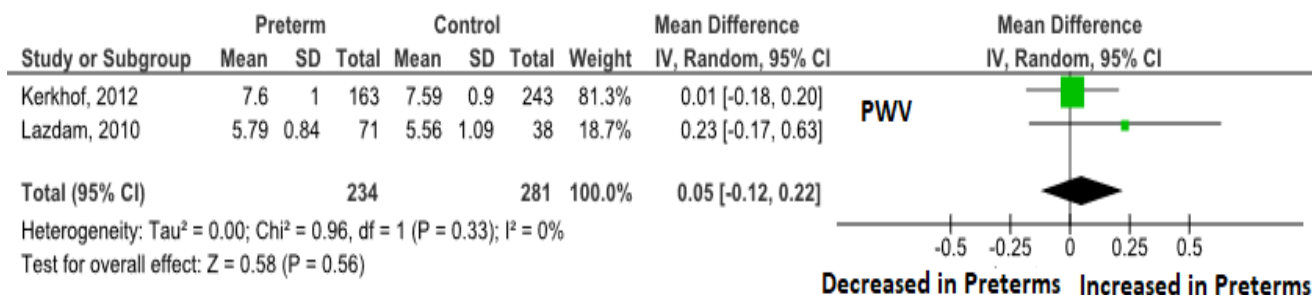
Γράφημα 10. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας στην ενήλικη ζωή (FMD) (pooled mean difference-random effect model)



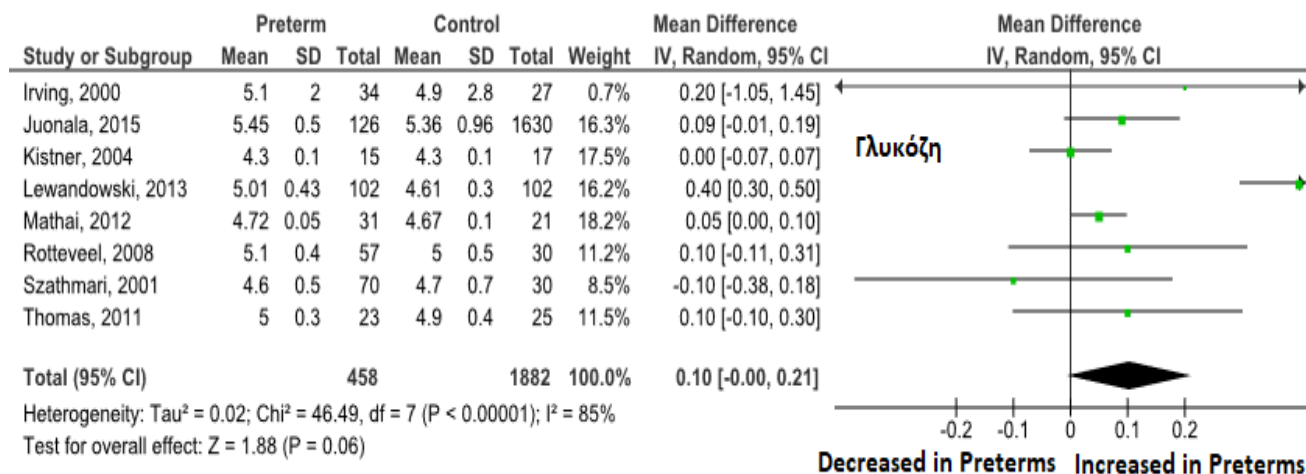
Γράφημα 11. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) (pooled mean difference-random effect model)



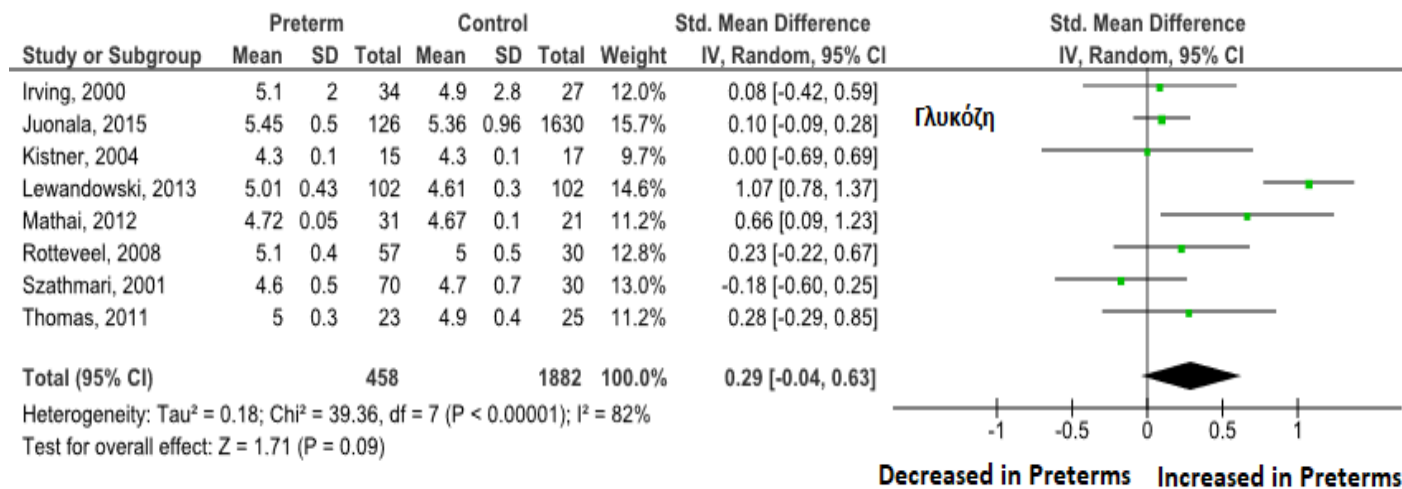
Γράφημα 12. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην ανάλυση παλμικού κύματος (PWV) (pooled mean difference-random effect model)



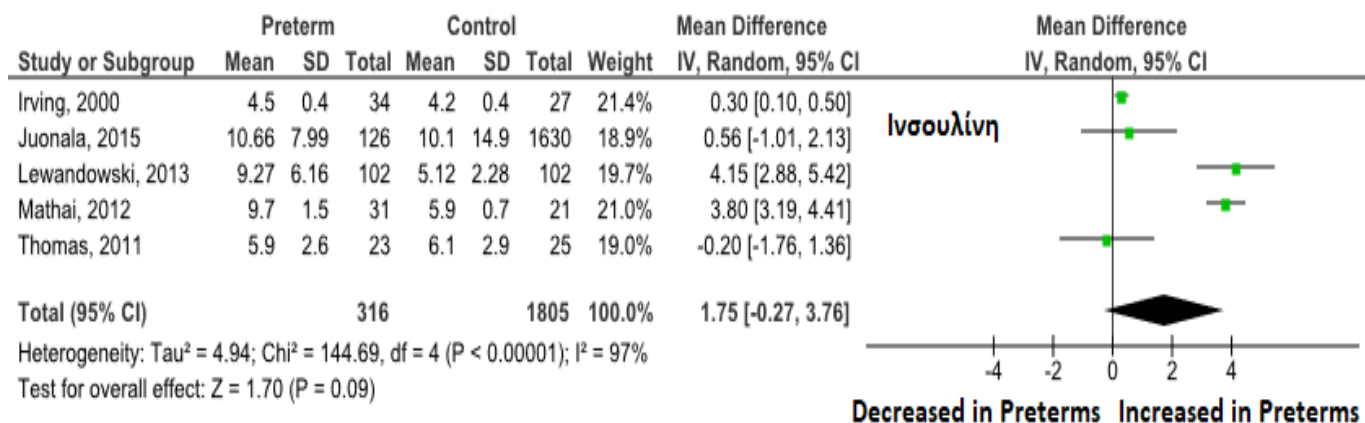
Γράφημα 13. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (pooled mean difference-random effect model)



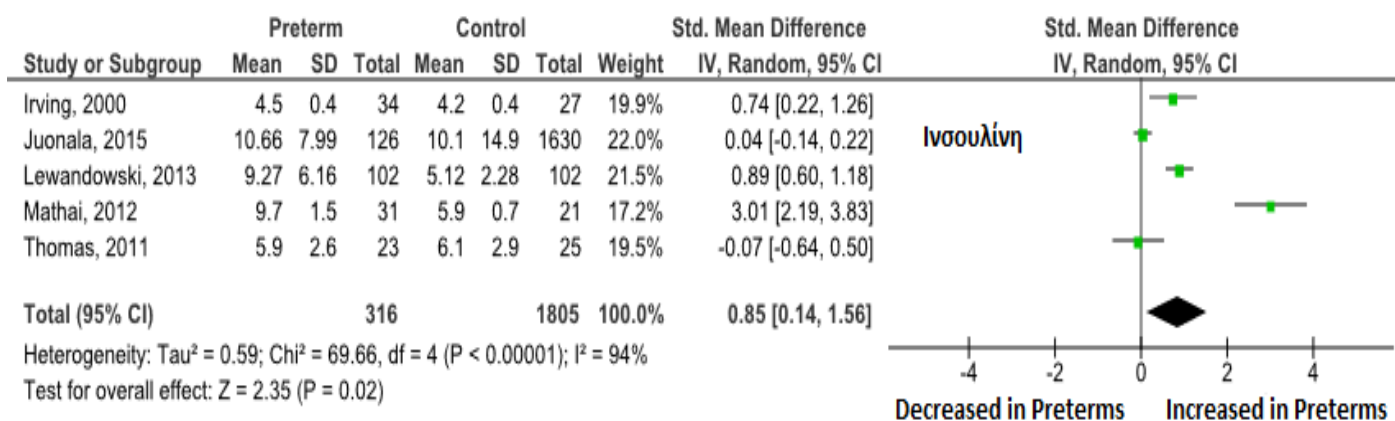
Γράφημα 14. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (standardized mean difference-random effect model)



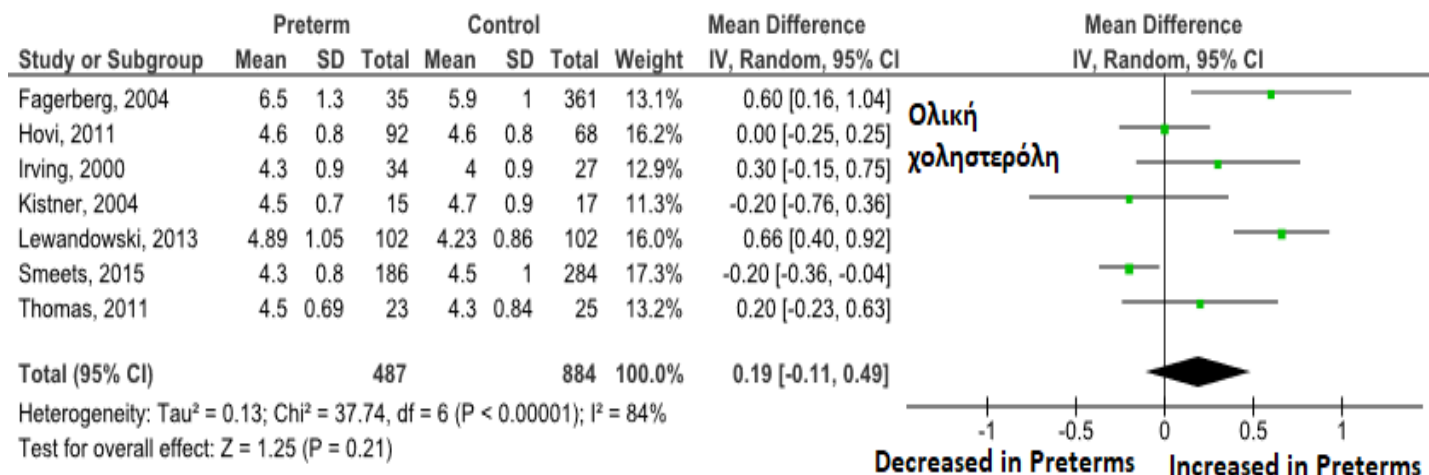
Γράφημα 15. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (pooled mean difference-random effect model)



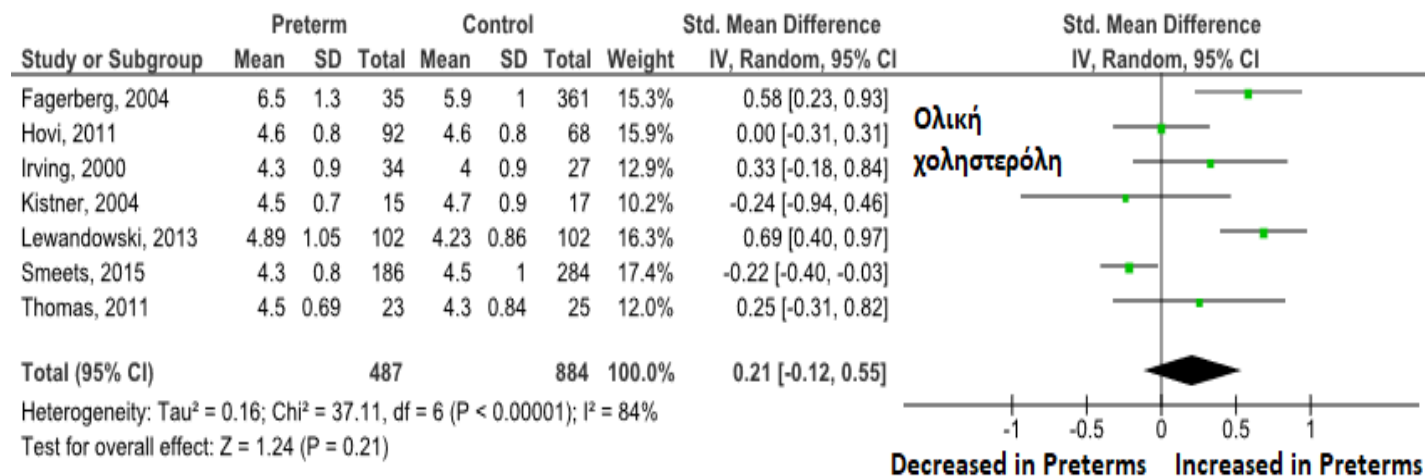
Γράφημα 16. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (standardized mean difference-random effect model)



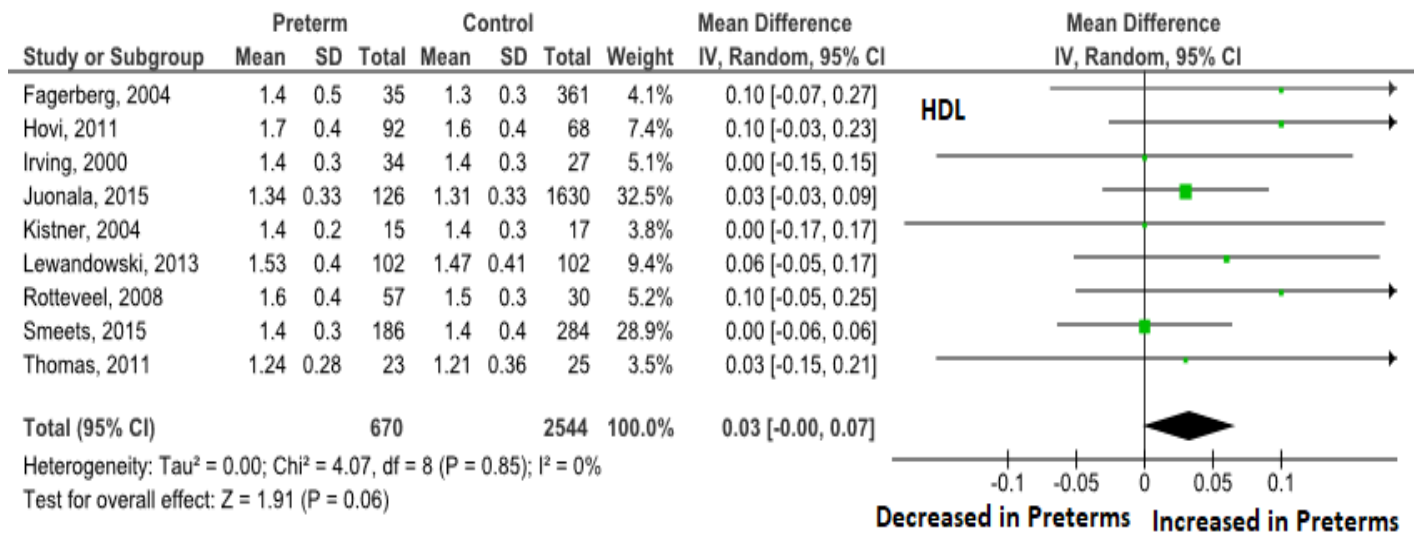
Γράφημα 17. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας (pooled mean difference-random effect model)



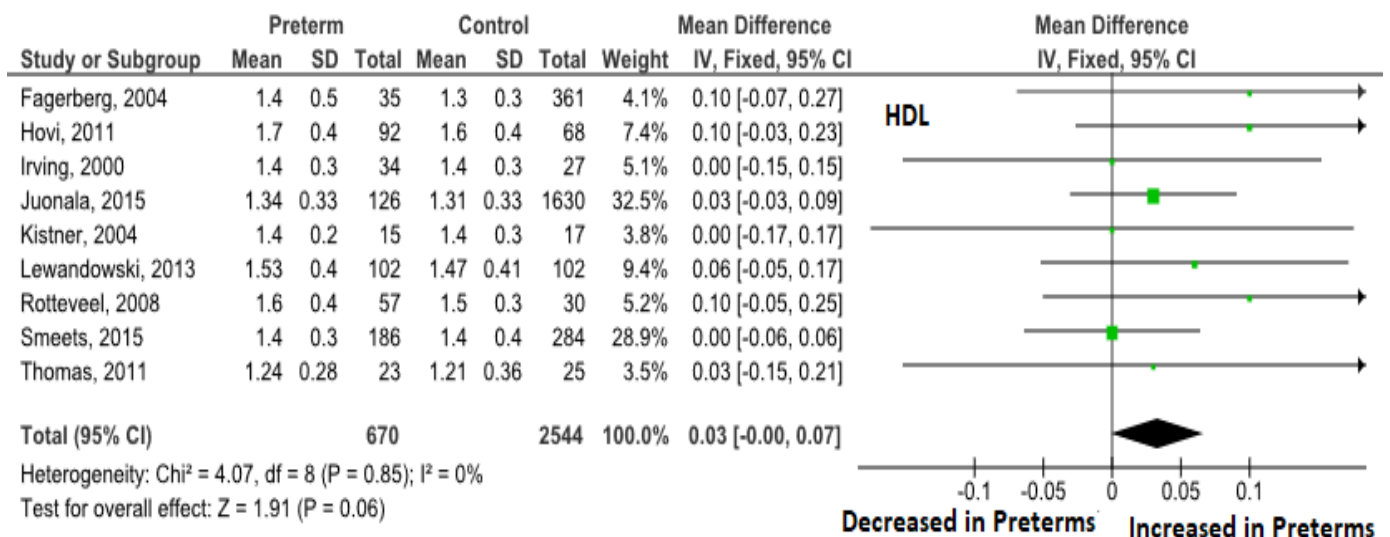
Γράφημα 18. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας (standardized mean difference-random effect model)



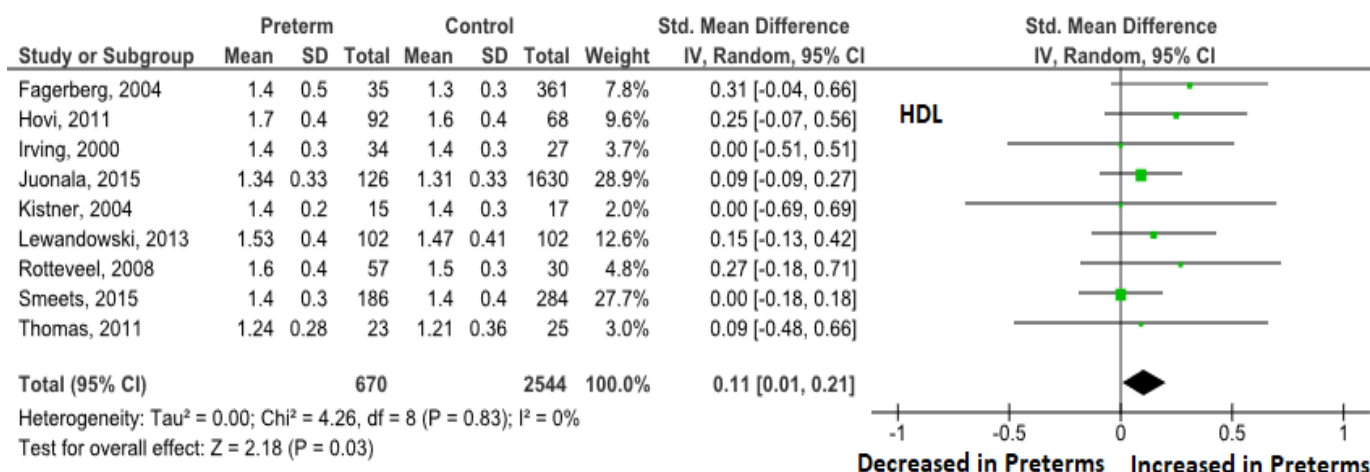
Γράφημα 19. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης νηστείας (pooled mean difference-random effect model)



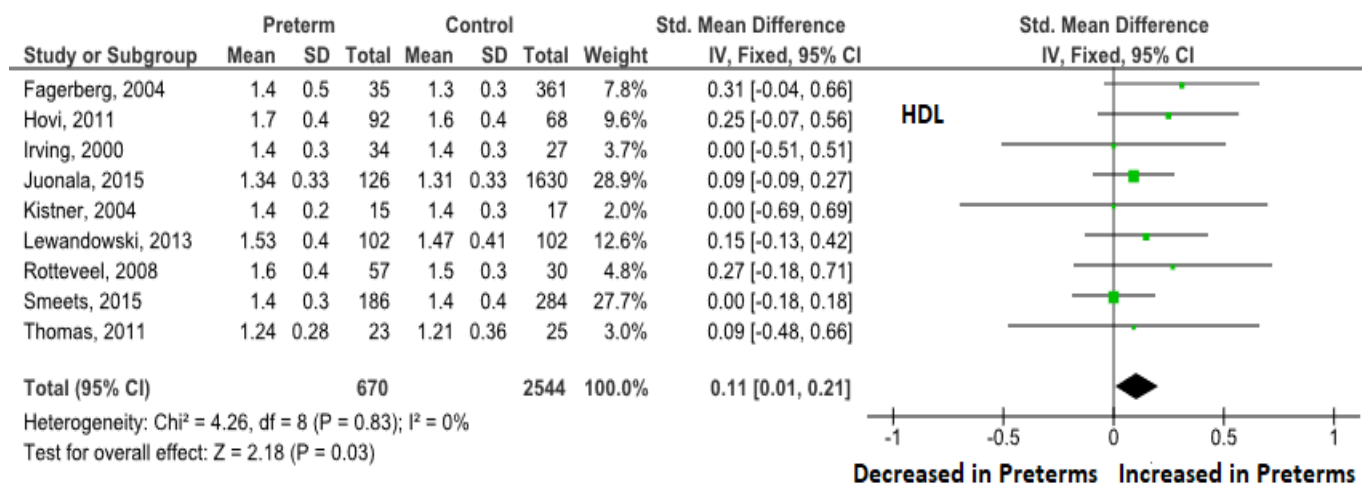
Γράφημα 20. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης νηστείας (pooled mean difference-fixed effect model)



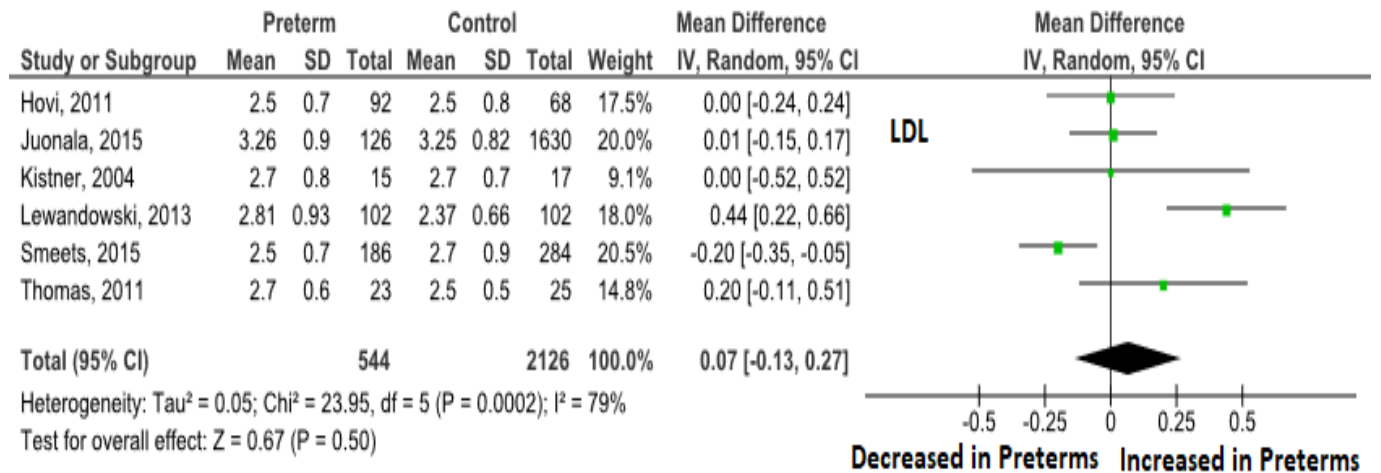
Γράφημα 21. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης νηστείας (standardized mean difference-random effect model)



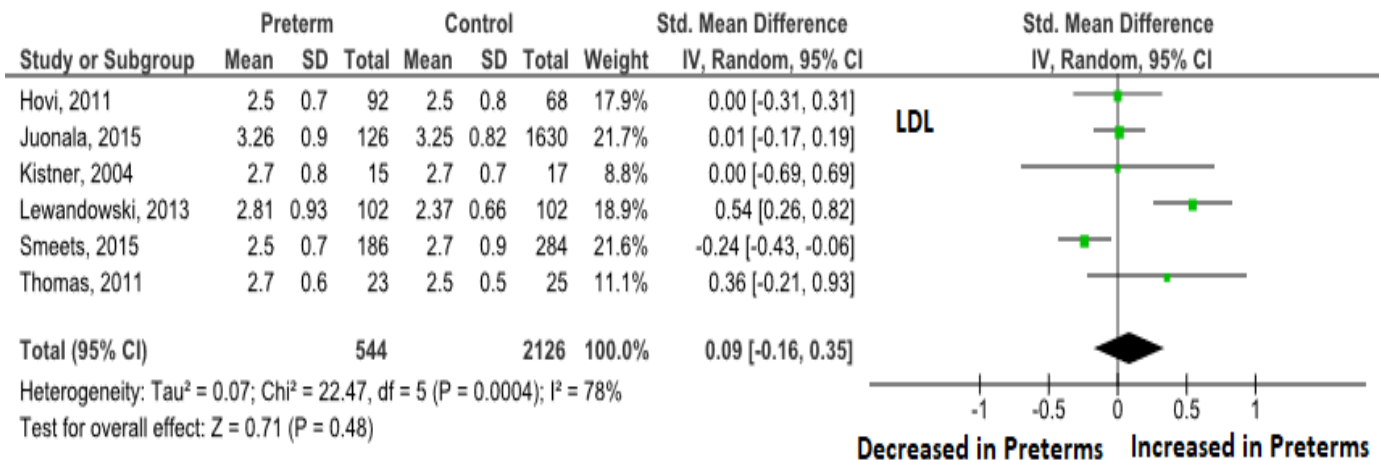
Γράφημα 22. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης νηστείας (standardized mean difference-fixed effect model)



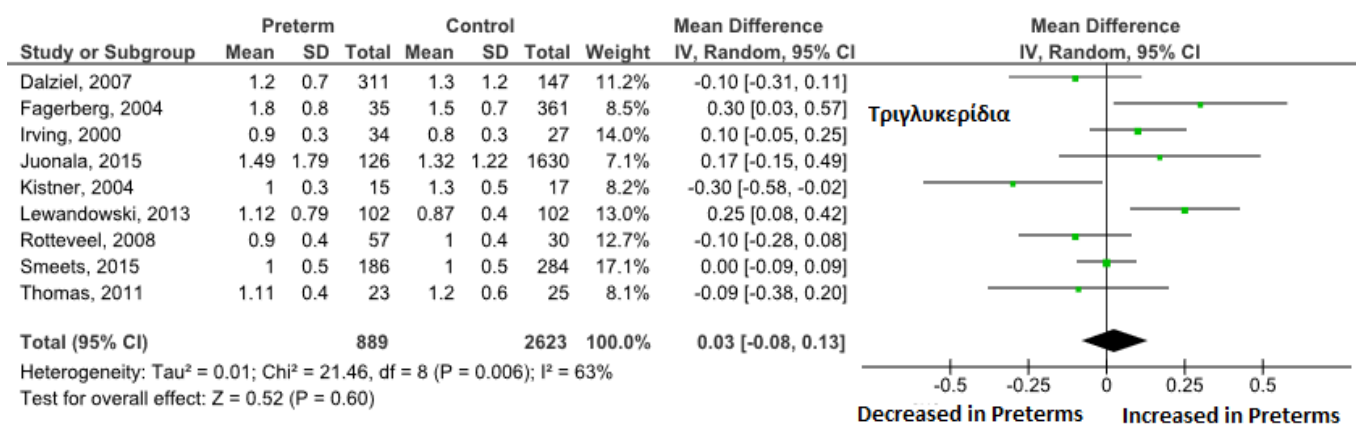
Γράφημα 23. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης νηστείας (pooled mean difference-random effect model)



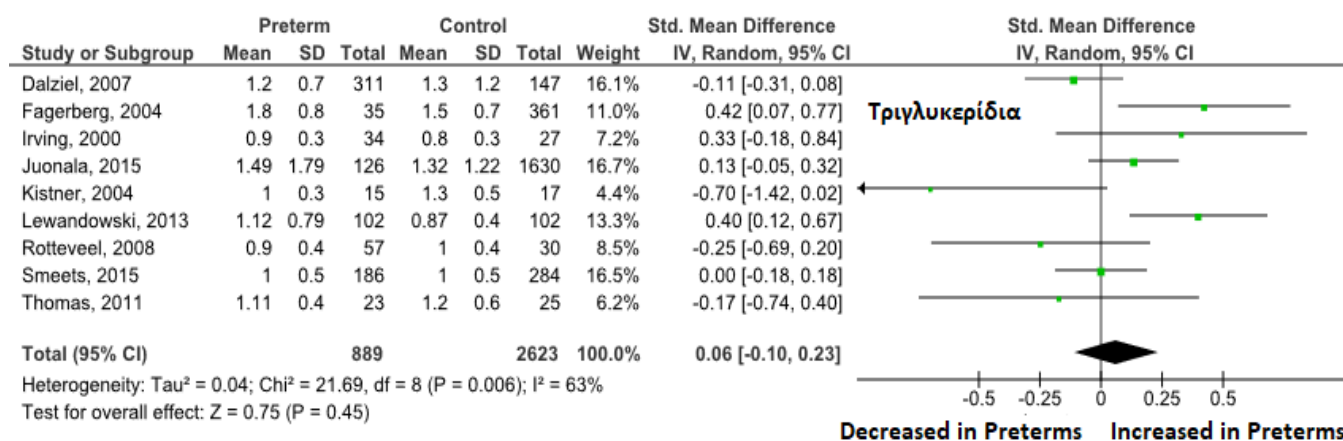
Γράφημα 24. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης νηστείας (standardized mean difference-random effect model)



Γράφημα 25. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων νηστείας (pooled mean difference-random effect model)

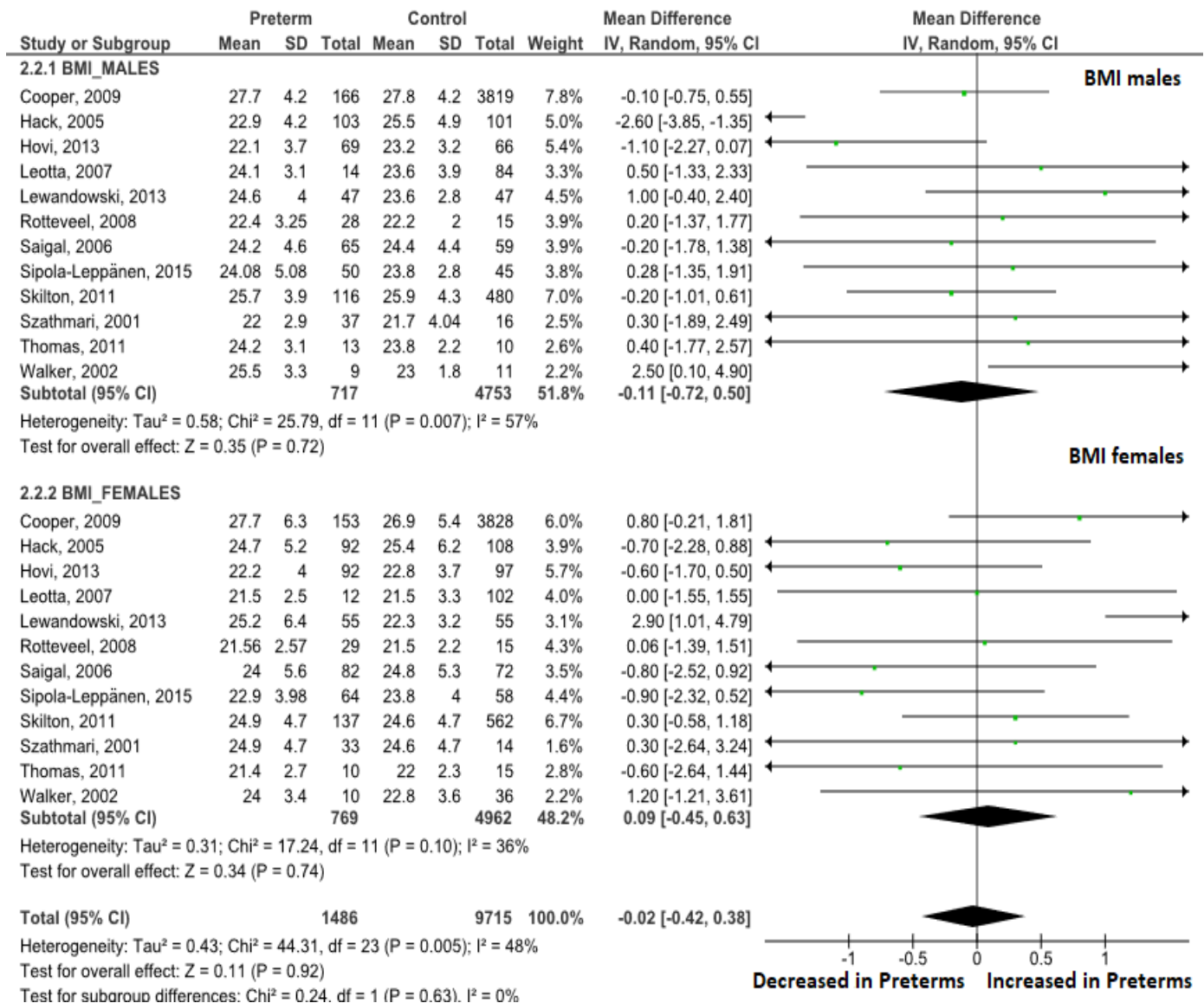


Γράφημα 26. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων νηστείας (standardized mean difference-random effect model)

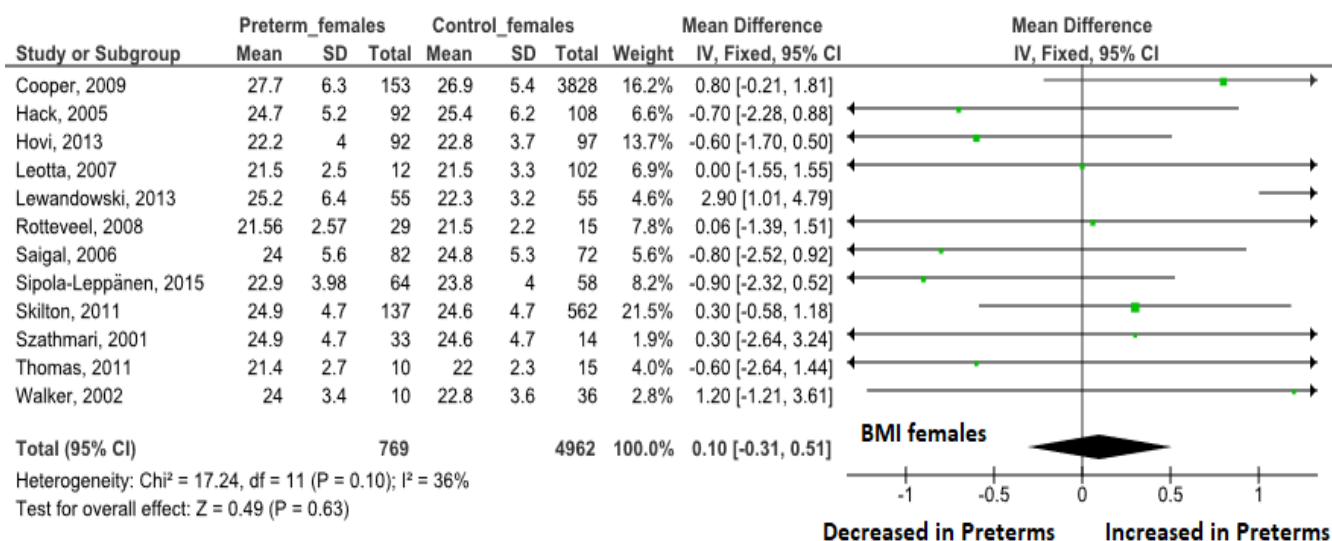


ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ FOREST PLOTS ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

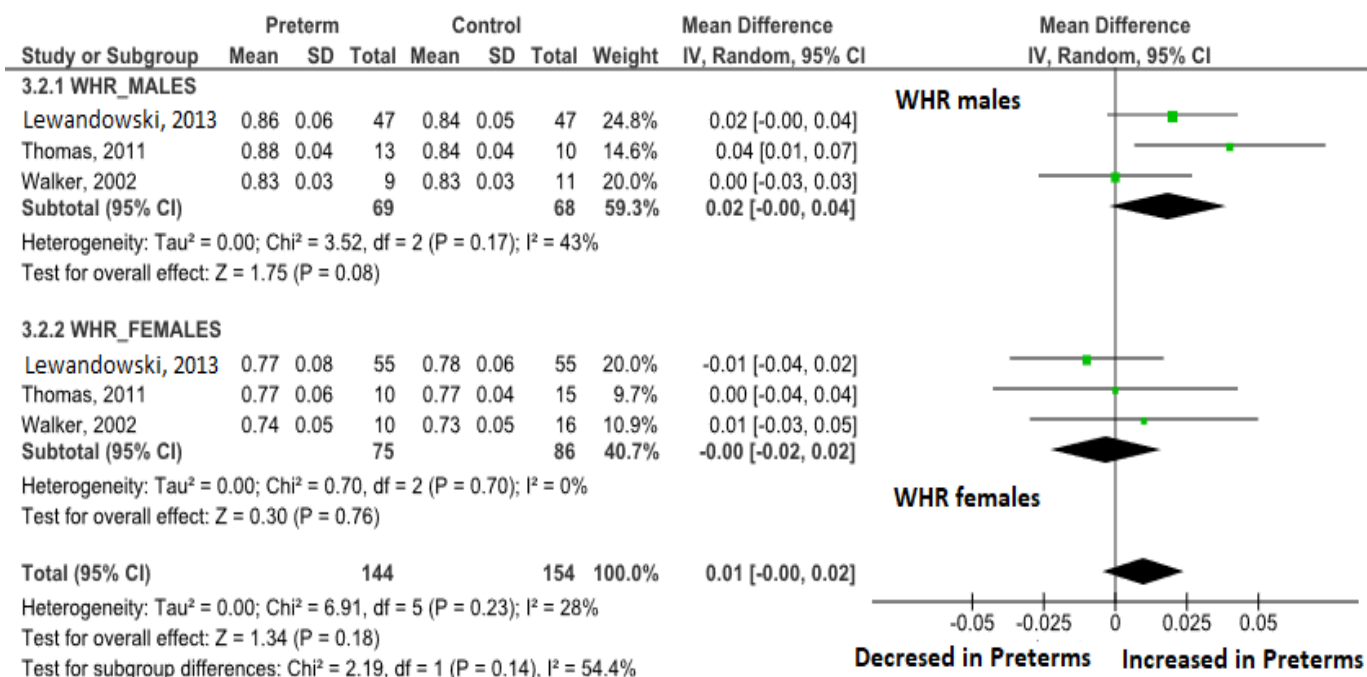
Γράφημα 27. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο δείκτη μάζας σώματος (BMI) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)



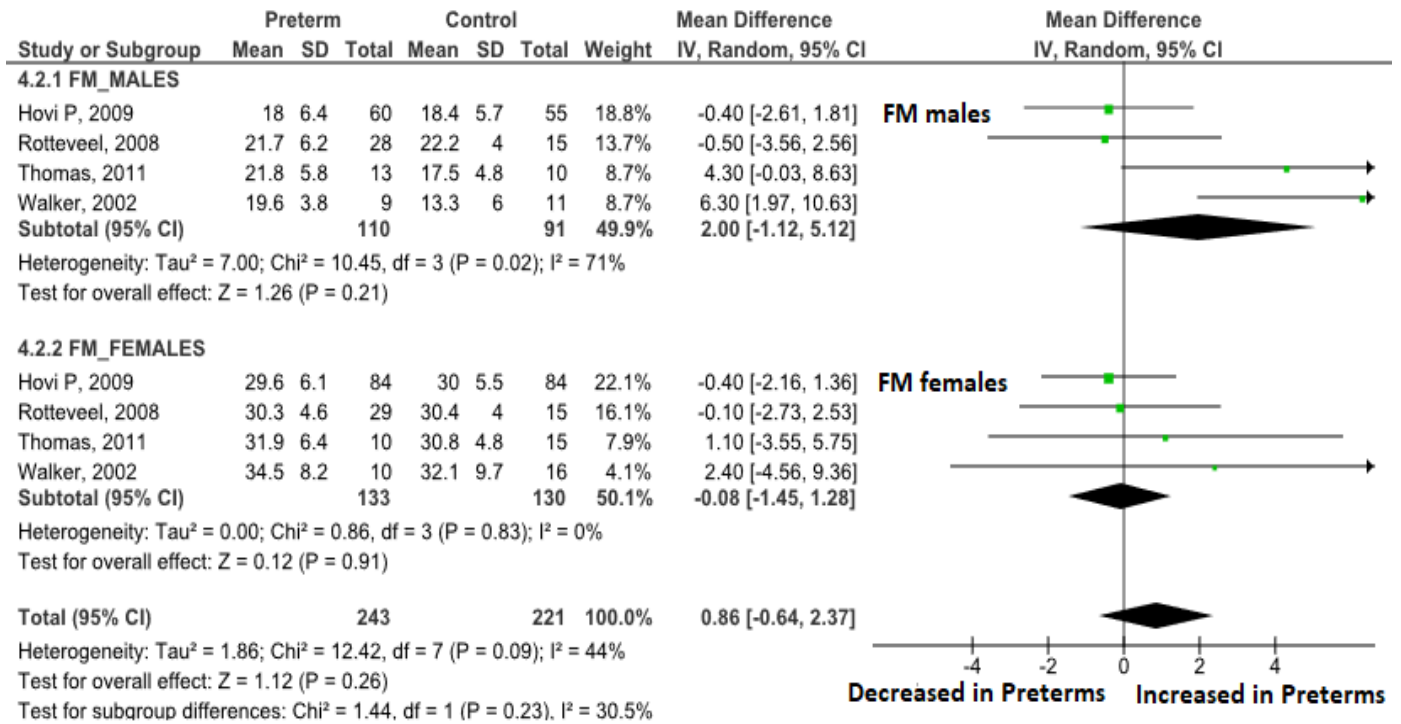
Γράφημα 28. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο δείκτη μάζας σώματος (BMI) (pooled mean difference-fixed effect model) στις γυναίκες (females)



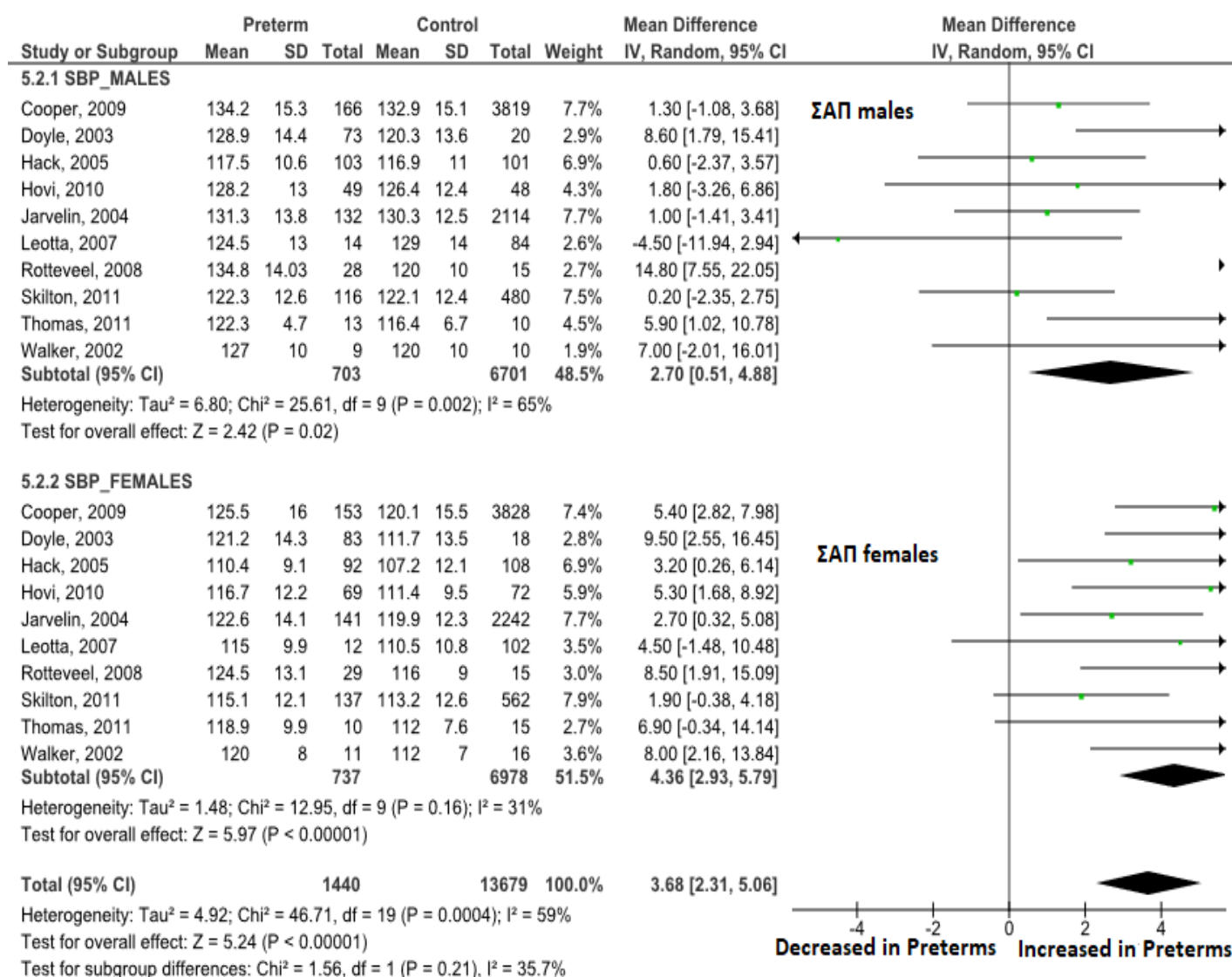
Γράφημα 29. Forest plot της επίδρασης του πρόωρου τοκετού στο λόγο περιμέτρου μέσης/ισχίων (WHR) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)



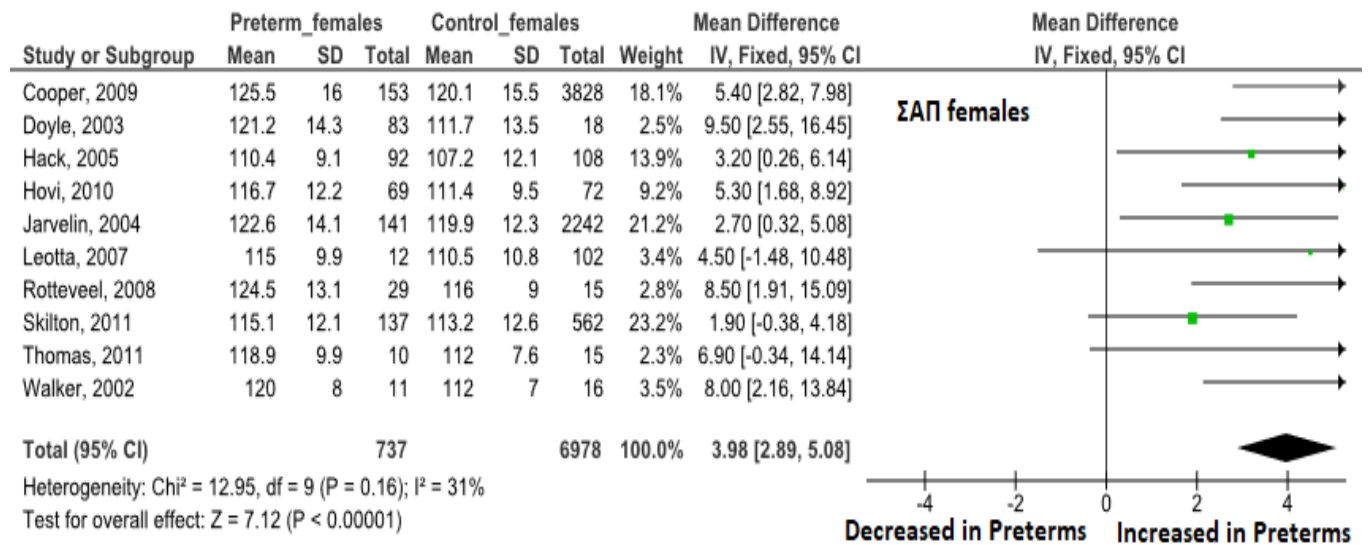
Γράφημα 30. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους σώματος (FM) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)



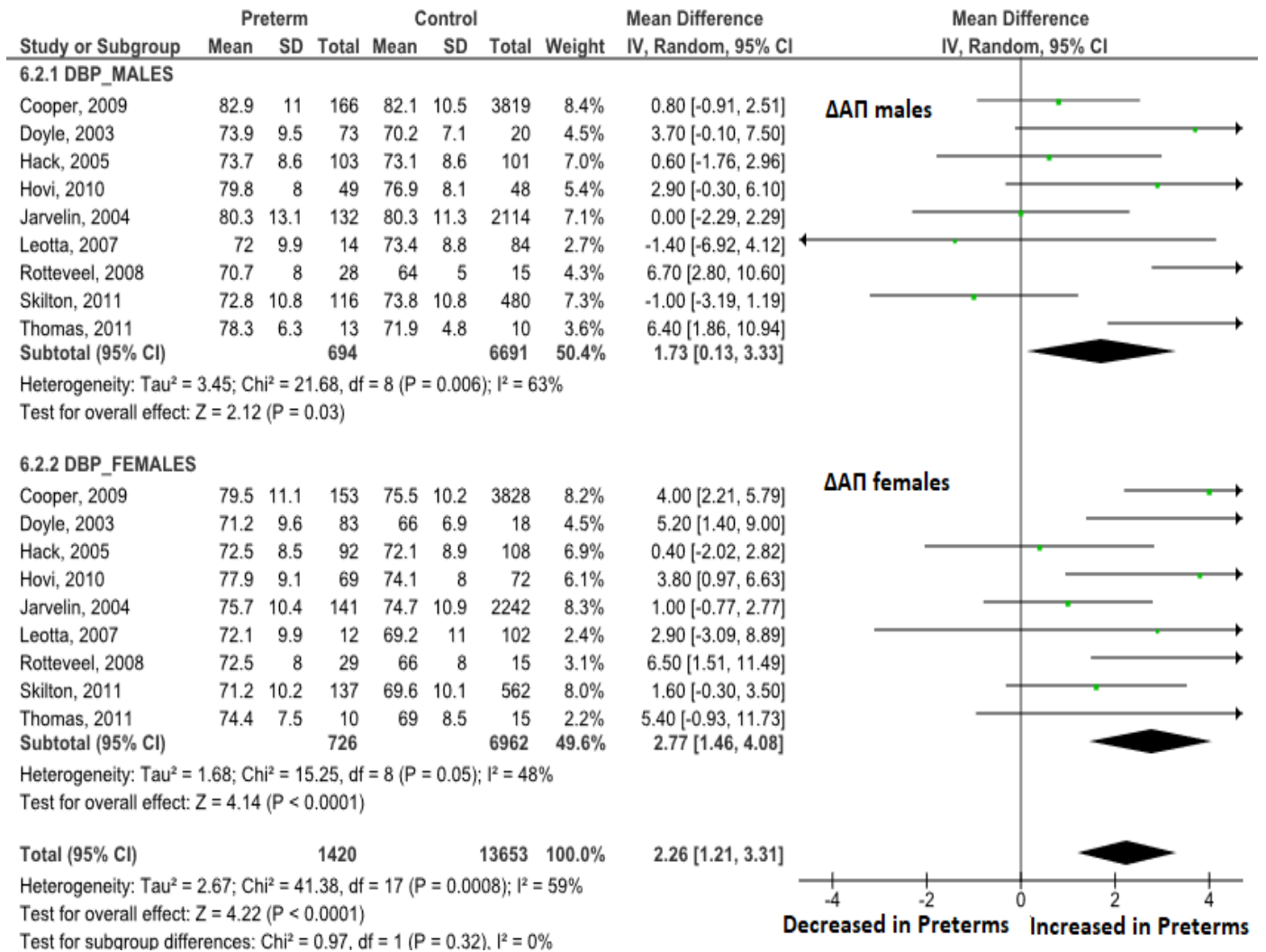
Γράφημα 31. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)



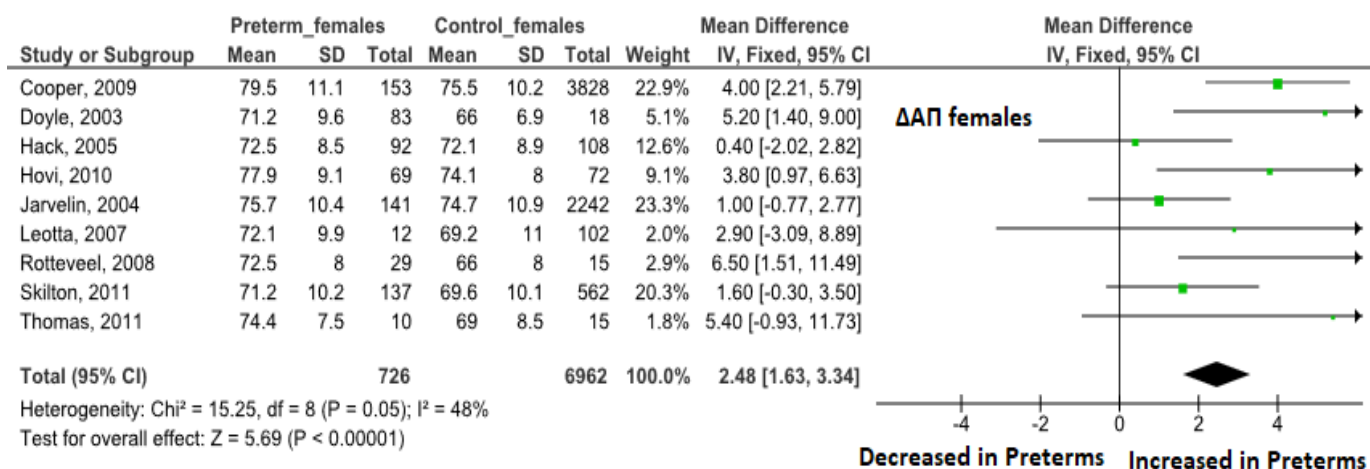
Γράφημα 32. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) (pooled mean difference-fixed effect model) στις γυναίκες (females)



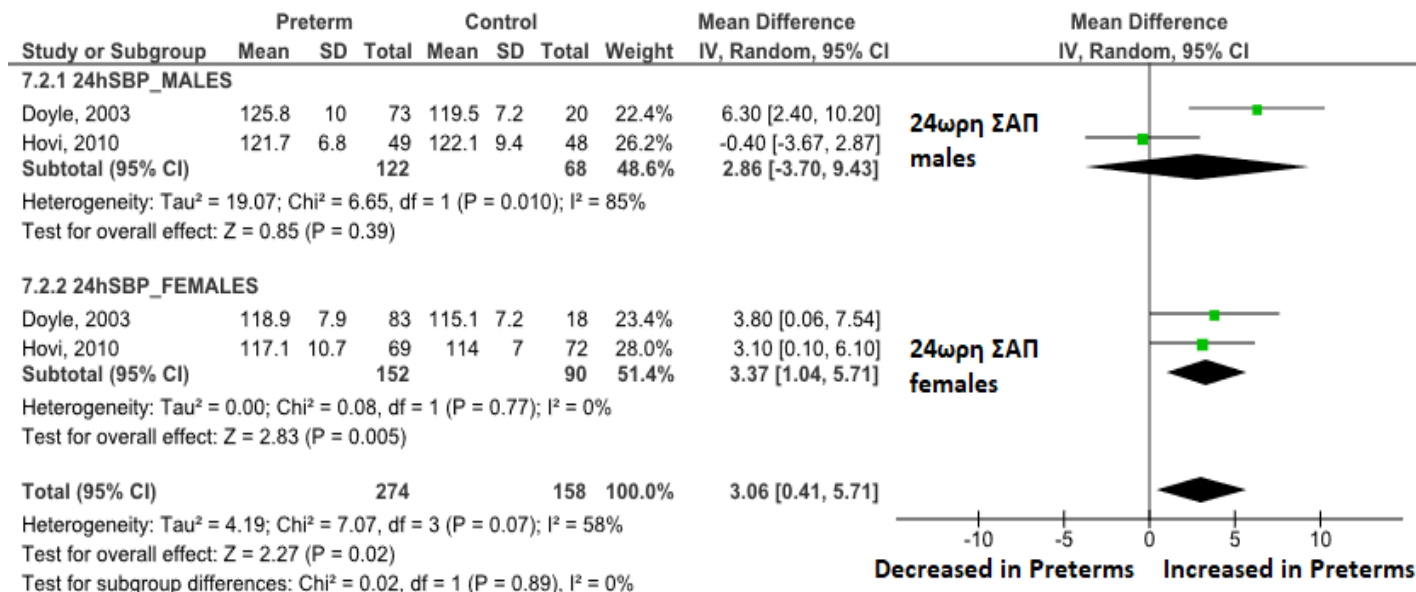
Γράφημα 33. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)



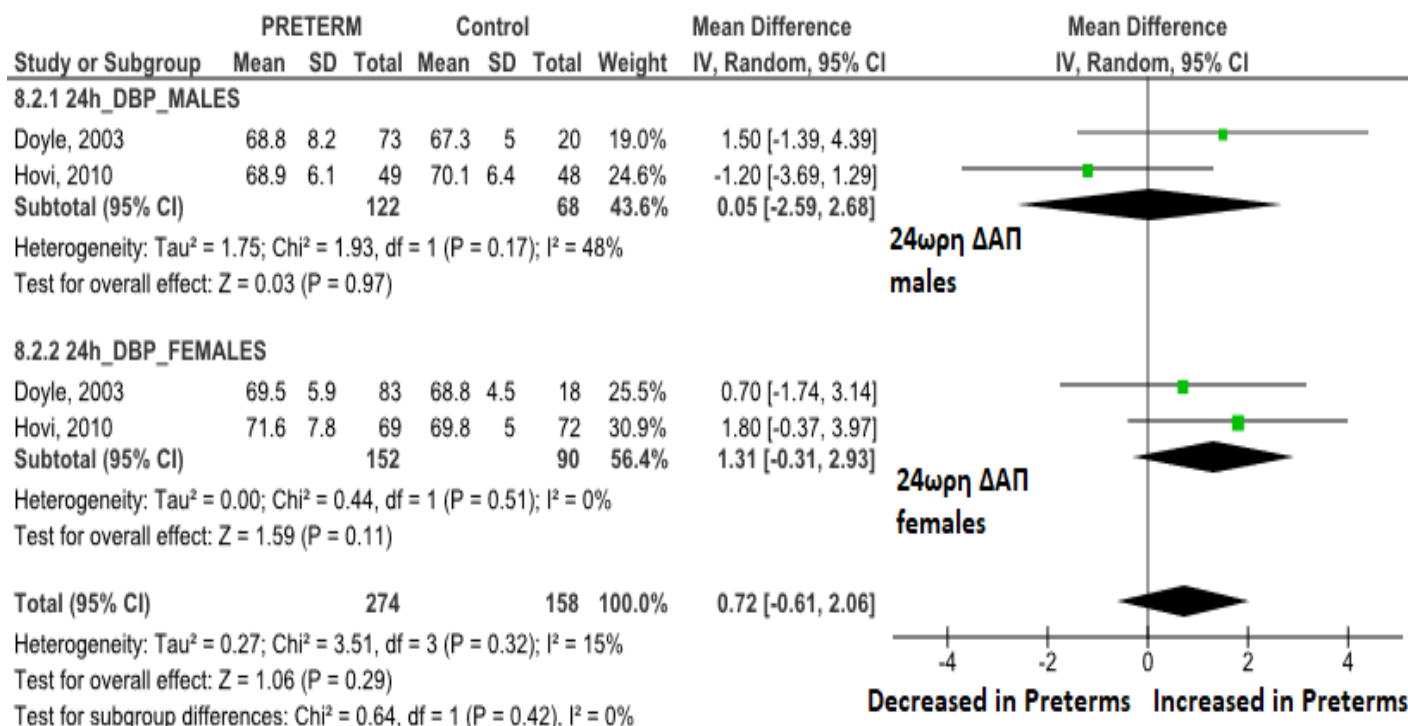
Γράφημα 34. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) (pooled mean difference-fixed effect model) στις γυναίκες (females)



Γράφημα 35. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)

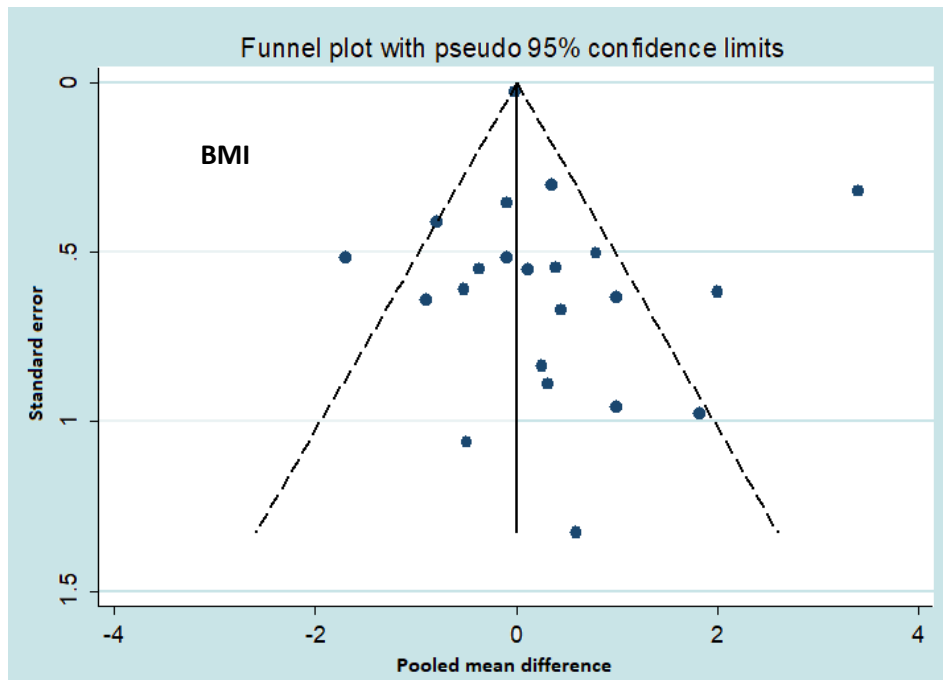


Γράφημα 36. Forest plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) (pooled mean difference-random effect model) στους άνδρες (males) και στις γυναίκες (females)

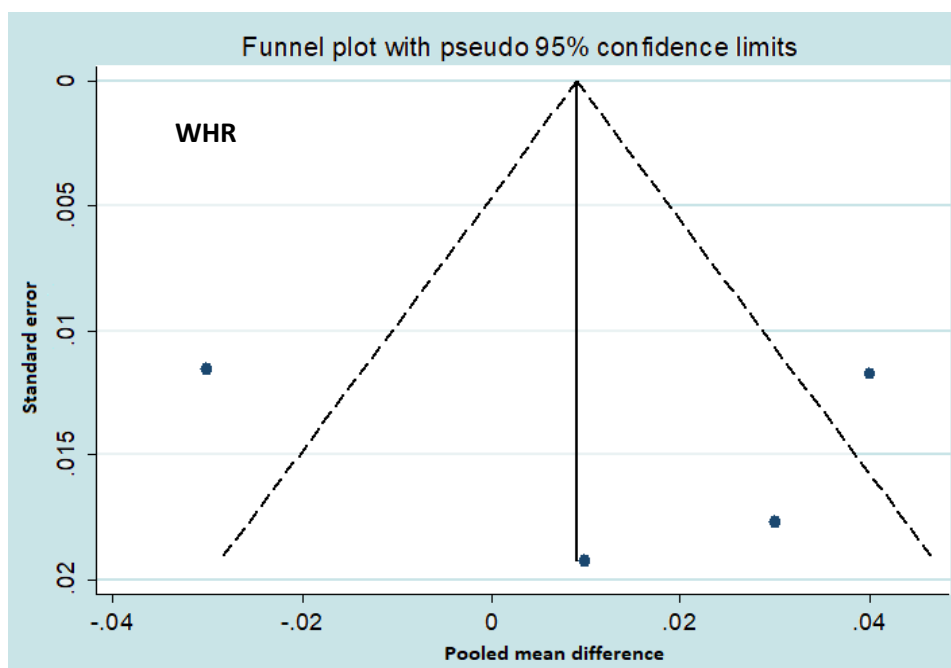


ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ FUNNEL PLOTS ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ

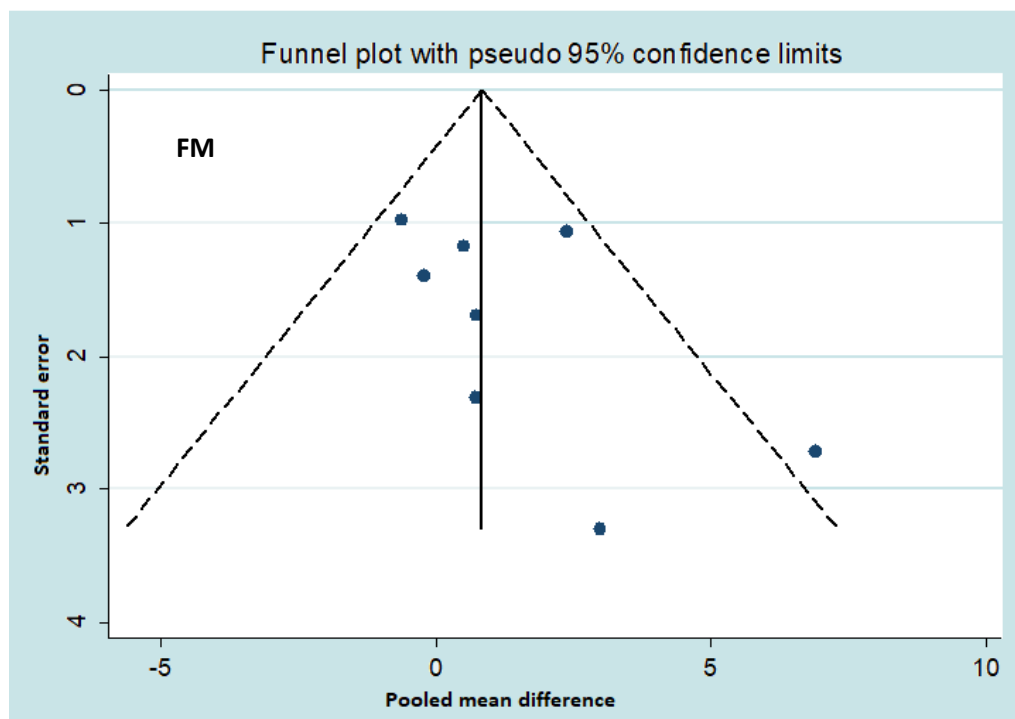
Γράφημα 37. Funnel plot της επίδρασης της πρωωρότητας στο BMI στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



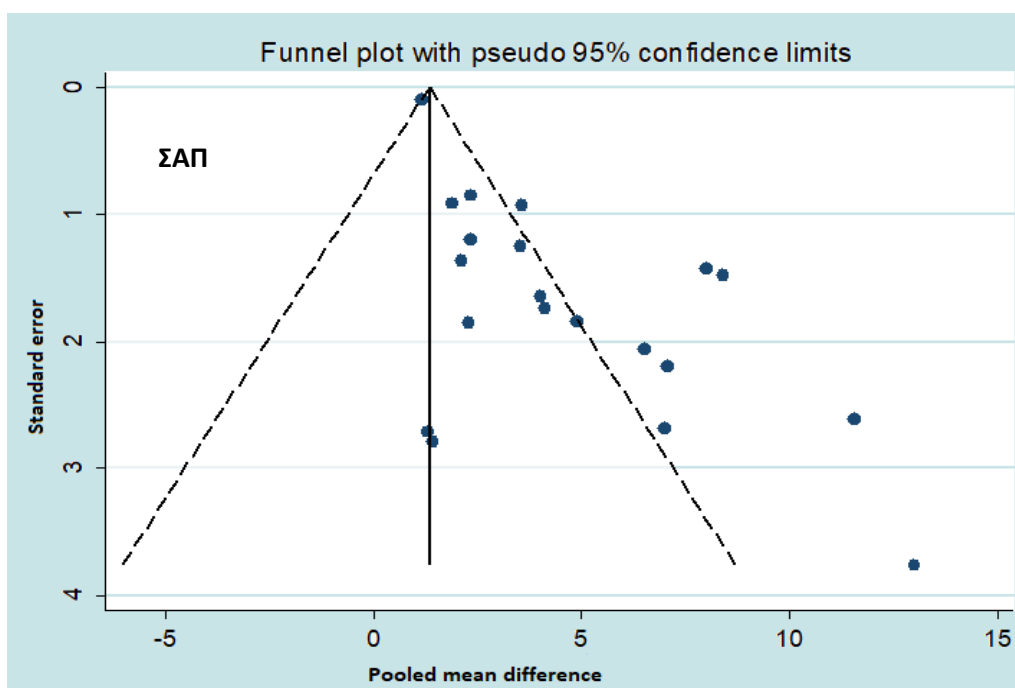
Γράφημα 38. Funnel plot της επίδρασης της πρωωρότητας στο WHR στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



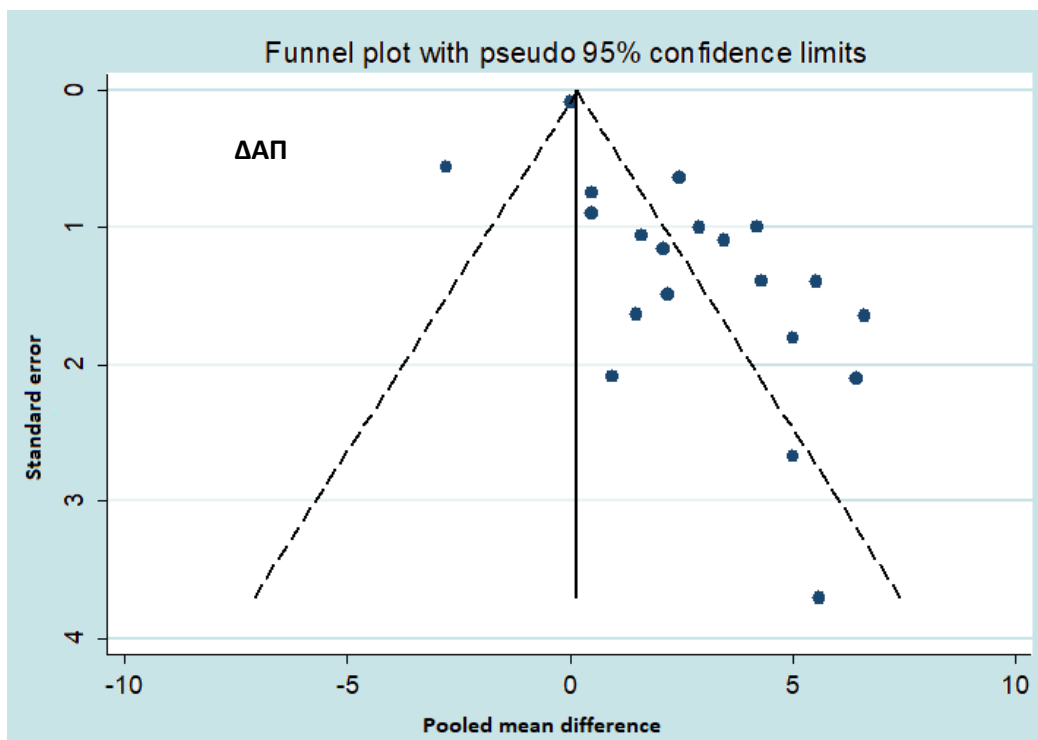
Γράφημα 39. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



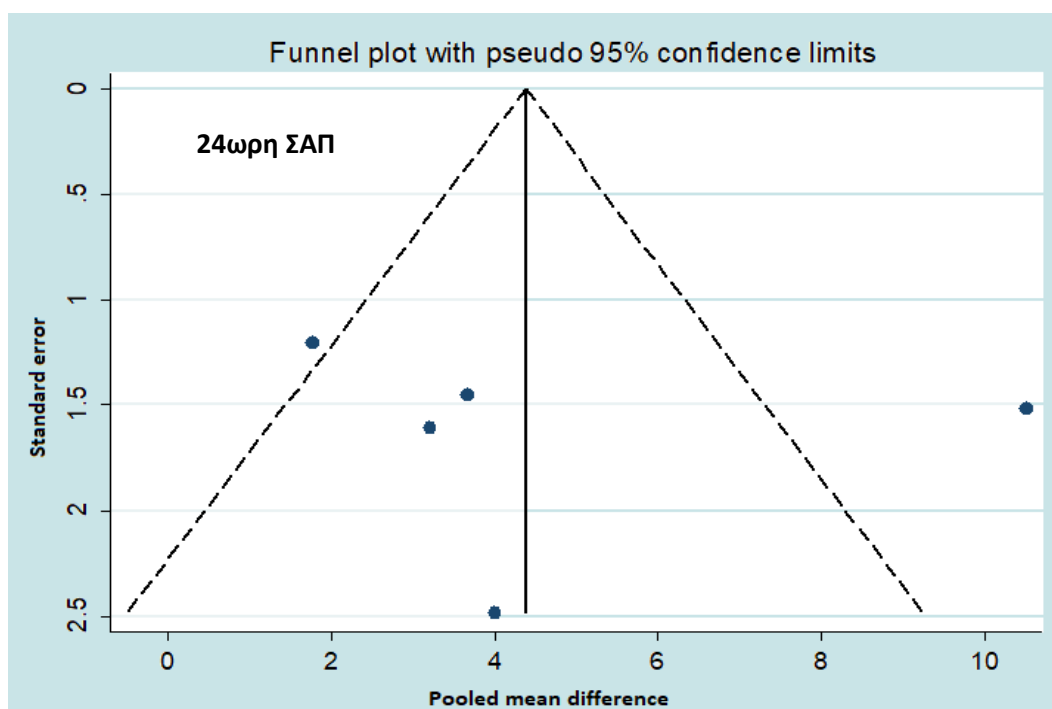
Γράφημα 40. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



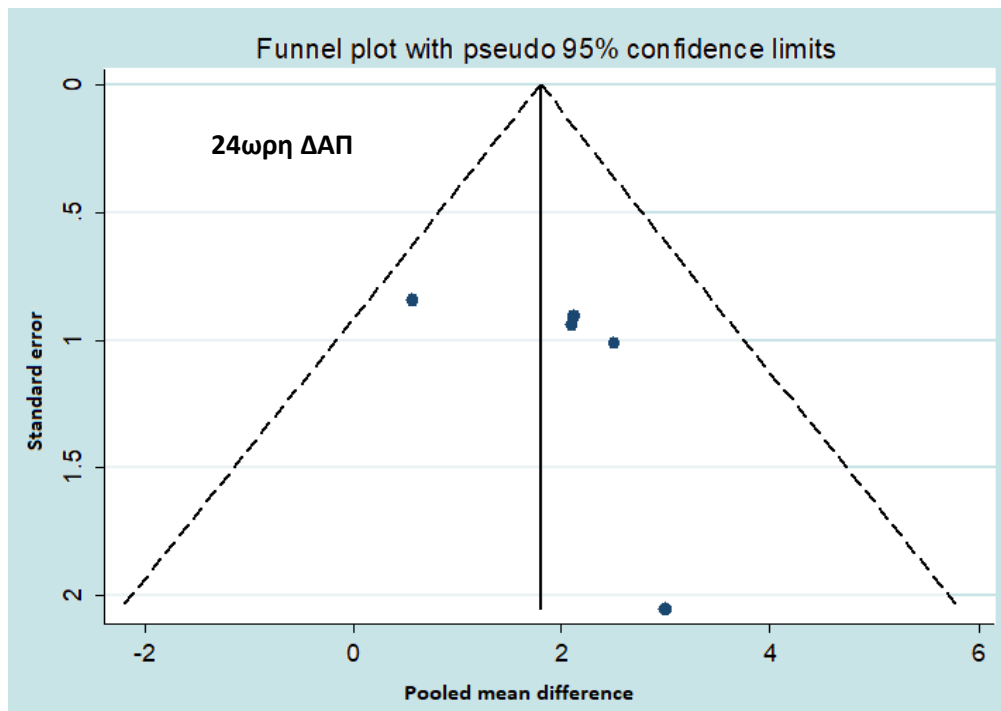
Γράφημα 41. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



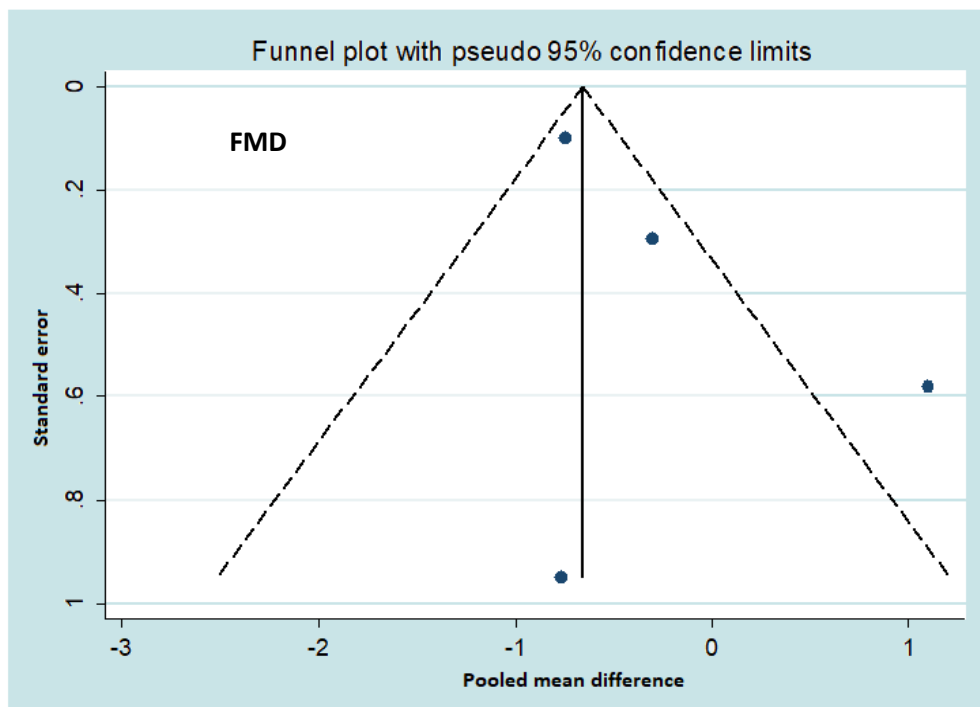
Γράφημα 42. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



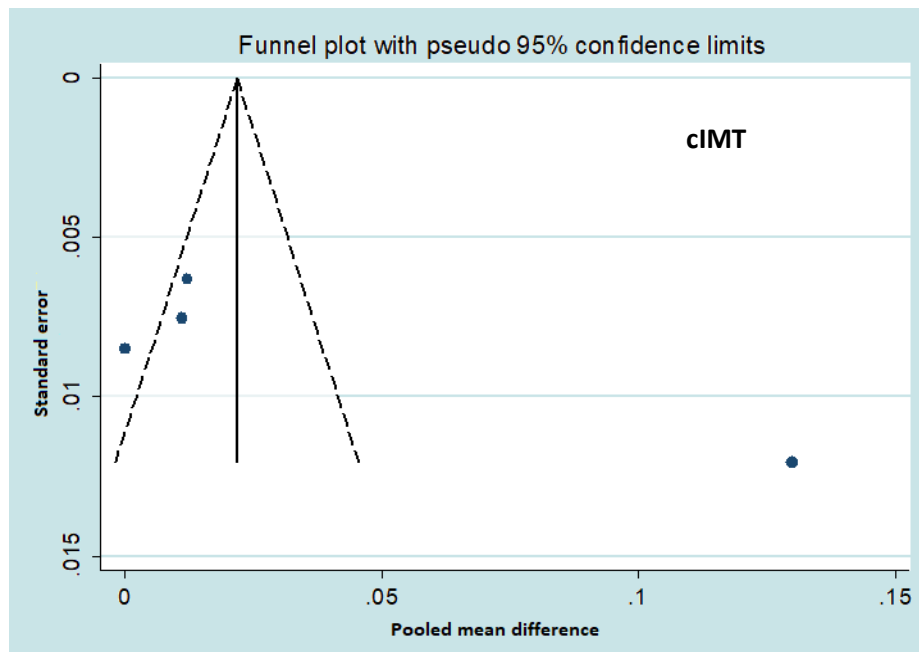
Γράφημα 43. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



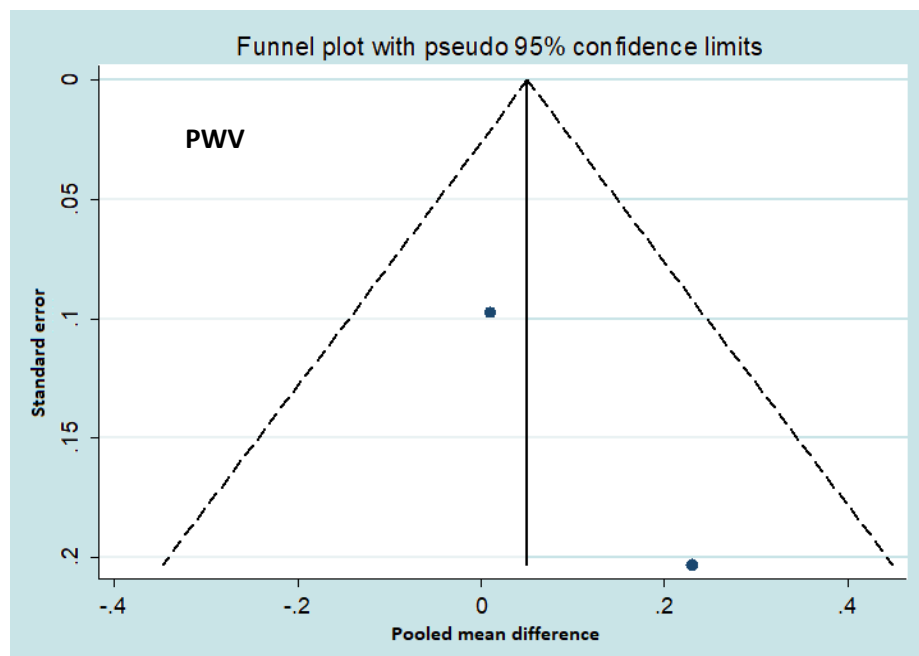
Γράφημα 44. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (FMD) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



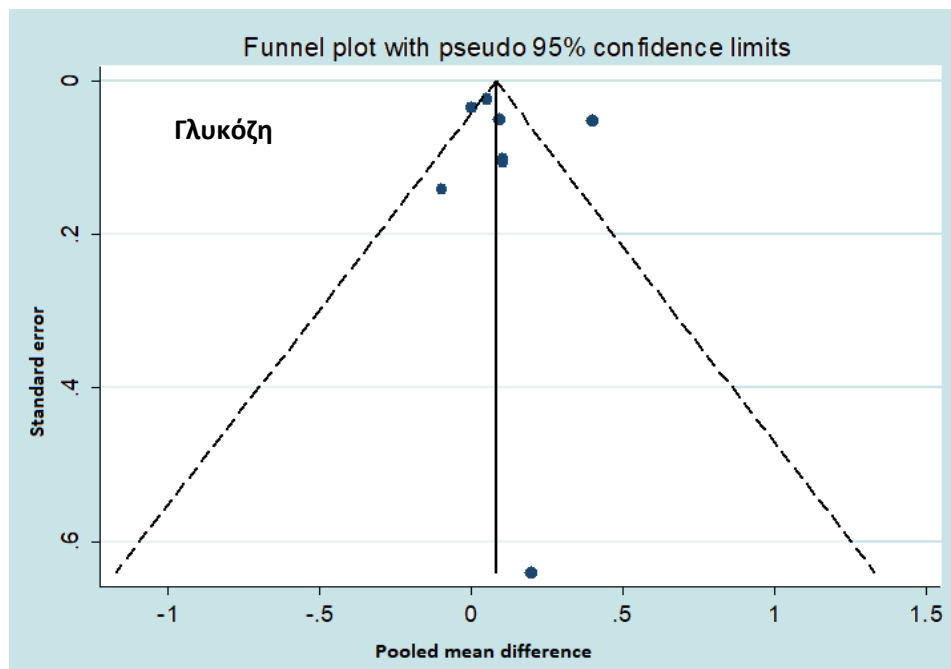
Γράφημα 45. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (cIMT) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



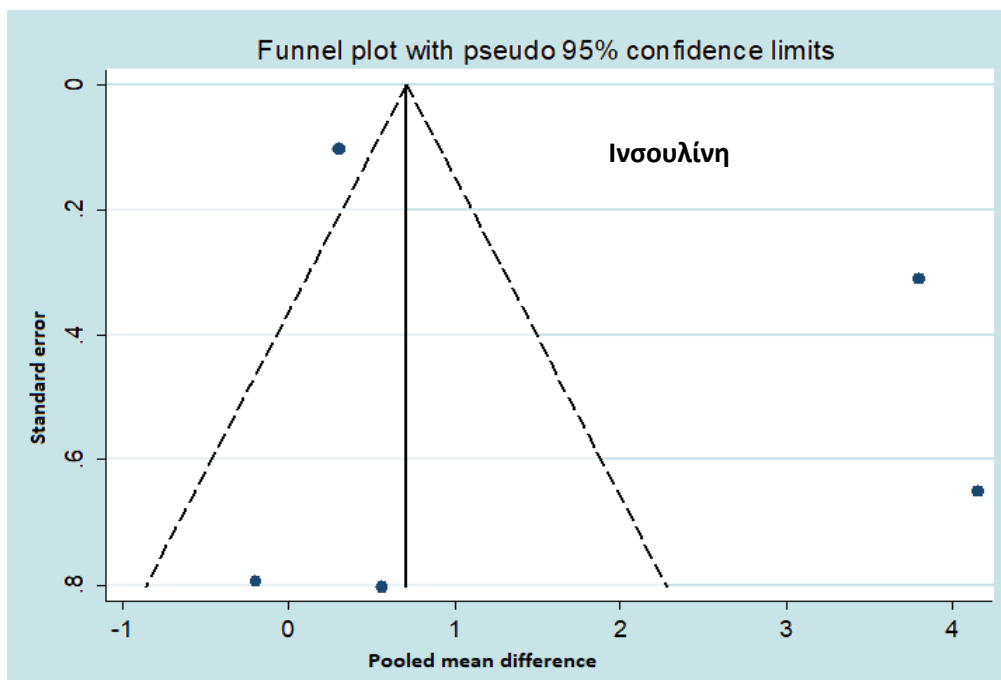
Γράφημα 46. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην ανάλυση παλμικού κύματος (PWV) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



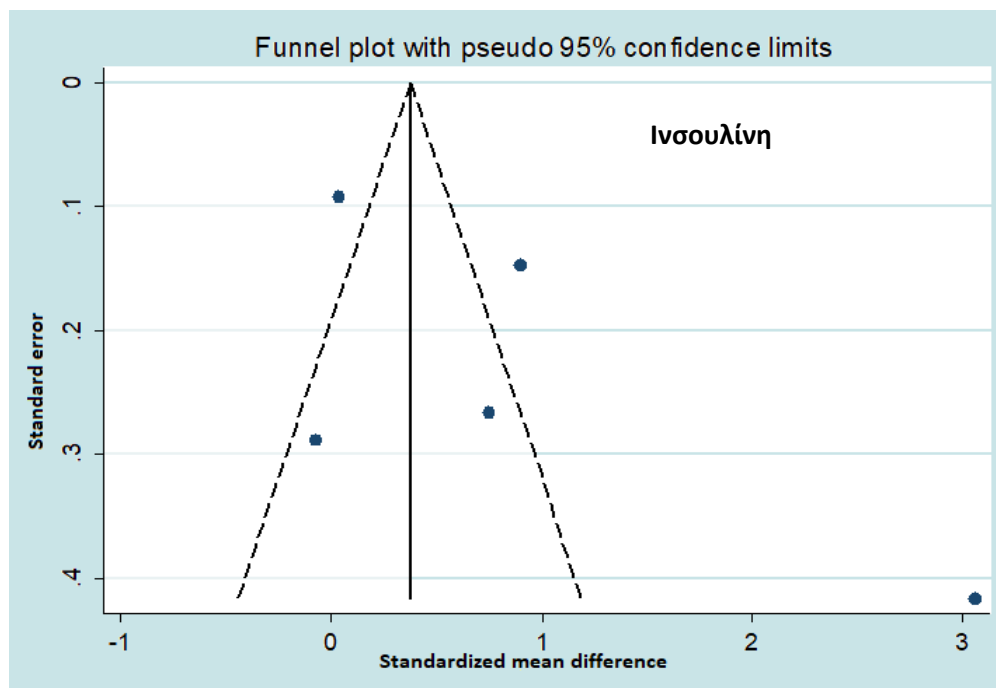
Γράφημα 47. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



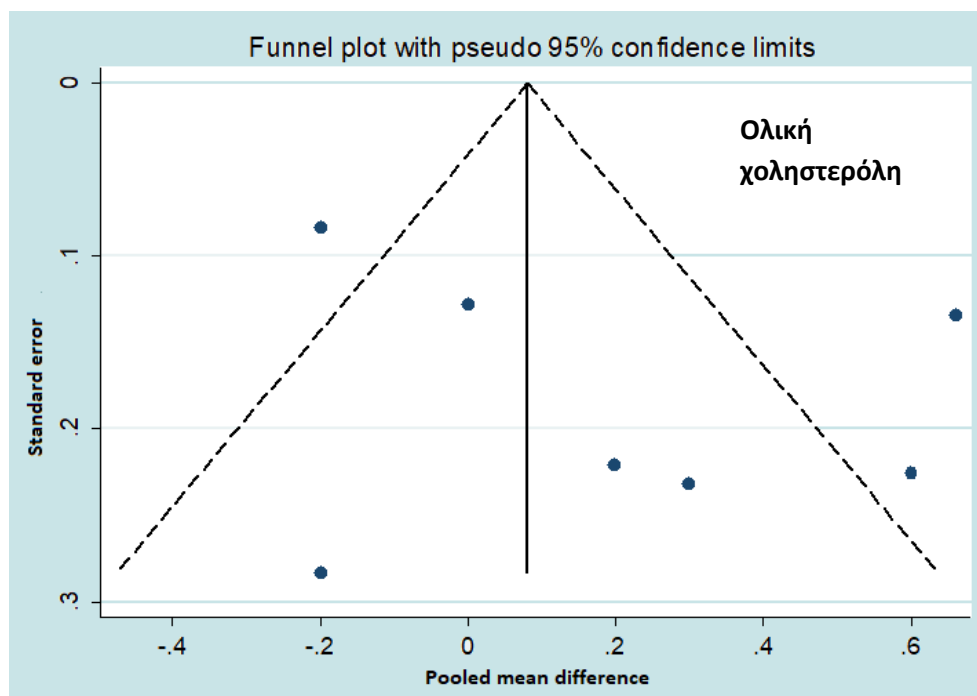
Γράφημα 49. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



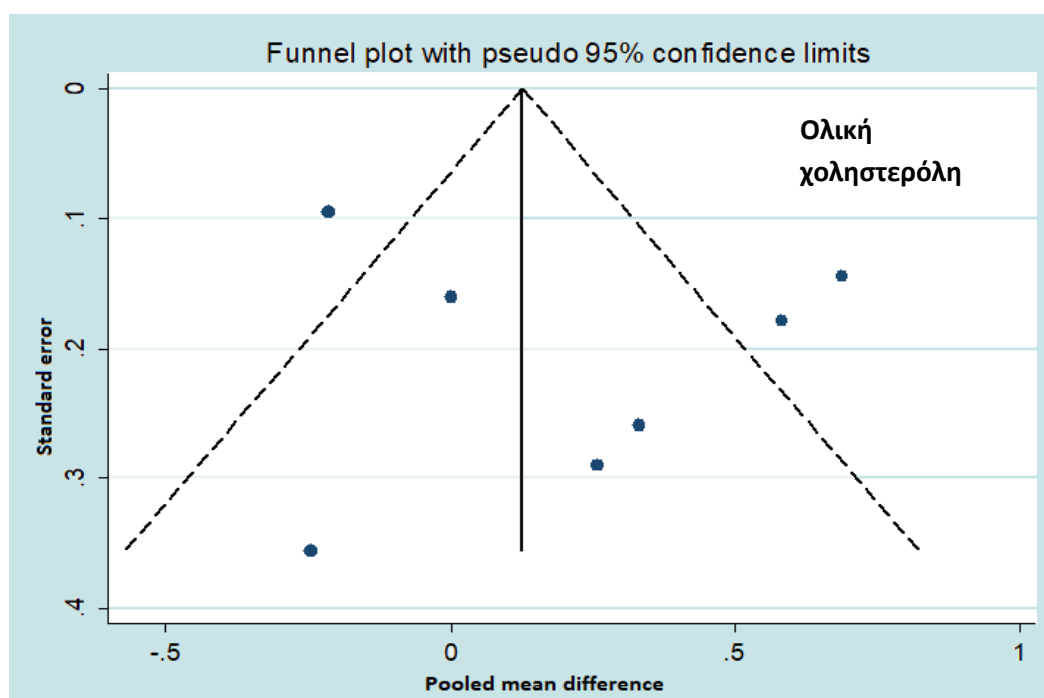
Γράφημα 50. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)



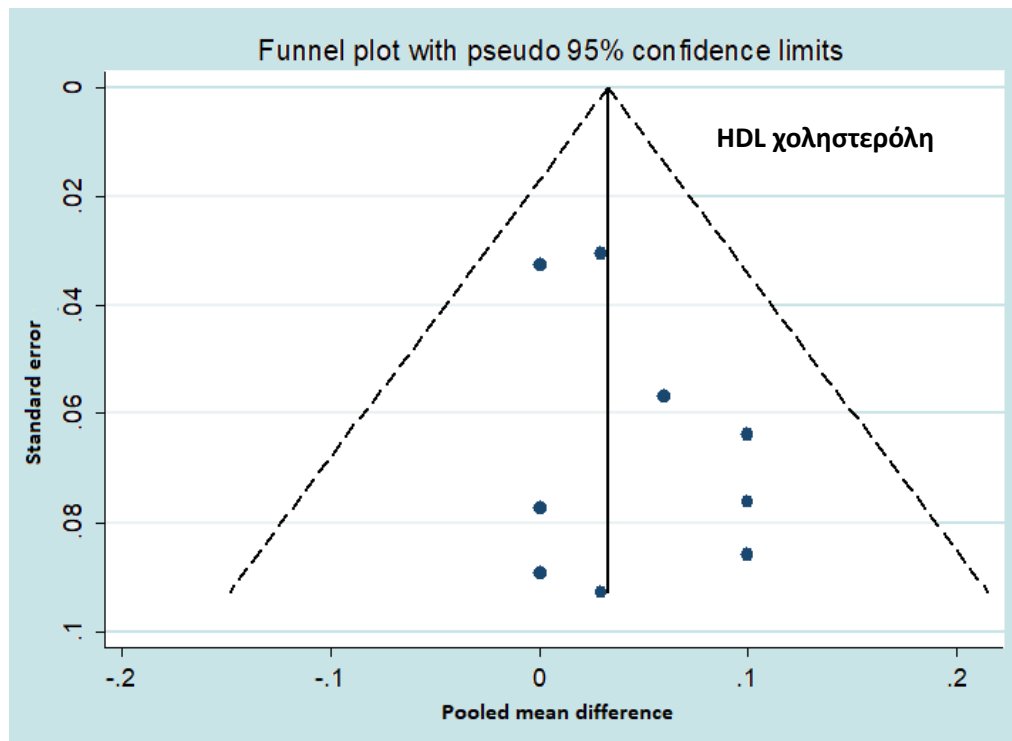
Γράφημα 51. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



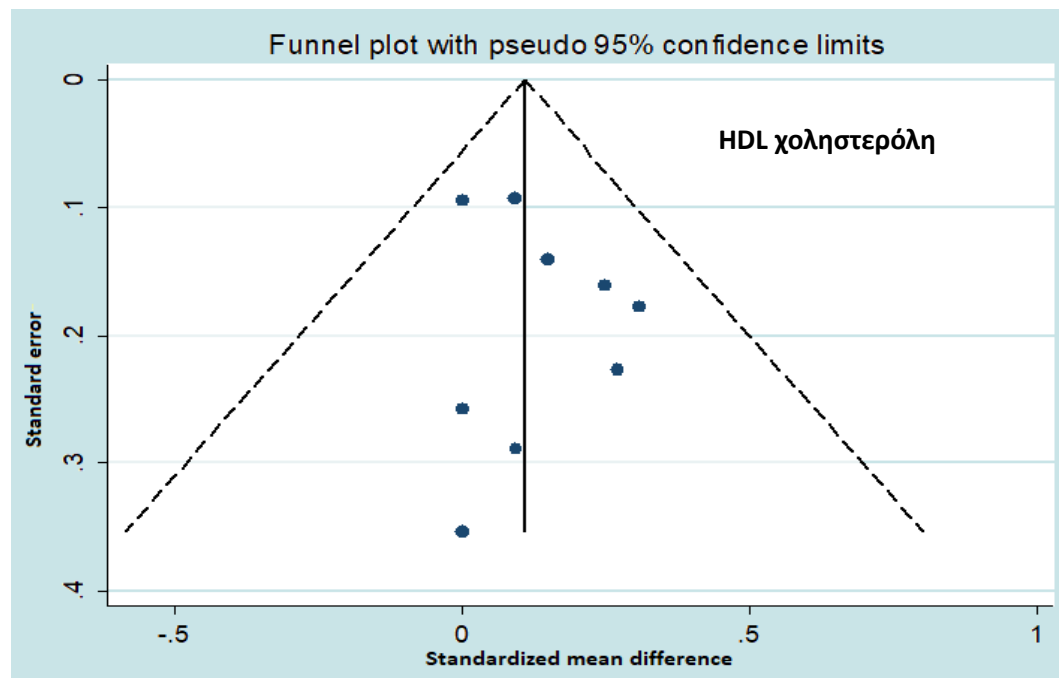
Γράφημα 52. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)



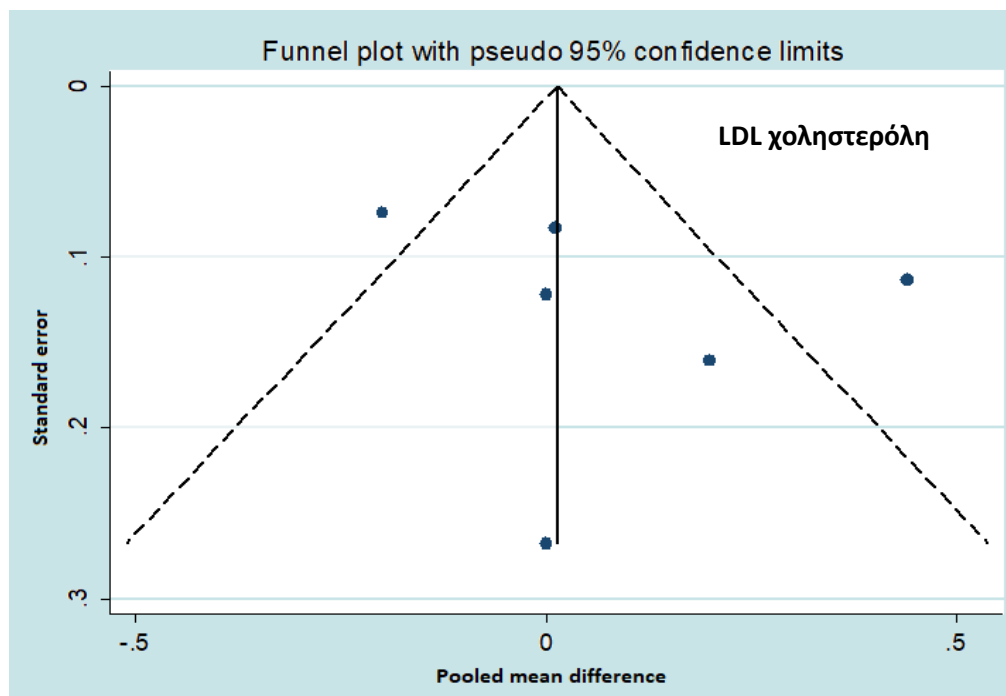
Γράφημα 53. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα HDL χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



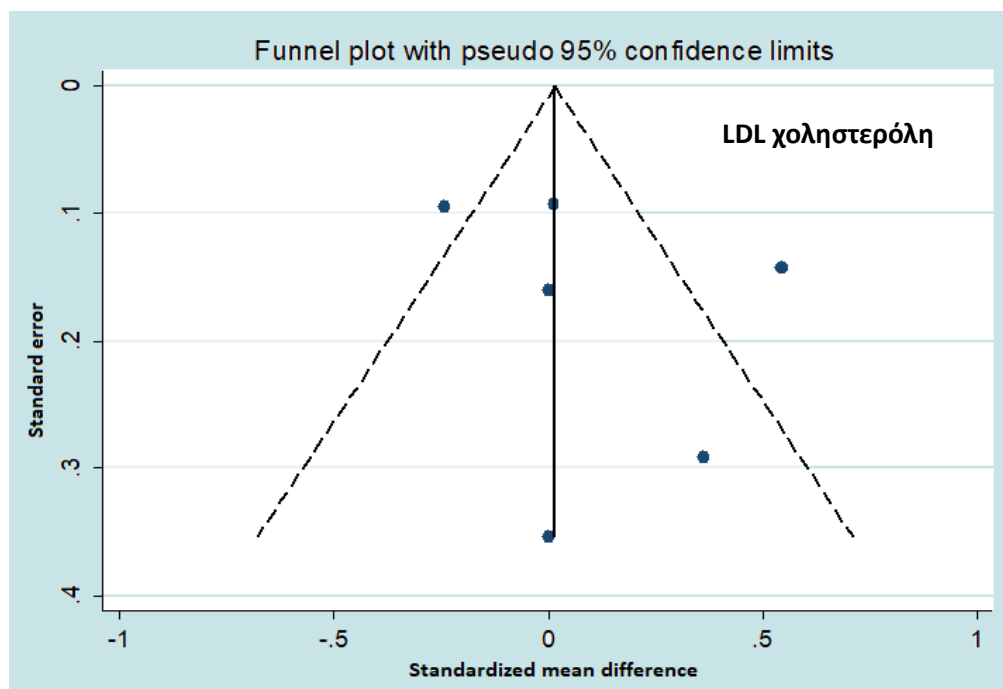
Γράφημα 54. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα HDL χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)



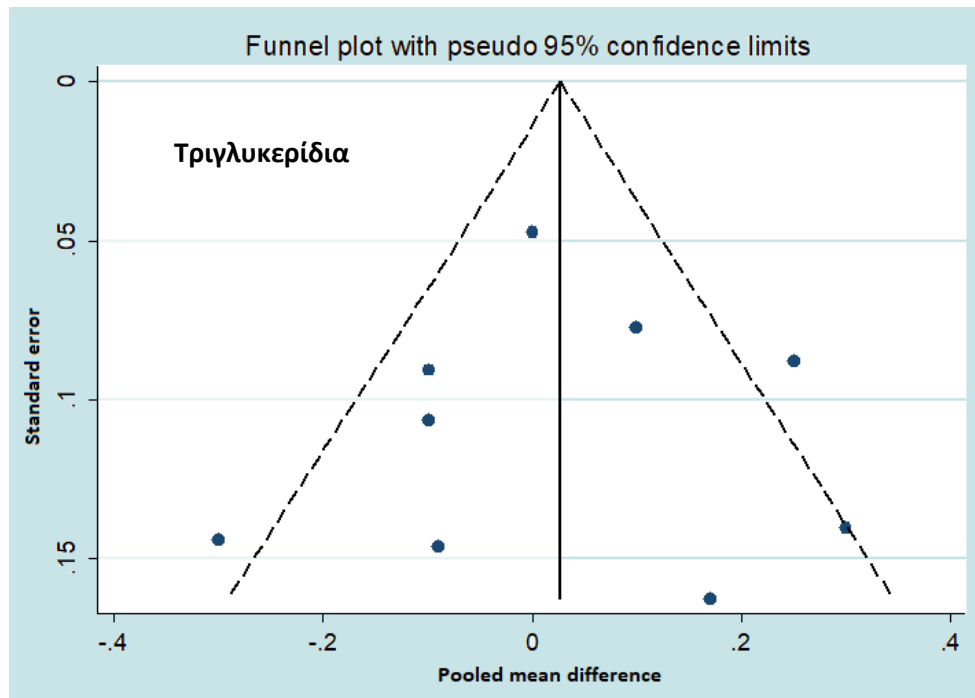
Γράφημα 55. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα LDL χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)



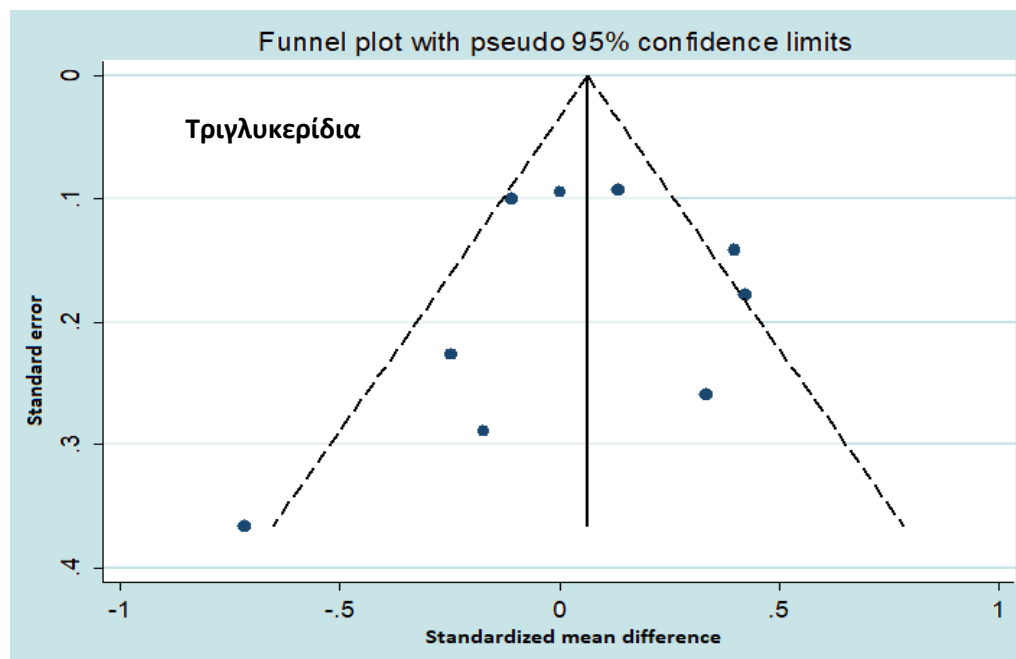
Γράφημα 56. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα LDL χοληστερόλης στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)



Γράφημα 57. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error)

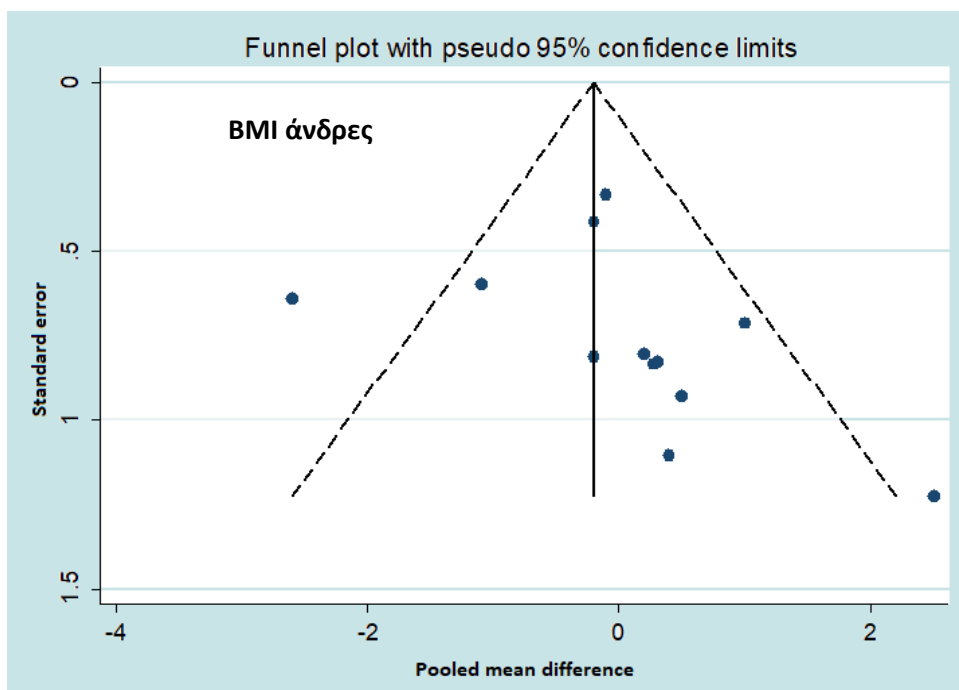


Γράφημα 58. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην ενήλικη ζωή (standardized mean difference-standard error)

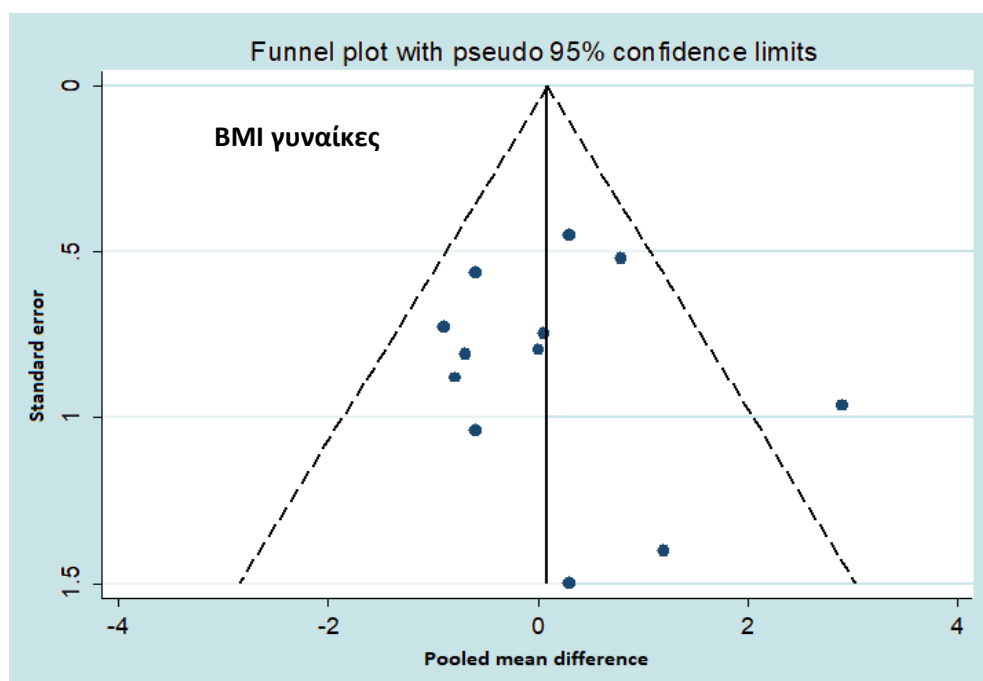


ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ FUNNEL PLOTS ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

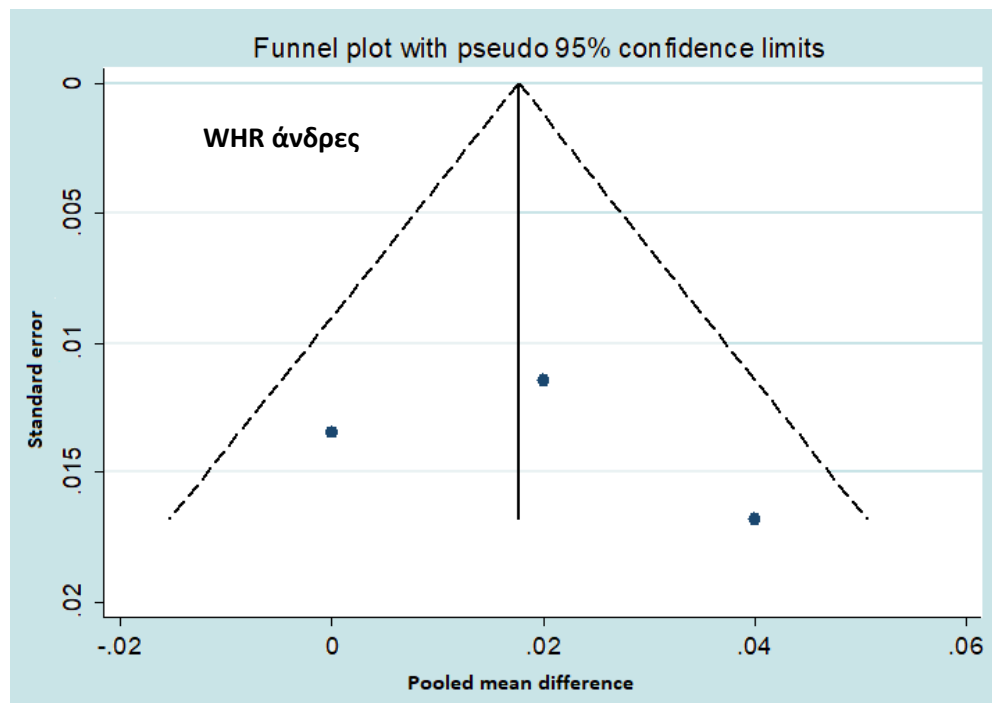
Γράφημα 59. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο BMI στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες



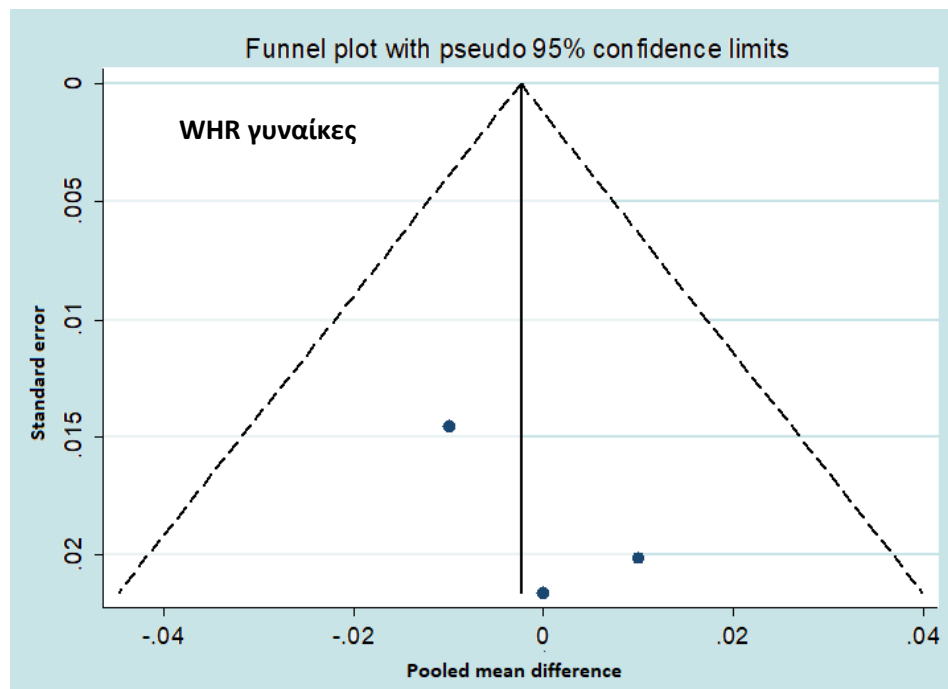
Γράφημα 60. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο BMI στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες



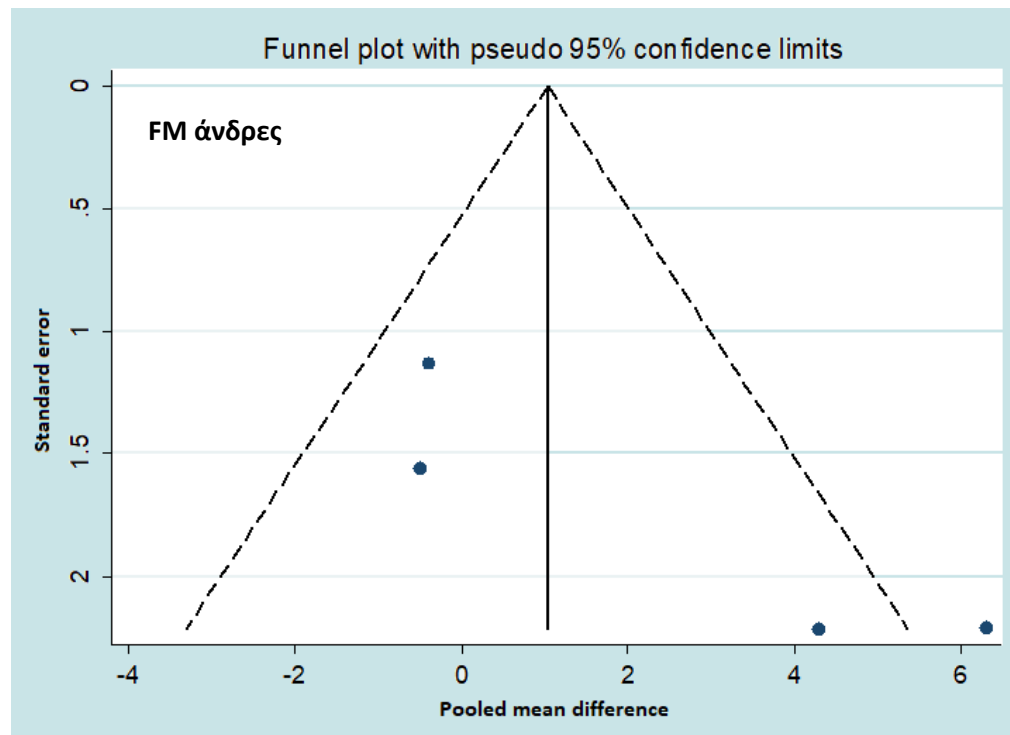
Γράφημα 61. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο WHR στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες



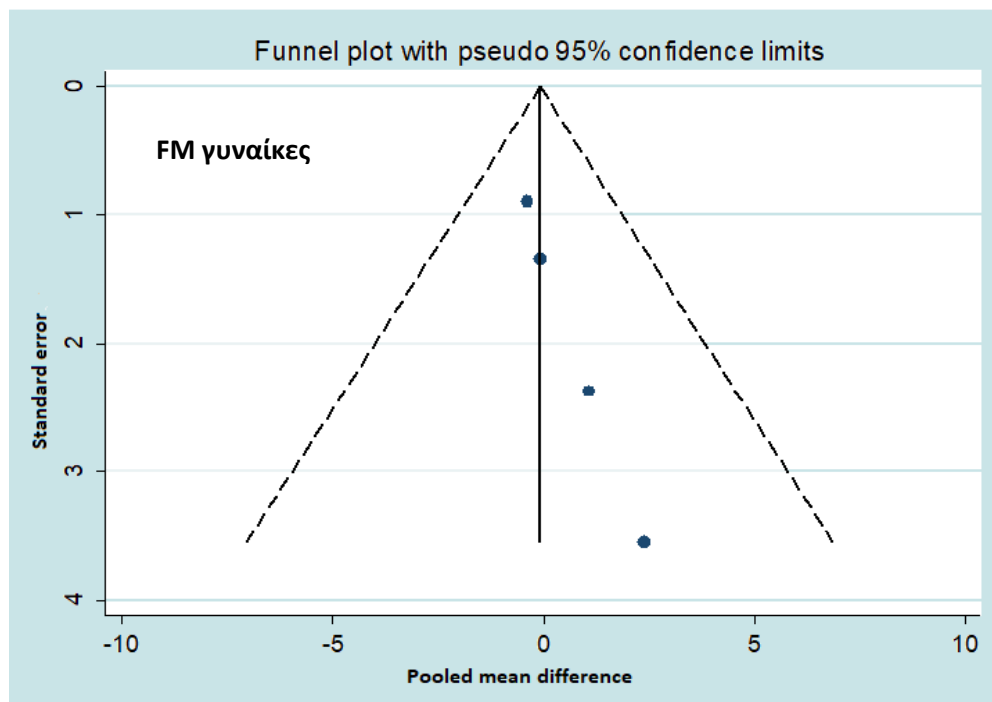
Γράφημα 62. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο WHR στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες



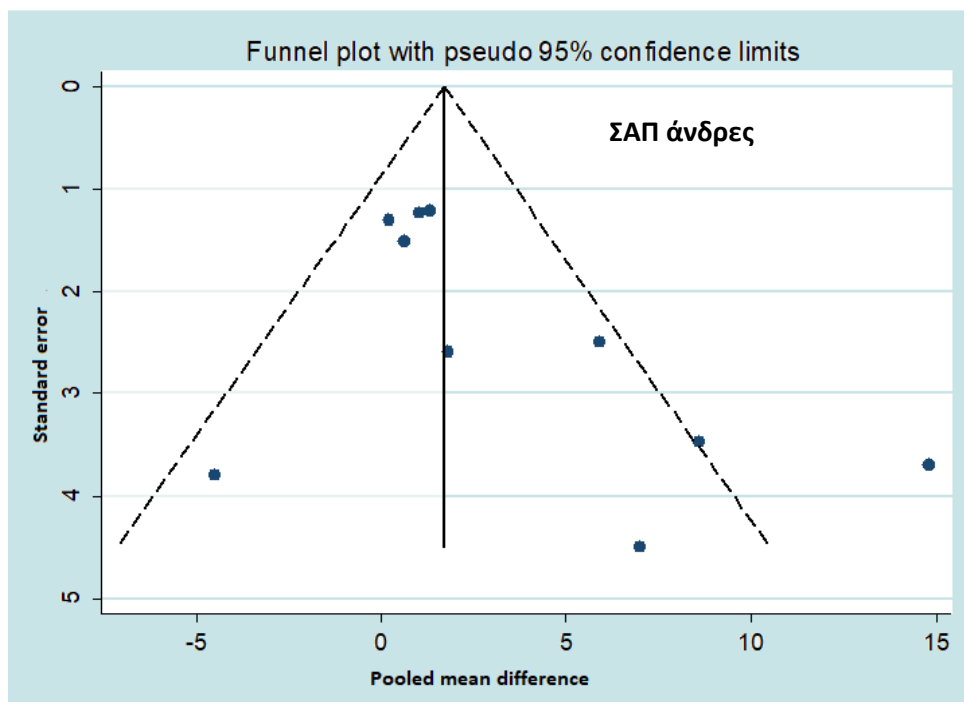
Γράφημα 63. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες



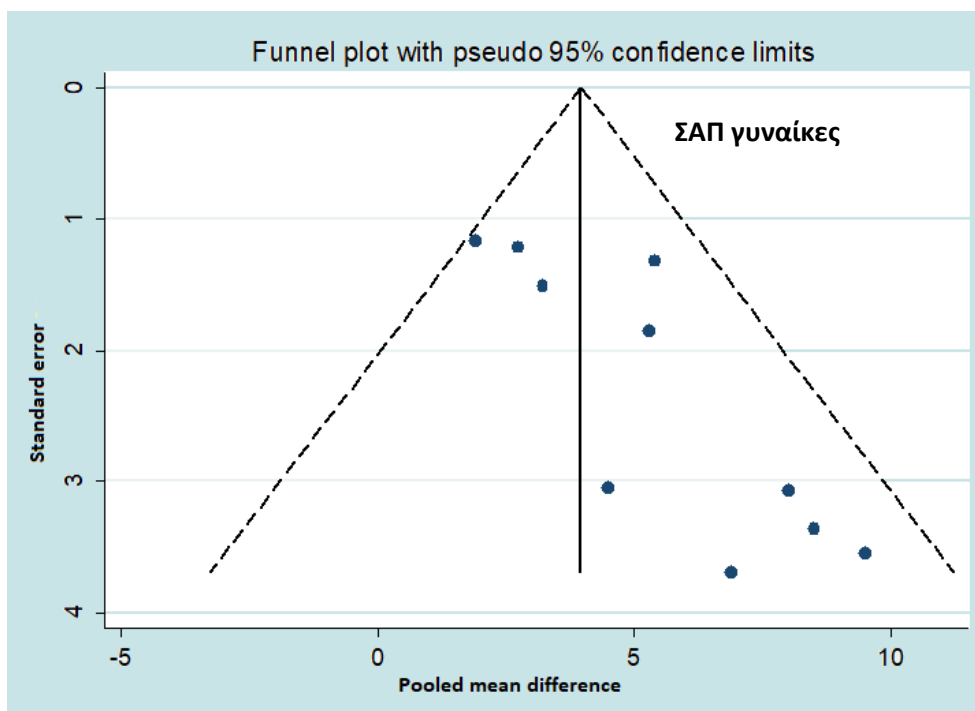
Γράφημα 64. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στο ποσοστό λίπους (FM) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες



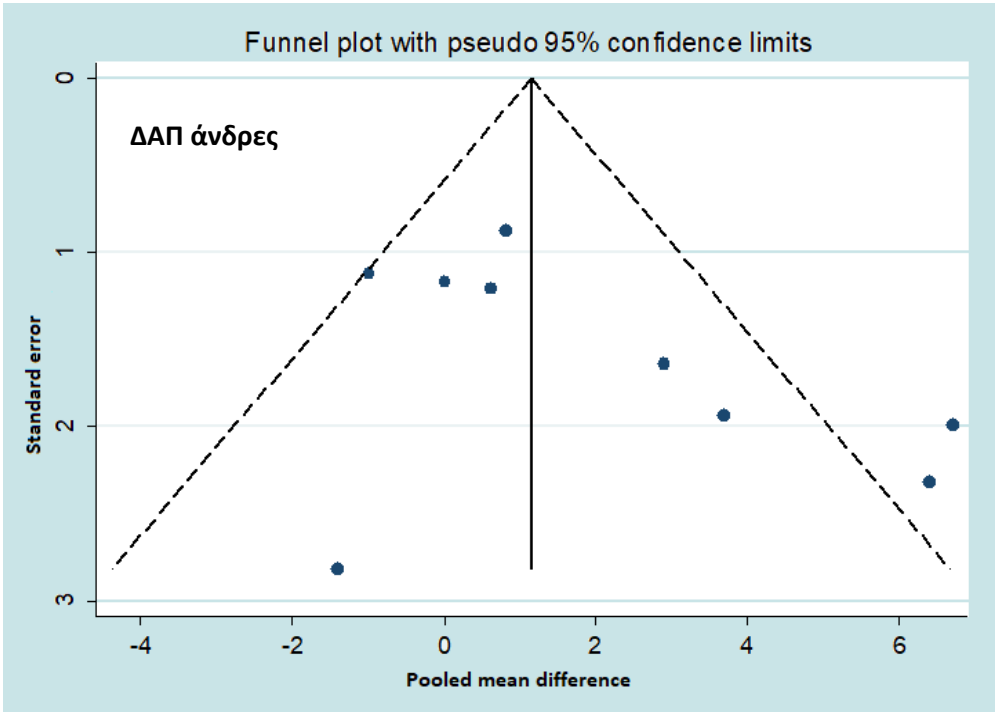
Γράφημα 65. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες



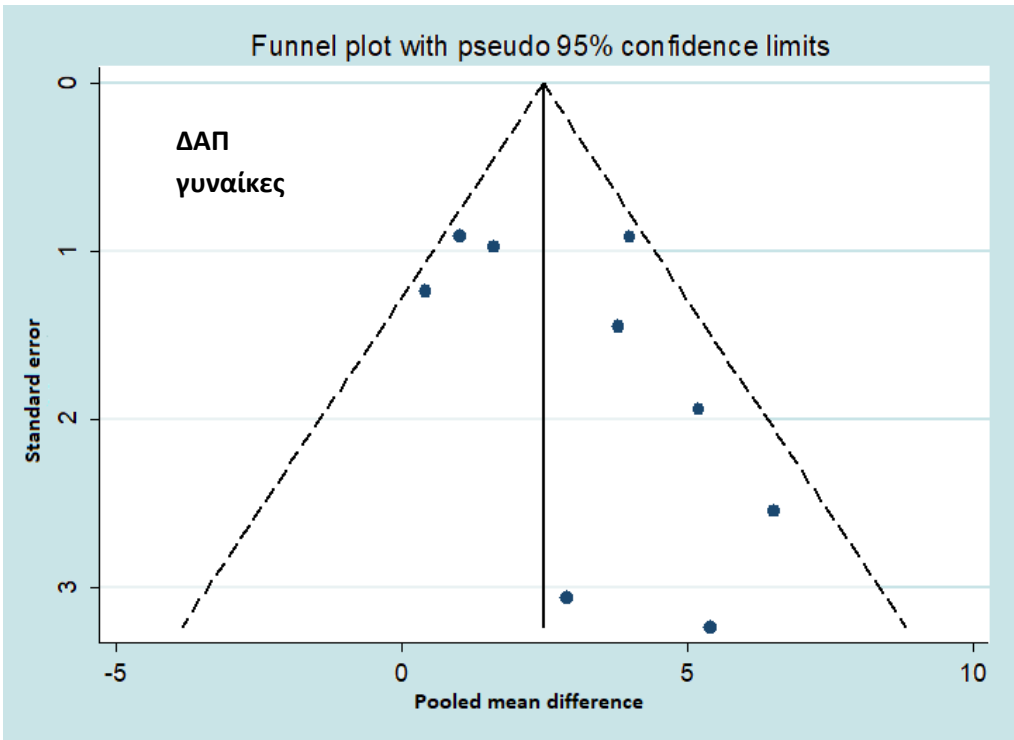
Γράφημα 66. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες



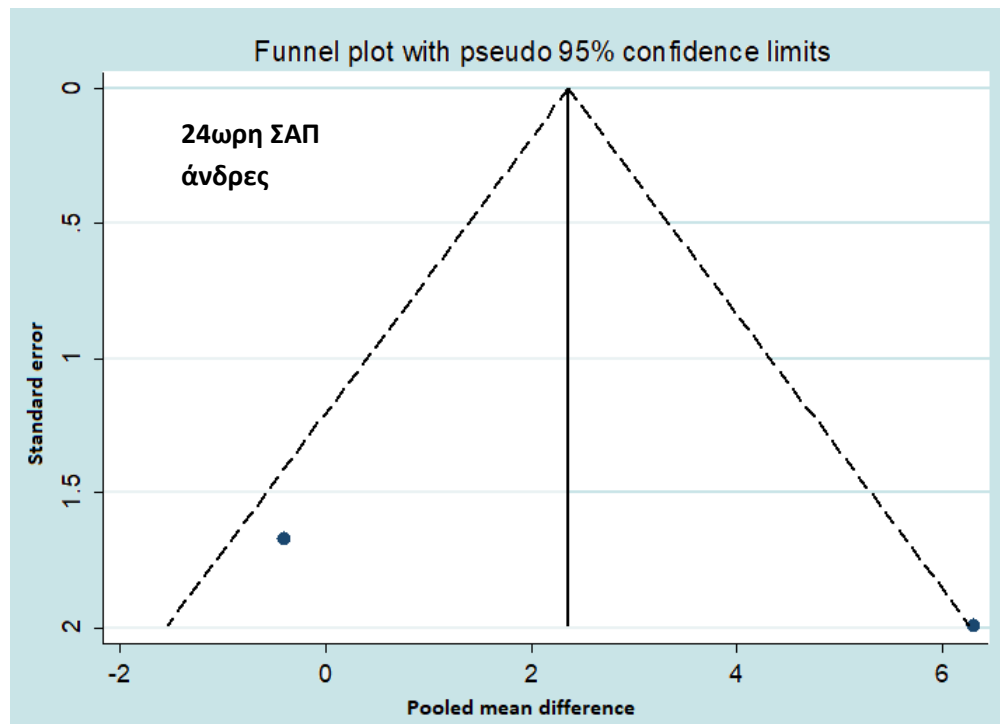
Γράφημα 67. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες



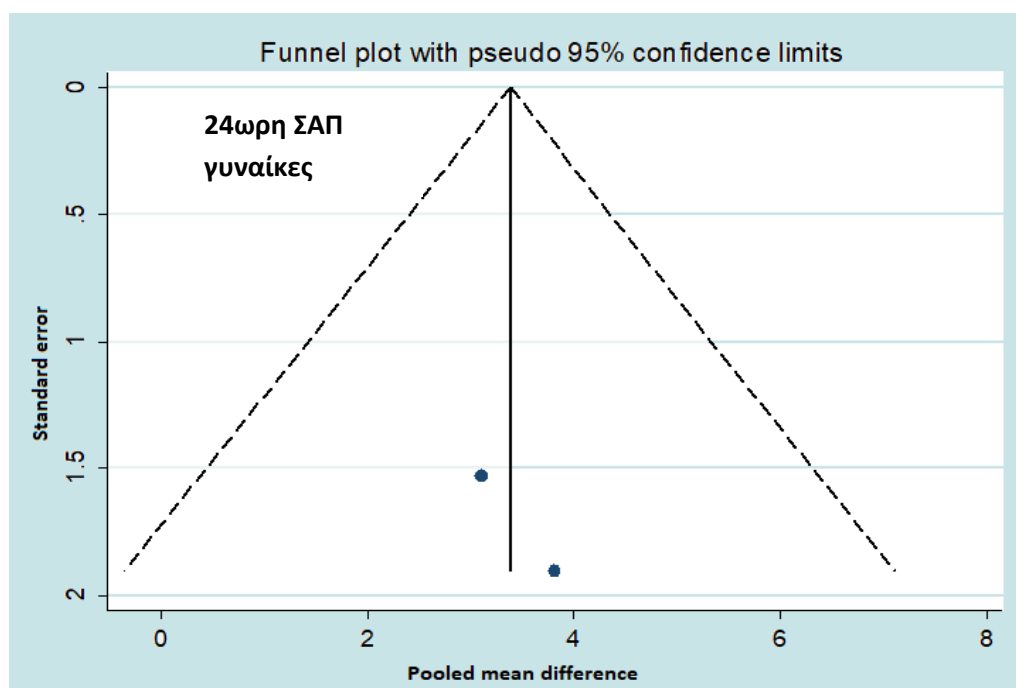
Γράφημα 68. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες



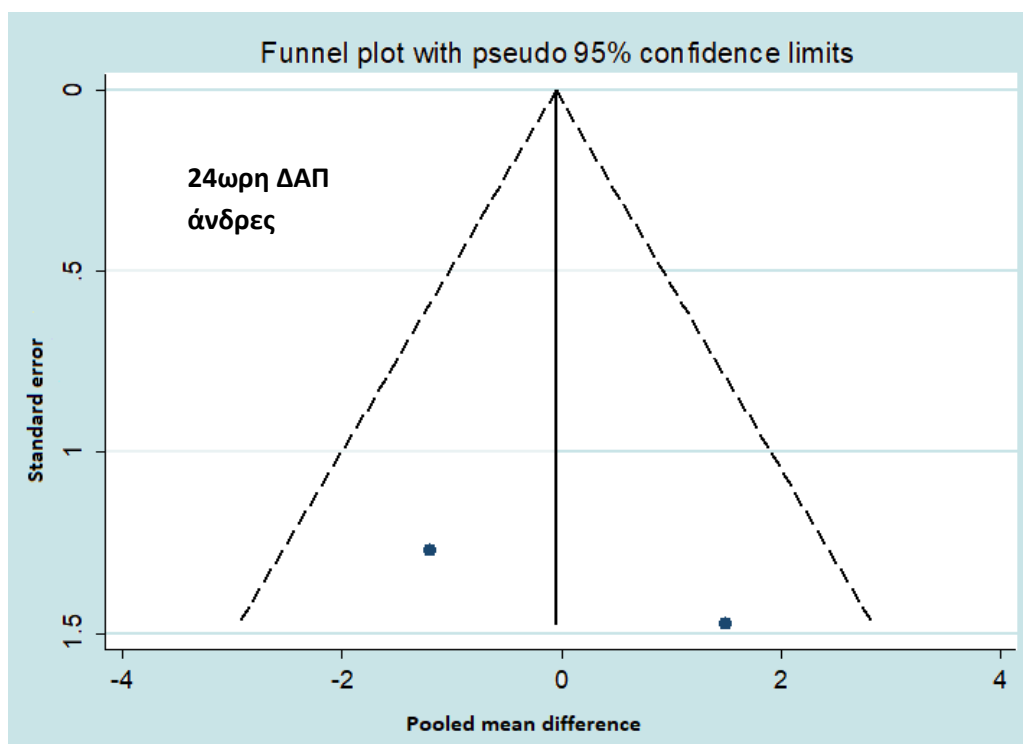
Γράφημα 69. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες



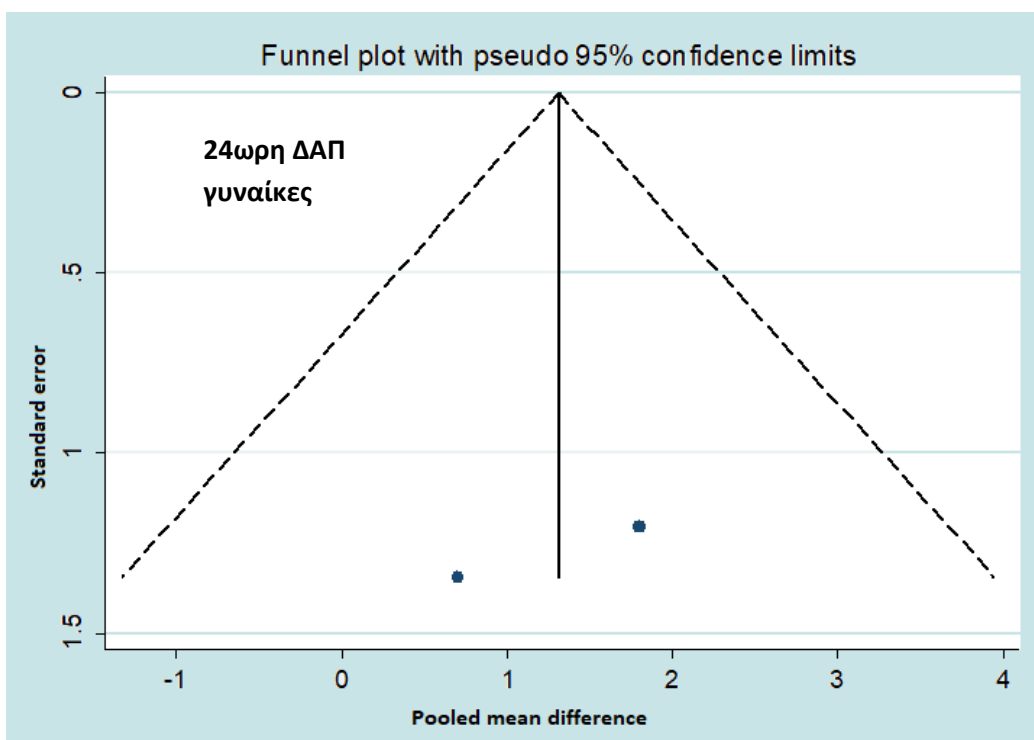
Γράφημα 70. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΣΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες



Γράφημα 71. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στους άνδρες



Γράφημα 72. Funnel plot της επίδρασης της προωρότητας στην 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση (24ωρη ΔΑΠ) στην ενήλικη ζωή (pooled mean difference-standard error) στις γυναίκες



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, διαπιστώθηκε ότι η προωρότητα σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην ενήλικη ζωή, συμπεριλαμβανομένων της 24ωρης συστολικής και 24ωρης διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Μάλιστα, οι ανωτέρω διαφορές μεταξύ προώρων και τελειομήνων αφορούν και τα δύο φύλα, με το γυναικείο φύλο να βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υψηλότερης αρτηριακής πίεσης, συγκριτικά με τους άνδρες. Επιπροσθέτως, διαπιστώθηκε ότι η τυποποιημένη μέση διαφορά (standardized mean difference) των επιπέδων ινσουλίνης μεταξύ των ενηλίκων που γεννήθηκαν πρόωρα και των ενηλίκων που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση είναι στατιστικά σημαντική, με την προωρότητα να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στην ενήλικη ζωή. Δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε άλλες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου και δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου που ελέγχθηκαν μεταξύ των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και των ενηλίκων που γεννήθηκαν μετά από τελειόμηνη κύηση.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι νόσος με επιπολασμό 86 εκατομμυρίων ατόμων στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) και θεωρείται μείζων παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και χρόνια νεφρική νόσο (221). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά 2mmHg φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο αρτηριακής υπέρτασης κατά 17%, τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 6%, και τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 15% (222, 223). Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει την ισχυρή συσχέτιση της προωρότητας με αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ήδη από την παιδική ηλικία, καθώς και με τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης στην ενήλικη ζωή (108, 109, 112, 114, 224). Αναφορικά με την παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης στα πρόωρα γεννημένα άτομα, διαταραχές που αφορούν την ανάπτυξη του νεφρικού συστήματος, και η πιθανώς επηρεασμένη λειτουργία των νεφρών εξαιτίας του πρόωρου τοκετού, υποστηρίζεται ότι σχετίζονται αιτιολογικά με τα υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης στην ομάδα αυτή. Ωστόσο, οι μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει αυτό δεν έχουν ακόμη αποσαφηνισθεί.

Πιθανές θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την ερμηνεία των αυξημένων επιπέδων αρτηριακής πίεσης στα πρόωρα γεννημένα άτομα, συσχετίζουν τον πρόωρο τοκετό με επηρεασμένη ενδομήτρια ανάπτυξη των νεφρών καθώς και με μειωμένο αριθμό νεφρώνων, εύρημα χαρακτηριστικό των νεφρών υπερτασικών ασθενών. Είναι γνωστό ότι το τρίτο τρίμηνο της κύησης αποτελεί κρίσιμη περίοδο για την ανάπτυξη των νεφρών, ενώ η νεφρογένεση ολοκληρώνεται την 36^η εβδομάδα κύησης (225, 226). Επιπροσθέτως, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα πρόωρα νεογνά χαρακτηρίζονται από μειωμένο ρυθμό γένεσης νεφρικών σωληναρίων, συγκριτικά με τελειόμηνα νεογνά, ενώ η αύξηση του νεφρικού παρεγχύματος είναι σαφώς επηρεασμένη στην ομάδα αυτή έως και το δεύτερο έτος ζωής (226, 227). Τέλος, σε εξαιρετικά πρόωρα γεννημένα παιδιά έχει διαπιστωθεί στατιστικά σημαντικά μικρότερος όγκος και των δύο νεφρών, συγκριτικά με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου γεννημένα έπειτα από τελειόμηνη κύηση (228). Ωστόσο, μικρός αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τη νεφρική λειτουργία παιδιών και ενηλίκων γεννημένων πρόωρα και δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά της παραμέτρου αυτής, συγκριτικά με μάρτυρες (215, 229).

Προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η οποία εξέτασε την προωρότητα ως παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή, κατέληξε σε παρόμοια ευρήματα σχετικά με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης των υπό σύγκριση ομάδων (113). Συγκεκριμένα, όπως προέκυψε από τις 27 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανωτέρω μετα-ανάλυση, οι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες εμφανίζουν υψηλότερη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, καθώς και υψηλότερα επίπεδα 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης, αποτελέσματα που πλησιάζουν τα ευρήματα της παρούσας μετα-ανάλυσης. Μικρότερη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, σχετικά με την προωρότητα και τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης, συμπεριέλαβε δεδομένα όχι μόνο από την ενήλικη ζωή, αλλά και από την παιδική και εφηβική ηλικία (111). Η ανωτέρω μελέτη κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα τα πρόωρα γεννημένα άτομα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης, συγκριτικά με τα τελειόμηνα, αύξηση η οποία είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη μέση διαφορά που διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη.

Ωστόσο, οι στατιστικά σημαντικές διαφορές που διαπιστώθηκαν στη μελέτη μας μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και ενηλίκων γεννημένων ύστερα από τελειόμηνη κύηση, ως προς τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, ενδέχεται να υπερεκτιμούνται. Όπως διαπιστώνεται από την ασυμμετρία των funnel plots της μέσης διαφοράς τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων, αλλά και από τα αντίστοιχα αποτελέσματα του Egger's test, ενδέχεται να υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias). Το σφάλμα αυτό ενδεχομένως να προέρχεται από το γεγονός ότι μελέτες με μικρό πληθυσμό συμμετεχόντων αναφέρουν μεγάλη διαφορά στις υπό εξέταση μεταβλητές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων, ενώ μελέτες που έδειξαν στατιστικά μη σημαντικό αποτέλεσμα έχουν μικρότερη πιθανότητα να δημοσιευθούν, και επομένως μικρότερη πιθανότητα να ανευρεθούν στις γνωστές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε η ανάλυση trim and fill (trim and fill analysis) με σκοπό να υπολογισθεί εκ νέου η μέση διαφορά των επιπέδων της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ των ομάδων, όταν δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης και το αντίστοιχο funnel plot είναι συμμετρικό, τοποθετώντας αυτόματα τον αριθμό των μελετών που απαιτείται στην κατάλληλη πλευρά του διαγράμματος.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η περισσότερο αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης είναι η συνεχής 24ωρη καταγραφή της, από την οποία προκύπτει η μέση τιμή της 24ωρης συστολικής και 24ωρης διαστολικής αρτηριακής πίεσης, η οποία δεν επηρεάζεται από ψυχολογικούς, κυρίως, παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τις μεμονωμένες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (230). Στην παρούσα μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι πρόωρα γεννημένοι ενήλικες έχουν υψηλότερα επίπεδα 24ωρης συστολικής και 24ωρης διαστολικής αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με ενήλικες γεννημένους ύστερα από τελειόμηνη κύηση. Η στατιστικά σημαντική διαφορά της 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης διαπιστώνεται και στο γυναικείο φύλο, όπως βρέθηκε και σε προηγούμενη μετα-ανάλυση, πιθανολογώντας συμμετοχή του φύλου στις συνιστώσες μεταβολικού συνδρόμου και στους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου που επηρεάζει η προωρότητα. Εντούτοις, ο αριθμός των μελετών που παρέχουν πληροφορίες για την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης για τα

δύο φύλα είναι αρκετά μικρός (μόνο δύο), για να προκύψει κάποιου είδους συμπέρασμα είτε για το ανδρικό είτε για το γυναικείο φύλο.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί σημαντική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου. Ωστόσο, οι δημοσιευμένες μελέτες που συσχετίζουν την προωρότητα με τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή την αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σημαντικό εύρημα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, είναι η στατιστικά σημαντική τυποποιημένη μέση διαφορά (standardized mean difference) των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας μεταξύ πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και ενηλίκων γεννημένων μετά από τελειόμηνη κύηση, χωρίς η τιμή της συγκεντρωτικής μέσης διαφοράς (pooled mean difference) να είναι στατιστικά σημαντική. Επιπροσθέτως, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες, ενώ η μετα-παλινδρόμηση (meta-regression) δεν ανέδειξε συσχέτιση της ηλικίας κύησης με τα επίπεδα γλυκόζης ή ινσουλίνης. Ωστόσο, για να είναι περισσότερο αξιόπιστο το ανωτέρω εύρημα, θα πρέπει οι δημοσιευμένες μελέτες να παρέχουν δεδομένα που να σχετίζονται πιο ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη ή τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, όπως π.χ. καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη ή δείκτης HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Ως προς τα επίπεδα λιπιδίων νηστείας (ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια), δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συγκεντρωτική μέση διαφορά (pooled mean difference) μεταξύ των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων και των ενηλίκων γεννημένων ύστερα από τελειόμηνη κύηση. Το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε και για την τυποποιημένη μέση διαφορά αυτών (standardized mean difference), με εξαίρεση την HDL χοληστερόλη, τα επίπεδα της οποίας βρέθηκαν υψηλότερα στους πρόωρα γεννημένους ενήλικες. Ωστόσο, τα ανωτέρω ευρήματα απαιτούν επιβεβαίωση σε μεγαλύτερο αριθμό μελετών.

Σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι ο μεγάλος αριθμός μελετών που συμπεριελήφθησαν και οι επιπρόσθετες πληροφορίες και δεδομένα που παρείχαν αρκετοί συγγραφείς, συγκριτικά με προηγούμενες μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν (111, 113). Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντικό ενδιαφέρον

στη διερεύνηση της προωρότητας ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης συνιστωσών μεταβολικού συνδρόμου και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στην παιδική ηλικία, αλλά και στην ενήλικη ζωή. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη δημοσίευση αρκετών νέων μελετών, καθιστώντας αναγκαία την πραγματοποίηση μιας νέας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, εμπλουτισμένης με νέα δημοσιευμένα στοιχεία.

Περιορισμοί της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι οι εξής: Αρχικά, η βιβλιογραφική αναζήτηση θα έπρεπε να περιλαμβάνει και άλλες βάσεις ηλεκτρονικών δεδομένων καθώς και μη δημοσιευμένες μελέτες (π.χ. ανακοινώσεις αποτελεσμάτων σε συνέδρια σχετικού περιεχομένου). Ωστόσο, τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής αναζήτησης προέκυψαν από τις πλέον διαδεδομένες βάσεις ηλεκτρονικών δεδομένων Pubmed και Scopus, και ο όγκος τους είναι αρκετά μεγάλος για την πραγματοποίηση της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. Επιπλέον, βασικός περιορισμός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι η παρουσία των αποτελεσμάτων της πλειοψηφίας των συμπεριληφθέντων μελετών, με τη μορφή των μη προσαρμοσμένων για βασικούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως το φύλο και η ηλικία. Συνεπώς, βασικό βήμα αποτέλεσε η εφαρμογή της μεθόδου μετα-παλινδρόμησης (meta-regression), με σκοπό να διερευνηθεί η ετερογένεια των μελετών ως προς τους βασικούς συγχυτικούς παράγοντες για την παρούσα μετα-ανάλυση, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, καθώς και η διάρκεια κύησης των πρόωρα γεννημένων συμμετεχόντων.

Το γεγονός ότι περιλήφθησαν στην παρούσα μετα-ανάλυση μελέτες που διερευνούν το χαμηλό βάρος γέννησης ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, αποδυναμώνει το ρόλο της προωρότητας στη διαμόρφωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα των πρόωρα γεννημένων ενηλίκων. Ωστόσο, μόνο τέσσερις μελέτες διαχώρισαν τις συγκρινόμενες ομάδες σε πρόωρα γεννημένα άτομα με βάρος γέννησης φυσιολογικό για τη διάρκεια κύησης (appropriate for gestational age-AGA) και σε πρόωρα γεννημένα άτομα με μικρό για τη διάρκεια κύησης βάρος γέννησης (small for gestational age-SGA), ενώ αντίστοιχος διαχωρισμός πραγματοποιήθηκε και για τα άτομα γεννημένα μετά από τελειόμηνη κύηση (106, 131, 169, 214). Τέλος, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη δυσκολία ορισμού και κλινικής διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά και τους

εφήβους και τη δυσκολία στην εξαγωγή συμπερασμάτων, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση περιορίζεται στον ενήλικο πληθυσμό, και δεν περιλαμβάνει παιδιά και εφήβους γεννημένους πρόωρα συγκριτικά με άτομα ίδιας ηλικίας γεννημένα μετά από τελειόμηνη κύηση. Συνεπώς, περαιτέρω μελέτη απαιτείται για τη διερεύνηση του ρόλου της προωρότητας στην εμφάνιση συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, καθώς και για τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό με τον οποίο αυτός επιτυγχάνεται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius. *Diabetes care* 2000;23:1242-8.
2. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *The American journal of medicine* 2006;119:812-9.
3. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
4. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice* 2014;21.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-9.
6. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Cardiovascular disease risk factors as predictors of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 1993;36:553-9.
7. Non traditional risk factors for coronary heart disease among persons with diabetes. *Annals of internal medicine* 2000;133:81.
8. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-3.
9. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-75.
10. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine* 2003;163:427-36.

11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
13. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, McNeill AM, Heiss G, Schmidt MI, Duncan BB, et al. Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study. *International journal of obesity* 2008;32:S21-4.
14. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2006;46:4-14.
15. Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the "Barker hypothesis"). *BMJ : British Medical Journal* 1995;310:411-2.
16. Dover GJ. The Barker Hypothesis: How Pediatricians Will Diagnose and Prevent Common Adult-Onset Diseases. *Transactions of the American Clinical Climatological Association* 2009;120:199-207.
17. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162-72.
18. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
19. Hamilton BE MJ, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2012. . National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 2013;62:1-20.
20. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
21. Global Incidence of Preterm Birth. Nestle Nutrition Institute workshop series. 2015;81:9-15.

22. Visentin S, Grumolato F, Nardelli GB, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. *Atherosclerosis* 2014;237:391-9.
23. Mercurio G, Bassareo PP, Flore G, Fanos V, Dentamaro I, Scicchitano P, et al. Prematurity and low weight at birth as new conditions predisposing to an increased cardiovascular risk. *European journal of preventive cardiology* 2013;20:357-67.
24. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice* 2014;62.
25. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
26. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2001;24:683-9.
27. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *American journal of epidemiology* 1998;148:958-66.
28. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current opinion in pharmacology* 2005;5:155-9.
29. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current diabetes reports*. 2004;4:53-62.
30. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic Syndrome in Childhood Predicts Adult Cardiovascular Disease 25 Years Later: The Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 2007;120:340-5.
31. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric Metabolic Syndrome Predicts Adulthood Metabolic Syndrome, Subclinical Atherosclerosis, and Type 2 Diabetes Mellitus – But Is No Better Than Body Mass Index Alone: The Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010;122:1604-11.
32. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicologic pathology* 2009;37:18-20.

33. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Current Cardiology Reports* 2016;18.
34. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *The British journal of nutrition* 2000;83 Suppl 1:S39-48.
35. Mohlke KL, Boehnke M. Recent advances in understanding the genetic architecture of type 2 diabetes. *Human molecular genetics* 2015;24:85-92.
36. Knowles JW, Xie W, Zhang Z, Chennamsetty I, Assimes TL, Paananen J, et al. Identification and validation of N-acetyltransferase 2 as an insulin sensitivity gene. *The Journal of clinical investigation* 2015;125:1739-51.
37. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
38. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 2000;106:473-81.
39. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008;51:527-39.
40. Elnakish MT, Hassanain HH, Janssen PM, Angelos MG, Khan M. Emerging role of oxidative stress in metabolic syndrome and cardiovascular diseases: important role of Rac/NADPH oxidase. *The Journal of pathology* 2013;231:290-300.
41. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Pena-Orihuela P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Marin C, et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Experimental & molecular medicine* 2013;45:28.
42. Hadjiyannakis S. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Paediatrics & Child Health* 2005;10:41-7.
43. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1991;72:277-82.

44. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *The New England journal of medicine* 1997;337:869-73.
45. Srinivasan SR, Frontini MG, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism: clinical and experimental* 2003;52:443-50.
46. Grunfeld B, Balzaret M, Romo M, Gimenez M, Gutman R. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1994;23:12-5.
47. Vlasakova Z, Pelikanova T, Karasova L, Skibova J. Insulin secretion, sensitivity, and metabolic profile of young healthy offspring of hypertensive parents. *Metabolism: clinical and experimental* 2004;53:469-75.
48. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004;44:127-33.
49. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *The Journal of clinical investigation* 1993;92:141-6.
50. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2005;54:3140-7.
51. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:2414-21.
52. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, Chrousos GP. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clinical endocrinology* 1999;51:205-15.
53. Young SE, Mainous AG, 3rd, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Diabetes care* 2006;29:2688-93.

54. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 2002;288:2709-16.
55. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of internal medicine* 2000;133:81-91.
56. Bruce KD, Byrne CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgraduate medical journal* 2009;85:614-21.
57. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
58. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2004;33:351-75.
59. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2005;7:397-405.
60. Anagnostis P. Metabolic syndrome in the Mediterranean region: Current status. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2012;16:72-80.
61. Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K, Papageorgiou AA, Anagnostis P, Griva T, et al. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Current medical research and opinion* 2010;26:713-9.
62. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *American journal of epidemiology* 1999;150:667-74.
63. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition

- Examination Survey, 1988-1994. Archives of pediatrics & adolescent medicine 2003;157:821-7.
64. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. Diabetes care 2004;27:2438-43.
 65. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. Metabolic syndrome and related disorders 2013;11:71-80.
 66. Bacopoulou F, et al. Metabolic Syndrome in Greek Adolescents and the Effect of 6-Month Educational/Behavioural School Interventions. ESPE Abstracts 2015;84:860
 67. Linardakis M, Bertias, G., Sarri, K. et al. Metabolic syndrome in children and adolescents in Crete, Greece, and association with diet quality and physical fitness. J Public Health 2008;16:421.
 68. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin 1923;44:105-27.
 69. Vague J. La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité. La Presse medicale 1947;55:339.
 70. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
 71. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Annual review of medicine 1993;44:121-31.
 72. Gutte JC. Diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique. Rev Rhumat 1966;33:10-4.
 73. Avogaro P. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. Acta Diabetol Lat 1967;4:572-90.
 74. Mehnert KH. Hypertonie and Diabetes mellitus. Deutsch Med J 1968;19:567-71.
 75. Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. Journal of cardiovascular pharmacology 1992;20 Suppl 8:S26-8.
 76. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Archives of internal medicine 1989;149:1514-20.
 77. Stern MP. The insulin resistance syndrome: the controversy is dead, long live the controversy! Diabetologia 1994;37:956-8.

78. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991;14:173-94.
79. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 1998;15:539-53.
80. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1999;16:442-3.
81. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
82. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity research* 1998;6:51-209.
83. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2003;9:237-52.
84. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *Jornal de pediatria*. 2007;83:1-2.
85. Titmuss AT, Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Old concepts in a young population. *Journal of paediatrics and child health* 2016;52:928-34.
86. Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP. Assessment of metabolic profile in a clinical setting. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2006;9:589-95.
87. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric diabetes* 2007;8:299-306.

88. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents - criteria for diagnosis. *Diabetology & metabolic syndrome* 2009;1:20.
89. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine* 2011;9:48.
90. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010;122:1604-11.
91. Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. *Pediatric clinics of North America* 2001;48:893-907.
92. Davison KK, Birch LL. Obesigenic families: parents' physical activity and dietary intake patterns predict girls' risk of overweight. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 2002;26:1186-93.
93. Pervanidou P, Chrousos GP. Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence. *International journal of pediatric obesity: IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2011;6:21-8.
94. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:290-6.
95. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2012. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 2013;62:1-20.
96. Tielsch JM. Global Incidence of Preterm Birth. *Nestle Nutrition Institute workshop series* 2015;81:9-15.
97. UNICEF W. Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates. *UNICEF Publications* 2004.

98. Baroutis G, Mousiolis A, Mesogitis S, Costalos C, Antsaklis A. Preterm birth trends in Greece, 1980-2008: a rising concern. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2013;92:575-82.
99. ΕΛΣΤΑΤ. 2013 [April 9, 2013]. Available from: www.statistics.gr/portal/page/portal/ESYE.
100. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-61.
101. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2003;110:8-16.
102. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012;379:445-52.
103. Organization WH. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization 2012.
104. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005;112:3430-6.
105. Keijzer-Veen MG, Dulger A, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatric nephrology* 2010;25:509-16.
106. Kerkhof GF, Breukhoven PE, Leunissen RW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Does preterm birth influence cardiovascular risk in early adulthood? *The Journal of pediatrics* 2012;161:390-6.
107. Lee H, Dichtl S, Mormanova Z, Dalla Pozza R, Genzel-Boroviczeny O. In adolescence, extreme prematurity is associated with significant changes in the microvasculature, elevated blood pressure and increased carotid intima-media thickness. *Archives of disease in childhood* 2014;99:907-11.
108. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, et al. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension* 2015;65:607-14.

109. Sipola-Leppanen M, Karvonen R, Tikanmaki M, Matinolli HM, Martikainen S, Pesonen AK, et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension* 2015;65:615-21.
110. Sipola-Leppanen M, Vaarasmaki M, Tikanmaki M, Hovi P, Miettola S, Ruokonen A, et al. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics* 2014;134:1072-81.
111. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012;59:226-34.
112. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. *Pediatric research* 2005;58:677-84.
113. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131:1240-63.
114. Jarvelin MR, Sovio U, King V, Lauren L, Xu B, McCarthy MI, et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 northern Finland birth cohort. *Hypertension* 2004;44:838-46.
115. Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Lyberg T, Holthe MR. Circulating concentrations of sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in fetal and maternal serum during pre-eclampsia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2005;122:33-9.
116. Ligi I, Simoncini S, Tellier E, Grandvuillemin I, Marcelli M, Bikfalvi A, et al. Altered angiogenesis in low birth weight individuals: a role for anti-angiogenic circulating factors. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2014;27:233-8.
117. Ligi I, Simoncini S, Tellier E, Vassallo PF, Sabatier F, Guillet B, et al. A switch toward angiostatic gene expression impairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight preterm infants. *Blood* 2011;118:1699-709.

118. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation* 2013;127:197-206.
119. Lewandowski AJ, Bradlow WM, Augustine D, Davis EF, Francis J, Singhal A, et al. Right ventricular systolic dysfunction in young adults born preterm. *Circulation* 2013;128:713-20.
120. Norman M. Preterm birth--an emerging risk factor for adult hypertension? *Seminars in perinatology* 2010;34:183-7.
121. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *American journal of epidemiology* 2011;173:797-803.
122. Wolfenstetter A, Simonetti GD, Pöschl J, Schaefer F, Wühl E. Altered Cardiovascular Rhythmicity in Children Born Small for Gestational Age. *Hypertension* 2012.
123. Edstedt Bonamy AK, Mohlert LA, Hallberg J, Liuba P, Fellman V, Domellof M, et al. Blood Pressure in 6-Year-Old Children Born Extremely Preterm. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
124. Edwards MO, Watkins WJ, Kotecha SJ, Halcox JP, Dunstan FD, Henderson AJ, et al. Higher systolic blood pressure with normal vascular function measurements in preterm-born children. *Acta paediatrica* 2014;103:904-12.
125. Shah AB, Hashmi SS, Sahulee R, Pannu H, Gupta-Malhotra M. Characteristics of Systemic Hypertension in Preterm Children. *Journal of clinical hypertension* 2015;17:364-70.
126. Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, Deanfield J, Lucas A. Preterm birth, vascular function, and risk factors for atherosclerosis. *Lancet* 2001;358:1159-60.
127. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L, et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011;31:2975-81.
128. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *The New England journal of medicine* 2004;351:2179-86.

129. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, Wehkalampi K, Lahti J, Kaseva N, et al. Insulin sensitivity and secretory response in adults born preterm: the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:244-50.
130. Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *Hormone research* 2006;65:131-6.
131. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Abnormal lipid profile and hyperinsulinaemia after a mixed meal: additional cardiovascular risk factors in young adults born preterm. *Diabetologia* 2008;51:1269-75.
132. Pilgaard K, Faerch K, Carstensen B, Poulsen P, Pisinger C, Pedersen O, et al. Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes. *Diabetologia* 2010;53:2526-30.
133. Mathai S, Cutfield WS, Derraik JG, Dalziel SR, Harding JE, Robinson E, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in adults born preterm and their children. *Diabetes* 2012;61:2479-83.
134. Ahmad A, Srikantiah RM, Yadav C, Agarwal A, Manjrekar PA, Hegde A. Cord Blood Levels of Insulin, Cortisol and HOMA2-IR in Very Preterm, Late Preterm and Term Newborns. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 2016;10:5-8.
135. Hovi P, Turanlahti M, Strang-Karlsson S, Wehkalampi K, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, et al. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics* 2011;127:304-11.
136. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 2000;355:2135-6.
137. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001;50:2279-86.
138. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ: British Medical Journal* 1991;303:1019-22.
139. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994;37:150-4.
140. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.

141. Kistner A, Jacobson SH, Celsi G, Vanpee M, Brismar K. IGFBP-1 levels in adult women born small for gestational age suggest insulin resistance in spite of normal BMI. *Journal of internal medicine* 2004;255:82-8.
142. Finken MJ, Inderson A, Van Montfoort N, Keijzer-Veen MG, van Weert AW, Carfil N, et al. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatric research* 2006;59:604-9.
143. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089-97.
144. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994;79:872-8.
145. Taylor AM, Dunger DB, Preece MA, Holly JM, Smith CP, Wass JA, et al. The growth hormone independent insulin-like growth factor-I binding protein BP-28 is associated with serum insulin-like growth factor-I inhibitory bioactivity in adolescent insulin-dependent diabetics. *Clinical endocrinology* 1990;32:229-39.
146. Mogul HR, Marshall M, Frey M, Burke HB, Wynn PS, Wilker S, et al. Insulin like growth factor-binding protein-1 as a marker for hyperinsulinemia in obese menopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996;81:4492-5.
147. Siahianidou T, Mandyla H, Papassotiriou GP, Papassotiriou I, Chrousos G. Circulating levels of adiponectin in preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2007;92:286-90.
148. Strufaldi MW, Puccini RF, Silverio OM, do Pinho Franco MC. Association of adipokines with cardiovascular risk factors in low birth weight children: a case-control study. *European journal of pediatrics* 2013;172:71-6.
149. Willemsen RH, Leunissen RWJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prematurity Is Not Associated with Reduced Insulin Sensitivity in Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:1695-700.

150. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frolich M, Hille ET, Romijn JA, et al. Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia* 2006;49:478-85.
151. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Insulin sensitivity in prematurely born adults: relation to preterm growth restraint. *Hormone research in paediatrics* 2011;75:252-7.
152. Hirschler V, Bugna J, Roque M, Gilligan T, Gonzalez C. Does low birth weight predict obesity/overweight and metabolic syndrome in elementary school children? *Archives of medical research* 2008;39:796-802.
153. Hovi P, Kajantie E, Soininen P, Kangas AJ, Jarvenpaa AL, Andersson S, et al. Lipoprotein subclass profiles in young adults born preterm at very low birth weight. *Lipids in health and disease* 2013;12:57.
154. Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *Journal of internal medicine* 2004;256:254-9.
155. Morley R, Harland P, Law CM, Lucas A. Birthweight and social deprivation: influences on serum lipids and fibrinogen. *Acta paediatrica* 2000;89:703-7.
156. Cooper R, Atherton K, Power C. Gestational age and risk factors for cardiovascular disease: evidence from the 1958 British birth cohort followed to mid-life. *International journal of epidemiology* 2009;38:235-44.
157. Breukhoven PE, Kerkhof GF, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Fat mass and lipid profile in young adults born preterm. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:1294-302.
158. Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *International journal of epidemiology* 2007;36:907-15.
159. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää A-L, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, et al. Glucose Regulation in Young Adults with Very Low Birth Weight. *New England Journal of Medicine* 2007;356:2053-63.

160. Morrison KM, Ramsingh L, Gunn E, Streiner D, Van Lieshout R, Boyle M, et al. Cardiometabolic Health in Adults Born Premature With Extremely Low Birth Weight. *Pediatrics* 2016;138.
161. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, Bittner VA, Braun LT, Brown AS, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *Journal of clinical lipidology* 2011;5:338-67.
162. Mora S, Buring JE, Ridker PM, Cui Y. Association of high-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular events in women, by low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B100 levels: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2011;155:742-50.
163. Yuan ZP, Yang M, Liang L, Fu JF, Xiong F, Liu GL, et al. Possible role of birth weight on general and central obesity in Chinese children and adolescents: a cross-sectional study. *Annals of epidemiology* 2015;25:748-52.
164. Gallo P, Cioffi L, Limauro R, Farris E, Bianco V, Sassi R, et al. SGA Children in Pediatric Primary Care: What Is the Best Choice, Large or Small? A 10-Year Prospective Longitudinal Study. *Global pediatric health* 2016;3.
165. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nature Reviews Endocrinology* 2016;13:50.
166. Kaczmarczyk K, Pituch-Zdanowska A, Wiszomirska I, Magiera A, Ronikier A. Long-term effects of premature birth on somatic development in women through adolescence and adulthood. *The Journal of international medical research* 2017.
167. Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, Yap IK, Holmes E, Dore CJ, et al. Aberrant adiposity and ectopic lipid deposition characterize the adult phenotype of the preterm infant. *Pediatric research* 2011;70:507-12.
168. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatric research* 2006;60:751-8.

169. Evensen KA, Steinshamn S, Tjonna AE, Stolen T, Hoydal MA, Wisloff U, et al. Effects of preterm birth and fetal growth retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood. *Early human development* 2009;85:239-45.
170. Vasylyeva TL, Barche A, Chennasamudram SP, Sheehan C, Singh R, Okogbo ME. Obesity in prematurely born children and adolescents: follow up in pediatric clinic. *Nutrition journal* 2013;12:150.
171. Kapral N, Miller SE, Scharf RJ, Gurka MJ, DeBoer MD. Associations between birthweight and overweight and obesity in school-age children. *Pediatric obesity* 2017.
172. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Marras S, Mercurio G. Epicardial fat thickness, an emerging cardiometabolic risk factor, is increased in young adults born preterm. *Journal of developmental origins of health and disease* 2016;7:369-73.
173. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2005;288:2031-41.
174. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:1311-9.
175. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Demuru P, Cadeddu F, Balzarini M, et al. Reduced brachial flow-mediated vasodilation in young adult ex extremely low birth weight preterm: a condition predictive of increased cardiovascular risk? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2010;23:121-4.
176. Shimizu T, Fujii T, Iwasaki J, Nakano Y, Sakurai M, Miura F, et al. Abdominal aortic intima-media thickness in preschool children born preterm. *Pediatric cardiology* 2014;35:121-5.
177. Lazdam M, de la Horra A, Pitcher A, Mannie Z, Diesch J, Trevitt C, et al. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? *Hypertension* 2010;56:159-65.

178. Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RW, Breukhoven PE, Hokken-Koelega AC. Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:4498-506.
179. Breij LM, Kerkhof GF, Hokken-Koelega AC. Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Young Adults Born Preterm. *Hormone research in paediatrics* 2015;84:199-205.
180. McEniery CM, Bolton CE, Fawke J, Hennessy E, Stocks J, Wilkinson IB, et al. Cardiovascular consequences of extreme prematurity: the EPICure study. *Journal of hypertension* 2011;29:1367-73.
181. Sipola-Leppänen M, Kajantie E. Should we assess cardiovascular risk in young adults born preterm? *Current Opinion in Lipidology* 2015;26:282-7.
182. Sipola-Leppanen M, Vaarasmaki M, Tikanmaki M, Matinolli HM, Miettola S, Hovi P, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *American journal of epidemiology* 2015;181:861-73.
183. de Jong M, Cranendonk A. Components of the metabolic syndrome in early childhood in very-low-birth-weight infants and term small and appropriate for gestational age infants 2015;78:457-61.
184. Willemsen RH, Leunissen RW, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prematurity is not associated with reduced insulin sensitivity in adulthood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:1695-700.
185. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Archives of disease in childhood* 2004;89:217-21.
186. Ranke MB, Schweizer R, Rodemann SM, Bevot A, Martin DD, Goelz R, et al. Schoolchildren born VLBW or VLGA show height-related changes in body composition and muscle function but no evidence of metabolic syndrome risk factors. Results from the NEOLONG study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2016;29:163-72.
187. Alves PJ, Araujo Junior E, Henriques AC, Carvalho FH. Preterm at birth is not associated with greater cardiovascular risk in adolescence. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the*

Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet 2016;29:3351-7.

188. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ : British Medical Journal* 2009;339:270.
189. Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *European journal of clinical investigation* 2010;40:35-53.
190. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.
191. AtoZmath.com. Find Combined Mean and Standard deviation. Available from: http://atozmath.com/CONM/Ch2_CombinedSD.aspx.
192. STERNE J. Meta-analysis in StataTM. 2001. Available from: <http://www.biostat.jhsph.edu/~fdominic/teaching/bio656/software/meta.analys>.
193. Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας. Ο Πρόεδρος της Ελληνικής Δημοκρατίας. 2005 [cited 3418]. Available from: <http://www.isth.gr/images/uploads/J1E7IM6.pdf>.
194. The Nuremberg Code. U.S. 1949. Available from: <https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>.
195. Oren A, Vos LE, Bos WJ, Safar ME, Uiterwaal CS, Gorissen WH, et al. Gestational age and birth weight in relation to aortic stiffness in healthy young adults: two separate mechanisms? *American journal of hypertension* 2003;16:76-9.
196. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Bots ML. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? *European journal of clinical investigation* 2003;33:949-54.
197. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper C. Intrauterine programming of adult body composition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:267-72.
198. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ: British Medical Journal* 2001;322:949-53.

199. Walker BR, Irving RJ, Andrew R, Belton NR. Contrasting effects of intrauterine growth retardation and premature delivery on adult cortisol secretion and metabolism in man. *Clinical endocrinology* 2002;57:351-5.
200. Leotta G, Rabbia F, Milan A, Mulatero P, Veglio F. Effects of birth weight on spontaneous baroreflex sensitivity in adult life. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2007;17:303-10.
201. Mzayek F, Sherwin R, Hughes J, Hassig S, Srinivasan S, Chen W, et al. The association of birth weight with arterial stiffness at mid-adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Journal of epidemiology and community health* 2009;63:729-33.
202. Breukhoven PE, Leunissen RW, de Kort SW, Willemsen RH, Hokken-Koelega AC. Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults. *European journal of endocrinology* 2011;164:133-8.
203. Smeets CC, Codd V, Samani NJ, Hokken-Koelega AC. Leukocyte Telomere Length in Young Adults Born Preterm: Support for Accelerated Biological Ageing. *PloS one* 2015;10:51.
204. Kerkhof GF, Leunissen RW, Willemsen RH, de Jong FH, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Influence of preterm birth and birth size on gonadal function in young men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:4243-50.
205. Kerkhof GF, Leunissen RW, Willemsen RH, de Jong FH, Visser JA, Laven JS, et al. Influence of preterm birth and small birth size on serum anti-Mullerian hormone levels in young adult women. *European journal of endocrinology* 2010;163:937-44.
206. Harding R, Black MJ. The effects of preterm birth and its antecedents on the cardiovascular system. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2016;95:652-63
207. Lewandowski AJ, Lamata P, Francis JM, Piechnik SK, Ferreira VM, Boardman H, et al. Breast Milk Consumption in Preterm Neonates and Cardiac Shape in Adulthood. *Pediatrics* 2016;138.
208. Lewandowski AJ, Lazdam M, Davis E, Kylintireas I, Diesch J, Francis J, et al. Short-term exposure to exogenous lipids in premature infants and long-term changes in aortic and cardiac function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011;31:2125-35.

209. Kelly BA, Lewandowski AJ, Worton SA, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics* 2012;129:1282-90.
210. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Flore G, Mercurio G. Advanced intrauterine growth restriction is associated with reduced excretion of asymmetric dimethylarginine. *Early human development* 2014;90:173-6.
211. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Morley R. Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. *Pediatrics* 2003;111:252-7.
212. Hovi P, Andersson S, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Strang-Karlsson S, Kajantie E, et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS medicine* 2009;6.
213. Hovi P, Andersson S, Raikkonen K, Strang-Karlsson S, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, et al. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. *The Journal of pediatrics* 2010;156:54-9.
214. Juonala M, Cheung MM, Sabin MA, Burgner D, Skilton MR, Kahonen M, et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Journal of hypertension* 2015;33:1542-8.
215. Kistner A, Celsi G, Vanpee M, Jacobson SH. Increased blood pressure but normal renal function in adult women born preterm. *Pediatric nephrology* 2000;15:215-20.
216. Mathai S, Derraik JG, Cutfield WS, Dalziel SR, Harding JE, Biggs JB, et al. Blood pressure abnormalities in adults born moderately preterm and their children. *International journal of cardiology* 2015;181:152-4.
217. Roberts G, Lee KJ, Cheong JL, Doyle LW. Higher ambulatory blood pressure at 18 years in adolescents born less than 28 weeks' gestation in the 1990s compared with term controls. *Journal of hypertension* 2014;32:620-6.
218. Smith CM, Wright NP, Wales JK, Mackenzie C, Primhak RA, Eastell R, et al. Very low birth weight survivors have reduced peak bone mass and reduced insulin sensitivity. *Clinical endocrinology* 2011;75:443-9.

219. Szathmari M, Vasarhelyi B, Tulassay T. Effect of low birth weight on adrenal steroids and carbohydrate metabolism in early adulthood. *Hormone research* 2001;55:172-8.
220. Centra JC, Roberts G, Opie G, Cheong J, Doyle LW. Masked hypertension in extremely preterm adolescents. *Journal of paediatrics and child health* 2015;51:1060-5.
221. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:146-603.
222. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of Blood Pressure for Recurrent Stroke Prevention: Topical Review. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014;45:2506-13.
223. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Archives of internal medicine* 1995;155:701-9.
224. Coelli AP, Nascimento LR, Mill JG, Molina Mdel C. [Preterm birth as a risk factor for high blood pressure in children: a systematic review]. *Cadernos de saude publica* 2011;27:207-18.
225. Sutherland MR, Bertagnolli M, Lukaszewski MA, Huyard F, Zyzdorzcyk C, Luu TM, et al. Preterm birth and hypertension risk: the oxidative stress paradigm. *Hypertension* 2014;63:12-8.
226. Poplawska K, Dudek K, Koziarz M, Cieniawski D, et al. Prematurity-Related Hypertension in Children and Adolescents. *International journal of pediatrics* 2012;8.
227. Chong E, Yosypiv IV. Developmental Programming of Hypertension and Kidney Disease. *International Journal of Nephrology* 2012.
228. Kwinta P, Klimek M, Drozd D, Grudzień A, Jagła M, Zasada M, et al. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatric Nephrology* 2011;26:1095-103.
229. Jones CA, Bowden LS, Watling R, Ryan SW, Judd BA. Hypercalciuria in ex-preterm children, aged 7-8 years. *Pediatric nephrology* 2001;16:665-71.
230. Grossman E. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Diabetes care* 2013;36:307-11.

