

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Αριάδνη Μαλαμίτση-Πούχγερ

**«ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΑΙΜΙΛΙΑ ΕΙΡΗΝΗ

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπουσα: Μπριάνα Δέσποινα, Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Νεογνολογίας του ΕΚΠΑ

Μέλος: Μαλαμίτση-Πούχγερ Αριάδνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Νεογνολογίας του ΕΚΠΑ

Μέλος: Μπούτσικου Θεοδώρα, Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Νεογνολογίας του ΕΚΠΑ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ Δ. ΣΙΑΣΟΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Christou Helen: Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Harvard

Mantzoros Christos: Καθηγητής Παθολογίας του Πανεπιστημίου Harvard

Αττιλάκος Αχιλλέας: Αν. Καθηγητής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ

Μαλαμίτση-Πούχγερ Αριάδνη: Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Νεογνολογίας του ΕΚΠΑ

Μπούτσικου Θεοδώρα, Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Νεογνολογίας του ΕΚΠΑ

Μπριάνα Δέσποινα: Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Νεογνολογίας του ΕΚΠΑ

Παπαευαγγέλου Βασιλική: Καθηγήτρια Παιδιατρικής ΕΚΠΑ

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: ΑΡΙΣΤΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
I. Αύξηση του εμβρύου	13
1. Προσδιορισμός της Ηλικίας Κύησης (ΗΚ)	13
1.1 Προσδιορισμός της ΗΚ μετά τη γέννηση	14
1.2 Εκτίμηση της ΗΚ προγεννητικά	14
1.3 Καμπύλες αύξησης	15
II. Διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης	15
A. Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Αύξηση (EYA)	15
1. Ορισμός	15
2. Ταξινόμηση-Τύποι EYA	17
3. Επιδημιολογία	18
4. Αίτια και παθογένεση της ενδομήτριας υπολειπόμενης αύξησης	18
5. EYA: Διαγνωστική προσέγγιση	20
6. Κλινική εξέταση	21
7. Άμεσα προβλήματα/επιπλοκές των νεογνών με EYA	22
i. Νεογνική Θνησιμότητα	22
ii. Προωρότητα	23
iii. Συγγενείς λοιμώξεις	23
iv. Περιγεννητική Ασφυξία	23
v. Υποθερμία	24
vi. Παραμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού (ΠΠΥΝ)	24
vii. Σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου	24
viii. Βρογχοπνευμονική δυσπλασία (ΒΠΔ)	24
ix. Διαταραχές στη σίτιση και νεκρωτική εντεροκολίτιδα	24
x. Υπογλυκαιμία	25
xi. Πολυερυθραιμία	25
xii. Θρομβοπενία, ουδετεροπενία και/ή λευκοπενία	25
xiii. Υπεργλυκαιμία	26
xiv. Υπασβεστιαμία	26
xv. Χολόσταση	26
xvi. Διαταραχές του ανοσιακού συστήματος	26
xvii. Νεφρική βλάβη	26
8. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές	26
i. Σωματική αύξηση	27
ii. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές	27
iii. Καρδιοκυκλοφορικό σύστημα	28
iv. Αναπνευστικό σύστημα	28
v. Νεφρική λειτουργία	28
B. Νεογνά με μεγάλο βάρος γέννησης (ΜΒΓ) για την ηλικία κύησης	29
1. Ορισμός	29
2. Επιδημιολογία	29

3.	Αίτια και παθογένεση των MBΓ νεογνών	30
3.1	Παράγοντες από τη μητέρα	30
	i. Σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας	30
	ii. Σωματικό βάρος μητέρας προγεννητικά	32
	iii. Υπερβολική πρόσληψη βάρους κατάτην κύηση	32
	iv. Άλλοι παράγοντες	33
3.2	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες/Γενετικά σύνδρομα	33
3.3	Φυλή και εθνικότητα	33
4.	Διαγνωστική προσέγγιση	34
5.	Κλινική εξέταση – Αντιμετώπιση των MBΓ νεογνών	35
6.	Άμεσα προβλήματα MBΓ νεογνών	36
	i. Νεογνική θνησιμότητα/νοσηρότητα	36
	ii. Προωρότητα	37
	iii. Περιγεννητικές κακώσεις	37
	iv. Περιγεννητική ασφυξία	37
	v. Αναπνευστική δυσχέρεια	38
	vi. Υπογλυκαιμία	38
	vii. Πολυκυτταραιμία	39
	viii. Συγγενείς ανωμαλίες	39
7.	Μακροπρόθεσμες επιπλοκές	39
III. Developmental Origins of Adult Health and Disease		40
1.	Επιδημιολογικές μελέτες-μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους	40
1.1	Συσχέτιση EYA με εμφάνιση παχυσαρκίας/καρδιομεταβολικών επιπλοκών	40
1.2	Επιδημιολογικές μελέτες-μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους Συσχέτιση μακροσωμίας/MBΓ με εμφάνιση παχυσαρκίας/καρδιομεταβολικών επιπλοκών	42
2.	Μηχανιστικές μελέτες σε πειραματόζωα (Mechanistic studies)	44
3.	Προγραμματισμός του λιπώδους ιστού Διαταραχή της λιπογένεσης και εναπόθεσης του λιπώδους ιστού	44
	i. EYA	44
	ii. Over feeding induced catch-up growth	45
	iii. MBΓ/υπερσίτιση μητέρας	45
IV. Λιπώδης ιστός		47
1.	Εισαγωγή	47
2.	Εμβρυολογία	47
3.	Χρονολογική εμφάνιση και κατανομή του λιπώδους ιστού στο αναπτυσσόμενο έμβρυο	48
4.	Ανατομία Λιπώδους Ιστού	49
5.	Λιπογένεση	52
	5.1 Μοντέλα λιπογένεσης	52
	5.2 Ρύθμιση της λιπογένεσης	53

5.3 Μεταγραφικός έλεγχος της λιπογένεσης	52
6. Φυσιολογία	54
7. Καφέ και μπεζ λιποκύτταρα	55
V. Λιποκυτταροκίνες	57
1. Λιποκαλίνη-2 (Lipocaline-2, LCN2)	57
2. Preadipocyte factor-1 (Pref-1)	59
3. Fatty Acid-binding Protein 4 (FABP4)	61
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	63
I. Εισαγωγή	64
II. Υπόθεση	64
III. Σκοπός	64
IV. Υλικό	64
Ερωτηματολόγιο	68
V. Μέθοδοι	72
VI. Στατιστική ανάλυση	72
VII. Αποτελέσματα	73
ΕΡΓΑΣΙΑ υπ' αριθμόν 1. Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων της LCN2 στον ορό του αίματος της μητέρας, στο γάλα της μητέρας και στο αίμα του ομφαλίου λώρου	73
ΕΡΓΑΣΙΑ υπ' αριθμόν 2. Ο Preadipocyte factor-1 στον ορό αίματος της μητέρας, ομφαλίου λώρου καθώς και στο μητρικό γάλα: Η επίδραση της ενδομήτριας αύξησης	79
ΕΡΓΑΣΙΑ υπ' αριθμόν 3. Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων FABP4 στον ορό του αίματος του ομφαλίου λώρου	86
VIII. Συζήτηση	90
1. LCN2 και διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης	90
2. Pref-1 και διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης	94
3. FABP4 και διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης	98
IX. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	102
V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	103
VI. SUMMARY	108
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	112

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Αιμιλία Ειρήνη Παπαθανασίου

Email: Aimilia.f.papa@gmail.com

Υπηκοότητα: Ελληνική

Εκπαίδευση

2009-2015	Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών υγείας (Βαθμός: Άριστα)	Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
2009-2015	Ιατρικό Τμήμα	Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων (ΣΣΑΣ), Θεσσαλονίκη
2015-2018	ΠΜΣ Διεθνής Ιατρική- Διαχείριση Κρίσεων Υγείας (Βαθμός: Άριστα)	Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
2018-2019	Fellow, Stavros Niarchos Foundation Research Training Program in Clinical and Experimental Medicine	Newborn Medicine Department, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School Υπεύθυνη Καθηγήτρια: Dr. Helen Christou, MD
2016-σήμερα	Υποψήφια διδάκτορας	Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Κλινική Εμπειρία

11/2015-09/2016	Εκπαιδευόμενη Ιατρός στο Κέντρο Εκπαίδευσης Υγειονομικού Πολεμικής Αεροπορίας (ΚΕΥΠΑ)	251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα
07/2016-07/2017 09/2016-03/2018	Ιατρός Υγειονομική Υπηρεσία, Προισταμένη	Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας 2ο Αεροπορικό Κέντρο Ελέγχου - Πτέρυγα Συστήματος Αεροπορικού Ελέγχου
04/2019-σήμερα	Υγειονομική Υπηρεσία, Επιτελής Ιατρός	114 Πτέρυγα Μάχης, Τανάγρα

Editorial Activities:

Reviewer: Metabolism: Clinical and Experimental

Βραβεία και διακρίσεις:

2007	Επιτυχούσα στον Πανελλήνιο Μαθηματικό Διαγωνισμό “ΘΑΛΗΣ”	Ελληνική Μαθηματική Εταιρία
2007	Επιτυχούσα στον Πανελλήνιο Πανελλήνιος Μαθηματικός Διαγωνισμός “ΕΥΚΛΕΙΔΗΣ”	Ελληνική Μαθηματική Εταιρία
2014	1ο βραβείο, 18η Ολυμπιάδα Ιατρικής Γνώσης	20 ^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Θεσσαλονίκη
2015	1 ^η απόφοιτος Ιατρικού Τμήματος	Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων (ΣΣΑΣ), Θεσσαλονίκη
2016	Υπότροφος του Ιδρύματος Ωνάση	Για το ΠΜΣ Διεθνής Ιατρική-Διαχείριση Κρίσεων Υγείας
2016	1 ^η απόφοιτος	Σχολείο Αεροπορικής Ιατρικής, Κέντρο Αεροπορικής Ιατρικής
2018	Υπότροφος του προγράμματος “Stavros Niarchos Foundation Research Training Program in Clinical & Experimental Medicine”	Παγκόσμιος Ελληνικός Βιοϊατρικός Σύλλογος (WHBA – World Hellenic Biomedical Association)

Σεμινάρια

2016	Σχολείο Αεροπορικής Ιατρικής	Κέντρο Αεροπρικής Ιατρικής
2016	Προνοσοκομειακή αντιμετώπιση τραύματος Pre-hospital Trauma Life Support (PHTLS)	National Association of Emergency Medical Technicians (NAEMT), Εκπαιδευτικό κέντρο 251 ΓΝΑ
2016	Πρόγραμμα επιμόρφωσης για θέματα επαγγελματικής υγείας	Ελληνικό Ινστιτούτο Υγιεινής και ασφάλειας της εργασίας, Αθήνα
2016	Σεμινάριο: Focus on Diabetes, Obesity and Metabolic Diseases: from basic research to clinical practice	Harvard Center for Hellenic Studies, Ναύπλιο, Ελλάδα (Συμμετοχή έπειτα από επιλογή)
2017	Βασική υποστήριξη της ζωής Basic Life Support (BLS)	European Resuscitation Council, Εκπαιδευτικό Κέντρο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας
2018	7 th Summer School in Medical & Biosciences Research & Management	World Hellenic Biomedical Association
2019	Fundamentals of Clinical and Translational Research	Harvard Catalyst Education Program
2019	Responsible Conduct of Research	Harvard T. H. Chan School of Public Health
2019	Εξειδικευμένη αντιμετώπιση τραύματος Advanced Trauma Life Support (ATLS)	American College of Surgeons, Εκπαιδευτικό κέντρο 251 ΓΝΑ

Εισηγήσεις σε διεθνή συνέδρια

1. Alterations in angle configuration and anterior chamber depth after phacoemulsification measured by anterior segment optical coherence tomography: a comparison between hydrophilic and hydrophobic IOLs. A. Tzamalīs, **A. Papathanasiou**, M. Drosou, N. Chalvatzis, S. Dimitrakos, I. Tsinopoulos. XXXII Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons, 13-17 September 2014, London, UK. (αναρτημένη ανακοίνωση)
2. Transfusion related acute lung injury in neonates. E. Tzimou, **A.E. Papathanasiou**, I. Chatziioannidis, I. Spiridakis, G. Mitsiakos. 10th International workshop on Neonatology and satellite meetings, October 21st-25th, 2014 Cagliari Italia. Δημοσίευση των πρακτικών του συνεδρίου: Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM), 2014;3(2):e030235, p47, doi:10.7363/030235 (αναρτημένη ανακοίνωση)
3. Perinatal mortality and triplet pregnancies during the last 10 years. Are there any variations? G. Mitsiakos, I. Chatziioannidis, **A.E. Papathanasiou**, K. Tsepis, E. Kolimbianakis, G. Grimpizis, B. Tarlatzis, N. Nikolaidis. 4th International Congress of UENPS; Athens (Greece); December 11th-14th 2014. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM), 2015;4(1):e040103, p78, doi:10.7363/040103.
4. How often are life threatening complications of blood transfusion in neonates? G. Mitsiakos, **A.E. Papathanasiou**, E. Tzimou, E. Babatseva, I. Chatziioannidis. 4th International Congress of UENPS; Athens (Greece); December 11th-14th 2014. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM), 2015;4(1):e040103, p128, doi:10.7363/040103.
5. Is a small platelet mass associated with intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants? G. Mitsiakos, E. Chatziioannidis, K. Tsepis, **A.E. Papathanasiou**, I. Dorka, E. Lazaridou, N. Nikolaidis. 4th International Congress of UENPS; Athens (Greece); December 11th-14th 2014. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM), 2015;4(1):e040103, p20, doi:10.7363/040103
6. Respiratory Disorders of Late preterm infants (GESTATIONAL AGE: 34-36^{+6/7}wks): Week by week outcomes. G. Mitsiakos, **A.E. Papathanasiou**, K. Tsepis, I. Chatziioannidis. Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2015, April 25-28, San Diego, CA.
7. The impact of gastrointestinal flora driven health care strategy in a neonatal unit. P. Karagianni, G. Mitsiakos, **A.E. Papathanasiou**, D. Rallis, A. Papadimitriou, V. Koulourida, E. Chatziioannidis, N. Nikolaidis. Poster: 9th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID), Rio De Janeiro, Brazil November 18 – 21, 2015.
8. Neonatal klebsiella spp and intracranial hemorrhage: what is the role of platelet mass? G. Mitsiakos, **A.E. Papathanasiou**, Z.D. Pana, K. Tsepis, E. Chatziioannidis, E. Siskou, N. Nikolaidis. Poster Presentation: 9th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID), Rio De Janeiro, Brazil November 18 – 21, 2015.
9. Maternal serum, cord blood and breast milk profile of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) at the extremes of fetal growth. **A. Papathanasiou**, D.D. Briana, S.

- Gavrili, S. Georgantzi, D. Gourgiotis, A. Marmarinos, K. Voulgaris, C. Christou, A. Malamitsi Puchner. 27th European Workshop on Neonatology. Rotterdam, The Netherlands, September 1-3, 2019. Δημοσίευση τη ζπερίληψης στο Journal of Neonatal-Perinatal Medicine (JNPM) 12 (2019) 351–364
10. Defining abnormal newborn size at birth: Comparison of current growth references, Fenton 2013, Olsen 2010, and INTERGROWTH-21. Joung KE, Christou H, Cherkerzian S, **Papathanasiou A**, BellKA, Cordova-Ramos EG, Ringer SA, Belfort MB. Pediatric Academic Societies Meeting 2019 Apr 24 - May 1; Baltimore, MD (Αναρτημένη ανακοίνωση)
 11. Novel biomarkers of preeclampsia in umbilical cord blood. DiPrisco B, Kumar A, Kalra B, Savjani GV, Michael Z, Farr O, **Papathanasiou AE**, Christou H, Mantzoros CS. Pediatric Academic Societies Meeting 2019 Apr 24 - May 1; Baltimore, MD (Αναρτημένη ανακοίνωση)
 12. The role of the metabolic regulator Fatty Acid Binding Protein-4 (FABP4) in Pulmonary Hypertension. **A.E Papathanasiou**, S. Atarod, F. Spyropoulos, Z. Michael, S. Cataltepe, C. Mantzoros, H. Christou. 1-3 March 2019, New England Perinatal Society Meeting in Newport, RI (προφορική ανακοίνωση)
 13. Maternal serum, cord blood and breast milk profile of novel adipocyte-derived factors at both ends of the birth weight spectrum. Briana DD, **Papathanasiou A.E**, Gavrili S, Georgantzis S, Marmarinos A, Christou C, Voulgaris K, Gourgiotis D, Malamitsi-Puchner A. 26th Biennial Meeting of the International Perinatal Collegium, June 23 – 26, 2019, Halkidiki, Greece.

Εισηγήσεις σε Ελληνικά συνέδρια

1. Διερεύνηση παθογόνων μικροοργανισμών του γεννητικού συστήματος γυναικών Βορείου Ελλάδας. Παπαλέξης Π, Δρύλλης Γ, **Παπαθανασίου ΑΕ**, Αντωνοπούλου Σ, Χαριτωνίδης Κ., Χατζηδημητρίου Μ. 25ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, 27-29/11/2014, Θεσσαλονίκη. (προφορική ανακοίνωση)
2. Καταρράκτης: Laser ή υπέρηχοι. **Παπαθανασίου Α.Ε.**, Λαμπρογιάννης Λ., Τζαμάλης Α., Τσινόπουλος Ι. 20ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας και 8ου Διεθνούς Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδας, 9-11/05/2014, Θεσσαλονίκη (προφορική ανακοίνωση)
3. Διαχείριση Υπερλιπιδιμιών στην παιδική ηλικία. 21 ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, 15 – 17 Μαΐου 2015, Μέγαρο Μουσικής, Αθήνα. (Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα)
4. Short Rib Polydactyly Syndrome: Περιγραφή περιστατικού. Μητσιάκος Γ, **Παπαθανασίου ΑΕ**, Σαμαράς Γ., Χατζιωαννίδης Η., Μυλωνά Ε., Καραγιάννη Π.: 18 ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 16 – 18 Οκτωβρίου 2015 (Αναρτημένη ανακοίνωση)
5. Μεμονωμένος εμβρυικός ασκίτης ως εκδήλωση εξαιρετικά σπάνιας νόσου θησαυρισμού ελεύθερου σιαλικού οξέος. Μητσιάκος Γεώργιος, **Παπαθανασίου ΑΕ**, Χατζιωαννίδης Η, Τσέπης Κ, Χούχου Π, Αθανασιάδης Α, Καραγιάννη Π.: 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα 16 – 18 Οκτωβρίου 2015 (Αναρτημένη ανακοίνωση)
6. Έλεγχος ποιοτικών χαρακτηριστικών όρασης στο Ιπτάμενο προσωπικό, 26^ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, 3-5/11/2016, Θεσσαλονίκη. (Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα)

7. Εμβολιαστικό προφίλ παιδιατρικού πληθυσμού προσφύγων: Η περίπτωση της Λέσβου **Παπαθανασίου ΑΕ**, Τερζίδης Α, Πουλάκη Γ, Ρόζενμπεργκ Θ.: 54ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο Ιωάννινα 17-19 Ιουνίου 2016 (προφορική ανακοίνωση)

Ξενόγλωσσες Δημοσιεύσεις

1. Late preterm infants: Week by week outcomes of morbidity and mortality. Mitsiakos G, Tsepis K, **Papathanasiou AE**, Chatziioannidis I. Turk J Pediatr 2015;57:553-559.
2. Intraventricular Hemorrhage and Platelet Indices in Extremely Premature Neonates. Mitsiakos G, **Papathanasiou AE**, Kyriakidis I, Karagianni P, Tsepis K, Tzimou I, Lazaridou E, Chatziioannidis I. J Pediatr Hematol Oncol.2016;38(7):533-538.
3. Effectiveness and Safety of 4-factor Prothrombin Complex Concentrate (4PCC) in Neonates with Intractable Bleeding or Severe Coagulation Disturbances: A Retrospective Study of 37 Cases. Mitsiakos G, Karametou M, Gkampeta A, Karali C, **Papathanasiou AE**, Papacharalambous E, Babacheva E, Papadakis E, Yupsani A, Chatziioannidis I, Soubasi V. J Pediatr Hematol Oncol.2019 Apr;41(3):e135-e140.
4. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, **Papathanasiou AE**, Mantzoros CS Metabolism. 2019 Mar;92:170-192.
5. GEOFFREY HARRIS PRIZE LECTURE 2018: Novel pathways regulating neuroendocrine function, energy homeostasis and metabolism in humans. **Papathanasiou AE**, Nolen-Doerr E, Farr OM, Mantzoros CS.Eur J Endocrinol. 2019 Feb 1;180(2):R59-R71.
6. Cord blood fatty acid-binding protein-4 levels are upregulated at both ends of the birthweight spectrum. **Papathanasiou AE**, Briana DD, Gavrili S, Georgantzi S, Papathoma E, Marmarinos A, Christou C, Voulgaris K, Gourgiotis D, Malamitsi-Puchner A. Acta Paediatr. 2019 Nov;108(11):2083-2088.
7. Glycosylated fibronectin and inhibin are lower and anti-müllerian hormone is higher in umbilical cord blood when mothers have preeclampsia. DiPrisco B, Kumar A, Kalra B, Savjani GV, Michael Z, Farr O, **Papathanasiou AE**, Christou H, Mantzoros CS. Endocr Pract. 2020 Mar;26(3):318-327.
8. Placental proteases PAPP-A and PAPP-A2, the binding proteins they cleave (IGFBP-4 and -5), and IGF-I and IGF-II: Levels in umbilical cord blood and associations with birth weight and length. DiPrisco B, Kumar A, Kalra B, Savjani GV, Michael Z, Farr O, **Papathanasiou AE**, Christou H, Mantzoros C. Metabolism. 2019 Nov;100:153959.
9. Preadipocyte factor-1 in maternal, umbilical cord serum and breast milk: The impact of fetal growth. Briana DD, **Papathanasiou AE**, Gavrili S, Georgantzi S, Marmarinos A, Christou C, Voulgaris K, Gourgiotis D, Malamitsi-Puchner A. Cytokine. 2019 Feb;114:143-148.
10. Perinatal lipocalin-2 profile at the extremes of fetal growth. **Papathanasiou AE**, Malamitsi-Puchner A, Gavrili St, Zachaki S, Georgantzi S, Marmarinos A, Christou Ch, Voulgaris K, Gourgiotis D, Briana DD. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Sep 8;1-7.

11. Adipokines and Metabolic Regulators in Human and Experimental Pulmonary Arterial Hypertension. **Papathanasiou AE**, Spyropoulos F, Michael Z, Joung KE, Briana DD, Malamitsi-Puchner A, Mantzoros CS, Christou H. Int J Mol Sci. 2021 Feb 1;22(3):1435.

Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά περιοδικά

1. Συγχρονική μελέτη για τις αιτίες μητρικής, νεογνικής και βρεφικής (<5 ετών) νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των αφιχθέντων προσφύγων στις ελληνικές ακτές. Πουλάκη Γ., **Παπαθανασίου ΑΕ.**, Τερζίδης Α, Ρόζενμπεργκ Θ. Παιδιατρική, 2015;78:448-461.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την αγάπη, την ηθική συμπαράσταση και υπομονή τους.

Εκφράζω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) κ. **Αριάδνη Μαλαμίτση-Πούχγερ**, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για τη συνεχή και εμπνευσμένη καθοδήγησή της. Η συμβολή της στάθηκε καταλυτική για την απρόσκοπτη περάτωση της παρούσας διατριβής. Η αγάπη της για την έρευνα και η άοκνη αναζήτηση της όμορφης και ανθρώπινης πλευράς αλλά και μιας νέας ευκαιρίας πίσω από κάθε δυσκολία, αποτελούν πηγή έμπνευσης.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας του ΕΚΠΑ κ. **Δέσποινα Μπριάνα**, επιβλέπουσα της παρούσας διδακτορικής διατριβής και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την αμέριστη και αδιάλειπτη υποστήριξη, την εμπιστοσύνη, την εξαιρετική καθοδήγηση και το ειλικρινές και ουσιαστικό της ενδιαφέρον, τα οποία αποτέλεσαν την κινητήριου δύναμη για την ολοκλήρωση της διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας του ΕΚΠΑ κ. **Θεοδώρα Μπούτσικου**, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για τις εύστοχες και πολύτιμες υποδείξεις και συμβουλές της.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Παιδιατρικής του ΕΚΠΑ κ. **Παπαευαγγέλου Βασιλική**, και τον Αν. Καθηγητή κ. **Αχιλλέα Αττιλάκο**, καθώς και όλα τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση της διαδικασίας της υποστήριξης της παρούσας διατριβής.

Ιδιαίτερος ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. **Δημήτριο Γουργιώτη**, Διευθυντή του Εργαστηρίου Κλινικής Βιοχημείας - Μοριακής Διαγνωστικής της Β' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, στο οποίο πραγματοποιήθηκε το εργαστηριακό τμήμα της διατριβής καθώς και όλους τους γονείς οι οποίοι δέχθηκαν πρόθυμα να συμπεριληφθούν τα νεογνά τους στην παρούσα διατριβή.

Ευχαριστώ εγκάρδια την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Harvard, **Dr. Helen Christou**, μέλος της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για την τιμή που μου έκανε να με δεχθεί στο εργαστήριό της, στο νοσοκομείο Brigham and Women's, δίνοντας μου την ευκαιρία να γνωρίσω το συναρπαστικό κόσμο της βασικής έρευνας. Εκφράζω την πιο ειλικρινή ευγνωμοσύνη μου, τόσο για την πηγαία αγάπη της για την Παιδιατρική-Νεογνολογία την οποία μου μετέδωσε, όσο και για την ανιδιοτελή και ανεκτίμητη στήριξη, για τη σπάνια υπομονή, ανεκτικότητα και ειλικρίνειά της.

Τέλος, ολόψυχα ευχαριστώ τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Harvard, **Dr. Christos Mantzoros**, μέλος της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, ο οποίος αποτελεί για εμένα σταθμό αναφοράς. Αισθάνομαι ευγνωμοσύνη για τις πολύτιμες συμβουλές και τη στήριξή του, καθώς και για το γεγονός ότι στάθηκα τυχερή να διακρίνω το αυθεντικό του ενδιαφέρον για τον ασθενή να μετουσιώνεται σε αφοσίωση στην έρευνα από την οποία προκύπτουν διαγνωστικά και θεραπευτικά εργαλεία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Αύξηση του εμβρύου

Η φυσιολογική αύξηση του εμβρύου καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ενδογενούς δυναμικού αύξησης, ορμονών και αυξητικών παραγόντων, καθώς και της ικανότητας της μητέρας να παρέχει, μέσω μεταφοράς από τον πλακούντα, επαρκή θρεπτικά συστατικά.

Έχουν περιγραφεί τρία στάδια της ενδομήτριας αύξησης [1]:

α) Στάδιο της κυτταρικής υπερπλασίας [4^η – 16^η Εβδομάδα Κύησης (ΕΚ)]. Πρόκειται για το αρχικό στάδιο της ενδομήτριας αύξησης, κατά το οποίο παρατηρείται ταχεία κυτταρική διαίρεση-αύξηση του αριθμού των κυττάρων (μίτωση).

β) Στάδιο υπερπλασίας και υπερτροφίας (16^η – 32^η ΕΚ). Στο στάδιο αυτό παρατηρείται αφ' ενός προοδευτική πτώση του ρυθμού της μίτωσης και αφετέρου σταδιακή αύξηση του μεγέθους των κυττάρων.

γ) Στάδιο κυτταρικής υπερτροφίας (32^η ΕΚ – τοκετός). Κατά το στάδιο αυτό ο ρυθμός της μίτωσης επιβραδύνεται ακόμη περισσότερο με ταυτόχρονη ταχεία αύξηση του μεγέθους των κυττάρων. Στο στάδιο αυτό παρατηρείται και συσσώρευση λιπώδους, μυϊκού και συνδετικού ιστού.

1. Προσδιορισμός της Ηλικίας Κύησης (ΗΚ)

Ο ακριβής προσδιορισμός της ΗΚ αποτελεί πρόκληση διότι τυχόν λανθασμένη εκτίμησή της θα οδηγήσει σε εσφαλμένη ταξινόμηση του εμβρύου, η οποία πιθανώς να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις.

Ο προσδιορισμός της ηλικίας κύησης του εμβρύου επιτυγχάνεται προγεννητικά με την βοήθεια του ιστορικού που λαμβάνεται από την μητέρα και την υπερηχογραφική εκτίμηση του εμβρύου, καθώς και με την κλινική εκτίμηση του νεογνού μετά την γέννηση. Ο συνδυασμός των ανωτέρω θα οδηγήσει σε όσο το δυνατόν ακριβέστερο προσδιορισμό της ΗΚ.

- Η ΗΚ (gestational age, menstrual age or menstrual dating) στηρίζεται στην ημέρα έναρξης της τελευταίας εμμηνου ρύσεως [πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμηνου ρύσεως (ΤΕΡ)].
- Η πιθανή ημερομηνία τοκετού υπολογίζεται με τον κανόνα Naegele, σύμφωνα με τον οποίο προσθέτουμε ένα χρόνο και 7 ημέρες και αφαιρούμε 3 μήνες από την πρώτη ημέρα της ΤΕΡ.

- Ως εμβρυική ηλικία ορίζεται η ημέρα της ωορρηξίας και χρονολογείται δύο εβδομάδες πριν από την ΗΚ /πρώτη ημέρα της ΤΕΡ.

1.1 Προσδιορισμός της ΗΚ μετά τη γέννηση

Κριτήρια από την φυσική εξέταση/ μορφολογικά χαρακτηριστικά: Εκτίμηση παρουσίας και μεγέθους του μαζικού ιστού και της θηλαίας άλω, της πτύχωσης των πελμάτων, του σχήματος και χόνδρου αυτιού, της τρίχωσης και των γεννητικών όργανων.

Νευρολογική εκτίμηση: Εκτίμηση μυικού τόνου, στάσης σώματος και αντανακλαστικών. Διάφορες μέθοδοι, με συγκεκριμένα πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και περιορισμούς, βρίσκονται στη διάθεση του νεογνολόγου για τον προσδιορισμό της ΗΚ μέσω εκτίμησης των ανωτέρω μορφολογικών και νευρολογικών χαρακτηριστικών. Η μέθοδος Dubowitz [2] χρησιμοποιούνταν ευρέως στο παρελθόν. Ωστόσο, εξ' αιτίας του γεγονότος ότι υπερεκτιμά την ΗΚ στα πρόωρα νεογνά, καθώς και του μεγάλου αριθμού (34) των κριτηρίων που περιλαμβάνει, απαιτώντας αυξημένη χρονική διάρκεια κλινικής εξέτασης, έχει αντικατασταθεί από το σύστημα βαθμολόγησης Ballard [3]. Το σύστημα αυτό είναι πιο απλό (6 μορφολογικά και 6 κλινικά κριτήρια) και απαιτεί μικρότερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με το Dubowitz, εξακολουθεί όμως να δίδει ανακριβή αποτελέσματα για τα πρόωρα νεογνά. Για το σκοπό αυτό, εισήχθη το νέο τροποποιημένο σύστημα Ballard [4]. Λιγότερα συχνά χρησιμοποιείται η οφθαλμολογική εξέταση (άμεση οφθαλμοσκόπηση για εκτίμηση της αγγείωσης της πρόσθιας κάψας του φακού) και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα [5], [6].

1.2 Εκτίμηση της ΗΚ προγεννητικά

Κλινική εκτίμηση της εγκυμονούσας μήτρας

Η μαιευτική υπερηχογραφία παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης και παρακολούθησης της αύξησης και ανάπτυξης του εμβρύου [7].

Η εκτίμηση του εμβρυϊκού βάρους στηρίζεται στον προσδιορισμό ενός συνόλου μετρήσιμων ανατομικών παραμέτρων [8]–[11]. Προϋπόθεση για την υπερηχογραφική εκτίμηση της αύξησης του εμβρύου αποτελεί ο ακριβής καθορισμός της ηλικίας κύησης [12], υπολογιζόμενης όχι μόνο με βάση την τελευταία έμμηνο ρύση, αλλά και με το πρώιμο υπερηχογράφημα [13]. Η μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους [crown-rump length (CRL)] αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη για τον υπολογισμό της ΗΚ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Από τις αρχές του δεύτερου τριμήνου της κύησης

(20^η εβδομάδα) διενεργούνται μετρήσεις της περιμέτρου της κεφαλής [head circumference (HC)], του μηριαίου οστού [femur length (FL)] και της αμφιβρεγματικής διαμέτρου [biparietal diameter (BPD)]. Σύμφωνα με στοιχεία από μελέτες επιπολασμού (cross-sectional studies), προκύπτουν πίνακες για τον υπερηχογραφικό προσδιορισμό της ηλικίας κύησης με βάση την μέτρηση των BPD, FL και HC [14].

1.3 Καμπύλες αύξησης

Η διάρκεια της κύησης αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της προγεννητικής αξιολόγησης της εμβρυϊκής αύξησης και όλοι οι ορισμοί που ισχύουν για την αύξηση του εμβρύου στηρίζονται στην ΗΚ.

Οι καμπύλες αύξησης χρησιμοποιούν ανθρωπομετρικά δεδομένα από νεογνά γεννημένα σε διαφορετικές ΗΚ. Για μια συγκεκριμένη ΗΚ είναι δυνατόν να παρατηρούνται αποκλίσεις της τάξης των 100 έως 200g [15], [16]. Για παράδειγμα, ορισμένα νορμογράμματα βασίζονται στην προσέγγιση της ΗΚ στην πλησιέστερη εβδομάδα, ενώ άλλα χρησιμοποιούν τις ολοκληρωμένες εβδομάδες. Τα διαγράμματα βάρους γέννησης επηρεάζονται επίσης από άλλες μεταβλητές που μπορεί να περιορίσουν την αξιοπιστία τους. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες, όπως η ηλικία, η εθνικότητα, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της μητέρας, το φύλο του εμβρύου, ο τόκος, η σειρά γέννησης, τα σωματομετρικά στοιχεία των γονέων και το υψόμετρο, συμβάλλουν στις φυσιολογικές βιολογικές διακυμάνσεις στην ανθρώπινη εμβρυϊκή αύξηση [17]. Οι καμπύλες αύξησης, οι οποίες συνυπολογίζουν αυτές τις παραμέτρους, βελτιώνουν το ποσοστό ανίχνευσης διαταραχών της αύξησης [17], [18].

Καμπύλες από υπερηχογραφικές μετρήσεις εμβρύων γνωστής ηλικίας κύησης, τα οποία γεννήθηκαν υγιή τελειόμηνα αποτελούν πηγή φυσιολογικών τιμών ενδομήτριας αύξησης [19], [20].

II. Διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης

A. Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Αύξηση (EYA)

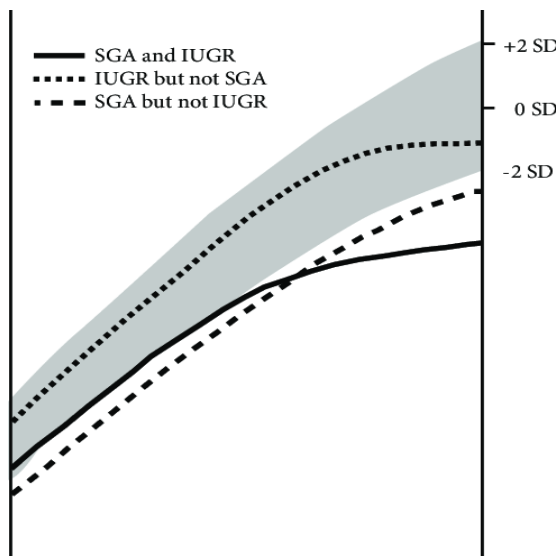
1. Ορισμός

Με τον όρο EYA [Intrauterine Growth Restriction (IUGR)] περιγράφεται η αποτυχία του εμβρύου να επιτύχει το ενδογενές γενετικά προκαθορισμένο δυναμικό σωματικής αύξησης και ως εκ τούτου υπολείπεται, συγκρινόμενο με το αναμενόμενο για την ηλικία κύησης [1], [21]. Πρόκειται για έναν λειτουργικό ορισμό που στοχεύει στην ανίχνευση

των εμβρύων που υπολείπονται εξαιτίας λειτουργικών ή/ και ανατομικών ανωμαλιών εμβρυοπλακουντιακής ή μητρικής προελεύσεως και τα οποία χρήζουν εξειδικευμένης μαιευτικής/ περιγεννητικής και νεογνολογικής φροντίδας, εξαιτίας της αυξημένης περιγεννητικής νοσηρότητας και θνητότητας που παρουσιάζουν. Η διάγνωση, επομένως, τίθεται προγεννητικά [15], [22], [23].

Ο όρος EYA θα πρέπει να διαχωριστεί από τον όρο μικρό για την ηλικία κύησης [Small for Gestational Age (SGA)] που περιγράφει το νεογνό εκείνο το οποίο έχει βάρος γέννησης (ΒΓ) μικρότερο από την 10^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης και το φύλο ή μικρότερο από δύο σταθερές αποκλίσεις [Standard deviation (SD)] από τη μέση τιμή για συγκεκριμένο πληθυσμό [24], [25]. Γίνεται επομένως κατανοητό, ότι πρόκειται για δύο ξεχωριστές κλινικές οντότητες. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένα νεογνά που γεννήθηκαν SGA, δεν έχουν υποστεί EYA αλλά αντιθέτως, αντιπροσωπεύουν τα ιδιοσυστασιακά ελλιποβαρή/ μικροσωμικά νεογνά, όπως για παράδειγμα τα νεογνά μικρόσωμων γονέων (Σχήμα 1). Ο ρυθμός αύξησής τους είναι γενετικά προκαθορισμένος και επομένως, αυτά τα νεογνά έχοντας επιτύχει το ενδογενές δυναμικό αύξησης, δεν κινδυνεύουν από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Παράγοντες όπως η φυλή, το έθνος, η γεωγραφική κατανομή-υψόμετρο, το φύλο και ο αριθμός των εμβρύων στην μήτρα, καθώς και το ύψος της μητέρας και το προσλαμβανόμενο βάρος κατά την κύηση (booking weight) καθορίζουν το ενδογενές δυναμικό αύξησης [15],[17], [19], [26]–[29]. Αντίστοιχα, ορισμένα νεογνά με EYA, δεν γεννήθηκαν SGA και αυτό συναντάται συνήθως στις περιπτώσεις, στις οποίες ο παράγοντας που ευθύνεται για την ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση επέδρασε κατά τα τελικά στάδια της ενδομήτριας ζωής.

Η αιτιολογία, η παθοφυσιολογία, η διάγνωση, η διαχείριση της εγκύου και η εμβρυϊκή και νεογνική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση, καθώς και οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της EYA, εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση για την περιγεννητική ιατρική αλλά και για την παιδιατρική.



Σχήμα1: Willemsen, R.H. (2008, June 5). Small at Birth: cardiovascular and metabolic health of subjects born SGA and/or preterm and effects of growth hormone treatment. Erasmus University Rotterdam. Retrieved from <http://hdl.handle.net/1765/13134> (**modified**)

2. Ταξινόμηση-Τυποι ΕΥΑ

Με βάση τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού, όπως το βάρος γέννησης, η περιφέρεια κεφαλής, το μήκος σώματος και ο δείκτης μάζας [Ponderal Index=βάρος γέννησης (γρ) / μήκος σώματος (cm³)], η ΕΥΑ διακρίνεται σε δύο τύπους: συμμετρικό και ασύμμετρο.

α) Τα συμμετρικού τύπου νεογνά με ΕΥΑ αποτελούν το 1/3 όλων των περιπτώσεων ΕΥΑ. Όλες οι σωματομετρικές παράμετροι (βάρος γέννησης, μήκος σώματος και περιφέρεια κεφαλής) βρίσκονται κάτω από τη 10^η εκατοστιαία θέση (ΕΘ).

Στον ενδομήτριο προσδιορισμό του τύπου της ΕΥΑ, ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η υπερηχογραφική αξιολόγηση της αύξησης του εμβρύου με την μέτρηση της περιμέτρου της κοιλιάς, της περιμέτρου της κεφαλής και του λόγου αυτών. Τόσο η περιφέρεια κεφαλής, όσο και η περιφέρεια της κοιλιάς όταν υπολογιστούν κάτω από την 10^η εκατοστιαία θέση και ο λόγος τους υπολογίζεται εντός των φυσιολογικών ορίων, τότε πιθανολογείται συμμετρικού τύπου ΕΥΑ. Τα κύρια αίτια συμμετρικού τύπου ΕΥΑ αποτελούν οι συγγενείς λοιμώξεις, τα σύνδρομα, οι γενετικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ο χρόνιος υποσιτισμός της μητέρας, η χρήση εθιστικών ουσιών και το κάπνισμα. Η συμμετρικού τύπου ΕΥΑ είναι ενδεικτική της επίδρασης του δυσμενούς παράγοντα κατά τα αρχικά στάδια της κύησης [30].

β) Στα ασύμμετρου τύπου νεογνα με ΕΥΑ, το βάρος γέννησης βρίσκεται κάτω από τη 10^η ΕΘ, ενώ το μήκος σώματος και η περιφέρεια κεφαλής βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων.

Στα έμβρυα με ασύμμετρου τύπου ΕΥΑ, ο ρυθμός αύξησης της περιμέτρου κοιλιάς είναι ελαττωμένος, εξαιτίας ελαττωμένου μεγέθους του ήπατος και άλλων κοιλιακών σπλάγχων, καθώς και του ελαττωμένου υποδόριου λίπους, ενώ ο ρυθμός αύξησης της περιμέτρου της κεφαλής παραμένει φυσιολογικός και αυτό μαθηματικά αποτυπώνεται με αύξηση του λόγου της περιμέτρου της κεφαλής προς την περίμετρο της κοιλιάς [31], [32]. Η ασύμμετρου τύπου ΕΥΑ σχετίζεται με καταστάσεις που επηρεάζουν τη μητροπλακουντική κυκλοφορία και τέτοιες θεωρούνται η υπερτασική νόσος της κυήσεως, η θρομβοφιλία, η σοβαρή καρδιακή ή νεφρική νόσος της μητέρας, καθώς και οι πολύδυμες κυήσεις [33].

3. Επιδημιολογία

Η ΕΥΑ αποτελεί τη δεύτερη αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας, μετά την προωρότητα και περίπου το 30% των θνησιγενών εμβρύων έχουν ΕΥΑ [34]. Η επίπτωση της ΕΥΑ ποικίλει μεταξύ των πληθυσμών και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια, με δεδομένη τη λανθασμένη σε ορισμένες περιπτώσεις χρήση των όρων ΕΥΑ και SGA ως ταυτόσημες στη διεθνή βιβλιογραφία. Στις αναπτυγμένες χώρες, περίπου 10% των τελειόμηνων νεογνών είναι SGA, ωστόσο το 1/3 εξ αυτών αντιστοιχούν σε νεογνά με ΕΥΑ [35]. Γενικότερα, στις αναπτυσσόμενες χώρες, η επίπτωση της ΕΥΑ είναι πολύ μεγαλύτερη, σε σύγκριση με τις αναπτυγμένες χώρες. Συγκεκριμένα, περίπου 30 εκατομμύρια νεογνά με ΕΥΑ γεννιούνται ανά έτος, 75% των οποίων στην Ασία, ενώ στην Αφρική και στη Λατινική Αμερική 20% και 5% αντίστοιχα [29], [36], [37].

4. Αίτια και παθογένεση της ενδομήτριας υπολειπόμενης αύξησης

Η αιτιολογία και ο τύπος της ΕΥΑ υπαγορεύουν τις διαγνωστικές εξετάσεις που πρέπει να διεξαχθούν, καθοδηγούν την άμεση διαχείριση του νεογνού αμέσως μετά τη γέννηση και βοηθούν στην πρόληψη και αντιμετώπιση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Η αιτιολογία της ΕΥΑ ταξινομείται ευρέως σε αίτια από την μητέρα (αδρά πρόκειται για διαταραχή στη μεταφορά θρεπτικών συστατικών από τη μητέρα στο έμβρυο), τον πλακούντα (καταστάσεις που είτε συμβάλλουν σε ελάττωση της μητροπλακουντιακής ροής είτε σε διαταραχή του εμβρυοπλακουντιακού συστήματος) [38], [39] και από το έμβρυο. Στις καταστάσεις από τη μητέρα συγκαταλέγονται τα παρακάτω νοσήματα όπως η χρόνια υπέρταση, η προεκλαμψία, η αποκόλληση πλακούντα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος, αυτοάνοσα νοσήματα (πχ συστηματικός ερυθηματώδης λύκος), η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος (πχ κυστική ίνωση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια),

οι συγγενείς καρδιοπάθειες, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια σοβαρή αναιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, αλλά και μαιευτικές και γυναικολογικές καταστάσεις (μικρό ενδιάμεσο χρονικό διάστημα μεταξύ κύσεων, τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής), δημογραφικά (ακραία ηλικιακά όρια μητέρας, χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση), γενετικοί παράγοντες (μητέρα η οποία γεννήθηκε με ΕΥΑ, ιστορικό προηγούμενου τοκετού νεογνού με ΕΥΑ). Επιπλέον, τοξικοί-περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν αρνητικά στην εγκυμοσύνη και προκαλούν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΕΥΑ όπως το μεγάλο υψόμετρο, η ατμοσφαιρική ρύπανση, φαρμακευτική αγωγή της μητέρας (βαρφαρίνη, αντισπασμωδικά, αντινεοπλασματικά αντικαρκινικά φάρμακα, ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος κ.α), το κάπνισμα, η χρήση εθιστικών ουσιών και αλκοόλ, η υποθρεψία της μητέρας, η μειωμένη πρόσληψη βάρους κατά την κύηση και το χαμηλό βάρος της πριν την κύηση. Επίσης σε ΕΥΑ μπορεί να οδηγήσουν καταστάσεις και από το έμβρυο όπως γενετικές βλάβες, οι οποίες ευθύνονται για το 5-20% των αιτίων ΕΥΑ, [ανευπλοειδίες (τρισωμίες/μονοσωμίες), μονογονεϊκή δισωμία, μονογονιδιακές μεταλλάξεις (πχ IGF1, IGF2, IGF1R) ελλείψεις, διπλασιασμοί, μετατοπίσεις, δακτυλοειδές χρωμόσωμα], οι συγγενείς διαμαρτίες (ανεγκεφαλία, γαστρόσχιση, ομφαλοκήλη, συγγενής διαφραγματοκήλη, συγγενείς καρδιοπάθειες), οι συγγενείς λοιμώξεις [Τοξοπλάσμωση, κυτταρομεγαλιός, Ερυθρά, Σύφιλη, Ελονοσία, Ιός του απλού έρπητα (HSV), ανεμευλογιά-έρπητα ζωστήρα (VZV)] και διάφορα μεταβολικά νοσήματα (Συγγενής λιποδυστροφία, γαλακτοζαιμία, φαινυλκετονουρία κ.α). Πρόσθετα και καταστάσεις του πλακούντα πιθανόν να προκαλούν ΕΥΑ όπως οι λοιμώξεις, οι αγγειακές διαμαρτίες και οι δομικές ανωμαλίες του ομφαλίου λώρου και του πλακούντα (μονήρης ομφαλική αρτηρία, υμενώδης έκφυση ομφαλίου λώρου, αιμαγγείωμα πλακούντα, δίλοβος πλακούντας, παραχείλιος προδρομικός πλακούντας) [40]. Ωστόσο, σε τουλάχιστον 40% των νεογνών/εμβρύων με ΕΥΑ δεν ταυτοποιείται συγκεκριμένη υποκείμενη αιτία. Στις περιπτώσεις που ταυτοποιείται, στο 1/3 των περιπτώσεων οφείλεται σε γενετικές παραμέτρους ενώ στα 2/3 των περιπτώσεων σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τέλος, από τους περιβαλλοντικούς αιτιολογικούς παράγοντες που δύναται να προληφθούν, το κάπνισμα είναι ο πιο σημαντικός και ευθύνεται για περισσότερο από το 1/3 όλων των κύσεων με ΕΥΑ [41].

5. EYA: Διαγνωστική προσέγγιση

Ο στόχος είναι η πρόωμη διάγνωση της EYA, παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την χρονική στιγμή και την μέθοδο, με την οποία θα πραγματοποιηθεί. Λεπτομερές οικογενειακό και ατομικό αναμνηστικό της μητέρας σχετικά με παράγοντες κινδύνου για EYA, κλινική εξέταση της μητέρας και πληροφορίες σχετικά με το βάρος και ύψος της μητέρας πριν τον τοκετό, την διατροφική κατάσταση, το μέγεθος/ύψος του πυθμένα της μήτρας, το καρδιοτοκογράφημα, και το υπερηχογράφημα Doppler με ακριβή εκτίμηση της ηλικίας κύησης και του εμβρυικού βάρους είναι πολύ σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση της EYA [42].

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικές υπερηχογραφικές εκτιμήσεις. Η μέτρηση της κοιλιακής περιμέτρου έχει ειδικότητα και αρνητική προγνωστική αξία περί το 90% για την διάγνωση της EYA. Εν αντιθέσει, η ψηλάφηση των κοιλιακών τοιχωμάτων και η μέτρηση της απόστασης από τον πυθμένα της μήτρας ως την ηβική σύμφυση (symphysis- fundal height, S-F height) δεν είναι αξιόπιστα για τη διάγνωση [30].

Εν συνεχεία, εάν ανιχνευθεί κάποιος παράγοντας κινδύνου ή EYA, διενεργείται καρυότυπος, έλεγχος της μητέρας για TORCH και ενδεδειγμένος υπερηχογραφικός έλεγχος [42].

Το βιοφυσικό προφίλ [Biophysical profile (BPP)] του εμβρύου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εκτίμηση του κινδύνου, αλλά και παρακολούθηση του εμβρύου με EYA. Σε EYA, ανιχνεύονται διαταραχές στις αναπνευστικές κινήσεις, την κινητικότητα και τον μυϊκό τόνο του εμβρύου και τέλος παρατηρείται μείωση της ποσότητας του αμνιακού υγρού [43].

Η παρουσία, κατεύθυνση και ταχύτητα της αιματικής ροής των αγγείων μπορεί να εκτιμηθεί με την τεχνική Doppler, η εφαρμογή της οποίας είναι εξαιρετικής χρησιμότητας, καθώς είναι δυνατή η εκτίμηση της μητρικής (μητριαία αρτηρία) και εμβρυικής (ομφαλικές και μέση εγκεφαλική αρτηρία) κυκλοφορίας. Αυξημένη αντίσταση αιματικής ροής στα αγγεία, είτε απουσία ή αναστροφή τελοδιαστολικής ροής, σχετίζεται με σοβαρού βαθμού πλακουντιακή ανεπάρκεια και δυσμενές περιγεννητικό αποτέλεσμα. Το Doppler της μητριαίας αρτηρίας έχει περιορισμένη ευασθησία/ ειδικότητα πρόβλεψης δυσμενούς πρόγνωσης σε μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά, στα οποία η διάγνωση τέθηκε κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης [44].

6. Κλινική εξέταση

Μια ενδεδειγμένη κλινική εξέταση των νεογνών με ΕΥΑ αναδεικνύει κλινικά χαρακτηριστικά που αντικατοπτρίζουν διαφορετικό βαθμό έλλειψης θρεπτικών συστατικών. Αρχικά, διαπιστώνεται ελαττωμένος υποδόριος ιστός και μεγάλο κεφάλι συγκριτικά με τον κορμό. Η χρήση του συστήματος βαθμολόγησης Ballard για την εκτίμηση της νευρολογικής ωριμότητας δεν επηρεάζεται από την ΕΥΑ. Ωστόσο, η εκτίμηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών με τη χρήση του συστήματος βαθμολόγησης Ballard δεν είναι αξιόπιστη και η εκτίμηση της ηλικίας κύησης που προκύπτει δεν είναι ακριβής, καθώς τα φυσικά χαρακτηριστικά είτε υπέρ- είτε υπό-βαθμολογούνται, όπως π.χ. τα χαρακτηριστικά του δέρματος το οποίο είναι ξηρό, ρωγμώδες, ρυτιδωμένο, τραχύ, ωχρολόγω περιφερικής αγγειοσύσπασης και με απολέπιση, συχνά και με παρουσία χρώσης από μηκόνιο. Συνυπάρχουν μακρά νύχια, ενώ ο χόνδρος του αυτιού και η θηλή του μαστού δεν είναι πλήρως ανεπτυγμένα. Επιπλέον, παρατηρείται ανώριμη εμφάνιση των γυναικείων έξω γεννητικών οργάνων, η οποία οφείλεται σε μειωμένη εναπόθεση λίπους στα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Είναι δυνατό να υπάρχει διάσταση ραφών και μεγάλη πρόσθια και οπίσθια πηγή, ευερεθιστότητα και υπερτονία, ενώ στις σοβαρές περιπτώσεις ΕΥΑ συναντάται υποτονία.

Όταν η ΕΥΑ εκδηλώνεται νωρίς κατά την κύηση, οι κλινικές εκδηλώσεις/ μορφολογικά χαρακτηριστικά των γενετικών διαταραχών ή συγγενών λοιμώξεων, όταν συνυπάρχουν, είναι πιθανόν να είναι εμφανή. Τα συνηθισμένα κλινικά ευρήματα των συγγενών λοιμώξεων περιλαμβάνουν: ηπατοσπληνομεγαλία, μικροκεφαλία, πετέχειες, δερματικές βλάβες ενδεικτικές εξωμυελικής αιμοποίησης (blubbery muffin appearance), καταρράκτη και καρδιακές βλάβες.

Η αντιμετώπιση νεογνού με ΕΥΑ αρχίζει με την κατανόηση του πιθανού χρονικού διαστήματος της προσβολής (δηλαδή πρόιμη ή όψιμη εμφάνιση κατά την κύηση), του τύπου της ΕΥΑ (δηλαδή συμμετρικού έναντι ασύμμετρου) και της πιθανής υποκείμενης αιτιολογίας/ μηχανισμού υπολειπόμενης αύξησης (δηλ. αίτιο είτε από τη μητέρα, είτε από το έμβρυο, είτε από τον πλακούντα). Άμεση προτεραιότητα δίδεται στην ανίχνευση και αντιμετώπιση των προβλημάτων που εμφανίζονται κατά την περίοδο αμέσως μετά τον τοκετό, μερικά από τα οποία χρειάζονται επείγουσα παρέμβαση. Στη συνέχεια, η διεξαγωγή κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων μπορεί να βοηθήσει στην αποσαφήνιση της αιτίας της ΕΥΑ, με σκοπό την καλύτερη διαχείριση των άμεσων και μακροπρόθεσμων συνεπειών.

Τέλος, ιδιαίτερα σημαντική παρέμβαση αποτελεί η αποτροπή ή και ο προγραμματισμός αντιμετώπισης των μακροπρόθεσμων επιπλοκών/ προβλημάτων που σχετίζονται με την ΕΥΑ.

7. Άμεσα προβλήματα/ επιπλοκές των νεογνών με ΕΥΑ

Η ΕΥΑ είναι μία από τις κύριες αιτίες της περιγεννητικής/ νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και επιπλέον συμβάλλει σε μακροχρόνιες ασθένειες/ επιπλοκές. Τα περιγεννητικά προβλήματα/ επιπλοκές που προκαλεί η ΕΥΑ περιλαμβάνουν την προωρότητα, περιγεννητική ασφυξία, δύσκολη καρδιοπνευμονική μετάβαση αμέσως μετά τη γέννηση, σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου και παραμένουσα πνευμονική υπέρταση. Επιπλέον, τα νεογνά με ΕΥΑ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο άμεσων επιπλοκών μετά τον τοκετό, (όπως υποθερμία, υπογλυκαιμία, πολυερυθραιμία, ίκτερο, δυσκολίες σίτισης, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και όψιμη σηψαιμία) καθώς και μακροπρόθεσμων επιπλοκών [45]–[47].

i) Νεογνική Θνητότητα

Τα έμβρυα και νεογνά με ΕΥΑ έχουν υψηλότερη περιγεννητική και νεογνική θνησιμότητα, σε σύγκριση με τα κανονικά για την ηλικία κύησης νεογνά [21], [48]–[50]. Οι Katz και συν. αναφέρουν ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά είχαν αυξημένη νεογνική και βρεφική θνησιμότητα συγκρινόμενα με τα κανονικά για την ηλικίας κύησης νεογνά [51]. Τα πιο κοινά αίτια θανάτου αποτελούν η σοβαρή πλακουντιακή ανεπάρκεια και η χρόνια υποξία, οι συγγενείς διαμαρτίες, οι συγγενείς λοιμώξεις, η αποκόλληση του πλακούντα, η πρόπτωση του ομφαλίου λώρου, οι θρομβώσεις του πλακούντα και η σοβαρή περιγεννητική ασφυξία [52], [53]. Τέλος, υψηλότερη θνησιμότητα παρατηρείται στα νεογνά με ΕΥΑ και βάρος γέννησης < 5^η εκατοστιαία θέση, σε σχέση με αυτά μεταξύ 5^{ης} και 9^{ης} [54], όπως και σε μονήρεις σε σύγκριση με δίδυμες κύσεις με ΕΥΑ [55]. Εξαιτίας της αυξημένης θνητότητας, τα έμβρυα με ΕΥΑ παρακολουθούνται συχνότερα προκειμένου να αξιολογηθεί η ενδομήτρια αύξησή τους και ο τοκετός προγραμματίζεται να διεξαχθεί σε τριτοβάθμιο κέντρο.

ii) Προωρότητα

Τα νεογνά με ΕΥΑ είναι πιθανότερο να γεννηθούν πρόωρα, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά νεογνά. Σε ορισμένες περιπτώσεις συστήνεται περάτωση του τοκετού πρόωρα, όταν ο κίνδυνος εμβρυικής απώλειας υπερβαίνει τους κινδύνους/ επιπλοκές

της προωρότητας. Είναι επομένως κατανοητό, ότι τα νεογνά με EYA που γεννήθηκαν πρόωρα έχουν να αντιμετωπίσουν, εκτός των άλλων, και τις επιπλοκές που σχετίζονται με την προωρότητα [50], [56], [57].

iii) Συγγενείς λοιμώξεις

Στα νεογνά με EYA που γεννιούνται από μητέρες με TORCH λοίμωξη [Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections] συνήθως συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις που υποδηλώνουν συγγενή λοίμωξη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, και μάλιστα αν δεν έχει προηγηθεί προγεννητικός έλεγχος της μητέρας και τίθεται υποψία για TORCH λοίμωξη, είναι επιβεβλημένος ο έλεγχος του νεογνού [58], [59]. Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (πριν την 20^η εβδομάδα κύησης) και λιγότερο συχνά η λοίμωξη από ερυθρά και παρβοϊό μπορεί να προκαλέσουν EYA. Άλλες συγγενείς λοιμώξεις (πχ *Helicobacter pylori* και πρωτοζωικές λοιμώξεις) έχουν συσχετιστεί, αλλά πολύ σπανιότερα οδηγούν σε EYA [60]–[62].

Οι συγγενείς διαμαρτίες είναι συχνότερες στα νεογνά με EYA, σε σύγκριση με τα κανονικά για την ηλικία κύησης νεογνά [63], [64].

iv) Περιγεννητική Ασφυξία

Τα νεογνά με EYA διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο περιγεννητικής ασφυξίας [21], [65]. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην υποξία του εμβρύου εξαιτίας πλακουντιακής ανεπάρκειας ή να συσχετίζεται με επεισόδιο αποκόλλησης πλακούντα ή πρόπτωσης του ομφαλίου λώρου. Τα νεογνά με ασύμμετρου τύπου EYA έχουν υψηλότερη συχνότητα περιγεννητικής ασφυξίας σε σχέση με τα νεογνά με συμμετρικού τύπου EYA [66], [67]. Οι συνέπειες της περιγεννητικής ασφυξίας περιλαμβάνουν δυσλειτουργία πολλών οργάνων (υποξαιμική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια), διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, μεταβολικές διαταραχές (υπογλυκαιμία, υπασβεστιαμία) και σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου με επακόλουθη πνευμονία, πνευμοθώρακα, παραμένουσα εμβρυϊκή κυκλοφορία ή θάνατο [21]. Αυτός ο κίνδυνος υπογραμμίζει τη σημασία προγραμματισμού περάτωσης του τοκετού σε τριτοβάθμιο κέντρο.

v) Υποθερμία

Η υποθερμία είναι συχνή στα νεογνά με EYA [68], λόγω αυξημένης απώλειας θερμότητας εξαιτίας της σχετικά μεγάλης επιφάνειας σώματος του νεογνού σε σχέση με το βάρος του, καθώς και του ελαττωμένου σπλαγχνικού και υποδόριου λίπους. Η

μειωμένη μάζα του φαιού λιπώδους ιστού συνεπάγεται ελαττωμένη θερμογένεση [21]. Επιπλέον, τα νεογνά με ΕΥΑ μπορεί να εμφανίζουν ανώριμο θερμορρυθμιστικό μηχανισμό, ελαττωμένα επίπεδα κατεχολαμινών στο αίμα, αυξημένες μεταβολικές ανάγκες και ελαττωμένα ενεργειακά αποθέματα [29]. Ως εκ τούτου, το νεογνό θα πρέπει να στεγνώνεται καλά αμέσως μετά τη γέννηση, να παραμένει σε ζεστό περιβάλλον και η θερμοκρασία του να παρακολουθείται τακτικά για τις πρώτες 48-72 ώρες ζωής.

vi) Παραμένουσα πνευμονική υπέρταση του νεογνού (ΠΠΥΝ)

Ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης, τα νεογνά με ΕΥΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΠΠΥΝ. Αυτό οφείλεται στην αναδιαμόρφωση και προσαρμογή του πνευμονικού αγγειακού δικτύου λόγω αυξημένων αγγειακών αντιστάσεων, ως αποτέλεσμα της χρόνιας υποξίας, με πάχυνση του μέσου χιτώνα μέχρι το επίπεδο των κυψελιδικών αρτηριών. Η ΠΠΥΝ μπορεί επίσης να εμφανιστεί εξαιτίας άλλων συννοσηρότητων όπως η περιγεννητική ασφυξία, η πολυερυθραιμία και η σηψαιμία [69]. Στα νεογνά με ΕΥΑ παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής αιμορραγίας, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά νεογνά [21].

vii) Σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου

Τα νεογνά με ΕΥΑ έχουν επίσης μεγαλύτερη συχνότητα εκδήλωσης συνδρόμου εισρόφησης μηκωνίου, ως αποτέλεσμα της χρόνιας υποξίας λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας ή οποιουδήποτε παράγοντα, ο οποίος προκαλεί οξεία υποξία [70], [71].

viii) Βρογχοπνευμονική δυσπλασία (ΒΠΔ)

Η ΒΠΔ εκδηλώνεται συχνότερα στα νεογνά με ΕΥΑ εξαιτίας διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, όπως η προεκλαμψία, οι ανωμαλίες του πνευμονικού αγγειακού δικτύου καθώς και παράγοντες μετά τη γέννηση, όπως ο μηχανικός αερισμός, η υποξία, η υπεροξία, η νεογνική λοίμωξη και ο ανοιχτός αρτηριακός πόρος [72].

ix) Διαταραχές στη σίτιση και νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Οι διαταραχές στη σίτιση, καθώς και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα εκδηλώνονται συχνότερα στα νεογνά με ΕΥΑ, λόγω διαταραχής στην αιμάτωση του εντέρου/μεσεντερίου ενδομήτρια, απότοκου της πολυερυθραιμίας και συνακόλουθης αυξημένης γλοιότητας του αίματος, καθώς και λόγω ανακατανομής της ροής του αίματος σε ζωτικής σημασίας όργανα (καρδιά, εγκέφαλο και επινεφρίδια), σε βάρος των υπόλοιπων οργάνων κατά τη διάρκεια χρόνιας υποξίας [73], [74].

x) Υπογλοκαιμία

Η υπογλυκαιμία είναι συνήθης στα νεογνά με ΕΥΑ κατά τις πρώτες ημέρες ζωής και κυρίως κατά τις πρώτες 24 ώρες ζωής, ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς πλακουντιακής ροής, η οποία οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα υδατανθράκων και καθυστερημένη μεταβολική προσαρμογή στην εξωμήτριο ζωή [75], [76].

Τα νεογνά με ΕΥΑ έχουν συχνά ανεπαρκή αποθέματα γλυκογόνου λόγω ελαττωμένης σύνθεσής του, ως αποτέλεσμα ελαττωμένων επιπέδων ινσουλίνης ενδομήτρια [76]. Παράλληλα, η μειωμένη ικανότητα λιπόλυσης με επακολούθως ελαττωμένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα μετά τη γέννηση, προκύπτει ως απότοκος της υπερινσουλιναιμίας, που παρατηρείται μετά τη γέννηση, σε συνδυασμό με την ανεπαρκή δράση των αντισταθμιστικών ορμονών (κατεχολαμίνες, γλυκαγόνη) είτε λόγω ελαττωμένης σύνθεσής είτε λόγω ελαττωμένης ευασθησίας των κυττάρων στην δράση τους [76], [77]. Συν-νοσηρότητες όπως περιγεννητική ασφυξία, πολυερυθραιμία και υποθερμία σε συνδυασμό με τις αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις κατά τη γέννηση, μπορεί να οδηγήσουν σε επικίνδυνα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα [77]–[79]. Η υπογλυκαιμία εμφανίζεται συνήθως μέσα στις πρώτες τρεις ημέρες ζωής και περίπου τα μισά από τα υπογλυκαιμικά νεογνά είναι συμπτωματικά [80]–[82].

xi) Πολυερυθραιμία

Η πολυερυθραιμία εμφανίζεται στα νεογνά με ΕΥΑ εξαιτίας της αυξημένης παραγωγής ερυθροποιητίνης ως αποτέλεσμα ενδομήτριας υποξίας. Παρά το γεγονός ότι η πολυερυθραιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική, προδιαθέτει σε εκδήλωση υπογλυκαιμίας, υπερχολερυθριναιμίας και ΝΕΚ [83], [84].

xii) Θρομβοπενία, ουδετεροπενία και/ή λευκοπενία.

Η πλακουντιακή ανεπάρκεια, σε συνδυασμό με τη χρόνια υποξία περιγράφονται ως κύριοι μηχανισμοί πρόκλησης θρομβοπενίας στα νεογνά με ΕΥΑ. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ήπιας έως μέτριας βαρύτητας θρομβοπενία, ενώ η σοβαρή θρομβοπενία για την αντιμετώπιση της οποίας θα απαιτηθεί μετάγγιση αιμοπεταλίων, αποτελεί σπάνια οντότητα [85]. Η ανεπάρκεια του πλακούντα και η χρόνια υποξία μπορούν να οδηγήσουν σε ουδετεροπενία και/ή λευκοπενία [86], [87].

xiii) Υπεργλυκαιμία

Τα νεογνά με ΕΥΑ διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης υπεργλυκαιμίας εξαιτίας της ανωριμότητας του παγκρέατος που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή ή έκκριση ινσουλίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερβολική παροχή εξωγενούς

γλυκόζης ή αυξημένα επίπεδα κατεχολαμίνης και γλυκαγόνης μετά από περιγεννητική ασφυξία [88].

xiv) Υπασβεστιαμία

Η υπασβεστιαμία παρατηρείται συχνότερα στα πρόωρα νεογνά με ΕΥΑ και στα νεογνά με ΕΥΑ και περιγεννητική ασφυξία. Αυτή παρατηρείται συχνότερα κατά τις τρεις πρώτες ημέρες ζωής και οφείλεται είτε σε ελαττωμένη ενδομήτρια μεταφορά ασβεστίου (ιδιαίτερα αν συσχετίζεται και με προωρότητα), είτε στη ραγδαία ανάπτυξη του σκελετού και τη σχετική αντίσταση του εντέρου και των οστών στην καλσιτριόλη, είτε σε δυσλειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων εξαιτίας υποξικής ισχαιμικής βλάβης, είτε σε αυξημένη παραγωγή καλσιτονίνης [89]–[91].

xv) Χολόσταση

Η παρατεταμένη ενδομήτρια υποξία-ισχαιμία μπορεί να επηρεάσει τη μεταβολική ικανότητα των ηπατοκυττάρων, η οποία μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, καθώς και τη μεταφορά των χολικών αλάτων [92], [93].

xvi) Διαταραχές του ανοσιακού συστήματος

Η ανοσοανεπάρκεια πιθανόν να προκαλείται από την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας. Αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών είναι ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων [94]–[97].

xvii) Νεφρική βλάβη

Τα νεογνά με ΕΥΑ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας εξαιτίας ελαττωμένης παροχής θρεπτικών συστατικών και μειωμένης νεφρικής ροής αίματος κατά την εμβρυϊκή αύξηση, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό λιγότερων νεφρώνων/σπειραμάτων και ελαττωμένο νεφρικό όγκο [98]. Επιπλέον, νεφρική βλάβη μπορεί να προκληθεί και λόγω ενδομήτριας υποξίας και περιγεννητικής ασφυξίας [97].

8. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές

Το δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον, το οποίο οδηγεί σε ΕΥΑ δεν έχει σημαντικές επιπτώσεις στον οργανισμό μόνο κατά την περιγεννητική και νεογνική περίοδο, αλλά έχει και δυνητικά μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις. Τα νεογνά με ΕΥΑ μπορεί να εμφανίζουν μη ικανοποιητική αύξηση, νευροαναπτυξιακές διαταραχές, μεταβολικά και ενδοκρινικά προβλήματα και αυξημένη νοσηρότητα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα παιδιά που γεννήθηκαν με ΕΥΑ μπορεί να συνεχίσουν να έχουν προβλήματα αύξησης κατά την βρεφική και την παιδική ηλικία αλλά και κατά την ενηλικίωση.

i) Σωματική αύξηση

Τα νεογνά με συμμετρικού τύπου ΕΥΑ τείνουν να παραμένουν μικρά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Εν αντιθέσει, τα νεογνά με ασύμμετρου τύπου ΕΥΑ παρουσιάζουν καλύτερη αύξηση και συνήθως πετυχαίνουν τον ρυθμό αύξησης των νεογνών που γεννήθηκαν με κανονικό βάρος για την ηλικία κύησης, υπό την προϋπόθεση της επαρκούς θερμιδικής πρόσληψης κατά τη διάρκεια της βρεφικής και παιδικής ηλικίας. Τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH), του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) και της δεσμευτικής πρωτεΐνης 3 του IGF, καθώς και το Ponderal Index και άλλες βαθμολογίες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ΕΥΑ δεν είναι προγνωστικά για την επακόλουθη αύξηση [99].

Τα περισσότερα νεογνά με ΕΥΑ επιτυγχάνουν την ένταξή τους στις φυσιολογικές εκατοστιαίες θέσεις της αύξησης στις καμπύλες αύξησης εντός των 2 πρώτων ετών ζωής, με την πλειοψηφία αυτών να το πετυχαίνει εντός των πρώτων 6 μηνών από τη γέννηση [100], [101]. Όσο πιο πρόωρο είναι το νεογνό με ΕΥΑ ή/και όσο πιο σοβαρή ΕΥΑ έχει, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα το παιδί να πετύχει κανονικό ύψος [102]. Υπολογίζεται ότι το 10% των βρεφών που γεννιούνται μικρά για την ηλικία κύησης λόγω ΕΥΑ, παραμένουν κοντά στα τέλη της παιδικής ηλικίας.

ii) Νευροαναπτυξιακές διαταραχές

Τα νεογνά με ΕΥΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευροαναπτυξιακών και γνωστικών διαταραχών, καθώς και καθυστέρηση στην λεπτή και αδρή κινητικότητα [103]. Η ελάττωση της περιμέτρου της κεφαλής αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα εκδήλωσης νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα νεογνά με ΕΥΑ [104], [105]. Μικρότερη περίμετρος κεφαλής και όγκος εγκεφάλου έχουν συσχετιστεί με ψυχοκινητική καθυστέρηση κατά τη βρεφική ηλικία, ακολουθούμενη από καθυστέρηση λόγου, κινητικές διαταραχές και χαμηλότερη σχολική απόδοση από την παιδική ηλικία μέχρι την εφηβεία [105]–[109]. Το δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του stress και επομένως αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, τα οποία πιθανόν να επιδρούν βλαπτικά στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο [110]. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, στα οποία προκλήθηκε πλακουντιακή ανεπάρκεια κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης, παρατηρήθηκε μείωση του όγκου και του αριθμού των νευρώνων στον ιππόκαμπο και στην παρεγκεφαλίδα [111].

Επιπλέον, σε παιδιά ηλικίας 9 ετών που είχαν γεννηθεί με ΕΥΑ, διαπιστώθηκε χαμηλότερος δείκτης νοημοσύνης (IQ) και συχνότερα νευροψυχιατρικές διαταραχές. Οι διαταραχές της εκτελεστικής λειτουργίας και του λόγου που παρατηρήθηκαν στα παιδιά αυτά είναι ενδεικτικά δυσλειτουργίας του μετωπιαίου λοβού. Επίσης μαθησιακές δυσκολίες με συνοδό χαμηλότερη απόδοση στο σχολείο, παρατηρήθηκε ιδιαίτερα επί απουσίας του catch-up growth μετά τη γέννηση [112].

Διαταραχή στην ροή του αίματος στην αορτή σε έμβρυα με ΕΥΑ έχει συσχετισθεί με διαταραχή των λειτουργιών της στοχαστικής γνωσιακής διεργασίας, οπτικής μνήμης, οπτικοκινητικού συντονισμού και σχεδιασμού, κατά την ηλικία των 18 ετών [113].

iii) Καρδιοκυκλοφορικό σύστημα

Τα πρόωρα νεογνά με ΕΥΑ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών, υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου, αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [47], [114].

iv) Αναπνευστικό σύστημα

Η ελαττωμένη αύξηση του εμβρύου σε συνδυασμό με ταχεία αύξηση/ παχυσαρκία πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος κατά την παιδική ηλικία [115], [116].

v) Νεφρική λειτουργία

Οι Hinchliffe και συν. και οι Giapros και συν. παρατήρησαν μειωμένο αριθμό νεφρώνων και μέγεθος νεφρού στα νεογνά με ΕΥΑ. Σε μια μετανάλυση, στην οποία έγινε σύγκριση της νεφρικής λειτουργίας των ενηλίκων που γεννήθηκαν με ΕΥΑ, έναντι αυτών που γεννήθηκαν με κανονικό βάρος γέννησης, παρατηρήθηκε ότι η ΕΥΑ συσχετίστηκε με την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας, νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και ελαφρά αυξημένη αναλογία λευκωματίνης-κρεατινίνης [117]. Ωστόσο, συνήθως παρατηρείται φυσιολογική νεφρική λειτουργία [114], [118], [119].

Συνεπεία του ελαττωμένου αριθμού νεφρώνων, παρατηρείται στους υπάρχοντες νεφρώνες, αντισταθμιστική υπερτροφία με αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και προοδευτική ίνωση, πράγμα που οδηγεί σε προοδευτική απώλεια και των τελευταίων [120], [121].

B.Νεογνά με μεγάλο βάρος γέννησης (ΜΒΓ) για την ηλικία κύησης

1.Ορισμός

Μεγάλα για την ηλικία κύησης ορίζονται τα νεογνά που έχουν βάρος γέννησης μεγαλύτερο από την 90^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης [122], [123].

Μακροσωμία, ορίζεται η υπέρμετρη ενδομήτρια αύξηση του εμβρύου πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο βάρους, ανεξαρτήτως ηλικίας κύησης. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων [American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)] προτείνεται η χρήση των 4500 gr ως όριο για τη διάγνωση της μακροσωμίας, διότι η νοσηρότητα αυξάνει κάθετα πάνω από το συγκεκριμένο όριο βάρους.

Ευρέως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη η παρακάτω ταξινόμηση:

- Βαθμός 1 – 4000 έως 4499g
- Βαθμός 2 – 4500 έως 4999g
- Βαθμός 3 – >5000g

Η έγκαιρη διάγνωση είναι ιδιαίτερης σημασίας για τα ΜΒΓ νεογνά, ιδίως τα τελειόμηνα ή τα παρατασιακά, καθότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής νοσηρότητας και πιθανών μακροπρόθεσμων μεταβολικών επιπλοκών.

2. Επιδημιολογία

Για την Ελλάδα, για το έτος 2018, τα νεογνά που γεννήθηκαν μακροσωμικά αποτελούν το 3% του συνόλου των γεννήσεων, ποσοστό το οποίο παραμένει σταθερό την τελευταία δεκαετία (Πίνακας 1) [124]. Μεταξύ των τελειόμηνων νεογνών που γεννήθηκαν στις ΗΠΑ το 2008, το ποσοστό ανάλογα με το βαθμό μακροσωμίας ήταν 6.6 % για ΒΓ από 4000 έως 4499 gr, 0.9 % για ΒΓ από 4500 έως 4999 gr και 0.1% για ΒΓ άνω των 5000 gr. [125]. Από το 1990 έως το 2008 παρατηρήθηκε ελάττωση όλων των ΜΒΓ γεννήσεων. Ωστόσο σε άλλες χώρες, όπως η Σουηδία και η Αυστραλία, σημειώθηκε αύξηση των γεννήσεων ΜΒΓ νεογνών, πιθανόν λόγω της μείωσης της προγεννητικής έκθεσης σε κάπνισμα μητέρας, της αυξημένης ηλικίας και του σωματικού βάρους της μητέρας, καθώς και του σακχαρώδη διαβήτη κύησης [126], [127]. Γενικότερα, τα ΜΒΓ νεογνά ήταν περισσότερο πιθανό να γεννηθούν από μεγαλύτερες ηλικιακά, πολυτόκες και παχύσαρκες ($\Delta\text{ΜΣ}>40$) μητέρες, οι οποίες γεννήθηκαν στην Αυστραλία, ζούσαν σε αγροτικές περιοχές, ήταν χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, με σακχαρώδη διαβήτη και δεν κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της κύησης [128].

Πίνακας 1. Γεννήσεις μακροσωμικών νεογνών στην χώρα μας κατά τη δεκαετία 2009 – 2018.

Έτος	Σύνολο γεννήσεων	4001gr – 4500gr	4501gr – 5000gr	>5001gr	Σύνολο μακροσωμικών	Ποσοστό μακροσωμικών
2018	86.440	2.646	188	13	2.847	3.29%
2017	88.553	2.737	200	19	2.956	3.34%
2016	92.898	2.821	219	16	3.056	3.29%
2015	91.847	2.795	197	15	3.007	3.27%
2014	92.149	2.753	204	11	2.968	3.22%
2013	94.134	2.632	186	19	2.837	3.01%
2012	100.371	2.781	204	26	3.011	3.00%
2011	106.428	3.008	221	22	3.251	3.05%
2010	114.766	3.236	253	30	3.519	3.07%
2009	117.933	3.469	262	39	3.770	3.20%

3. Αίτια και παθογένεση των MBΓ νεογνών

Αν και οι μηχανισμοί που ελέγχουν την ανάπτυξη του εμβρύου δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η υπέρμετρη αύξησή του φαίνεται να οφείλεται σε αυξημένη μεταφορά θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, είτε ως αποτέλεσμα γενετικών, είτε παραγόντων του ενδομήτριου περιβάλλοντος ή συνδυασμού και των δύο.

3.1 Παράγοντες από τη μητέρα

i) Σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας

Ο μητρικός διαβήτης είναι αποτέλεσμα είτε προϋπάρχοντος διαβήτη σε έγκυες γυναίκες [σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 1 ή τύπου 2 (T1/ T2 DM)] γνωστός επίσης ως σακχαρώδης διαβήτης πριν από την κύηση (PGDM)], ή ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη και επακόλουθης υψηλής γλυκόζης αίματος με έναρξη ή πρώτη διάγνωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που ορίζεται ως διαβήτης κύησης [Gestational Diabetes Mellitus (GDM)] [129].

Η υπεργλυκαιμία είναι από τις συχνότερες επιπλοκές της κύησης. Σύμφωνα με το International Diabetes Federation (IDF), στο 17% των γεννήσεων ζώντων καταγράφηκε κάποιας μορφής υπεργλυκαιμία [129]. Στις ΗΠΑ αλλά παρομοίως και στην Ευρώπη, περίπου 2-5% όλων των γεννήσεων επιπλέκονται από GDM [130]. Παρά την απουσία ομοιομορφίας στη χρήση των διαγνωστικών κριτηρίων μεταξύ των μελετών, από σχετικά πρόσφατα στοιχεία γίνεται φανερό ότι η συντριπτική πλειοψηφία των μητέρων

με διαβήτη κατά την κύηση αποτελούν εκείνες με GDM, ενώ αυτές με προϋπάρχοντα ΣΔ τύπου 1 και 2 αποτελούν το 7% και 5%, αντίστοιχα [131], [132].

Η υπεργλυκαιμία της μητέρας κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Pederson το 1954, ως παράγοντας πρόκλησης μακροσωμίας στα νεογνά, μέσω επαγόμενης υπερινσουλιναϊμίας. Η υπερινσουλιναϊμία επάγει την πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης από ιστούς όπως το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός, καθώς επίσης προκαλεί αυξημένη εναπόθεση λίπους στο αναπτυσσόμενο έμβρυο [133].

Θετική συσχέτιση έχει βρεθεί μεταξύ βάρους γέννησης και επιπέδων γλυκόζης νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) της μητέρας [134], [135]. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση HbA1c και εμβρυϊκής κοιλιακής περιμέτρου κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης σε μητέρες με ΣΔ τύπου 1 και μάλιστα επίπεδα HbA1c > 6% αργότερα κατά την κύηση συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο γέννησης MBΓ νεογνού [136], [137]. Μάλιστα, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες του American Diabetes Association, στοχεύοντας επίπεδα HbA1c 6-6.5% και ιδανικά <6%, αποφεύγοντας ταυτόχρονα επεισόδια υπογλυκαιμίας, είναι εφικτό να μειωθεί ο κίνδυνος γέννησης MBΓ νεογνών. Χαρακτηριστικά, το 19% των μητέρων με ΣΔ τύπου 1, οι οποίες διατήρησαν επίπεδα HbA1c < 5.5% κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης γέννησαν MBΓ νεογνά, σε σύγκριση με το 52% των διαβητικών μητέρων με HbA1c > 6.4% [138]. Επιπλέον, δεδομένα από την Diabetes in Early Pregnancy Study έδειξαν ότι τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με το εμβρυϊκό βάρος και μάλιστα, όταν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης ήταν < 120 mg/dl, 20% των νεογνών αναμένονταν να γεννηθούν MBΓ, σε σύγκριση με το 35% όταν τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης ήταν > 160 mg/dl [139].

Ωστόσο, μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και χρήση συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης που είχαν ως αποτέλεσμα καλύτερη ρύθμιση της γλυκόζης και μικρότερα διαστήματα υπεργλυκαιμίας, έδειξαν ότι τα ποσοστά MBΓ νεογνών εξακολουθούσαν να είναι εξαιρετικά υψηλά [140] [141]. Γίνεται επομένως φανερό ότι παρότι η υπεργλυκαιμία της μητέρας αδιαμφισβήτητα συνδέεται με νεογνική υπερινσουλιναϊμία και μακροσωμία, η μεταξύ τους συσχέτιση δεν είναι τόσο ισχυρή ώστε να ερμηνεύσει αποκλειστικά την ετερογένεια των αποτελεσμάτων. Η διακύμανση του σακχάρου, (glucose variability) διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο όπως έδειξε μια μελέτη σε γυναίκες παρουσία ή όχι προϋπάρχοντος ΣΔ. Πιο συγκεκριμένα, θετική συσχέτιση ανιχνεύθηκε μεταξύ της διακύμανσης γλυκόζης/ οξέων υπεργλυκαιμικών

επεισοδίων και του birth weight centile, συσχέτιση που δεν αποδείχθηκε και για το μέσο όρο των επιπέδων γλυκόζης 3ήμερης καταγραφής [142], [143].

ii) Σωματικό Βάρος μητέρας προγεννητικά:

Η επιδημία του 21^{ου} αιώνα, η παχυσαρκία, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Μάλιστα, οι παχύσαρκες μητέρες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να γεννήσουν μακροσωμικό νεογνό και αυτή η σχέση είναι ανεξάρτητη από την παρουσία ΣΔ [144], [145]. Μάλιστα, το αυξημένο βάρος γέννησης των νεογνών στις περιπτώσεις παχύσαρκων γυναικών οφείλεται κυρίως σε αυξημένη εναπόθεση λιπώδους ιστού [143], [146], [147].

iii) Υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά την κύηση

Η υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά την κύηση σχετίζεται με την μακροσωμία. Γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ πριν την κύηση που αύξησαν το βάρος τους πάνω από 15.9 κιλά, είχαν σχεδόν 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να γεννήσουν ΜΒΓ νεογνό, σε σύγκριση με μητέρες που είχαν πρόσληψη βάρους από 11.3 έως 15.9 κιλά [148]. Αν και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν είναι απολύτως εξακριβωμένοι, είναι πιθανό ότι η υπερβολική πρόσληψη βάρους ενδεχομένως να συνοδεύεται από υπεργλυκαιμία της μητέρας ή αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε ορισμένα μακροσωμικά νεογνά που γεννήθηκαν από μη διαβητικές μητέρες διαπιστώθηκε υπερινσουλιαιμία [149], επομένως είναι πιθανό και άλλα θρεπτικά συστατικά, εξαιρουμένης της γλυκόζης, να διαπερνούν τον πλακούντα και να συμβάλλουν τοιουτοτρόπως στην εμβρυική υπερινσουλιαιμία, μακροσωμία και αυξημένη εναπόθεση λίπους, όπως έχει αποδειχθεί για τα αμινοξέα [150], [151]. Επιπλέον, η υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά την κύηση συνοδεύεται από αυξημένες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων [152]. Τέλος, σημαντικό ρόλο στην εμβρυική μακροσωμία τόσο ως αποτέλεσμα του αυξημένου βάρους όσο και λόγω της υπέρμετρης πρόσληψης βάρους κατά την κύηση φαίνεται ότι διαδραματίζει η απορρύθμιση των λιποκυτταροκινών. Η λεπτίνη ανευρίσκεται αυξημένη σε παχύσαρκες έγκυες γυναίκες σε σύγκριση με έγκυες φυσιολογικού βάρους [153]. Επιπλέον, σε υγιείς αλλά και σε έγκυες με ΣΔ τύπου 1 και 2, ο ΔΜΣ παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου [154], τα οποία έχουν συσχετισθεί με αυξημένο βάρος γέννησης και ΜΒΓ γεννήσεις [143],[155].

iv) Άλλοι παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με γέννηση μακροσωμικού νεογνού αποτελούν οι διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ [143], η πολυτοκία, η μεγάλη ηλικία

της μητέρας, η παρατασιακή κύηση, το άρρεν φύλο εμβρύου, προηγούμενος ΜΒΓ τοκετός και ο ΔΜΣ του πατέρα [156]. Τέλος, οι μητέρες που γεννήθηκαν ΜΒΓ είναι περισσότερο πιθανό να γεννήσουν ένα ΜΒΓ νεογνό σε σχέση με τις μητέρες που ήταν ΚΒΓ (φυσιολογικό βάρος για την ηλικία κύησης).

3.2 Χρωμοσωμικές ανωμαλίες/ Γενετικά σύνδρομα

Σε περίπτωση που αποκλειστούν ιδιοσυστατικοί παράγοντες, και παράγοντες από την μητέρα, η πιθανότητα ύπαρξης κάποιου εκ των σπάνιων γενετικών συνδρόμων που συνδέονται με μακροσωμία θα πρέπει να διερευνηθεί και ιδιαίτερα επί παρουσίας και άλλων συνοδών φαινοτυπικών ανωμαλιών.

Τα περισσότερα νεογνά με σύνδρομα που σχετίζονται με μακροσωμία συνήθως διαλάθουν της διάγνωσης κατά τα αρχικά στάδια της κύησης και ανιχνεύονται κατά τα τελικά στάδια της κύησης. Ωστόσο, αρκετά έμβρυα μπορεί να ανιχνευθούν κατά το 2^ο τρίμηνο της κύησης, κυρίως λόγω των συνοδών ανωμαλιών του εμβρύου. Παρότι η παρουσία τους περισσότερο απασχολεί τον κλινικό ιατρό και κατευθύνει την διαφοροδιαγνωστική σκέψη μετά τη γέννηση, είναι σημαντικό, εφόσον τεθεί η υποψία προγεννητικά, να αναλάβει την καθοδήγηση ένας κλινικός γενετιστής. Παρότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν θα τεθεί η διάγνωση προγεννητικά, είναι σημαντικό να έχει τεθεί η κλινική υποψία που θα συμβάλλει στην κατάλληλη προετοιμασία του νεογνολόγου σχετικά με τις πιθανές επιπλοκές που συνοδεύουν αυτές τις κλινικές καταστάσεις [157].

Πολλά γενετικά σύνδρομα, αρκετά εκ των οποίων παρουσιάζουν μοριακή και φαινοτυπική αλληλοεπικάλυψη, χαρακτηρίζονται από πρόιμη υπερβολική αύξηση του εμβρύου και έχουν ως αποτέλεσμα τη γέννηση μακροσωμικών/ ΜΒΓ νεογνών. Αυτά περιλαμβάνουν το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann, το σύνδρομο Simpson-Golabi-Behmel, το σύνδρομο Sotos, το σύνδρομο Weaver, το σύνδρομο Perlman, το σύνδρομο Costello, το σύνδρομο Pallister-Killian, και τη λιποδυστροφία Berardinelli [157].

3.3 Φυλή και εθνικότητα:

Σε μια μελέτη με δεδομένα από όλες τις κήσεις ζώντων από το 1999 έως το 2014 στην πολιτεία New Jersey των ΗΠΑ, βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για μακροσωμία σε νεογνά μητέρων λευκής φυλής μη-ισπανικής καταγωγής, σε σχέση με μη-ισπανικής καταγωγής μαύρης φυλής, μη-ισπανικής καταγωγής ασιατικής φυλής και ισπανικής καταγωγής [158]. Σε μια άλλη μελέτη όλων των μονήρων κήσεων (2012 US Natality data) βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος ΜΒΓ γεννήσεων σε μη-ισπανικής ασιατικής

καταγωγής Αμερικανίδες [159]. Αντίστοιχα, σε μια άλλη μελέτη, ο επιπολασμός των MBΓ γεννήσεων ήταν 9.7% μεταξύ των λευκών μη-ισπανικής καταγωγής, 10.6% σε ισπανικής και μη-ισπανικής καταγωγής μαύρης φυλής, και 12% στις ασιατικής καταγωγής μητέρες [160].

4. Διαγνωστική προσέγγιση

Η δισδιάστατη υπερηχογραφική απεικόνιση αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο για τη διάγνωση της μακροσωμίας του εμβρύου και των MBΓ για τη διάρκεια κύησης νεογνών. Συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους, ο τύπος Hadlock (ο οποίος συνδυάζει την περίμετρο κεφαλής, την περίμετρο κοιλίας και μετρήσεις του μηριαίου οστού) δίνει περισσότερες πληροφορίες. Μια μοναδική μέτρηση στις 29 με 34 εβδομάδες κύησης έχει πολύ μικρή προγνωστική αξία για την πρόβλεψη του βάρους γέννησης σε τελειόμηνη ηλικία. Το εκτιμώμενο εμβρυϊκό βάρος σε αυτή τη χρονική στιγμή μπορεί να υποεκτιμήσει σημαντικά το βάρος γέννησης, πιθανόν λόγω της επιταχυνόμενης εμβρυϊκής αύξησης τις τελευταίες ημέρες του τρίτου τριμήνου της κύησης [161].

Η υπερηχογραφική εκτίμηση τυπικά περιλαμβάνει μετρήσεις πολλαπλών βιομετρικών παραμέτρων που ενσωματώνονται σε ένα μαθηματικό τύπο για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους. Πιο συχνά χρησιμοποιείται ο συνδυασμός της αμφιβρεγματικής διαμέτρου (BPD), της περιμέτρου κεφαλής (HC), της περιμέτρου κοιλίας (AC) και του μήκους του μηριαίου οστού (FL). Μελέτες που έχουν διεξαχθεί για την υπερηχογραφική ανίχνευση της μακροσωμίας παρουσιάζουν μεγάλες αποκλίσεις και μάλιστα, όσο σοβαρότερη η μακροσωμία, τόσο μεγαλύτερη η απόκλιση [162], [163]. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υπερηχογραφία είναι αποτελεσματικότερη για τον αποκλεισμό της μακροσωμίας παρά για την επιβεβαίωση της [164]. Η περίμετρος κοιλίας είναι η πιο σημαντική παράμετρος για την εκτίμηση της μακροσωμίας [165], [166]. Περίμετρος κοιλίας > 90^η εκατοστιαία θέση ή μετρήσεις που αντιστοιχούν σε 2 με 3 εβδομάδες μετά από τις αναμενόμενες για την διάρκεια κύησης, μπορεί να είναι ένας πρώιμος δείκτης ανάπτυξης μακροσωμίας παρά το φυσιολογικό εκτιμώμενο εμβρυϊκό βάρος [167]. Η διόρθωση του εκτιμώμενου εμβρυϊκού βάρους ανάλογα με το βάρος και το ύψος της μητέρας, την ημερομηνία τοκετού και την παρουσία διαβήτη αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα, ιδίως για τα μακροσωμικά έμβρυα [168], [169].

Επιπλέον, στα ανωτέρω δύναται να προστεθούν και να χρησιμοποιηθούν επικουρικά και οι υπερηχογραφικές μετρήσεις των μαλακών μορίων (υποδόριου λίπους),

εμβρυικού όγκου (τρισδιάστατη υπερηχογραφία), ενώ από μη-υπερηχογραφικές μελέτες, έχει δοκιμαστεί και η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας.

5. Κλινική εξέταση - Αντιμετώπιση των MBΓ νεογνών

Η διαχείριση ενός MBΓ νεογνού περιλαμβάνει την έγκαιρη αναγνώριση και τη θεραπεία των πιθανών επιπλοκών που συνδέονται με την μακροσωμία, την αποσαφήνιση της αιτιολογίας της αυξημένης αύξησης και την παροχή φροντίδας στο νεογνό.

Πριν τον τοκετό πρέπει να γίνει εκτίμηση της ανάγκης για ανάνηψη του νεογνού με βάση την διάρκεια κύησης, το πιθανό βάρος γέννησης, την παρουσία συγγενούς ανωμαλίας ή επιπλοκών του τοκετού, τον τρόπο τοκετού και το ιστορικό της μητέρας. Η μακροσωμία συνδέεται επίσης και με σημαντική μητρική νοσηρότητα λόγω αυξημένης πιθανότητας καισαρικής τομής, σοβαρής αιμορραγίας μετά τον τοκετό και τραυματισμό του κόλπου.

Αμέσως μετά τον τοκετό παρέχεται η συνήθης φροντίδα στο νεογνού. Η ανάγκη για περαιτέρω παρέμβαση βασίζεται σε αυτή την αρχική κλινική εκτίμηση που θα πραγματοποιηθεί στην αίθουσα τοκετών. Εάν το νεογνό δεν χρειάζεται επιπλέον ανάνηψη, πρέπει να παραδίδεται στην μητέρα του για επαφή δέρμα με δέρμα και έναρξη θηλασμού από την αίθουσα τοκετών. Τα MBΓ νεογνά πρέπει να σιτίζονται όσο το δυνατόν ταχύτερα μετά τον τοκετό, ώστε να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία.

Η περαιτέρω αξιολόγηση μετά από την αίθουσα τοκετών περιλαμβάνει μια ενδελεχή εκτίμηση για την ύπαρξη ή όχι κάποιου υποκείμενου γενετικού συνδρόμου, κάκωσης κατά τον τοκετό (τραυματισμός βραχιονίου πλέγματος ή κάταγμα κλείδας) ή συγγενών ανωμαλιών, ενώ σύντομα κατά τις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση θα πρέπει να διενεργηθεί εργαστηριακός έλεγχος για την ανίχνευση υπογλυκαιμίας και πολυκυτταραιμίας.

Τα μακροσωμικά νεογνά διαβητικής μητέρας έχουν δυσανάλογη αύξηση με αυξημένο δείκτη ponderal index. Το μήκος είναι ανάλογο του βάρους, αλλά το μέγεθος της κεφαλής είναι σχετικά μικρότερο συγκριτικά με το υπόλοιπο σώμα. Υπάρχει μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους και παχύτερες πτυχώσεις των άνω άκρων σε σχέση με τα MBΓ νεογνά μη διαβητικών μητέρων. Αυτή η δυσανάλογη μακροσωμία αυξάνει τον κίνδυνο τραυματισμών κατά τη γέννηση, ιδίως της δυστοκίας ώμων.

6. Άμεσα προβλήματα MBΓ νεογνών

ι) Νεογνική θνησιμότητα/ νοσηρότητα

Η νεογνική νοσηρότητα για τα τελειόμηνα νεογνά είναι μεγαλύτερη για τα MBΓ σε σχέση με τα νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό ΒΓ (ΒΓ μεταξύ 2500 και 3999 gr) [123]. Επιπρόσθετα η νοσηρότητα αυξάνει όσο το ΒΓ αυξάνει πάνω από τα 4000 gr. Σε μια μελέτη που περιελάμβανε όλες τις τελειόμηνες μονήρεις κήσεις ενός τριτοβάθμιου κέντρου του Ισραήλ, ο κίνδυνος για δυστοκία ώμων, νεογνική υπογλυκαιμία και επιπλοκές από το αναπνευστικό, ήταν χαμηλότερος για τα θήλα, σε σύγκριση με τα άρρενα MBΓ νεογνά [170].

Σε μελέτη τελειόμηνων μονήρων κήσεων από το 1995-1997 στις ΗΠΑ, η νεογνική θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη για τους πιο σοβαρούς βαθμούς μακροσωμίας (βαθμού 3, >5000gr) συγκριτικά με τα κανονικά για την ηλικία κήσης νεογνά [123]. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται παρόμοια θνησιμότητα και κίνδυνος γέννησης θνησιγενούς εμβρύου στα τελειόμηνα MBΓ, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα ΚΒΓ νεογνά μετά από ανεπίπλεκτη κήση [171]. Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφονται και σε άλλη μελέτη, όπου ο κίνδυνος να γεννηθεί θνησιγενές έμβρυο ήταν αυξημένος, ιδιαίτερα σε πιο σοβαρές περιπτώσεις MBΓ, όπου το ΒΓ > 95^η ΕΘ [172].

Ενδιαφέροντα στοιχεία προκύπτουν από μελέτη που έδειξε ότι ο κίνδυνος περιγεννητικής θνησιμότητας για τα τελειόμηνα, εν αντιθέσει με τα πρόωρα MBΓ νεογνά, ήταν 2-3 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τα ΚΒΓ νεογνά [173]. Αυτό παρατηρήθηκε επίσης και σε μία αναδρομική μελέτη από το Vermont Oxford Network με δεδομένα πρόωρων νεογνών με ΗΚ 22-29 εβδομάδων που γεννήθηκαν από το 2006 έως το 2014 [174]. Συγκριτικά με τα ΚΒΓ με ΗΚ= 22-29 εβδομάδων, τα MBΓ πρόωρα νεογνά της ίδιας ηλικιακής ομάδας είχαν μειωμένη θνησιμότητα, καθώς και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, ανοιχτού αρτηριακού πόρου, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, όψιμης σηψαιμίας, σοβαρής αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας και χρόνιας αναπνευστικής νόσου. Ωστόσο, τα MBΓ νεογνά με ΗΚ 22 – 29 εβδομάδων ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν πρόωμη σηψαιμία και σοβαρή ενδοκοιλιακή αιμορραγία [intraventricular hemorrhage (IVH)], σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ΚΒΓ [174]. Από αυτά τα δεδομένα εξάγεται το συμπέρασμα ότι όσον αφορά την προωρότητα, το μεγάλο βάρος γέννησης μπορεί να αποτελεί προστατευτικό παράγοντα που οδηγεί σε καλύτερη έκβαση. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες, ωστόσο, για να επιβεβαιώσουν αυτά τα συμπεράσματα.

ii) Προωρότητα

Τα MBΓ νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να γεννηθούν πρόωρα σε σχέση με τα KBΓ νεογνά, μια συσχέτιση που εμφανίζεται ήδη από την 25^η εβδομάδα της κύησης και είναι μεγαλύτερη για τα νεογνά με ΒΓ > 97^η ΕΘ, αν και ισχύει καθ' όλο το φάσμα των εκατοστιαίων θέσεων (> 90^η -97^η) [175]. Παρομοίως, μια μελέτη κυήσεων κατά το διάστημα 1990-2013 της Σουηδικής επικράτειας, έδειξε αυξημένο κίνδυνο πρόωρων κυήσεων για την ομάδα των MBΓ νεογνών [176]. Τα δεδομένα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα όπου βρέθηκε συσχέτιση της υπερδιάτασης της μήτρας (uterine distention) και πρόωρου τοκετού [177].

iii) Περιγεννητικές κακώσεις

Τα MBΓ νεογνά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τραυματισμού του βραχιονίου πλέγματος και άλλων περιγεννητικών κακώσεων σε σύγκριση με τα KBΓ νεογνά [128]. Η μακροσωμία προδιαθέτει σε δυστοκία ώμων και περιγεννητικές κακώσεις που περιλαμβάνουν τον τραυματισμό του βραχιονίου πλέγματος και το κάταγμα κλείδας. Ο κίνδυνος αυξάνεται με την σοβαρότητα της μακροσωμίας. Επιπρόσθετα, η πιθανότητα περιγεννητικών κακώσεων στα MBΓ νεογνά είναι μεγαλύτερη κατά τον κολπικό, σε σχέση με τον τοκετό με καισαρική τομή [178]. Συγκριτικά με τα KBΓ νεογνά, ο κίνδυνος κακώσεων κατά τη γέννηση βρέθηκε 1.9 (95% CI=1.92-2.05), 3.1 (95% CI=2.96-3.32) και 4.5 (95% CI=3.95-5.19) φορές μεγαλύτερος για τα MBΓ νεογνά με βαθμού 1 (ΒΓ 4500- 4999 gr), βαθμού 2 (ΒΓ 4000 – 4499 gr) και βαθμού 3 (ΒΓ > 5000gr) μακροσωμία, αντίστοιχα [123]. Πρόσφατη μετανάλυση 17 μελετών σχετικά με νεογνικές επιπλοκές σε κύσεις νεογνών με βάρος γέννησης > 4000gr, έδειξε αυξημένο κίνδυνο νεογνικών επιπλοκών και συγκεκριμένα δυστοκία ώμων, τραυματισμό βραχιονίου πλέγματος και κατάγματα με OR (95% CI) της τάξεως του 9.54 (6.76-13.46), 11.03 (7.06-17.23) και 6.43 (3.67-11.28), αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για τις κύσεις με βάρος γέννησης > 4500gr ήταν: 15.64 (11.31-21.64), 19.87 (12.19-32.40) και 8.16 (2.75-24.23)[179].

iv) Περιγεννητική ασφυξία

Τα μακροσωμικά νεογνά είναι σε αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητική ασφυξία, ιδίως τα νεογνά διαβητικών μητέρων (ΝΔΜ). Η αυξημένη ενδομήτρια κατανάλωση οξυγόνου λόγω της υπεργλυκαιμίας και της υπερινσουλιαιμίας, ιδίως στα ΝΔΜ, καθώς και οι επιπλοκές κατά τον τοκετό που σχετίζονται με τη δυστοκία των ώμων είναι

επιβαρυντικοί παράγοντες [122]. Ο κίνδυνος για Apgar score στα 5 λεπτά κάτω από 3 αναφέρεται 1.3 (95% CI 1.21-1.39), 2 (95% CI 1.76-2.29) και 5.2 (95% CI 4.09-6.62) φορές παραπάνω για νεογνά με βαθμού 1, βαθμού 2 και βαθμού 3 μακροσωμία αντίστοιχα [123].

v) Αναπνευστική δυσχέρεια

Τα MBΓ νεογνά είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν αναπνευστική δυσχέρεια, σε σχέση με τα KBΓ νεογνά [180]. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), ιδίως στα ΝΔΜ, που είναι περισσότερο πιθανό να γεννηθούν πρόωρα [175]. Ο κίνδυνος εμφάνισης του ΣΑΔ βρέθηκε 1.16 (95% CI=1.10-1.22), 1.84 (95% CI=1.68-2.01) και 3.70 (95% CI=3.11-4.40) φορές μεγαλύτερος για τα MBΓ νεογνά με βαθμού 1, βαθμού 2 και βαθμού 3 (ΒΓ > 5000gr) μακροσωμία, αντίστοιχα [123]. Επιπλέον, η αυξημένη πιθανότητα γέννησης με καισαρική τομή στα νεογνά αυτά αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης παροδικής ταχύπνοιας, ενώ και η εισρόφηση μηκωνίου είναι συχνή επιπλοκή πιθανόν λόγω της αυξημένης πιθανότητας περιγεννητικής καταστολής. Η ανάγκη μηχανικού αερισμού για πάνω από 30 λεπτά ανευρέθηκε 1.19 (95% CI=1.14-1.23), 1.85 (95% CI=1.73-1.99) και 3.96 (95% CI=3.45-4.55) φορές παραπάνω για LGA νεογνά με βαθμού 1, βαθμού 2 και βαθμού 3 μακροσωμία, αντίστοιχα [123]. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης εισρόφησης μηκωνίου στα MBΓ νεογνά σε σύγκριση με τα KBΓ νεογνά.

vi) Υπογλυκαιμία

Τα MBΓ νεογνά μπορεί να αναπτύξουν υπογλυκαιμία όταν η παροχή γλυκόζης από τον πλακούντα διακοπεί μετά τη γέννηση. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας αυξάνεται με την αύξηση της ΕΘ βάρους γέννησης τόσο στα νεογνά διαβητικών (6.9% στα KBΓ έναντι 12.7% στα MBΓ) όσο και στα νεογνά μη-διαβητικών μητέρων (1.4% στα KBΓ έναντι 3.5% στα MBΓ). Επιπλέον, τα άρρενα νεογνά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νεογνικών επιπλοκών σε σύγκριση με τα θήλεα νεογνά [170]. Μάλιστα, έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος νεογνικής υπογλυκαιμίας στα μακροσωμικά νεογνά βάρους γέννησης > 4500gr (18%) σε σύγκριση με τα μακροσωμικά νεογνά με βάρος γέννησης 4000gr-4500gr (2%) [181]. Ομοίως, σε μια μελέτη των κυήσεων από το 1997 έως το 2002 στην Ολλανδία, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν 18.8% για τα τελειόμηνα

MBΓ νεογνά βάρους γέννησης > 97.7^η ΕΘ, ενώ ήταν 13% για τα νεογνά βάρους γέννησης >9 0^η ΕΘ [182].

vii) Πολυκυτταραιμία

Η ενδομήτρια υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιναιμία αυξάνουν τις ανάγκες σε οξυγόνο και οδηγούν σε εμβρυϊκή υποξία η οποία ενεργοποιεί την παραγωγή ερυθροποιητίνης με αποτέλεσμα την πολυερυθραιμία. Επομένως, η πολυερυθραιμία συναντάται συχνότερα σε MBΓ νεογνά, σε σχέση με τα ΚΒΓ νεογνά [183] και μάλιστα συχνότερα στα νεογνά διαβητικών σε σύγκριση με εκείνα των μη διαβητικών μητέρων [184]. Αν και διάφορες μελέτες ανέφεραν συσχέτιση υπογλυκαιμίας σε νεογνά με πολυκυτταραιμία, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα προκύπτει ότι η συχνότητα νεογνικής υπογλυκαιμίας δεν είναι μεγαλύτερη στα νεογνά με πολυκυτταραιμία σε σύγκριση με τα νεογνά με φυσιολογικό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων [185].

viii) Συγγενείς ανωμαλίες

Τα MBΓ νεογνά εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών του νεφρού και ουροποιητικού συστήματος και μάλιστα αυτό παρατηρήθηκε για τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με διαγνωσθέντα ΣΔ πριν την κύηση [186]. Στις συχνότερες ανωμαλίες που συνδέονται με την μακροσωμία συμπεριλαμβάνονται η συγγενής ραιβοϊπποποδία και το υπεξάρθρημα ισχίου λόγω ενδομήτριας μετατόπισης, καθώς και η υδροκεφαλία και οι υπερχρωματικοί σπίλοι [187].

7. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές

Τα μακροσωμικά νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη, σακχαρώδους διαβήτη και παχυσαρκίας κατά την μετέπειτα ζωή και είναι σημαντικό να παρακολουθούνται προσεκτικά [188].

Η μακροπρόθεσμη επίδραση στην νευροαναπτυξιακή έκβαση είναι άγνωστη μια που τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Σε μια μελέτη 2930 παιδιών η γνωστική λειτουργία 271 παιδιών με ΒΓ $\geq 90^{\text{η}}$ ΕΘ δεν διέφερε από αυτήν παιδιών με φυσιολογικό ΒΓ (που ορίζεται ως ΒΓ μεταξύ 5^{ης} και 89^{ης} ΕΘ) στους 9 μήνες και στα 2, 3.5 και 5.5 έτη ζωής [189]. Αντιθέτως, υπάρχουν μικρές μελέτες παρατήρησης (observational studies) που περιγράφουν ότι νεογνά από μητέρες με ανεπαρκή ρύθμιση του διαβήτη μπορεί να είναι σε κίνδυνο εκδήλωσης αναπτυξιακών διαταραχών, αλλά η ποιότητα των αποδείξεων είναι πτωχή.

III. Developmental Origins of Adult Health and Disease

Η θεωρία της «Αναπτυξιακής Προέλευσης των Χρονίων Παθήσεων».

Η παχυσαρκία έχει πλέον αναγνωριστεί ως η επιδημία του 21^{ου} αιώνα στην οποία συμβάλλει η απεριόριστη πρόσβαση και η υπερβολική κατανάλωση τροφών υψηλής ενεργειακής πυκνότητας και χαμηλής διατροφικής/ θρεπτικής αξίας (υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και απλούς υδατάνθρακες), σε συνδυασμό με την ελαττωμένη σωματική δραστηριότητα που χαρακτηρίζει τον σύγχρονο τρόπο ζωής. Παρά την αδιαμφισβήτητη συμβολή της διαταραχής του ισοζυγίου πρόσληψης τροφής/κατανάλωσης ενέργειας (food intake/ energy expenditure), υπάρχουν ενδείξεις ότι και άλλοι παράγοντες συμβάλλουν καθοριστικά στην πολυπλοκότητα της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Πράγματι, παράγοντες και γεγονότα που λαμβάνουν χώρα πριν τη σύλληψη, ενδομήτρια αλλά και κατά την πρώιμη νεογνική περίοδο δύνανται να έχουν μακροπρόθεσμες συνέπειες.

1. Επιδημιολογικές μελέτες-μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους

1.1 Συσχέτιση ΕΥΑ με εμφάνιση παχυσαρκίας/ καρδιομεταβολικών επιπλοκών

Επιδημιολογικά στοιχεία από την Νορβηγία έδειξαν ότι παιδιά που έζησαν υπό καθεστώς εξαιρετικής φτώχειας τα οποία εν συνεχεία, ως ενήλικες βρέθηκαν σε περιβάλλον ευμάρειας και διατροφικής επάρκειας, είχαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου [190]. Ομοίως, επόμενες μελέτες παρατήρησης ανίχνευσαν συσχέτιση της νεογνικής και μετα-νεογνικής θνησιμότητας με την στεφανιαία νόσο κατά την μετέπειτα ζωή, πιθανολογώντας ότι η μη επαρκής σίτιση κατά την ενδομήτρια και πρώιμη νεογνική περίοδο αυξάνει την επιρρέπεια ως προς την εκδήλωση των επιπλοκών που απορρέουν από τη μετέπειτα απεριόριστη πρόσβαση σε τροφή [191]. Μάλιστα, συσχέτισαν την γέννηση μικρού βάρους γέννησης νεογνών, λόγω υποσιτισμού κατά τη διάρκεια της όψιμης εμβρυικής περιόδου, με την παρουσία στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη κατά την ενήλικη ζωή [192]. Γίνεται επομένως φανερό, ότι υφίστανται ορισμένα κρίσιμα χρονικά διαστήματα κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής, όπου το αναπτυσσόμενο έμβρυο καθίσταται ιδιαίτερα επιρρεπές σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, αναπτύσσοντας αντισταθμιστικούς μηχανισμούς. Ο ολλανδικός λιμός του 1944-45 αποτέλεσε αντικείμενο μελετών που απέδειξαν την συσχέτιση της εμφάνισης καρδιομεταβολικών επιπλοκών στους ενήλικες που γεννήθηκαν από μητέρες με σοβαρή υποθρεψία κατά τη διάρκεια της κύησης [193]. Η εμφάνιση των μακροπρόθεσμων αυτών επιπλοκών ωστόσο, εξαρτάται από το

χρονικό διάστημα υποσιτισμού της μητέρας κατά την ενδομήτρια ζωή [193]. Το 1992 οι Hales και Barker πρότειναν την υπόθεση του λιτού φαινότυπου (thrifty phenotype hypothesis) σύμφωνα με την οποία, η επιδημιολογική συσχέτιση της πλημμελούς εμβρυικής και νεογνικής αύξησης και ανάπτυξης με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου κατά την ενήλικη ζωή, προκύπτει ως αποτέλεσμα μη επαρκούς θρέψης κατά την ενδομήτρια ζωή, η οποία προκαλεί μόνιμες μεταβολές του μεταβολισμού της γλυκόζης-ινσουλίνης. Πιο συγκεκριμένα, η ελαττωμένη μάζα ή/και βιοσυνθετική ικανότητα των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος προς παραγωγή ινσουλίνης, η αντίσταση στην ινσουλίνη, και η συνεργιστική σε αυτά επίδραση της παχυσαρκίας, συνθέτουν την αιτιοπαθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη και επακόλουθα του μεταβολικού συνδρόμου [194].

Έκτοτε, πλήθος επιδημιολογικών μελετών από διάφορες πληθυσμιακές ομάδες έχουν επιβεβαιώσει αυτήν την παρατήρηση [195]. Μια μελέτη έδειξε ότι το 22% των ανδρών 64 ετών, το βάρος γέννησης των οποίων ήταν < ή ίσο με 6.5 λίβρες, είχαν μεταβολικό σύνδρομο [196]. Παρομοίως, μελέτες Μεξικανών-Αμερικανών και μη-ισπανικής καταγωγής λευκών στις ΗΠΑ, χωρίς υπέρταση και ΣΔ, των οποίων το βάρος γέννησης ήταν στο κατώτερο tertile εμφάνιζαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό κοιλιακής παχυσαρκίας, σε σύγκριση με εκείνους των οποίων το βάρος γέννησης ήταν στο υψηλότερο tertile [197].

Επιπλέον, ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης (catch-up growth) στα νεογνά με EYA. Δεδομένα από συμμετέχοντες στην Avon Longitudinal Study of Parents and Children, γνωστή και ως “Children of the 90s” που γεννήθηκαν στην Νοτιοδυτική Αγγλία, και μελετήθηκαν διαχρονικά, έδειξαν ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν με EYA και τα οποία εμφανίζουν catch-up growth τείνουν να έχουν μεγαλύτερο βάρος και κεντρική κατανομή λίπους στην ηλικία των 5 ετών, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά παιδιά (μάρτυρες) [198]. Επιπλέον, η επιταχυνόμενη αυτή αύξηση έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση αυξημένης αρτηριακής πίεσης [199], [200] και θανάτου από Στεφανιαία Νόσο κατά την μετέπειτα ζωή [201]. Τα παιδιά που γεννήθηκαν μικρά για την ηλικία κύησης συνεχίζουν να αυξάνουν την μάζα του λιπώδους ιστού τους με κοιλιακή κατανομή μεταξύ του 2^{ου} και 4^{ου} έτους, σε συνδυασμό με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένες συγκεντρώσεις κυκλοφορούντος IGF1 [202]. Κατά την ηλικία των 6 ετών, τα παιδιά αυτά εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο σπλαγχνικό λίπος, συγκεντρώσεις ινσουλίνης - IGF1 και πηλίκο

ουδετερόφιλων/ λεμφοκυττάρων σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννήθηκαν με ΚΒΓ [203].

1.2 Επιδημιολογικές μελέτες-μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους

Συσχέτιση μακροσωμίας/ MBΓ με εμφάνιση παχυσαρκίας/ καρδιομεταβολικών επιπλοκών

Ο δυτικός τρόπος ζωής και η επιδημία παχυσαρκίας συμβάλλουν σε όλο και μεγαλύτερο αριθμό παχύσαρκων γυναικών πριν (pre-pregnancy obesity) [204] αλλά και κατά τη διάρκεια της κύησης (overnutrition during pregnancy) [205], τα παιδιά των οποίων θα μεγαλώσουν στο ίδιο παχυσαρκιογενές περιβάλλον (obesogenic) με αυτό των γονέων τους. Αυτές οι μητέρες έχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη κύησης εκθέτοντας το αναπτυσσόμενο έμβρυο σε υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμια [206]. Επομένως, ο κίνδυνος παχυσαρκίας και καρδιομεταβολικών επιπλοκών κατά την μετέπειτα ζωή, είναι δυνατό να προκύψει, ομοίως με την ένδεια, και ως αποτέλεσμα υπερεπάρκειας θρεπτικών συστατικών και διατροφικής ευμάρειας. Πράγματι, ο αυξημένος επιπολασμός υπέρβαρων και παχύσαρκων μητέρων πριν, αλλά και ως αποτέλεσμα υπερβολικής πρόσληψης βάρους κατά την κύηση έχει συσχετισθεί με την γέννηση μακροσωμικών και MBΓ νεογνών [207], [208]. Δεδομένα από Σουηδική μελέτη έδειξαν αύξηση των MBΓ γεννήσεων, το οποίο αποδίδουν στον αυξημένο επιπολασμό υπέρβαρων και παχύσαρκων νέων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (adolescents and young women) [126].

Η χρήση άμεσων τεχνικών όπως Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) και συστήματος πληθυσμογραφίας, έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της σωματικής σύστασης των μακροσωμικών/ MBΓ νεογνών, καθιστώντας φανερή την αυξημένη μάζα λιπώδους ιστού (ΛΙ) [209], [210]. Ωστόσο, δεν είναι εφικτό με τις συγκεκριμένες τεχνικές να αξιολογηθεί η κατανομή του ΛΙ. Σχετικά με την άλιπο μάζα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει αύξησή της (κατ' απόλυτη τιμή) που ισοδυναμεί με αυξημένη μυϊκή μάζα στα MBΓ, συγκριτικά με τα ΚΒΓ νεογνά [210] [211]. Επιπλέον, στα MBΓ νεογνά που θήλαζαν και γεννήθηκαν από μη διαβητικές μητέρες παρατηρήθηκε μια στροφή από την αυξημένη εναπόθεση ΛΙ κατά τη γέννηση, σε αύξηση της μυϊκής μάζας στους 4 μήνες ζωής, σε σύγκριση με τα ΚΒΓ νεογνά [211]. Παρομοίως αυξημένη άλιπος μάζα μετρήθηκε και στους 47 μήνες ζωής στα MBΓ νεογνά [212]. Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση φάνηκε ότι οι ενήλικες που γεννήθηκαν

με αυξημένο βάρος γέννησης είχαν διπλάσιο μακροπρόθεσμο κίνδυνο να καταλήξουν υπέρβαροι, με αυξημένο ποσοστό κοιλιακής παχυσαρκίας.[213], [214].

Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μελετώντας αν αυτά τα νεογνά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης παχυσαρκίας και καρδιομεταβολικών επιπλοκών κατά την ενήλικη ζωή. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα και αυτό φαίνεται να επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων.

Όλο και αυξανόμενα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση του βάρους γέννησης και η πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας κατά την ενήλικη ζωή ακολουθεί καμπύλη μορφής U (U-shaped) [215] και ως εκ τούτου τα MBΓ νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες. Παρομοίως, σε οικογένειες χαμηλής κοινωνικό-οικονομικής κατάστασης, η παχυσαρκία της μητέρας κατά τα αρχικά στάδια της κύησης είχε ως αποτέλεσμα διπλάσιο κίνδυνο παχυσαρκίας κατά το 2^ο και 4^ο χρόνο ζωής του παιδιού [216]. Μια μελέτη έδειξε ότι η υγιεινή διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης (πχ δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη) συσχετίστηκε με χαμηλότερο επιπολασμό MBΓ γεννήσεων [217], πράγμα που, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σε γυναίκες με ιστορικό προηγούμενης γέννησης MBΓ νεογνού.[218]. Επιπλέον, το διατροφικό περιβάλλον κατά την πρώιμη νεογνική περίοδο φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση παχυσαρκίας κατά την μετέπειτα ζωή, με το μητρικό θηλασμό να έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στη μείωση εμφάνισης παχυσαρκίας κατά την παιδική ηλικία, [219] και την πρώιμη εισαγωγή στερεών τροφών να συσχετίζεται με μεγαλύτερο βάρος σε αγόρια ηλικίας 1 και 3 ετών [220]. Τέλος, η απουσία της αναπληρωματικής υπολειπόμενης αύξησης (catch-down growth) στα MBΓ νεογνά συμβάλλει σε αυξημένη μάζα λιπώδους ιστού στην παιδική ηλικία.

Αντικρουόμενα εμφανίζονται τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο εκδήλωσης άλλων χρόνιων καρδιαγγειακών επιπλοκών. Πιο συγκεκριμένα, ενήλικες που γεννήθηκαν MBΓ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών παθήσεων, μεταξύ των οποίων, στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδους διαβήτη/αντίστασης στην ινσουλίνη και αρτηριακής υπέρτασης [221]–[224]. Αντίθετα, μια σειρά μελετών ανέφεραν παρόμοιο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων όσων γεννήθηκαν με MBΓ σε σύγκριση με KBΓ, κατά την ηλικία των 17 και 36 ετών [225] ή ακόμα και αρνητική συσχέτιση μεταξύ βάρους γέννησης και στεφανιαίας νόσου, καθώς και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [226]. Αυτή η εντυπωσιακή αναντιστοιχία των αποτελεσμάτων πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι οι τελευταίες μελέτες προέρχονταν από πληθυσμό της δεκαετίας του '50, οι οποίες λόγω

επίδρασης διαφορετικών περιβαλλοντικών παραγόντων (πχ. διατροφικής επάρκειας) είχαν και διαφορετική αιτιολογία MBΓ γεννήσεων [226].

Οι ανωτέρω επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνουν ότι η συσχέτιση του βάρους γέννησης και του κινδύνου εκδήλωσης παχυσαρκίας, υπέρτασης και αντίστασης στην ινσουλίνη κατά την ενήλικη ζωή, ακολουθεί καμπύλη σχήματος U [227]–[229]. Έτσι, οι ανωτέρω μελέτες παρατήρησης έθεσαν τη βάση ανάπτυξης πειραματικών μοντέλων για την αποσαφήνιση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

2. Μηχανιστικές μελέτες σε πειραματόζωα (Mechanistic studies)

Μοντέλα EYA και MBΓ/ μακροσωμικών νεογνών

Όσον αφορά την EYA, τα κύρια πειραματικά μοντέλα που έχουν περιγραφεί και για τα οποία διαθέτουμε δεδομένα σχετικά με την ανάπτυξη και λειτουργία του λιπώδους ιστού είναι η μείωση της μητρικής διατροφής σε πρωτεΐνη (8% έναντι του 20%) και ο καθολικός περιορισμός της τροφής της μητέρας [Food Restriction (FR)] (ποικίλλουσας βαρύτητας από 20%-70%). Επιπλέον, ως μοντέλο πλακουντιακής ανεπάρκειας έχει μελετηθεί η απολίνωση της μητριάας αρτηρίας [230], [231].

Αντίστοιχα, μοντέλα υπερσίτισης της μητέρας με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος ή υψηλής ενεργειακής θερμιδικής αξίας/cafeteria diet (υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και υδατάνθρακες), είτε πριν την σύλληψη, ή/και κατά την εγκυμοσύνη οδηγούν στη γέννηση **μακροσωμικών/ MBΓ** νεογνών. Τέλος, ως αντίστοιχο μοντέλο έχει περιγραφεί ο επαγόμενος από την στρεπτοζοτοκίνη σακχαρώδης διαβήτης κύησης σε επίμυες [231], [232].

3. Προγραμματισμός του λιπώδους ιστού

Διαταραχή της λιπογένεσης και εναπόθεσης του λιπώδους ιστού

i) EYA

Στα νεογνά των μητέρων που σιτίζονταν με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη κατά την κύηση, διαπιστώθηκε μικρότερο μέγεθος και αριθμός λιποκυττάρων [233], αυξημένος ρυθμός πολλαπλασιασμού προ-λιποκυττάρων [234] καθώς και αυξημένη έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων που επάγουν την λιπογένεση (C/EBPα, PPARγ) [235]. Αντίθετα, τα νεογνά των μητέρων με FR70 (70% καθολική διατροφική μείωση) παρουσίαζαν υπερτροφικά-αυξημένου μεγέθους λιποκύτταρα, [236]. Όπως προαναφέρθηκε, βρέθηκε αυξημένη έκφραση RNA του κύριου

μεταγραφικού παράγοντα της λιπογένεσης PPAR γ αλλά και του πρωτεϊνικού προϊόντος, όπως επίσης και των ενεργοποιητών του (C/EBP α , C/EBP β and C/EBP δ), καθώς και αυξημένη εναπόθεση τριγλυκεριδίων εντός των λιποκυττάρων [237]. Επιπλέον, διαπιστώθηκε αυξημένη έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στη λιπογένεση (leptin, lipoprotein lipase, fatty acid synthase) [236], [238]. Η απολίνωση της μητριαίας αρτηρίας είχε ως αποτέλεσμα να γεννηθούν νεογνά με EYA, τα οποία είχαν αυξημένη εναπόθεση ΛΙ [238] και έκφραση σε αυτόν του PPAR γ πριν την εγκατάσταση της παχυσαρκίας [239].

ii) Over feeding induced catch-up growth: Ο συνδυασμός ενδομήτριας έλλειψης/περιορισμού θρεπτικών στοιχείων και αντιρροπιστικής αύξησης μέσω υπερσιτισμού κατά την πρώιμη νεογνική ζωή ενισχύει επιπλέον την εναπόθεση ΛΙ, με χαρακτηριστική υπερπλασία και υπερτροφία λιποκυττάρων και αυξημένη έκφραση λεπτίνης [240], [241]. Επιπλέον, ο υπερσιτισμός ενήλικων ζώων των οποίων οι μητέρες υποσιτίζονταν κατά την κύηση, είχε ως αποτέλεσμα ιδιαίτερα αυξημένη εναπόθεση ΛΙ και αύξηση της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται στην λιπογένεση σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές εναπόθεσης ΛΙ [236], [242], [243].

iii) MBΓ/ υπερσίτιση μητέρας: Ενήλικοι αρουραίοι που γεννήθηκαν εκ παχύσαρκων μητέρων κατά τη σύλληψη, εμφάνισαν αυξημένο μέγεθος λιποκυττάρων και έκφραση PPAR γ , υποδηλωτικά αυξημένης λιπογένεσης [244]. Παρομοίως, μεγαλύτερο μέγεθος λιποκυττάρων διαπιστώθηκε σε έμβρυα ποντικών παχύσαρκων μητέρων πριν τη σύλληψη, οι οποίες ελάμβαναν δίαιτα αυξημένης περιεκτικότητας σε λίπος και υδατάνθρακες (cafeteria diet) κατά τη διάρκεια της κύησης.[245]. Η υπερσίτιση των μητέρων κατά το τελικό στάδιο της κύησης έχει συσχετισθεί με αυξημένη μάζα λευκού ΛΙ στο αναπτυσσόμενο έμβρυο προβάτου, συνοδευόμενη από αυξημένη έκφραση λεπτίνης και PPAR γ [246]. Κατά την ενήλικη ζωή, σε αρουραίους αυξημένου βάρους γέννησης λόγω υπερσίτισης των μητέρων κατά τη διάρκεια της κύησης και γαλουχίας, διαπιστώθηκε αυξημένη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα, αυξημένη δραστηριότητα ενζύμων λιπογένεσης (λιποπρωτεϊνική λιπάση) και διαταραχές στην σύνθεση των λιπαρών οξέων [247].

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι εκτός από τις διαταραχές της λιπογένεσης και εναπόθεσης του λιπώδους ιστού, έχει παρατηρηθεί και **διαταραχή στη συμπαθητική νεύρωση και θερμογένεση** του ΛΙ απόγονων υποσιτισμένων μητέρων, πιθανώς μέσω διαταραχής του μηχανισμού της ρύθμισης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

(ΣΝΣ) στον υποθάλαμο. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί **αύξηση της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτταροκινών**, γεγονός που δύναται να συμβάλλει στην διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης/αντίσταση στην ινσουλίνη. Τέλος, είναι πιθανή η συμβολή του **μεταβολισμού και δράσης των γλυκοκορτικοειδών** επί του ΛΙ, στην προδιάθεση για εκδήλωση παχυσαρκίας κατά την μετέπειτα ζωή [248].

IV) Λιπώδης ιστός

1. Εισαγωγή

Μέχρι το πρόσφατο παρελθόν, ο λιπώδης ιστός (ΛΙ) θεωρούνταν ένα από τα απλούστερα όργανα του ανθρώπινου σώματος, το αποθηκευτικό σημείο στο οποίο εναποτίθεντο οι επιπλέον θερμίδες που προσλαμβάνονταν με την τροφή και το οποίο παρείχε στον οργανισμό ενέργεια σε καθεστώς νηστείας. Τα τελευταία χρόνια ο ΛΙ αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας, η οποία έχει αναδείξει την πολυπλοκότητα της φυσιολογίας και παθο-φυσιολογίας του. Αφορμή στάθηκε η νόσος της παχυσαρκίας (και οι παθολογικές καταστάσεις που την συνοδεύουν-καρδιαγγειακές παθήσεις, αντίσταση στην ινσουλίνη/ σακχαρώδης διαβήτης, νεοπλασίες), η οποία έχει προσλάβει χαρακτήρα επιδημίας παγκοσμίως. Ενδεικτικά, 1 στους 3 ενήλικες στις ΗΠΑ είναι παχύσαρκοι. Καθοριστικός σταθμός στην προώθηση της έρευνας αποτέλεσε η ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994, η οποία ανέδειξε ότι ο ΛΙ συμμετέχει ενεργά στην ενεργειακή ομοιόσταση μέσω παραγωγής και έκκρισης διαμεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων κυτταροκινών, χημειοκινών και άλλων βιολογικών μορίων που ασκούν αυτοκρινική, παρακρινική και ενδοκρινή δράση. Η πολυπλοκότητά του αντικατοπτρίζεται και στην ετερογένεια στην κυτταρική του σύνθεση. Αποτελείται από διαφορετικά είδη λιποκυττάρων, καθώς και από πολλαπλούς άλλους τύπους κυττάρων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα προλιποκύτταρα, οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που αποτελούν το στρωματικό αγγειακό κλάσμα [stromal vascular fraction (SVF)]. Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον συγκεντρώνουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, στο πλαίσιο διερεύνησης του καθεστώτος χρόνιας φλεγμονής που συναντάται στην παχυσαρκία [249].

2. Εμβρυολογία

Ιστορικά, ο ΛΙ θεωρούνταν ότι αποτελείται και διακρίνεται σε δύο διακριτούς τύπους, το λευκό και φαιό ΛΙ [250]. Η αντίληψη ότι οι δύο αυτές μορφές ΛΙ αποτελούν ένα όργανο/ ιστό έχει αποτελέσει αντικείμενο αντικρουόμενης έρευνας. Αφενός, η διαφοροποίηση (trans-differentiation) μεταξύ των κυττάρων φαιού και λευκού ΛΙ, η ταυτόχρονη παρουσία λευκού και φαιού ΛΙ σε εστίες εναπόθεσης ΛΙ [251], καθώς και ο χαρακτηρισμός του μπεζ ΛΙ (brite adipose tissue) [252], συνηγορεί υπέρ της

προαναφερθείσας αντίληψης. Αφετέρου, η διαπίστωση της προελεύσεως του φαιού, εν αντιθέσει με τον λευκό ΛΙ, από τα μυογενή προγονικά κύτταρα, δηλαδή η διαφορετική εμβρυολογική τους προέλευση, έρχεται σε αντίθεση με την αντίληψη περί ύπαρξης ενός ιστού [253].

Σε γονιδιακή ανάλυση (microarray studies) αρχέγονων πρόδρομων κυττάρων του λευκού και φαιού ΛΙ, βρέθηκε πλήθος γονιδίων που εκφράζονται διαφορετικά στους δύο πληθυσμούς [253]. Ο φαιός ΛΙ και οι σκελετικοί μύες προέρχονται από μυογενή προγονικά κύτταρα που εκφράζουν το γονίδιο myf5. Παρά την συγγενή εμβρυολογική προέλευση του μυϊκού και φαιού ΛΙ, ο φαιός ΛΙ στηρίζεται στο δικό του μονοπάτι μεταγραφικών παραγόντων [πχ PR-(PRD1-BF-1-RIZ1 homologous) domain containing 16 (PRDM16), PGC-1α, PPARα, and PPARγ], το οποίο καθοδηγεί την διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων σε φαιά λιποκύτταρα [254].

Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα ωστόσο υποστηρίζουν, ότι τόσο ο φαιός, όσο και ο λευκός λιπώδης ιστός που προέρχονται από κυτταρικές σειρές κατά μήκος του ραχιαίου άξονα, καθώς και ένα μεγάλο τμήμα των κυτταρικών σειρών, οι οποίες σχηματίζουν τον λιπώδη ιστό της περιοχής των ανδρικών γεννητικών οργάνων, μοιράζονται κοινή προέλευση με τους μύες, από το παραξονικό μεσόδερμα (somatic mesoderm), ενώ λιποκύτταρα που ανευρίσκονται σε άλλα διαμερίσματα προέρχονται κυρίως από το οπίσθιο πλευρικό πέταλο του μεσοδέρματος. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ένα πολύ μικρό ποσοστό/ υποπληθυσμός των κυττάρων αυτών προέρχονται από πρόδρομα κύτταρα που εκφράζουν το PAX7 (από τα οποία προέρχονται τα μυϊκά κύτταρα) [255]. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις προελεύσεως ορισμένων λιποκυττάρων που εντοπίζονται στα αυτιά και τους σιελογόνους αδένες από τη νευρική ακρολοφία (neural crest) [256].

3. Χρονολογική εμφάνιση και κατανομή του ΛΙ στο αναπτυσσόμενο έμβryo

Δεδομένα σχετικά με την οργανογένεση, εμφάνιση και κατανομή του ΛΙ στο ανθρώπινο έμβryo προέρχονται από μελέτες της δεκαετίας του 90' και αφορούν τον υποδόριο λευκό ΛΙ. Ωστόσο, ελάχιστα γνωρίζουμε σχετικά με την ενδομήτρια αλλά και μετά τη γέννηση χρονολογική εμφάνιση του σπλαγχνικού ΛΙ [257]. Η πρώτη ένδειξη παρουσίας λιπώδους ιστού εντοπίζεται την 14^η εβδομάδα κύησης. Αναφέρεται συσχέτιση της εμφάνισης των λιποκυττάρων και της έναρξης δημιουργίας αγγείων [258], [259]. Η εμφάνιση λιπώδους ιστού της κεφαλής ξεκινάει από την 14^η εβδομάδα κύησης (EK) (fertilization date), του αυχένα την 15^η, θώρακα 14.5^η (μαστού την 14.5, οπίσθιο

θωρακικό τοίχωμα 15^η, πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα 16^η). Στην κοιλιακή χώρα, ο ΛΙ εμφανίζεται την 14,5^η ΕΚ στο κοιλιακό τοίχωμα και 15^η περινεφρικά, και ολοκληρώνεται κατά μήκος της αορτής και της περιτοναϊκής κοιλότητας περί την 21^η ΕΚ. Στο άνω άκρο η εμφάνιση του ΛΙ ξεκινά την 15^η ΕΚ στην περιοχή του ώμου και την 16^η ΕΚ στο βραχίονα/αντιβράχιο και άκρα χείρα. Στο κάτω άκρο ξεκινά την 16^η εβδομάδα από την γλουτιαία περιοχή έως τον άκρο πόδα και ο ΛΙ περιβάλλει ολόκληρο το άνω και κάτω άκρο μετά την 23^η ΕΚ [260]. Κατά τον τελευταίο μήνα της κύησης, ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των λιποκυττάρων μειώνεται και παρατηρείται μια εκ νέου σχετική αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των λιποκυττάρων κατά τη διάρκεια της εφηβείας [261].

Ωστόσο, σχετικά πρόσφατες μελέτες της οργανογένεσης λιπώδους ιστού σε ποντίκια έδειξαν ότι ο υποδόριος και σπλαγγικός λευκός ΛΙ σχηματίζονται με ορισμένη χρονολογική σειρά κατά την διάρκεια της εμβρυογένεσης εντός των πρώτων εβδομάδων της κύησης. Η έναρξη της δημιουργίας του υποδόριου ΛΙ ξεκινά κατά την εμβρυογένεση και το τμήμα των προγονικών του κυττάρων έχει σχηματισθεί κατά τις πρώτες ημέρες της ενδομήτριας ζωής. Αντίθετα, ο σπλαγγικός ΛΙ σχηματίζεται κυρίως μετά τη γέννηση (ΛΙ των γεννητικών οργάνων-perigonadal κατά την 3^η ημέρα μετά τη γέννηση, ενώ ο ΛΙ του μεσεντερίου έχει σχηματισθεί έως την 2^η-3^η εβδομάδα ζωής) [262]–[264].

4. Ανατομία Λιπώδους Ιστού

Ο ΛΙ αποτελεί ένα ενδοκρινές όργανο με διακριτή ανατομία, νεύρωση και αγγείωση [265], ο οποίος σε φυσιολογικού βάρους ενήλικες καταλαμβάνει το 8-18% του βάρους στους άντρες και 14-28% στις γυναίκες [266].

Ο λευκός ΛΙ ανευρίσκεται διάσπαρτα στο ανθρώπινο σώμα σε συγκεκριμένες ανατομικές εστίες. Αυτές περιλαμβάνουν το σπλαγγικό ΛΙ, ο οποίος απαρτίζεται από τον ΛΙ του μεσεντερίου, τον επιπλοϊκό, τον οπισθοπεριτοναϊκό, των γονάδων, και τον περικαρδιακό. Ο σπλαγγικός ΛΙ έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία μεταβολικών παθήσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. [267], [268]. Διακρίνουμε επιπλέον, τον υποδόριο ΛΙ, ο οποίος έχει συσχετισθεί με ευνοϊκές μεταβολικές παραμέτρους. Παράλληλα, υπάρχουν συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές, στις οποίες εντοπίζεται ΛΙ με ειδικά εξειδικευμένες λειτουργίες για τον συγκεκριμένο ιστό/ όργανο. (πχ. μαζικού αδένα, μυελού των οστών).

Ο φαιός λιπώδης ιστός, με κύρια λειτουργία την παραγωγή θερμότητας, ανευρίσκεται στα νεογνά και συγκεκριμένα στη μεσοπλάτια χώρα, μύες και αγγεία του τραχήλου, μασχालαία χώρα, περίξ των μεγάλων αγγείων και ενδοκοιλιακά [269]. Παλαιότερα κυριαρχούσε η αντίληψη ότι ο φαιός ΛΙ φθίνει με την πάροδο της ηλικίας. Ωστόσο, η ανίχνευση της έκφρασης του ειδικού για το συγκεκριμένο ιστό γονιδίου, Uncoupling protein-1 (UCP1) σε φυσιολογικού βάρους αλλά και παχύσαρκους ενήλικες ανέτρεψε αυτήν την αντίληψη [270]. Με βοήθεια των τεχνικών της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση ιχνηθετημένης γλυκόζης (18F-φθόριο-δεόξυ-γλυκόζη) (18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography, 18F-FDG PET) έχουν αναγνωριστεί περιοχές παρουσίας φαιού ΛΙ σε ενήλικες. Την παρουσία του ΛΙ επηρεάζουν διάφοροι παράγοντες, όπως η θερμοκρασία, στην οποία πραγματοποιήθηκε η μέτρηση, η εποχή του χρόνου, η χρήση αδρενεργικών αγωνιστών ή ανταγωνιστών, το φύλο, η ηλικία, η ύπαρξη παχυσαρκίας κ.ά. [271].

Τα λιποκύτταρα του λευκού ΛΙ συγκροτούν ομάδες και σχηματίζουν λόβια. Το κάθε λόβιο περιβάλλεται από διάφραγμα συνδετικού ιστού και αρδεύεται από ένα αρτηρίδιο. Η αγγείωση του λευκού ΛΙ είναι εξαιρετικής σημασίας, ωστόσο, η σχέση τριχοειδών/λιποκυττάρων είναι μικρότερη, συγκριτικά με αυτή του φαιού ΛΙ. Η ανατομική αυτή σχέση μεταξύ λιποκυττάρου και τριχοειδούς εξασφαλίζει την υποστήριξη της λειτουργίας του με την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών μέσω της κυκλοφορίας [272], [273]. Το λιποκύτταρο του λευκού ΛΙ έχει χαρακτηριστική σφαιρική δομή, αποτελείται από μια μεγάλη μονόχωρη κεντρική λιποσταγόνα, η οποία καταλαμβάνει σχεδόν όλο το μέγεθος του κυττάρου και εκτοπίζει προς την περιφέρεια τον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα. Τα κυτταρικά οργανίδια είναι πλημμελώς διαμορφωμένα, ενώ τα μιτοχόνδρια είναι μικρά, αποπλατυσμένα με βραχείες, πλημμελώς σχηματισμένες πτυχώσεις/ ακρολοφίες [270].

Τα λιποκύτταρα του φαιού ΛΙ έχουν πολυχωρική διαμόρφωση, καθώς περιέχουν περισσότερες λιποσταγόνες και έχουν μέγεθος μικρότερο από τα λιποκύτταρα του λευκού ΛΙ [274]. Ο πυρήνας τους βρίσκεται στο κέντρο του κυττάρου και έχει σφαιρικό σχήμα. Περιέχουν μεγάλο αριθμό και μεγέθους μιτοχόνδρια, στα οποία διακρίνονται πολυάριθμες νηματοειδείς πτυχώσεις και δεν έχουν ιδιαίτερα αναπτυγμένο το ενδοπλασματικό δίκτυο. Το καστανό χρώμα του φαιού ΛΙ οφείλεται στα πολυάριθμα μιτοχόνδρια, καθώς και στην εκτεταμένη και πυκνή αγγείωση του ιστού [275]. Το αγγειακό δίκτυο του φαιού ΛΙ αποτελείται από περισσότερα τριχοειδή σε σχέση με του λευκού ΛΙ και κάθε λιποκύτταρό του έρχεται σε επαφή με 2 – 5 τριχοειδή [250], [276].

Η διαφορετική μορφολογία τους αντικατοπτρίζει και τις διαφορετικές τους λειτουργίες. Το λιποκύτταρο του λευκού ΛΙ αποθηκεύει ενέργεια, η οποία απελευθερώνεται μεταξύ των γευμάτων και η λιποσταγόνα είναι σχήματος σφαιρικού, μεγιστοποιώντας τον όγκο και καταλαμβάνοντας τον ελάχιστο δυνατό χώρο. Παράλληλα, τα κύτταρα του φαιού ΛΙ είναι πολύχωρα, αυξάνοντας την επιφάνεια κυτταροπλάσματος-λιπιδίων, με αποτέλεσμα να διατίθεται μεγάλος αριθμός ελεύθερων λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια προς θερμογένεση [274].

Ο λευκός ΛΙ νευρώνεται κυρίως από το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα (ΣΝΣ), ενώ αναφορές σχετικά με την ύπαρξη παρασυμπαθητικής νεύρωσης δεν υποστηρίζονται από σχετικά πρόσφατες ερευνητικές μελέτες [277]. Επιπλέον, οι κατεχολαμίνες των επινεφριδίων και η παγκρεατική γλουκαγόνη είναι δευτερευούσης σημασίας στην ενεργοποίηση της λιπόλυσης [278]. Εκτός της παρεγχυματικής, η συμπαθητική νεύρωση των αγγείων του λευκού ΛΙ επηρεάζει τη λιπόλυση. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του ΣΝΣ αυξάνει την λιπόλυση, μέσω αύξησης της διαπερατότητας των τριχοειδών που επιτρέπουν την διαφυγή των ελευθέρων λιπαρών οξέων από τον διάμεσο χώρο, μειώνοντας έτσι την εξωκυττάρια συγκέντρωσή τους [279], [280]. Το ΣΝΣ επίσης εμπλέκεται και ενισχύει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων του λευκού ΛΙ [281]. Τέλος, ο λευκός ΛΙ δέχεται αισθητική νεύρωση και παρότι δεν είναι διευκρινισμένο ποιες πληροφορίες μεταφέρονται στον εγκέφαλο μέσω των προσαγωγών νωτιαίων νευρών, η λεπτίνη, καψαϊκίνη, βραδυκινίνη, αδενοσίνη και πιθανώς η προσταγλανδίνη E₂, καθώς και τα προϊόντα της λιπόλυσης (ελεύθερα λιπαρά οξέα-ΕΛΟ και γλυκερόλη), πιθανώς να ενεργοποιούν τα αισθητικά νεύρα του ΛΙ και να μεταδίδουν στο ΚΝΣ πληροφορίες σχετικές με τον μεταβολισμό των λιπιδίων και των αποθεμάτων τους, πιθανώς αλληλοεπιδρώντας κατ' αυτόν τον τρόπο με το ΣΝΣ [282].

Η συμπαθητική νεύρωση του φαιού λιπώδους ιστού διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην έναρξη και ρύθμιση της θερμογένεσης (μέσω ενεργοποίησης των β3 αδρενεργικών υποδοχέων), καθώς και στην μιτοχονδριακή βιογένεση και στρατολόγηση/ ενεργοποίηση της UCP1 [274], [283]. Όσον αφορά την παρασυμπαθητική νεύρωση, αυτή έχει περιγραφεί σε δύο μικρές εστίες φαιού ΛΙ, ενώ δεν ανευρέθηκε στην κύρια εστία της μεσοπλάτιας χώρας. Επιπλέον, ομοίως με τον λευκό ΛΙ, διαθέτει αισθητική νεύρωση πιθανώς ρυθμίζοντας την λιπόλυση [284].

Εκτός από τον λευκό και φαιό ΛΙ, ένας τρίτος τύπος λιποκυττάρων έχει περιγραφεί. Πρόκειται για τα μπεζ (Brown-white, Brite) λιποκύτταρα, τα οποία εντοπίστηκαν εντός

ορισμένων εστιών λευκού ΛΙ και παρότι διαθέτουν αρκετές μορφολογικές και λειτουργικές ομοιότητες με τα κύτταρα του φαιού ΛΙ, διαθέτουν ξεχωριστό γενετικό αποτύπωμα και εμβρυολογική προέλευση [285]. Διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της παρατεταμένης έκθεσης σε χαμηλές θερμοκρασίες, της θεραπείας με β αδρενεργικούς αγωνιστές (β3 δράση), της υψηλής έντασης άσκησης και των PPAR γ αγωνιστών, προκαλούν φαιοποίηση των λευκών λιποκυττάρων [286], [287]. Το γεγονός αυτό στηρίζει την ύπαρξη μιας δεξαμενής δυνητικά «μετατρέψιμων» κυττάρων διάσπαρτα εντός του λευκού ΛΙ [285].

Τέλος, πρόσφατα αναγνωρίστηκε ένας επιπλέον διακριτός τύπος, τα ροζ λιποκύτταρα τα οποία εντοπίζονται στον μαστό των θηλαστικών κατά την περίοδο της κύησης και γαλουχίας και συμμετέχουν στην παραγωγή γάλακτος [270].

5. Η λιπογένεση

Ως λιπογένεση ορίζεται η δυναμική διαδικασία διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων σε πρόδρομα λιποκύτταρα (preadipocytes) και εν συνεχεία σε ώριμα, πλήρως διαφοροποιημένα λιποκύτταρα.

5.1 Μοντέλα λιπογένεσης

Για δεκαετίες, η πλειοψηφία των πειραμάτων λιπογένεσης πραγματοποιούνταν με την χρήση κυτταρικών σειρών ποντικών, ωστόσο, ο βαθμός συνάφειάς αυτών σε σύγκριση με τον σχηματισμό του ανθρώπινου ΛΙ δεν ήταν επαρκώς προσδιορισμένος.

Στις αρχές του 21^{ου} αιώνα διαπιστώθηκε ότι ο ανθρώπινος ΛΙ αποτελεί πηγή πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων (multipotent stem cells). Τα ανθρώπινα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα προερχόμενα από το λιπώδη ιστό [human multipotent adipose-derived stem cells (hMADS)] αντικατέστησαν αλλά και επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα των μελετών που είχαν ήδη πραγματοποιηθεί σε κυτταρικές σειρές ποντικών ή πλειοδύναμων ινοβλαστών (pluripotent fibroblasts) [288]. Η απομόνωσή τους πραγματοποιείται με λιποαναρρόφηση-λιπεκτομή και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε πλήθος κυτταρικών σειρών. Επιπλέον, ‘γενετικές παρεμβάσεις’ σε κυτταρικές σειρές, πχ με έκτοπη έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα PPAR γ , καθώς και μοντέλα knockout, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη της διαδικασίας της λιπογένεσης in vitro [289].

Η μεταμόσχευση προλιποκυττάρων σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με μετάλλαξη, η οποία οδηγεί σε διαταραχή/ απουσία ανάπτυξης του θύμου αδένα, ήταν το πρώτο in

νίνο μοντέλο λιπογένεσης, το οποίο ωστόσο έχει αρκετούς περιορισμούς εξαιτίας της απουσίας φυσιολογικής ανοσιακής απόκρισης. Επιπλέον, χρησιμοποιούνται μοντέλα απαλοιφής γονιδίων (πχ. whole body knock outs για PPAR γ και C/EBP α), καθώς και η τεχνική lineage tracing. Ευελπιστούμε ότι οι γνώσεις που θα προκύψουν από τα πειραματικά αυτά μοντέλα θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατανόηση της λιπογένεσης στον άνθρωπο [290].

5.2 Ρύθμιση της λιπογένεσης

Την διαδικασία της λιπογένεσης επηρεάζουν πλήθος παραγόντων είτε ενδογενείς της φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας του οργανισμού (π.χ. ορμόνες, όπως IGF1, ινσουλίνη, στεροειδείς ορμόνες, κυτταροκίνες) είτε εξωγενείς, όπως φάρμακα και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Για παράδειγμα, οι κυτταροκίνες παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF α) και ιντερφερόνη γ (IFN γ) αναστέλλουν την λιπογένεση. Επιπλέον, ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μόρια (πχ πρωτεϊνική κίνηση C, cAMP), πρωτεΐνες του κυτταρικού σκελετού και του εξωκυττάριου στρώματος (ECM-extracellular matrix), η οικογένεια Rho πρωτεϊνών (GTPase), τα microRNAs και long non-coding mRNAs, εμπλέκονται και επηρεάζουν τη διαδικασία της λιπογένεσης. Τέλος, διάφορα εκχυλίσματα φυτών και βοτάνων ενισχύουν την λιπογένεση, ενώ άλλα όπως το St. John's Wort αναστέλλουν την λιπογένεση in vitro [291].

5.3 Μεταγραφικός έλεγχος της λιπογένεσης

Ένα πολύπλοκο δίκτυο μεταγραφικών παραγόντων ενισχύουν ή καταστέλλουν την διεργασία της λιπογένεσης. Η κατανόηση της βιολογίας του ΛΙ και του ρόλου των λιποκυττάρων στις μεταβολικές παθήσεις ενισχύθηκε μετά την ανακάλυψη των πυρηνικών υποδοχέων peroxisome [proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)], οι οποίοι με την είσοδο του συνδετικού μορίου (ligand) εντός του κυττάρου, σχηματίζουν ενεργό ετεροδιμερές με τον υποδοχέα RXR (Retinoid X Receptor), το οποίο εν συνεχεία συνδέεται με το στοιχείο απόκρισης του DNA (PPARs response element PPRE) και προάγει τη μεταγραφή πλήθους γονιδίων.

Παρά το πλήθος των μεταγραφικών παραγόντων που ενισχύουν τη λιπογένεση, ο PPAR γ είναι ο κυριότερος και δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι πολλοί εξ' αυτών των παραγόντων το επιτυγχάνουν ενισχύοντας την έκφραση του PPAR γ . (πχ C/EBP β , C/EBP δ , STAT5). Αντίθετα, μεταγραφικοί καταστολείς της λιπογένεσης έχουν βρεθεί ότι αναστέλλουν τον PPAR γ . (πχ KLF2, GATA). Η έκφραση και δράση του PPAR γ

έχει αποδειχθεί, *in vivo* και *in vitro*, ως αναγκαία συνθήκη για την διαδικασία της λιπογένεσης. Επιπλέον, εμπλέκεται στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στην ευαισθησία της ινσουλίνης και αποτελεί θεραπευτικό στόχο των θειαζολιδινεδιονών [291].

Η έκτοπη έκφραση του PPAR γ προάγει την λιπογένεση ακόμα και σε κύτταρα που δεν είναι ανάλογα “προγραμματισμένα” και δίχως αυτή τη γενετική παρέμβαση δεν θα διαφοροποιούνταν σε λιποκύτταρα, όπως τα μυοκύτταρα και οι ινοβλάστες [292], [293]. Καθολική απαλοιφή του PPAR γ σε ποντίκια προκαλεί πλακουντιακή ανεπάρκεια και οδηγεί σε γέννηση θνησιγενούς εμβρύου [294]. Επομένως, για την *in vivo* μελέτη της επίδρασης του PPAR γ στην λιπογένεση, σχεδιάστηκαν πειραματόζωα με ιστοειδική, για τα λιποκύτταρα, γενετική απαλοιφή του PPAR γ , τα οποία εμφανίζουν ελαττωμένη μάζα λιπώδους ιστού και αντίσταση στην ινσουλίνη [295]. Τέλος, η σημασία του PPAR γ για την λιπογένεση έχει αποδειχθεί και σε ανθρώπους, στους οποίους μεταλλάξεις του μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και λιποδυστροφία. [291], [296], [297].

6. Φυσιολογία

Όπως προαναφέρθηκε, ο ΛΙ διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο ως ρυθμιστής της μεταβολικής ομοιόστασης. Με τη δράση του ως ενεργειακής αποθήκης, ελέγχει τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Πιο συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις θετικού ενεργειακού ισοζυγίου, η περίσσεια ενέργειας εναποτίθεται μέσω της λιπογένεσης, υπό τη μορφή τριγλυκεριδίων (TGs). Αντίθετα, υπό αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου, ενεργοποιείται ο μηχανισμός της λιπόλυσης, όπου τα TGs καταβολίζονται σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα [298].

Εκτός από ελεύθερα λιπαρά οξέα, εκκρίνει χοληστερόλη, προσταγλανδίνες (όπως PGE₂) και ενδογενή κανναβινοειδή. Επιπλέον, αποθηκεύει και απελευθερώνει τις λιποδιαλυτές βιταμίνες τοκοφερόλη και βιταμίνη D₃. Μάλιστα, βρέθηκε ότι στα λιποκύτταρα του λευκού ΛΙ εκφράζεται το γονίδιο που κωδικοποιεί την 1 α υδροξυλάση, επομένως η ενεργός μορφή της βιταμίνης D₃ δύναται να σχηματιστεί εντός των λιποκυττάρων. Επιπλέον, επί παρουσίας του ενζύμου 11- β hydroxysteroid dehydrogenase, παράγει γλυκοκορτικοειδή μέσω μετατροπής της cortisone σε cortisol [299].

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί και ο προστατευτικός ρόλος του λιπώδους ιστού. Ο υποδόριος ΛΙ προσφέρει θερμική μόνωση και προστασία τόσο από το ψύχος όσο και

από την ζέστη, καθώς επίσης και σε σημεία του οργανισμού που δέχονται ισχυρές μηχανικές τάσεις (πτέρνα, δάκτυλα κλπ.) και αντίστοιχα, ο σπλαγγνικός ΛΙ προστασία, περιβάλλοντας ευπαθή ενδοκοιλιακά αλλά και άλλα όργανα και ανατομικές περιοχές, όπως ο οφθαλμικός κόγχος και οι αρθρώσεις [300], [301]. Επιπλέον, ο λευκός ΛΙ του μαζικού αδένου, κατά την κύηση και γαλουχία αποκτούν μεγάλο βαθμό κυτταρικής πλαστικότητας και μετατρέπονται κατ' αυτόν τον τρόπο σε εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα, μέσω μιας διεργασίας που καλείται “adipoepithelial transdifferentiation” [302].

Ωστόσο, ο ρόλος του δεν περιορίζεται ως αποθήκη ενέργειας, αλλά είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι αποτελεί ένα ενδοκρινές όργανο, το οποίο εκκρίνει πλήθος ενεργών μορίων, ορμονών και κυτταροκινών, τα οποία εμπλέκονται σε πλήθος μεταβολικών διεργασιών όπως ρύθμιση της όρεξης, του ενεργειακού ισοζυγίου, της αρτηριακής πίεσης, της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη, της αγγειογένεσης, της φλεγμονής και της ανοσιακής απόκρισης. Αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας έχουν αποτελέσει οι λιποκυτταροκίνες που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και ο TNF α) καθώς και όσες συμμετέχουν στην ανοσολογική απόκριση (όπως ο TNF α , η IL1, IL6, IL10) [299].

7. Καφέ και μπεζ λιποκύτταρα

Κύρια λειτουργία του φαιού ΛΙ αποτελεί η παραγωγή ενέργειας υπό την μορφή θερμότητας.

Ως διαμεσολαβητής αυτής της διαδικασίας αναφέρεται η UCP1, η οποία συντίθεται από τα πολυάριθμα μιτοχόνδρια που διαθέτουν τα κύτταρα του φαιού ΛΙ. Αντίθετα, η έκφραση της UCP1 στον μπεζ ΛΙ είναι πολύ χαμηλή σε θερμοκρασιακά ουδέτερες συνθήκες και αυτό πιθανώς να οφείλεται στον μικρό αριθμό των μπεζ λιποκυττάρων αλλά και την χαμηλή έκφρασή της σε κάθε μεμονωμένο αδιποκύτταρο [303]. Ωστόσο, η ενεργοποίηση των β 3 αδρενεργικών υποδοχέων, του PPAR γ και η έκθεση στο ψύχος, προκαλεί αύξηση της έκφρασης της UCP1 στα μπεζ λιποκύτταρα, πάλι όμως σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με τα φαιά λιποκύτταρα [298], [304].

Το ΣΝΣ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην θερμογένεση, ως αποτέλεσμα της έκθεσης στο ψύχος, μέσω απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης, η οποία διεγείρει τους β 3 αδρενεργικούς υποδοχείς επιφανείας των μπεζ και φαιών λιποκυττάρων και μέσω ενεργοποίησης του ενδοκυττάρου σηματοδοτικού μονοπατιού της cAMP/Proteinkinase A, ενεργοποιεί την λιπόλυση και έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν

στη θερμογένεση [303].

Στο ρόλο του φαιού και μπεζ ΛΙ στην ενεργειακή ομοιόσταση, εκτός της θερμογένεσης, συμπεριλαμβάνεται και η επαγωγή της πρόσληψης της γλυκόζης, καθώς και η κάθαρση των τριγλυκεριδίων από την κυκλοφορία [305].

V) Λιποκυτταροκίνες

Ο λιπώδης ιστός, όπως προαναφέρθηκε, αναγνωρίζεται πλέον ως ενδοκρινές όργανο, το οποίο εκκρίνει πλήθος ορμονών, τις λιποκυτταροκίνες, οι οποίες ασκούν ενδοκρινική, αυτοκρινική και παρακρινική δράση [306]. Σε αυτές συμπεριλαμβάνεται πλήθος προφλεγμονωδών παραγόντων, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων ανιχνεύεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στην παχυσαρκία, συμβάλλοντας τοιούτοτρόπως, στην διάχυτη, χαμηλής εντάσεως χρόνια φλεγμονή που την συνοδεύει.

1. Λιποκαλίνη-2 (Lipocaline-2, LCN2)

Στις λιποκυτταροκίνες ανήκουν και οι λιποκαλίνες, οι οποίες ανήκουν στην οικογένεια calycins, η οποία αποτελείται από περισσότερες από 20 εκκριτικές πρωτεΐνες (μήκους 160-180 αμινοξέων). Είναι διαλυτές πρωτεΐνες που δρουν ως μεταφορείς κυρίως των λιπόφιλων/ υδρόφοβων μορίων όπως τα στεροειδή, οι χολοχρωστικές, τα ρετινοειδή και τα λιπίδια [307], [308].

Όλες οι πρωτεΐνες διαθέτουν κοινή δευτεροταγή και τριτοταγή δομή, σχηματίζοντας τη χαρακτηριστική πτύχωση-κοιλότητα κυπελλοειδούς σχήματος, στο εσωτερικό της οποίας εδράζεται περιοχή σύνδεσης άλλων μορίων [309]. Η ποικιλομορφία των προσδετών της λιποκαλίνης προκύπτει από την διαφοροποίηση συγκεκριμένων αμινοξέων της περιοχής αυτής. Μεταξύ των μηχανισμών, στους οποίους έχει περιγραφεί να εμπλέκονται, συμπεριλαμβάνονται η ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης, διαφοροποίησης, προσκόλλησης και κυτταρικής επιβίωσης [307].

Η λιποκαλίνη-2 [Lipocalin-2 (LCN2)] ή Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), πρωτεΐνη 25 kDa, ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά ως προϊόν υπερέκφρασης ενός γονιδίου νεφρικών κυττάρων ποντικού που είχαν μολυνθεί με τον simian virus [310]. Στον άνθρωπο, το πρωτεϊνικό ανάλογο ανιχνεύθηκε στα ουδετερόφιλα και σχετίζεται με την μεταλλοπρωτεϊνάση-9 (MMP-9) [311].

Κατά την ενδομήτριο ζωή έχει διαπιστωθεί σε πειραματόζωα (ποντίκια) ότι η έναρξη της έκφρασης της LCN2 τοποθετείται χρονικά, κατά τη διάρκεια του εμβρυικού σταδίου, στο επίπεδο της εγγύς κνήμης και του μεταταρσίου [312]. Σε έμβρυα ποντικών 10 ημερών, η LCN2 εκφράζεται ισχυρά στα πολλαπλασιαζόμενα χονδροκύτταρα, και παραμένει έως την ηλικία των 17 ημερών. Στον άνθρωπο, η LCN2 εκφράζεται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης μεταξύ των 20-24 εβδομάδων της κύησης [313]–[315]. Επιπρόσθετα, η LCN2 εκφράζεται στον ιστό του πλακούντα, από νωρίς έως και το πέρας της κύησης [314], [315].

Μετά τη γέννηση και σύμφωνα με τα στοιχεία που προέρχονται από ιστούς επίμυων, η LCN2 εκφράζεται στο μυελό των οστών, στα λευκά αιμοσφαίρια, στη μήτρα, στο ήπαρ, στο σπλήνα, στην καρδιά, στους πνεύμονες και στο αναπνευστικό επιθήλιο, στους νεφρούς και στο θύμο αδένα [316]–[318]. Ωστόσο, με την πάροδο της ηλικίας, η έκφρασή της μειώνεται σταδιακά [319]. Από το ευρύ φάσμα γονιδιακής έκφρασης και τη μελέτη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναδεικνύεται η πλειοτροπική δράση της LCN2, σε πλήθος φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διεργασιών. Εκτεταμένη έρευνα στο συγκεκριμένο πεδίο έχει αναδείξει τον ρόλο της στην οργανογένεση/καρκινογένεση, τη μεταβολική ρύθμιση, την απόπτωση, τη φλεγμονή και την ανοσιακή απόκριση [318].

Επιπλέον, η LCN2 παράγεται από τα λιποκύτταρα [320]–[322]. Συγκεκριμένα, η έκφραση και έκκρισή της αυξάνεται κατακόρυφα ύστερα από τη μετατροπή των προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα [323], [324]. Μέχρι το πολύ πρόσφατο παρελθόν, ο λευκός ΛΙ θεωρούνταν ότι αποτελεί την κύρια πηγή της κυκλοφορούσας LCN2. Ωστόσο, η LCN2, πρόσφατα αποδείχθηκε ότι αποτελεί προϊόν έκκρισης των οστεοβλαστών και μάλιστα σε δέκα φορές υψηλότερα επίπεδα, σε σύγκριση με αυτά του λευκού ΛΙ [325]. Βιβλιογραφικά τεκμηριώνεται η σχέση της συγκέντρωσης της LCN2 του ορού με πλήθος μεταβολικών παραμέτρων και δεικτών φλεγμονής [326]–[328], όπως η θετική συσχέτισή της με τη γλυκόζη νηστείας, τον HOMA-IR, και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Εμφανίζεται, συμπερασματικά, ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ινσουλινοαντοχή, σακχαρώδη διαβήτη και φλεγμονή.

Η συγκέντρωση της LCN2 στα βιολογικά υγρά ανιχνεύεται σε χαμηλά επίπεδα. Ωστόσο, αξιοσημείωτη είναι η αύξηση της έκφρασης και ανίχνευσής της σε διαφορετικά στάδια εξέλιξης παθολογικών καταστάσεων, καταδεικνύοντας έντονα τη δυνατότητα χρήσης της ως βιολογικού δείκτη έναρξης και εξέλιξης νόσων. Έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε παθήσεις των νεφρών και έχει προταθεί ως διαγνωστικός και προγνωστικός βιοδείκτης οξείας νεφρικής βλάβης στα νεογνά [329]. Η συγκέντρωση της LCN2 στο πλάσμα εγκύων γυναικών είναι επίσης αυξημένη σε σύγκριση με αυτή των μη έγκυων γυναικών και μάλιστα υψηλότερη σ' εκείνες με αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία [329]. Αξίζει να αναφερθεί ότι αυξημένα επίπεδα ανιχνεύθηκαν και σε επιπλοκές της κύησης όπως σε προεκλαμψία, χοριοαμνιονίτιδα, πρόωρο τοκετό και σακχαρώδη διαβήτη κύησης [330]–[332].

Επιπλέον, υψηλά επίπεδά της έχουν περιγραφεί σε καρδιαγγειακές παθήσεις, νοσήματα του ΚΝΣ, (νόσος Alzheimer, κατάθλιψη, πολλαπλή σκλήρυνση), του μυοσκελετικού

συστήματος, σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και διάφορες νεοπλασματικές εξεργασίες [333]. Τέλος, η συγκέντρωση της LCN2 στον ορό συσχετίζεται με την παχυσαρκία, τις εξ' αυτής προκύπτουσες μεταβολικές διαταραχές και τη χρόνια φλεγμονή, καθιστώντας την ως πιθανό βιοχημικό δείκτη για την αξιολόγηση της έκβασης σε σχετιζόμενες με την παχυσαρκία, μεταβολικές και καρδιαγγειακές παθήσεις [334].

2. Preadipocyte factor-1 (Pref-1)

Ο Preadipocyte factor-1 (Pref-1), που επίσης συναντάται στη διεθνή βιβλιογραφία ως Delta-like 1 homologue (Dlk 1), Fetalantigen 1 (FA1), ή Zona glomerulosa-specific factor (ZOG), είναι μια πρωτεΐνη 385 αμινοξέων που κωδικοποιείται από γονίδιο που υπόκειται σε γονιδιωματική αποτύπωση (paternally imprinted). Συντίθενται ως μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη από την οποία προκύπτουν δύο μορφές, ύστερα από πρωτεολυτική διάσπαση [335] [336]. Έχει αποδειχθεί in vitro ότι μόνον το μεγάλο 50 kDa τμήμα είναι βιολογικά ενεργό και αναστέλλει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων [335], [336].

Σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι ο παράγοντας Pref-1 εκφράζεται στον πλακούντα και σε πολλαπλούς εμβρυϊκούς ιστούς, όπως στο ήπαρ, στον πνεύμονα, στη γλώσσα, στην υπόφυση, στους αναπτυσσόμενους σπονδύλους, στο πάγκρεας και τους σκελετικούς μύες [337]. Επιπλέον, στον άνθρωπο ο Pref-1 ανιχνεύεται από το εμβρυονικό στάδιο στα ενδοδερμικά κύτταρα που περιβάλλουν τα αιμοποιητικά νησίδια του λεκιθικού ασκού και στα κύτταρα των λαχνών του πλακούντα [338], [339]. Ωστόσο, μετά τη γέννηση, παρατηρείται απώλεια της έκφρασης του Pref-1 για τους περισσότερους ιστούς και περιορίζεται μόνον σε ορισμένους τύπους κυττάρων, όπως τα προλιποκύτταρα [337], τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος [340], του θύμου αδένου [341] και τα επινεφριδιακά κύτταρα [342].

Τα παραπάνω, πιθανόν να υποδηλώνουν ότι η έκφραση του Pref-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενδομήτρια αύξηση και ανάπτυξη [338]. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωση του κυκλοφορούντος Pref-1 στον ορό της μητέρας, συσχετίζεται με τον αριθμό των εμβρύων και αυξάνεται με την πρόοδο της κύησης, όπως αντίστοιχα αυξάνεται και η έκφρασή του στον πλακούντα [339], [343].

Ποντίκια με ανεπάρκεια του Pref-1, εμφανίζουν ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας περισσότερο από 50%, ενώ παράλληλα τα επιζώντα ζώα παρουσιάζουν υπολειπόμενη αύξηση [344]. Στο έμβryo, η έκφραση του Delta-like 1 (Dlk1), του ανθρώπινου

ομόλογου του Pref-1, έχει περιγραφεί στα αδενικά κύτταρα του παγκρέατος [341], σε κύτταρα ωοθηκών και στα μυοσωληνάρια [339].

Η σημασία του Pref-1 στην αύξηση του βρέφους διαπιστώθηκε από αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα. Σε ποντίκια, όπου απουσίαζε πλήρως η έκφραση του Pref-1, στην ηλικία απογαλακτισμού διαπιστώθηκε μικρότερο σωματικό βάρος, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά ποντίκια ανεξαρτήτως φύλου. Παρ' όλα αυτά, αυτά τα πειραματόζωα είχαν αυξημένη μάζα λιπώδους ιστού (στις περιοχές αυξημένης αποθήκευσης λίπους, όπως βουβωνική, οπισθοπεριτοναϊκή και γονάδες) και λιποκύτταρα μεγαλύτερου μεγέθους. Επιπλέον, παρατηρήθηκε λιπώδης διήθηση του ήπατος, καθώς και αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων, ευρήματα που συνήθως συνοδεύουν την παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι ο Pref-1 λειτουργεί ως αυξητικός παράγων, διατηρώντας τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα σε αδιαφοροποίητη κατάσταση [338], [344].

Επίσης, σε πειραματόζωα με υπερέκφραση της διαλυτής μορφής του Pref-1 διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη ελάττωση της μάζας του λιπώδους ιστού και μειωμένη έκφραση των δεικτών των λιποκυττάρων. Καθώς η ανάπτυξη του λιπώδους ιστού μειώθηκε, τα λιποδυστροφικά ποντίκια εμφάνισαν υπερτριγλυκεριδαίμια, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και χαμηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη [345].

Από τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα ότι ο Pref-1 συμβάλλει σημαντικά στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και αύξηση, όπως επίσης αναδεικνύεται ο ρόλος του για την ομαλή διαφοροποίηση και εναπόθεση του λιπώδους ιστού που αποτρέπει την έκτοπη εναπόθεση του και τις συνεπαγόμενες μεταβολικές επιπλοκές.

Η έκφραση του Pref-1 υπόκειται σε αρνητική μεταγραφική ρύθμιση από τα γλυκοκορτικοειδή. Η δεξαμεθαζόνη προάγει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, μερικώς μέσω της καταστολής της έκφρασης του Pref-1 [346], [347]. Από την άλλη μεριά, αναφέρεται ότι τα έμβρυα με ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση έχουν αυξημένα επίπεδα ενδογενών κυκλοφορούντων στεροειδών [348].

Τέλος, ο Pref-1 εμφανίζει ισχυρή κατασταλτική δράση στην αγγειογένεση [349] και αναστέλλει τη διαφοροποίηση των πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων σε λιποκύτταρα, χονδροκύτταρα και οστεοβλάστες [350].

3. Fatty Acid-binding Protein 4 (FABP4)

Οι Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) είναι μία οικογένεια πρωτεϊνών, μοριακού βάρους 14-15 kDa, που ρυθμίζουν την κυκλοφορία των λιπιδίων και τις κυτταρικές αποκρίσεις [351], [352]. Η πρώτη τους περιγραφή στα θηλαστικά έγινε το 1972 και έκτοτε έχουν ταυτοποιηθεί εννέα διαφορετικές ισομορφές οι οποίες εμφανίζουν μεταξύ τους περίπου 15-70% ταύτιση αλληλουχίας [353]. Οι FABPs συνδέονται αντιστρεπτά με υδρόφοβους συνδέτες, όπως κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (FAS), εικοσανοειδή, και άλλα λιπίδια, με υψηλή συγγένεια και ευρεία εκλεκτικότητα [354], [355]. Ανευρίσκονται σε όλα τα είδη, από το *Caenorhabditis elegans* και *Drosophila melanogaster* μέχρι τα τρωκτικά και τον άνθρωπο, καταδεικνύοντας ισχυρή εξελικτική διατήρηση [353], [356], [357]. Παρότι αρχικά είχαν περιγραφεί ως ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες, είναι πλέον γνωστό ότι ασκούν σημαντική συστηματική δράση στο φάσμα της φλεγμονής και του μεταβολισμού [358].

Στο λιπώδη ιστό και στα ώριμα λιποκύτταρα απομονώθηκε η FABP4 ή A-FABP, [359], [360] η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, ενεργοποιώντας την λιπο-ευαίσθητη λιπάση (Hormone sensitive lipase-HSL) στα λιποκύτταρα, ρυθμίζοντας έτσι τη διαδικασία της λιπόλυσης [361], [362], σε συνάρτηση με φλεγμονώδεις και μεταβολικές διεργασίες σε κύτταρα-στόχους, ιδιαίτερα στα λιποκύτταρα και στα μακροφάγα.

Εκφράζεται κατά κύριο λόγο στα λιποκύτταρα και αποτελεί περίπου το 1% του συνόλου των διαλυτών πρωτεϊνών του λιπώδους ιστού [363]. Η έκφρασή της επάγεται ισχυρά κατά την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, και μεταγραφικά ελέγχεται από τους ενεργοποιημένους υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPAR γ), τη δεξαμεθαζόνη και την ινσουλίνη [364]–[368]. Επιπλέον, εκφράζεται στα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα αλλά και σε άλλους ιστούς μεταξύ των οποίων, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών και φλεβιδίων της καρδιάς, των νεφρών και των βρόγχων και στα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα.

Η FABP4 επίσης έχει ανιχνευτεί στην τροφοβλάστη του πλακούντα και μάλιστα θεωρείται ρυθμιστής της μεταφοράς και συσσώρευσης των λιπιδίων κατά την ανάπτυξη του πλακούντα [369]–[371]. Μειωμένα επίπεδα λιπιδίων στον ορό μητέρων που γέννησαν μακροσωμικά νεογνά, ενδεχομένως υποδεικνύει αυξημένη μεταφορά τους στο έμβryo. Αυξημένα επίπεδα της FABP4 έχουν βρεθεί σε έγκυες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης και προεκλαμψία, με αμφότερες τις παθολογικές αυτές καταστάσεις να επηρεάζουν το βάρος γέννησης του νεογνού [372], [373]. Έχει περιγραφεί ότι τα

επίπεδα της FABP4 στον ορό της μητέρας κατά την 12^η-14^η εβδομάδα της κύησης παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με το βάρος γέννησης του νεογνού και αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό [374].

Τα έμβρυα που εκτίθενται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις λιπιδίων, διατρέχουν κίνδυνο διαταραχών της παγκρεατικής λειτουργίας, όπως διαταραχές στην γλυκοζοεξααρτώμενη έκκριση ινσουλίνης και μείωση της βιωσιμότητας των β-κυττάρων. Συμπερασματικά, αποτελούν κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στην μελλοντική ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη [375].

Πειραματικά μοντέλα ποντικών με έλλειψη της FABP4 έδειξαν ότι παρόλο που, υπό φυσιολογικές συνθήκες, είναι φαινοτυπικά πανομοιότυπα με τα wild type, υπό συνθήκες γενετικά (ob/ob) ή διατροφικά επαγόμενης παχυσαρκίας, παρατηρήθηκε μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και βελτίωση του μεταβολισμού των λιπιδίων [376]–[378]. Η απουσία της FABP4 στα λιποκύτταρα αντισταθμίζεται από την FABP5, η συγκέντρωσή της ωστόσο είναι περίπου 100 φορές μικρότερη σε σχέση με την FABP4 [376], [379]. Αμφότερες εκφράζονται στα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, αλλά η συγκέντρωση της FABP4 στα λιποκύτταρα, είναι περίπου 10000 φορές υψηλότερη, σε σχέση με τα μακροφάγα [380]–[382]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η συγκέντρωση των FABP4 και FABP5 στα μακροφάγα είναι σχεδόν ίση [380].

Στους ανθρώπους, γενετική παραλλαγή (genetic variant) του γονιδίου που κωδικοποιεί την FABP4 και που οδηγεί σε ελαττωμένη έκφρασή της, έχει συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαίας νόσου, αναδεικνύοντας τις ομοιότητες των ευρημάτων με αυτά των πειραματικών μοντέλων έλλειψης FABP [383].

Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν τον εξωκυττάριο ρόλο της FABP4 ως λιποκυτταροκίνης. Η FABP4 εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα κατά τις περιόδους νηστείας και γενικότερα σε καταστάσεις που ενεργοποιούν την λιπόλυση [384]. Στον άνθρωπο, τα επίπεδα της FABP4 στο πλάσμα μειώνονται σημαντικά ύστερα από την από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ή μετά από γεύμα υψηλό σε λιπαρά. Αυξημένες συγκεντρώσεις FABP4 στον ορό έχουν ανευρεθεί σε διάφορες μεταβολικές και φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως σε ασθενείς με παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση και αθηροσκλήρωση [358].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο λιπώδης ιστός αναγνωρίζεται πλέον ως ενδοκρινές όργανο, το οποίο εκκρίνει πλήθος ορμονών, τις λιποκυτταροκίνες, οι οποίες ασκούν ενδοκρινική, αυτοκρινική και παρακρινική δράση. Σε αυτές συμπεριλαμβάνεται πλήθος προφλεγμονωδών παραγόντων, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων ανιχνεύεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στην παχυσαρκία, συμβάλλοντας τοιουτοτρόπως, στην διάχυτη, χαμηλής εντάσεως χρόνια φλεγμονή που την συνοδεύει.

II. ΥΠΟΘΕΣΗ

Η μελέτη στηρίχτηκε στην υπόθεση ότι οι λιποκυτταροκίνες LCN2, Pref-1 και FABP4 πιθανώς να εμπλέκονται και να διαδραματίζουν ουσιώδη ρόλο τόσο στην εμβρυική αύξηση, όσο και στην αύξηση του βρέφους. Συνεπώς, οι εμβρυικές συγκεντρώσεις τους που κυκλοφορούν στο αίμα του ομφαλίου λώρου και ανιχνεύονται στον ορό/ πλάσμα, καθώς και οι συγκεντρώσεις τους στο μητρικό γάλα, ενδεχομένως να διαφοροποιούνται σε κήσεις με διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης.

III. ΣΚΟΠΟΣ

Ο προσδιορισμός των παραπάνω λιποκυτταροκινών, καθώς και των μεταβολών στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις τους σε κήσεις με διαταραχές της εμβρυικής αύξησης, στο αίμα του ομφαλίου λώρου κατά τον τοκετό (εμβρυική κατάσταση), στο αίμα της μητέρας (στο 1ο στάδιο του τοκετού ή πριν τη χορήγηση αναισθησίας σε περίπτωση καισαρικής τομής), καθώς και στο μητρικό γάλα (ΜΓ) την 3^η - 4^η ημέρα μετά τον τοκετό. Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο διερεύνησης του ρόλου του λιπώδους ιστού στην παθογένεση και την παθοφυσιολογία διαφόρων νοσημάτων, μελετήθηκε τόσο κλινικά όσο και σε πειραματικό μοντέλο η εμπλοκή των λιποκυτταροκινών στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [385].

IV. ΥΛΙΚΟ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε υπό την καθοδήγηση της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής [Καθηγήτρια κα Αριάδνη Μαλαμίτση-Πούχνερ, Αν. Καθηγήτρια κα Δέσποινα Μπριάνα (επιβλέπουσα), Αν. Καθηγήτρια κα Θεοδώρα Μπούτσικου]. Το εργαστηριακό μέρος της μελέτης πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας και Μοριακής Διαγνωστικής της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του

Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής, Καθηγητής κ. Γουργιώτης).

Το πρωτόκολλο της Διατριβής εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα», και έγγραφη συγκατάθεση ελήφθη από όλες τις μητέρες που συμμετείχαν στη μελέτη. Οι εκθέσεις προόδου για την πορεία εξέλιξης της μελέτης έχουν κατατεθεί στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν συνολικά 80 τελειόμηνα νεογνά μονήρων κύησεων που γεννήθηκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα», κατά το χρονικό διάστημα από τον Οκτώβριο του 2017 έως και τον Απρίλιο του 2018, καθώς και οι μητέρες τους.

Από τα 80 νεογνά, 40 είχαν κανονικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (ΚΒΓ), 20 παρουσίαζαν ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (ΕΥΑ) και 20 είχαν μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (ΜΒΓ). Η ηλικία κύησης προσδιορίστηκε σύμφωνα με πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό της μητέρας (ημερομηνία τελευταίας εμμηνου ρύσεως), σε συνδυασμό με πρώιμη υπερηχογραφική εκτίμηση του εμβρύου. Πρώιμα τελειόμηνα ορίζονται τα νεογνά με διάρκεια κύησης 37 0/7 έως 38 6/7 εβδομάδες, και πλήρως τελειόμηνα, τα νεογνά εκείνα με διάρκεια κύησης 39 0/7 έως 40 6/7 εβδομάδες. Συμπεριελήφθησαν τελειόμηνες μονήρεις κύησεις νεογνών που λάμβαναν αποκλειστικό θηλασμό, ενώ αποκλείστηκαν από τη μελέτη κύησεις επιπλακείσες με περιγεννητική λοίμωξη, προωρότητα, συγγενείς ανωμαλίες, καθώς και οι πολύδυμες κύησεις και όσα νεογνά δεν σιτίζονταν με αποκλειστικό μητρικό θηλασμό.

Ως νεογνά με ΕΥΑ ορίζονται εκείνα που βρίσκονται κάτω από τη 10^η προτυποποιημένη εκατοστιαία θέση, ενώ ως νεογνά με ΜΒΓ εκείνα που βρίσκονται πάνω από τη 90^η προτυποποιημένη εκατοστιαία θέση, που έχει υπολογιστεί για κάθε νεογνό με τη βοήθεια του υπολογιστικού προγράμματος GROW (Gestation Related Optimal Weight) (Software version 5.15 centile calculator software v5.12.1 March 2007, www.gestation.net) [17], [386]. Ο υπολογισμός της προτυποποιημένης εκατοστιαίας θέσης πραγματοποιείται αφού ληφθούν υπόψη παράγοντες που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στο βάρος γέννησης, όπως η ηλικία κύησης, το φύλο, το βάρος της μητέρας στην αρχή της κύησης, το ύψος της μητέρας, η εθνικότητα και ο τόκος.

Προκειμένου, από τα νεογνά με βάρος γέννησης < 10^{ης} ΕΘ, να συμπεριληφθούν μόνο εκείνα με ΕΥΑ και να αποκλειστούν τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (SGA), προσδιορίστηκε η αιτία σε κάθε περίπτωση, με τη βοήθεια του ατομικού ιστορικού και

του οικογενειακού αναμνηστικού της εγκύου, σε συνδυασμό με τη διενέργεια τακτικών υπερηχογραφικών ελέγχων και μελετών Doppler. Οι περιπτώσεις ΕΥΑ και ΜΒΓ συσχετιζόνταν με παθολογικές καταστάσεις της μητέρας. Πιο συγκεκριμένα, δύο μητέρες εκδήλωσαν ήπια υπέρταση της κύησης/ ήπια προεκλαμψία. Επτά κάπνιζαν > 10 τσιγάρα/ ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, οκτώ διέκοψαν το κάπνισμα με την έναρξη της εγκυμοσύνης και πέντε μητέρες είχαν ιστορικό θρομβοφιλίας. Επιπλέον, έξι μητέρες έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη κύησης (ΣΔΚ), έξι από παχυσαρκία και πέντε παρουσίασαν υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη. Όλα τα νεογνά σιτιζόνταν αποκλειστικά με μητρικό θηλασμό και ακολούθησαν ομαλή προσαρμογή στην εξωμήτριο ζωή.

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία των εμβρύων/ νεογνών με ΕΥΑ, ΚΒΓ και ΜΒΓ, καθώς και των μητέρων τους					
	ΕΥΑ (N = 20)	ΚΒΓ (N = 40)	ΜΒΓ (N = 20)	p ΚΒΓ/ΕΥΑ	p ΚΒΓ/ΜΒΓ
Χαρακτηριστικά των νεογνών					
ΗΚ (εβδομάδες)	38.0 ± 1.1	38.8 ± 1,0	38.4 ± 1.3	0.012	0.211
ΒΓ (γρ)	2509 (291)	3381 (288)	3998 (300)	<0.001	<0.001
Εκατοστιαία θέση βάρους γέννησης	3.5 (0, 8.4)	57.8 (36.2, 82.8)	94.5 (90, 99.8)	<0.001	<0.001
ΠΚ (εκ)	33.5 (3.6)	34.8 (2.4)	35.4 (0.9)	<0.001	0.003
ΚΤ, n (%)	7 (35.0%)	11 (27.5%)	5 (25.0%)	0.452	0.957
Πολύδυμη κύηση, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Θήλυ φύλο, n (%)	6 (30.0%)	20 (50.0%)	7 (35.0%)	0.168	0.787
Αpgar 1'	7.8 (0.6)	8.3 (0.5)	8.2 (0.4)	0.004	0.496
Αpgar 5'	9 (0)	9 (0)	9 (0)	1	1
Χαρακτηριστικά των μητέρων					
ΗΜ (έτη)	32.2(6.3)	30 (6.4)	30 (6.4)	0.279	0.308
Κάπνισμα (Ναι), n (%)	5 (25%)	7 (17.5%)	3 (15%)	0.524	0.775
Πρωτοτόκος, n (%)	15 (75.0%)	17 (42.0%)	8 (40%)	0.013	0.939
ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης (kg/m ²)	24.9 (5.1)	23.8 (4.3)	23.8 (3.9)	0.597	0.848
ΔΜΣ μετά τον τοκετό (kg/m ²)	29.3 (4.8)	29.0 (4.2)	29.6 (4.9)	0.743	0.677
Υπέρταση κύησης/προεκλαμψία, n (%)	1 (5%)	1 (2.5%)	0 (0%)	0.625	0.470
Διαβήτης κύησης, n (%)	2 (10)	3 (7.5%)	1 (5%)	0.763	0.697
ΕΥΑ= ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, ΚΒΓ=κανονικό βάρος γέννησης, ΜΒΓ= μεγάλου βάρους γέννησης, ΗΚ = ηλικία κύησης, ΒΓ = βάρος γέννησης, ΠΚ = περίμετρος κεφαλής, ΚΤ = καισαρική τομή, ΗΜ = ηλικία της μητέρας, ΔΜΣ = δείκτης μάζας σώματος					

Τα δημογραφικά στοιχεία των εμβρύων/ νεογνών με ΕΥΑ, ΚΒΓ και ΜΒΓ και των μητέρων τους περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2.

Για κάθε κύηση της μελέτης συλλέχθηκε αίμα από τον διπλά απολινωμένο ομφάλιο λώρο - που αντανακλά την εμβρυική κατάσταση - (5 κ.ε.) όσο και αίμα από τη μητέρα κατά το πρώτο στάδιο του τοκετού ή πριν τη χορήγηση αναισθησίας στις περιπτώσεις εκλεκτικής καισαρικής τομής. Το αίμα φυγοκεντρήθηκε και το υπερκείμενο του φυλάχθηκε σε βαθιά κατάψυξη (-80°C) μέχρι τον προσδιορισμό - με ενζυμική ανοσομετρική μέθοδο (ELISA) - των υπό μελέτη ουσιών. Επίσης, από κάθε υπό μελέτη κύηση λήφθηκε γάλα από τη θηλάζουσα μητέρα την 3^η ή 4^η ημέρα μετά τον τοκετό με ηλεκτρικό θήλαστρο τις πρωινές ώρες. Κάθε δείγμα γάλακτος (3 ml) φυγοκεντρήθηκε άμεσα στους 4°C (1500g) για 20 λεπτά και το υποκείμενο (ορός) και υπερκείμενο στρώμα φυλάχθηκαν χωριστά σε βαθιά κατάψυξη (-80°C) μέχρι τον προσδιορισμό - με ενζυμική ανοσομετρική μέθοδο (ELISA) - των υπό μελέτη ουσιών.

Ακολουθεί το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με το ατομικό, οικογενειακό και μαιευτικό ιστορικό.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Ερωτηματολόγιο

A/A:

CENTILE:

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ
2. ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΗΤΕΡΑΣ
3. ΗΛΙΚΙΑ
4. ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ
5. ΎΨΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ
6. ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ
7. ΒΑΡΟΣ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ
8. ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ
9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΟΔΟΥ
10. ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ
11. ΤΗΛΕΦΩΝΟ

2. ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ ΜΗΤΕΡΑΣ

- | | | |
|--|------|------|
| 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ | OXI | NAI |
| 2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ | OXI | NAI |
| 3. ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ | OXI | NAI |
| 4. ΑΙΜΑΤΟΛ. ΝΟΣΗΜΑΤΑ- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΝΕΥΣ | OXI | NAI |
| 5. ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ | OXI | NAI |
| 6. ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ | OXI | NAI |
| 7. ΔΙΑΤΡΟΦΗ | ΚΑΛΗ | ΚΑΚΗ |
| 8. ΚΑΠΝΙΣΜΑ | OXI | NAI |
| ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ | | |
| ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ | | |
| ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΣΙΓΑΡΩΝ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ | | |
| 9. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ | OXI | NAI |
| ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ | | |
| ΕΙΔΟΣ ΑΛΚΟΟΛ ΚΡΑΣΙ ΜΠΥΡΑ ΟΥΙΣΚΥ ΑΛΛΟ | | |
| 10. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΑΦΕ | OXI | NAI |
| ΕΙΔΟΣ ΚΑΦΕ ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΣΤΙΓΜΙΑΙΟΣ ΓΑΛΛΙΚΟΣ ΑΛΛΟΣ | | |

3. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- | | | |
|--|-----|------|
| 1. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ | OXI | NAI |
| ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ | OXI | NAI |
| 2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ | OXI | NAI |
| 3. ΑΙΜΑΤΟΛ. ΝΟΣΗΜΑΤΑ- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΝΕΥΣ | OXI | NAI |
| 4. ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ | OXI | NAI |
| | | ΠΟΙΑ |

4. ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ/ ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΥΗΣΗ

- | | | |
|---|-----|-----|
| 1. ΤΟΚΟΣ | | |
| 2. ΣΥΛΛΗΨΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΤΕΧΝΗΤΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ | | |
| 3. ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΥΗΣΗΣ | OXI | NAI |

ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΞΗ	OXI	NAI
ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ	OXI	NAI
ΧΟΡΙΟΑΜΝΙΟΝΙΤΙΔΑ	OXI	NAI
4. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ	OXI	NAI
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	OXI	NAI
5. ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	OXI	NAI
ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟΣ ΜΕ ΔΙΑΙΤΑ		
ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟΣ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ		
6. ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	OXI	NAI
7. ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΥΗΣΗΣ	OXI	NAI
8. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	OXI	NAI

ΕΝΑΡΞΗ

ΔΙΑΚΟΠΗ		
ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΑΛΚΟΟΛ ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ		
ΕΙΔΟΣ ΑΛΚΟΟΛ ΚΡΑΣΙ ΜΠΥΡΑ ΟΥΙΣΚΥ ΑΛΛΟ		
9. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΚΑΦΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ	OXI	NAI
ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΑΝΑ ΕΒΔΟΜΑΔΑ		
ΕΙΔΟΣ ΚΑΦΕ ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΣΤΙΓΜΙΑΙΟΣ ΓΑΛΛΙΚΟΣ ΑΛΛΟΣ		
10. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΑ		
ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΚΥΗΣΗΣ	ΑΜΦΙΒΡΕΓΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ	
	ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ	
	ΑΛΛΑ	
ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΚΥΗΣΗΣ	ΑΜΦΙΒΡΕΓΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ	
	ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ	
	ΑΛΛΑ	
ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΚΥΗΣΗΣ	ΑΜΦΙΒΡΕΓΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ	
	ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ	
	ΑΛΛΑ	
11. ΑΜΝΙΟΚΕΝΤΗΣΗ	OXI	NAI
12. ΡΗΞΗ ΘΥΛΑΚΙΟΥ	OXI	NAI ΩΡΕΣ <24h >24h
13. ΑΝΤΙΒΙΩΣΗ ΠΡΟ ΤΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	OXI	NAI
14. ΜΕΤΡΗΣΗ ΕΜΒΡΥΙΚΩΝ ΚΙΝΗΣΕΩΝ		
15. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ Non-Stress Test		
16. ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΒΙΟΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ		
17. ΑΝΩΜΑΛΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΡΥΘΜΟΣ (FHR)		
18. ΤΙΜΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ pH ΑΠΟ ΚΡΑΝΙΑΚΟ ΑΓΓΕΙΟ		
19. ΜΕΙΩΜΕΝΟΣ ΟΓΚΟΣ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	OXI	NAI
20. ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΥΚΩΝΙΟΥ ΕΝΤΟΣ ΤΟΥ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	OXI	NAI

5. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

1. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ		
2. ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ		
3. ΕΙΔΟΣ ΤΟΚΕΤΟΥ		
4. ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΣΦΥΞΙΑ	OXI	NAI
5. APGAR SCORE		

6. (λεπτό) 1ο
5ο
10ο
20ο

λεπτό κατά το οποίο APGAR SCORE >7

7. ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΒΑΡΟΣ
8. ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΗΤΕΡΑΣ Rh()
9. ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ Rh()

6. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΝΕΟΓΝΟΥ/ ΚΛΙΝΙΚΗ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

1. ΦΥΛΟ ΑΡΡΕΝ ΘΗΛΥ
2. ΕΙΔΟΣ ΚΥΗΣΗΣ ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΟΛΥΔΥΜΟΣ
3. ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
4. ΥΨΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ
5. ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ
6. ΛΙΠΟΒΑΡΕΣ OXI NAI

7. ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ OXI NAI
ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ

8. ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΙΚΤΕΡΟΥ OXI NAI
ΗΜΕΡΑ ΒΑΘΜΟΣ
ΕΙΔΟΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ NAI OXI
ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΑΦΜ

9. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΩΣΗΣ OXI NAI

10. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ OXI NAI

11. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ OXI NAI

12. ΣΙΤΙΣΗ ΘΗΛΑΣΜΟΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΓΑΛΑ ΜΕΙΚΤΗ

13. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

ΧΡΟΝΟΣ ΠΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΕ ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΑΠΝΟΩΝ/ΛΕΠΤΟ

- 14. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ** ΚΑΛΗ ΚΑΚΗ
ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΙΜΟΤΗΤΑ OXI NAI
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ OXI NAI
ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗ ΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟΥ OXI NAI
ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ OXI NAI
ΔΙΕΣΤΑΛΜΕΝΕΣ ΚΟΡΕΣ OXI NAI
ΛΗΘΑΡΓΟΣ OXI NAI
ΥΠΟΤΟΝΙΑ OXI NAI
ΑΔΥΝΑΜΙΑ OXI NAI
ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗ ΠΑΡΑΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟΥ OXI NAI

ΒΡΑΔΥΚΑΡΔΙΑ	OXI	NAI
ΣΥΝΕΣΤΑΛΜΕΝΕΣ ΚΟΡΕΣ	OXI	NAI
STUPOR	OXI	NAI
15. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ		
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ		
ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΕCHO		
16. ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ		
ΚΑΘΑΡΣΗ ΟΥΡΙΑΣ		
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ		
ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ		
17. ΧΡΟΝΟΙ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ		
18. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ		
19. ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ		
1. ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ	OXI	NAI
2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΟΤΡΟΠΩΝ	OXI	NAI
3. ΑΝΟΙΧΤΟΣ ΒΟΤΑΛΕΙΟΣ ΠΟΡΟΣ	OXI	NAI
4. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΩΣΗΣ	OXI	NAI
5. ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	OXI	NAI
6. ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	OXI	NAI
7. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	OXI	NAI
8. ΣΠΑΣΜΟΙ	OXI	NAI
ΘΕΡΑΠΕΙΑ		
ΥΠΕΡΤΟΝΙΑ	OXI	NAI
ΥΠΟΤΟΝΙΑ	OXI	NAI
20. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ		
21. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ-		

V. ΜΕΘΟΔΟΙ

Διαχωρίσαμε το υλικό της μελέτης σε ομάδες δειγμάτων, ανάλογα με τις υπό μελέτη λιποκυτταροκίνες και τη διαθέσιμη ποσότητα ορού και μητρικού γάλακτος.

Συγκεκριμένα, προσδιορίστηκαν:

A. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα των LCN2 (Πίνακας 4) και Pref-1 (Πίνακας 5)

α) σε δείγματα ορού από:

i) Τις μητέρες κατά το πρώτο στάδιο του τοκετού ή προτού η μητέρα λάβει αναισθησία σε περιπτώσεις εκλεκτικής καισαρικής τομής.

ii) Μεικτό αρτηριοφλεβικό αίμα από τον διπλά απολινωμένο ομφάλιο λώρο (ΟΛ), το οποίο αντανakλά την εμβρυική κατάσταση.

β) σε δείγματα μητρικού γάλακτος (ΜΓ) την 3η - 4η ημέρα μετά τον τοκετό.

B. Τα επίπεδα του FABP4 (Πίνακας 6) προσδιορίστηκαν σε μεικτό αρτηριοφλεβικό αίμα από τον διπλά απολινωμένο ΟΛ.

Ο προσδιορισμός των κυκλοφορούντων επιπέδων LCN2, Pref-1 και FABP4 πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, Building 401, Guandong Science and Technology Industry Park, WuHan,P.R.C). Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση για τις FABP4, LCN2 και Pref-1 ήταν 0.23ng/ml, 0.1 ng/ml και 0.094 ng/mL, αντίστοιχα, με intra- και inter-assay συντελεστή μεταβλητότητας (Coefficient of Variation-CV) < 10%.

VI. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Σύμφωνα με τη μορφή της καμπύλης κατανομής (Kolmogorov Smirnov test), για τις υπό εξέταση ουσίες LCN2, Pref-1 και FABP4 εφαρμόστηκε παραμετρική διαδικασία (Anova, simple linear regression, paired and unpaired t-test, Pearson correlation coefficient) ή εφαρμόστηκαν μη παραμετρικές διαδικασίες για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων (Mann Whitney U Test, Friedman test, Wilcoxon Signrank test με διόρθωση Bonferroni για πολλαπλές συσχετίσεις, Spearman'srank συντελεστής συσχέτισης) και θα περιγραφούν αντιστοίχως στις επιμέρους εργασίες. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο IBM SPSS v.20.

VII. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΡΓΑΣΙΑ υπ' αριθμόν 1. Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων της LCN2 στον ορό του αίματος της μητέρας, στο γάλα της μητέρας και στο αίμα του ομφαλίου λώρου:

Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας δημοσιεύτηκαν στοπεριοδικό:

- J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Sep 8:1-7. doi:10.1080/14767058.2019.1659774.

Σκοπός της μελέτης: Η διερεύνηση ύπαρξης διαφοράς στα κυκλοφορούντα επίπεδα της LCN2 μεταξύ κήσεων με EYA, φυσιολογικών και MBΓ κήσεων. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός των επιπέδων της LCN2 στον ορό του αίματος των μητέρων, ομφαλίου λώρου, καθώς επίσης και στο γάλα της μητέρας την 3^η ή 4^η ημέρα μετά τον τοκετό.

Υλικό - Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 80 μητέρες, από τις οποίες γεννήθηκαν: 40 υγιή τελειόμηνα νεογνά (KBΓ), 20 τελειόμηνα νεογνά με EYA και 20 τελειόμηνα νεογνά μεγάλα για την ηλικία κύησης. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των μητέρων νεογνών φαίνονται στον Πίνακα 2.

Στατιστική ανάλυση: Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των συγκεντρώσεων της LCN2 εξετάστηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Όλες οι τιμές εμφάνιζαν κανονική κατανομή. Η δοκιμασία t-test χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση των συγκεντρώσεων LCN2 μεταξύ των δύο φύλων, του τόκου (πρωτοτόκος ή περισσότεροι από ένας τοκετοί), καθώς και του είδους τοκετού (κολπικός ή καισαρική τομή). Εφαρμόστηκε η δοκιμασία ANOVA για να συγκριθούν οι τρεις ομάδες ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBΓ και MBΓ) για κάθε μεταβλητή ξεχωριστά.

Οι συσχετίσεις υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τον συντελεστή γραμμικής συσχέτισης Pearson. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Τιμή του $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο IBM SPSS v.20.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Εργασίας υπ' αριθμόν 1

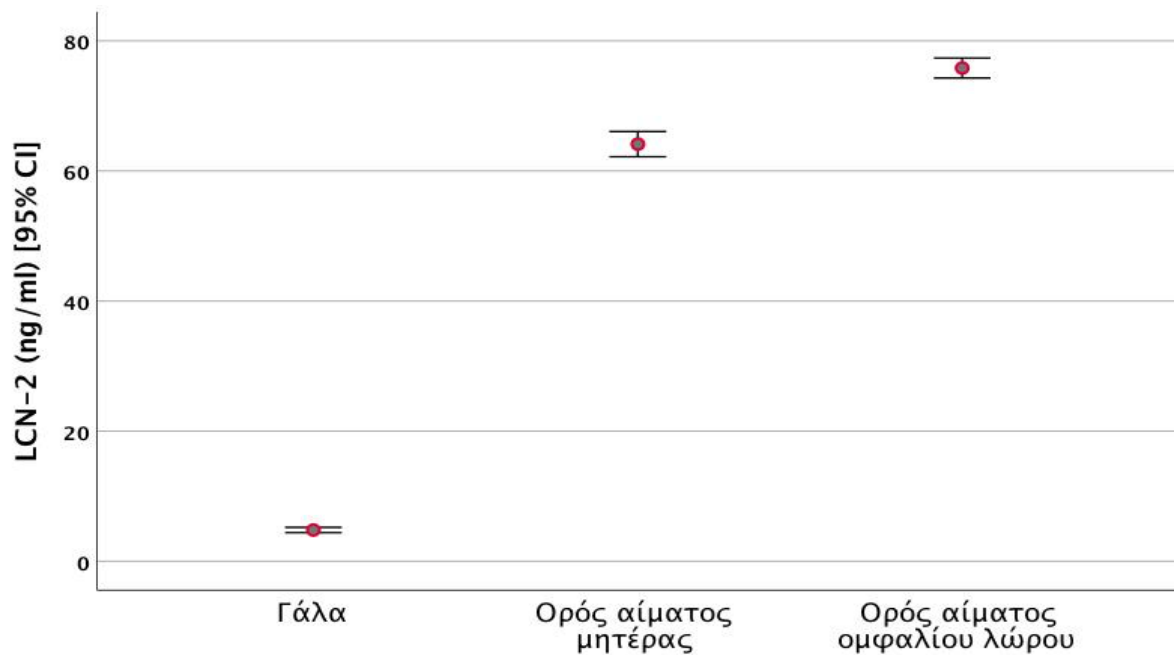
Σύγκριση των συγκεντρώσεων της LCN2 (και των τριών ομάδων συγκεντρωτικά) μεταξύ των δειγμάτων ορού αίματος μητέρας, ομφαλίου λώρου και μητρικού γάλακτος

Οι συγκεντρώσεις της LCN2 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου (μέση τιμή \pm SD: 75.8 \pm 6.8 ng/ml) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες συγκριτικά με τις

συγκεντρώσεις του ορού αίματος των μητέρων [(μέση τιμή \pm SD: 64.1 \pm 8.5 ng/ml, $p < 0.001$)] και με τις συγκεντρώσεις του μητρικού γάλακτος [(μέση τιμή \pm SD: 4.8 \pm 1.8 ng/ml, $p < 0.001$)] (Σχήμα 2). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 στον ορό του αίματος των μητέρων με τις συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος του ομφάλιου λώρου ή με τις συγκεντρώσεις του μητρικού γάλακτος.

Πίνακας 3: Συγκέντρωση LCN2 σε δείγματα ορού μητρικού αίματος (ΜΑ), ομφάλιου λώρου (ΟΛ) και μητρικού γάλακτος (ΜΓ) στις ομάδες με κανονικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (ΚΒΓ), ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (ΕΥΑ) και μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (ΜΒΓ).

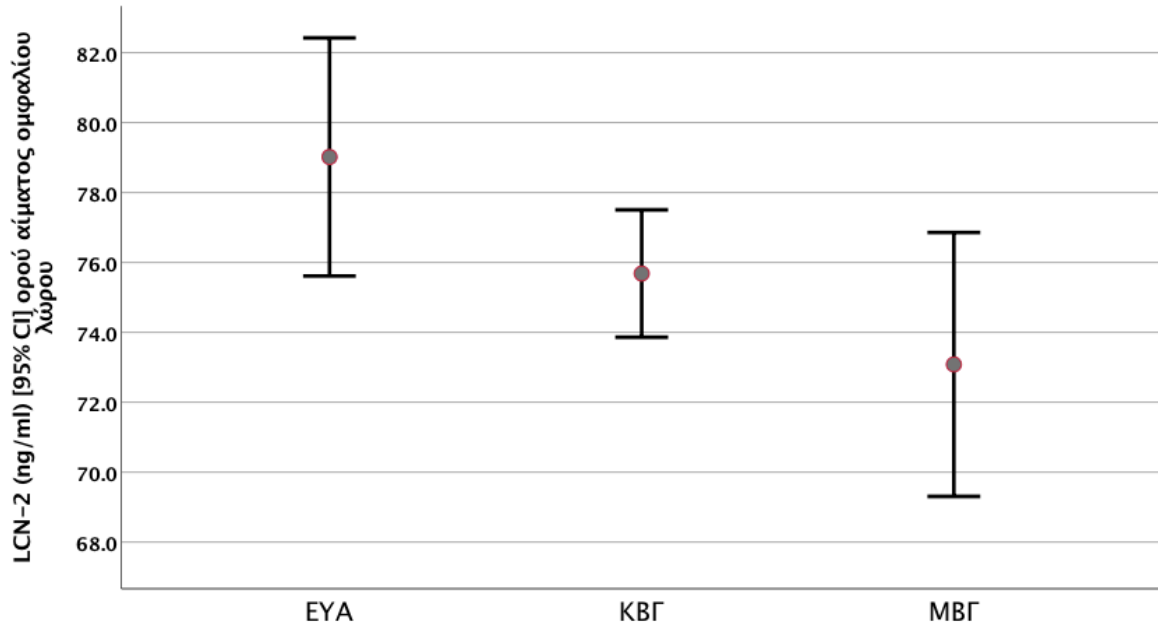
ΟΜΑΔΑ	LCN2	ΜΑ	ΟΛ	ΜΓ
ΚΒΓ	N	40	40	40
	Μέση τιμή	68.42	75.68	4.49
	SD	9.03	5.69	1.45
ΕΥΑ	N	20	20	20
	Μέση τιμή	61.07	79.01	5.31
	SD	4.34	6.84	1.96
ΜΒΓ	N	20	20	20
	Μέση τιμή	57.93	73.08	4.46
	SD	4.64	7.83	1.79



Σχήμα 2. Συγκεντρώσεις της LCN2 στο μητρικό γάλα, στον ορό αίματος των μητέρων και στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου. Η συγκέντρωση της LCN2 στον ορό του αίματος ομφαλίου λώρου βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη συγκριτικά με εκείνη στον ορό αίματος μητέρων και του μητρικού γάλακτος.

Σύγκριση των συγκεντρώσεων της LCN2 του ορού αίματος ομφαλίου λώρου μεταξύ EYA, KBG και MBG νεογνών και συσχέτισή τους με παραμέτρους μητέρας και νεογνού.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου μεταξύ των τριών ομάδων ($p = 0.026$). Πιο συγκεκριμένα, οι συγκεντρώσεις της LCN2 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των EYA (μέση τιμή \pm SD: 79.01 ± 6.84 ng/ml) σε σύγκριση με την ομάδα των MBG νεογνών (μέση τιμή \pm SD: 73.08 ± 7.83 ng/ml, $p = 0.019$) (Σχήμα3). Επίσης, παρατηρήθηκε τάση προς αυξημένες συγκεντρώσεις της LCN2 στην ομάδα των νεογνών με EYA σε σύγκριση με την ομάδα των KBG νεογνών (μέση τιμή \pm SD: 75.68 ± 5.69 ng/ml), ωστόσο, αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.058$). Οι συγκεντρώσεις της LCN2 στην ομάδα MBG νεογνών δεν διέφεραν σημαντικά από την ομάδα των KBG νεογνών ($p=0.153$).



Σχήμα 3. Συγκεντρώσεις της LCN-2 στον ορό του αίματος του ομφαλίου λώρου στα EYA, KBΓ και MBΓ νεογνά

Σχετικά με τις συγκεντρώσεις της LCN2 του ορού αίματος ομφαλίου λώρου, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, του είδους τοκετού ή του τόκου (πρωτοτόκος ή περισσότεροι τοκετοί) τόσο για κάθε ομάδα ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBΓ και MBΓ) χωριστά, όσο και για το σύνολο των νεογνών.

Παρατηρήθηκε μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 στο αίμα ομφαλίου λώρου και την ηλικία της μητέρας ($r = 0.301$, $p = 0.008$), καθώς και μέτρια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 και της εκατοστιαίας θέσης του βάρους γέννησης ($r = -0.304$, $p = 0.007$).

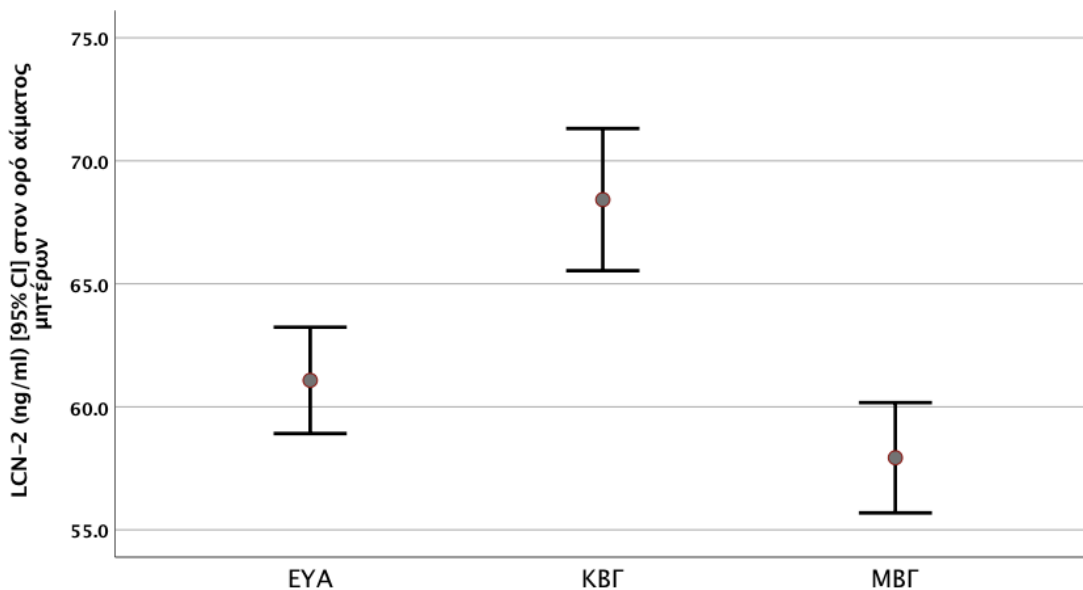
Στη μελέτη μας δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της LCN2 στο αίμα του ομφαλίου λώρου με το ΔΜΣ της μητέρας πριν και μετά την κύηση, την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης και το μήκος σώματος, για κάθε ομάδα ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBΓ και MBΓ) χωριστά, αλλά και για το σύνολο των νεογνών.

Σύγκριση των συγκεντρώσεων της LCN2 του ορού αίματος μητέρων προγεννητικά μεταξύ EYA, KBΓ και MBΓ νεογνών και συσχέτισή τους με παραμέτρους των μητέρων και των νεογνών.

Οι συγκεντρώσεις LCN2 του ορού αίματος μητέρων διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων ($p < 0.001$). Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις

της LCN2 στις μητέρες που γέννησαν ΚΒΓ νεογνά, σε σύγκριση με εκείνες που γέννησαν ΕΥΑ και ΜΒΓ νεογνά ($p = 0.002$ και $p < 0.001$, αντίστοιχα) (Σχήμα 4).

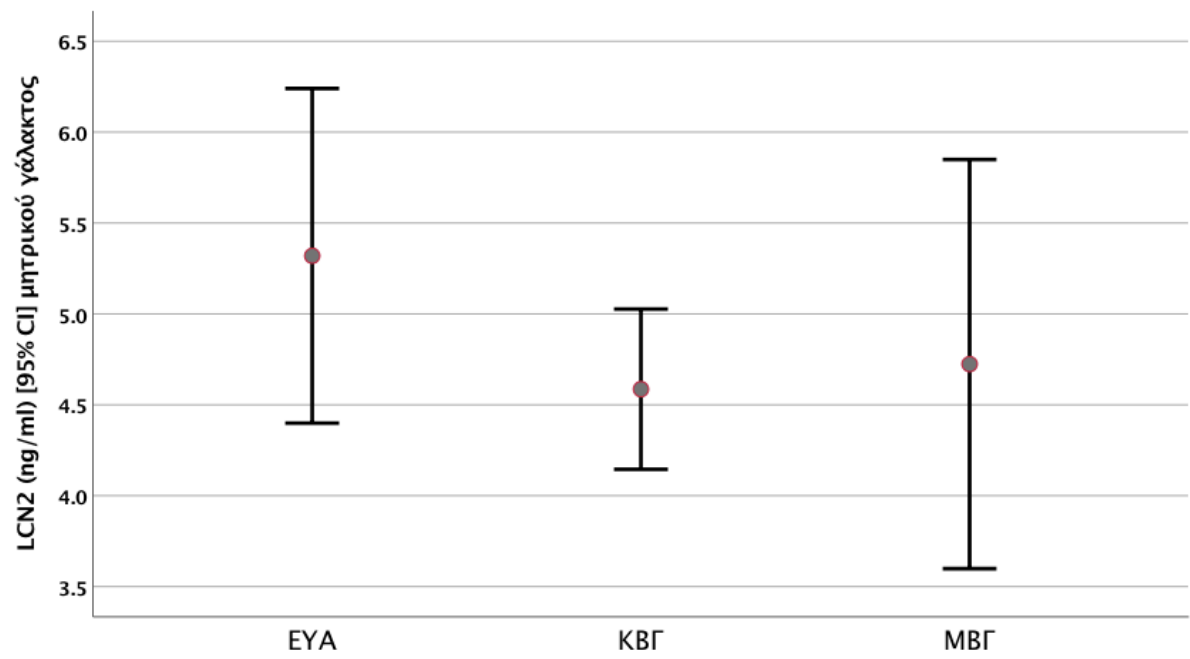
Οι συγκεντρώσεις της LCN2 του ορού του αίματος των μητέρων δεν συσχετίστηκαν με το φύλο, το είδος τοκετού ή τον τόκο (πρωτοτόκος ή περισσότεροι τοκετοί), για κάθε ομάδα ενδομήτριας αύξησης (ΕΥΑ, ΚΒΓ και ΜΒΓ νεογνά) χωριστά, αλλά και για το σύνολο των νεογνών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις των συγκεντρώσεων της LCN2 του ορού αίματος της μητέρας με τις προαναφερθείσες παραμέτρους των μητέρων και των νεογνών.



Σχήμα 4. Συγκεντρώσεις της LCN2 στον ορό αίματος των μητέρων που κυφορούσαν ΕΥΑ, ΚΒΓ και ΜΒΓ νεογνά

Σύγκριση των συγκεντρώσεων της LCN2 μητρικού γάλακτος μεταξύ των τριών ομάδων ενδομήτριας αύξησης (ΕΥΑ, ΚΒΓ και ΜΒΓ νεογνών) και συσχέτισή τους με παραμέτρους των μητέρων και των νεογνών.

Οι συγκεντρώσεις της LCN2 του μητρικού γάλακτος δε διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων ενδομήτριας αύξησης ($p = 0.275$) (Σχήμα 5). Στη μελέτη μας, το φύλο, το είδος τοκετού και ο τόκος (πρωτοτόκος ή περισσότεροι τοκετοί), δεν φάνηκε να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της LCN2 στο μητρικό γάλα τόσο για κάθε ομάδα ενδομήτριας αύξησης (ΕΥΑ, ΚΒΓ και ΜΒΓ) χωριστά, όσο και για το σύνολο των νεογνών. Επίσης, δεν παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 του μητρικού γάλακτος και των μητρικών και νεογνικών παραμέτρων που μελετήσαμε.



Σχήμα 5. Συγκεντρώσεις της LCN-2 στο γάλα των μητέρων που κυοφορούσαν EYA, KBΓ και MBΓ νεογνά

ΕΡΓΑΣΙΑ υπ' αριθμόν 2. Ο Preadipocyte factor-1 στον ορό αίματος της μητέρας, ομφαλίου λώρου καθώς και στο μητρικό γάλα: Η επίδραση της ενδομήτριας αύξησης.

Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό: Cytokine. 2019 Feb;114:143-148. doi: 10.1016/j.cyto.2018.11.010.

Σκοπός της μελέτης: Η διερεύνηση ύπαρξης διαφορών στα κυκλοφορούντα επίπεδα του Pref-1 μεταξύ φυσιολογικών, καθώς και κηύσεων με ΕΥΑ και ΜΒΓ, στον ορό αίματος μητέρων, ομφαλίου λώρου, καθώς επίσης και στο μητρικό γάλα και συσχέτισή τους με περιγεννητικές παραμέτρους.

Υλικό - Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 20 τελειόμηνα νεογνά με ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (ΕΥΑ), 40 υγιή τελειόμηνα νεογνά (ΚΒΓ) και 20 τελειόμηνα νεογνά μεγάλα για την ηλικία κύησης (ΜΒΓ), καθώς και οι 80 μητέρες τους.

Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των νεογνών/ μητέρων δίνονται στον Πίνακα 2.

Στατιστική ανάλυση: Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής εξετάστηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος της μητέρας και στο μητρικό γάλα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney για συγκρίσεις μεταξύ του φύλου, του τόκου (πρωτοτόκος ή περισσότεροι τοκετοί) και του είδους τοκετού (κολπικός ή καισαρική τομή) και η δοκιμασία Kruskal-Wallis για συγκρίσεις των τριών ομάδων ενδομήτριας αύξησης (ΕΥΑ, ΚΒΓ, ΜΒΓ) για κάθε μεταβλητή χωριστά. Η συγκέντρωση του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου ακολουθεί κανονική κατανομή.

Η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος [interquartile range (IQR)] χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των συγκεντρώσεων του Pref-1 (ορός αίματος μητέρας, ορός αίματος ομφαλίου λώρου και μητρικό γάλα). Για τις τρεις ομάδες ενδομήτριας αύξησης (ΕΥΑ, ΚΒΓ, ΜΒΓ) οι συγκεντρώσεις Pref-1 του ορού του αίματος ομφαλίου λώρου συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας παραμετρικές δοκιμασίες (μέση τιμή και τυπική απόκλιση). Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και Spearman χρησιμοποιήθηκε στην περίπτωση κανονικής και μη κατανομής των δεδομένων,

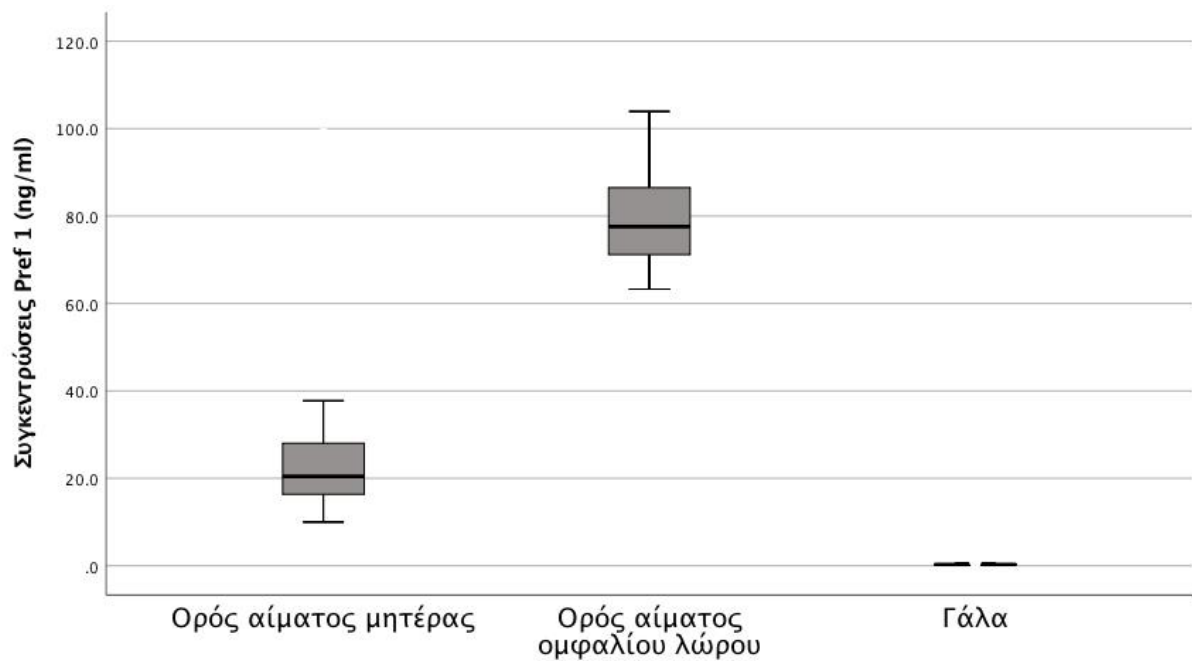
αντίστοιχα. Η τιμή του $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο IBM SPSS v.20.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Εργασίας υπ' αριθμόν 2

Οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό του αίματος ομφάλιου λώρου (διάμεση τιμή: 77.58, IQR: 15.32 ng/ml) βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες ($p < 0.001$), σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις του ορού αίματος των μητέρων (διάμεση τιμή: 18.70, IQR: 9.16 ng/ml), ενώ οι συγκεντρώσεις στο γάλα της μητέρας ήταν οι χαμηλότερες (διάμεση τιμή: 0.029, IQR: 0.20 ng/ml), [$p < 0.001$ σε σύγκριση με τον ορό αίματος ομφάλιου λώρου, $p < 0.001$, σε σύγκριση με τον ορό του μητρικού αίματος)] (Σχήμα 6).

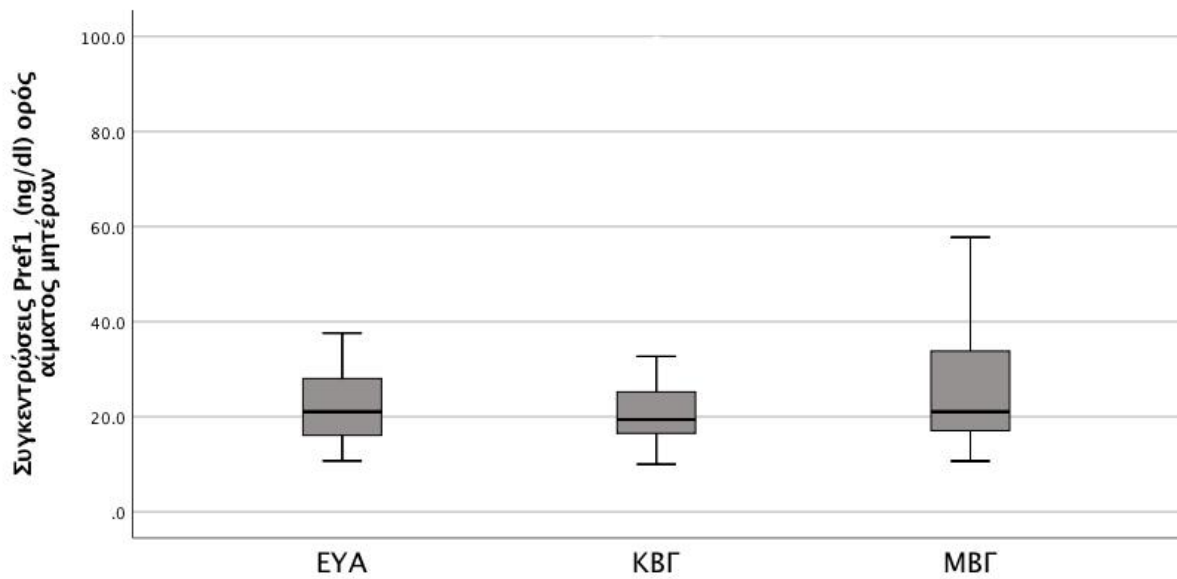
Πίνακας 4: Συγκεντρώσεις Pref-1 σε δείγματα μητρικού αίματος (ΜΑ), αίματος ομφάλιου λώρου (ΟΛ) και μητρικού γάλακτος (ΜΓ) στις ομάδες ενδομήτριας υπολειπόμενης αύξησης (ΕΥΑ), κανονικού βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης (ΚΒΓ) και μεγάλου βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης (ΜΒΓ) νεογνών.

ΟΜΑΔΑ	Pref -1	ΜΑ	ΟΛ	ΜΓ
ΕΥΑ	N	20	20	20
	Διάμεση τιμή	21.04	79.62	0.30
	Min.	10.67	63.46	0.13
	Max.	98.14	117.33	0.98
	Εύρος	87.46	53.86	0.85
ΚΒΓ	N	40	40	40
	Διάμεση τιμή	19.39	80.85	0.25
	Min.	9.98	7.39	0.11
	Max.	98.91	103.95	11.04
	Εύρος	88.93	96.55	10.93
ΜΒΓ	N	20	20	20
	Διάμεση τιμή	21.02	74.88	0.32
	Min.	10.64	63.30	32.21
	Max.	77.13	91.28	9.56
	Εύρος	66.49	28.00	32.31



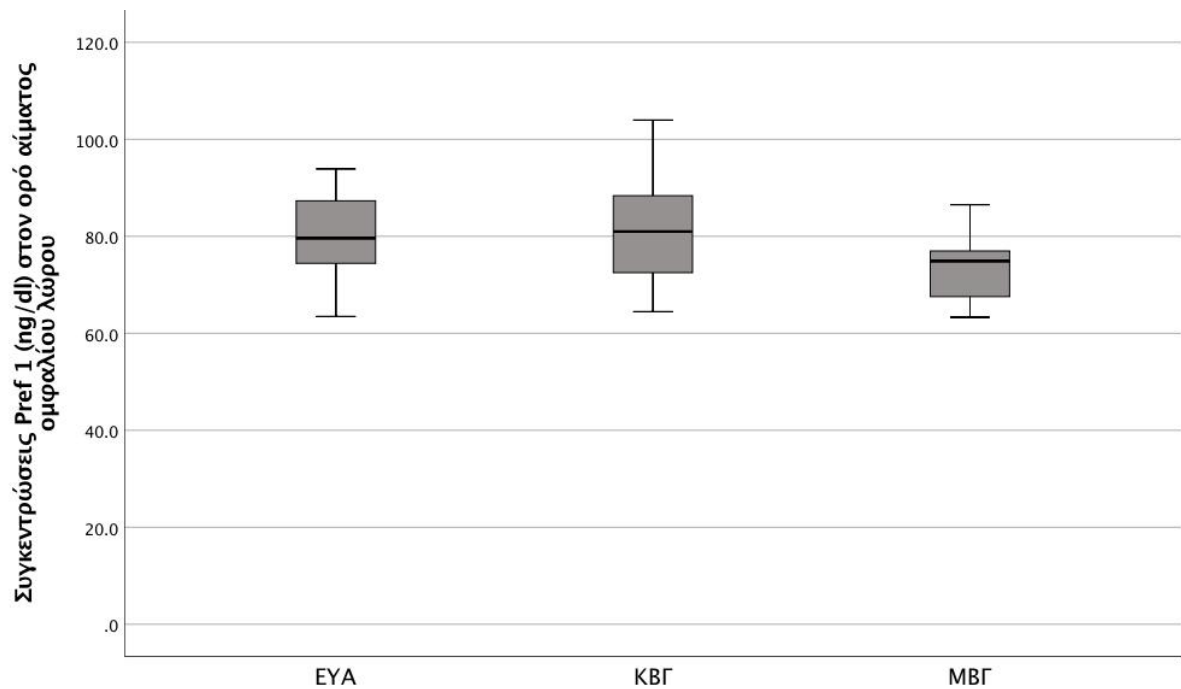
Σχήμα 6. Συγκεντρώσεις της Pref-1 στον ορό αίματος της μητέρας, στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου και στο μητρικό γάλα

Οι συγκεντρώσεις Pref-1 στον ορό αίματος της μητέρας δε διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων ενδομήτριας αύξησης (EYA, ΚΒΓ και ΜΒΓ) (Σχήμα 7). Ομοίως, οι συγκεντρώσεις Pref-1 στον ορό αίματος της μητέρας δε διέφεραν μεταξύ των φύλων, του είδους τοκετού και του τόκου, για κάθε ομάδα (EYA, ΚΒΓ και ΜΒΓ) ξεχωριστά ή για το δείγμα συνολικά. Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των κυκλοφορούντων επιπέδων Pref-1 στον ορό αίματος μητέρων με την ηλικία της μητέρας, τον ΔΜΣ στην αρχή της κύησης και πριν τον τοκετό, το βάρος γέννησης, το μήκος σώματος και την προτυποποιημένη εκατοστιαία θέση.



Σχήμα 7 Συγκεντρώσεις Pref-1 στον ορό του αίματος των μητέρων που κυοφορούσαν EYA, KBΓ και MBΓ νεογνά

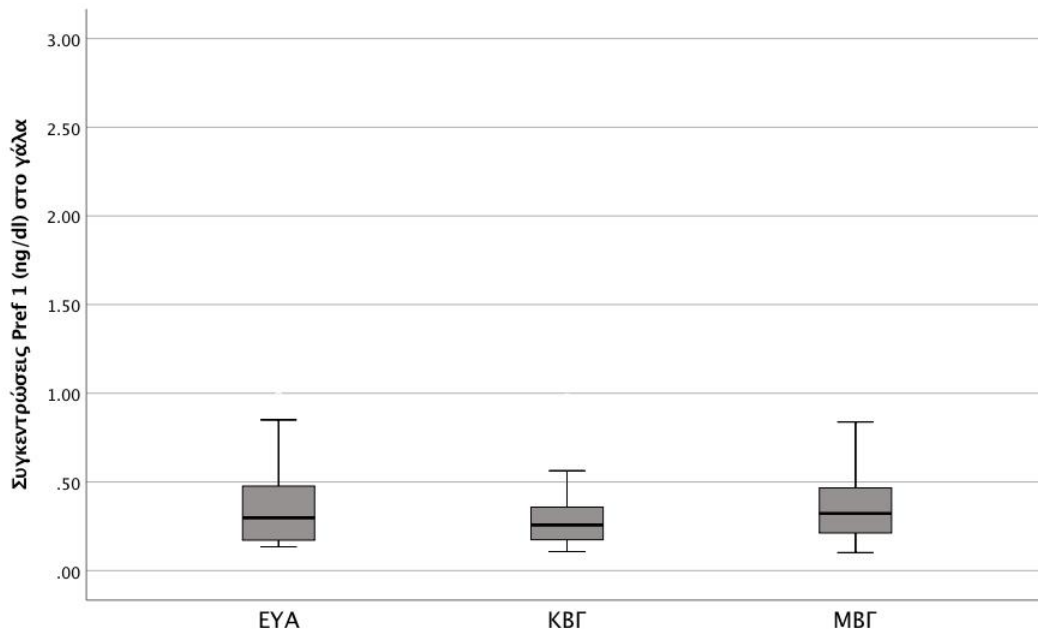
Οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των MBΓ (μέση τιμή \pm SD: 73.81 ± 7.76 ng/ml), από ό, τι στην ομάδα των KBΓ νεογνών (μέση \pm SD: 80.55 ± 9.41 ng/ml) ($p = 0.044$) (Σχήμα8). Οι συγκεντρώσεις Pref-1 στην ομάδα EYA (μέση τιμή \pm SD: 81.33 ± 12.32 ng/ml) δεν διέφεραν σημαντικά από αυτές της ομάδας των KBΓ νεογνών ($p = 0.055$).



Σχήμα 8. Συγκεντρώσεις της Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου των EYA, KBΓ και MBΓ νεογνών

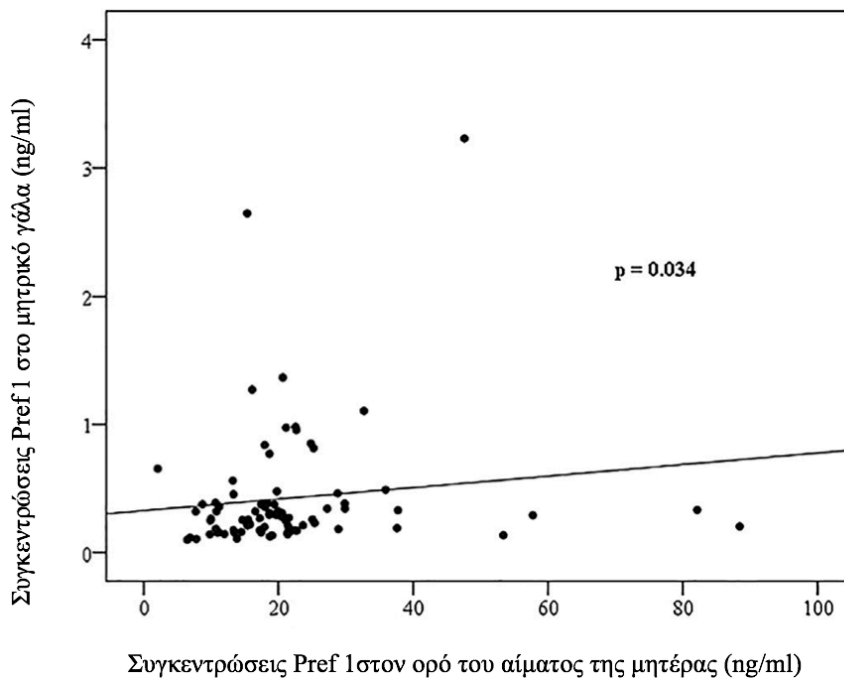
Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου δε διέφεραν μεταξύ των φύλων, του είδους τοκετού ή του τόκου για κάθε ομάδα (EYA, KBΓ, MBΓ) ξεχωριστά ή και για ολόκληρο τον πληθυσμό. Επίσης, δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου και την ηλικία της μητέρας, τον ΔΜΣ στην αρχή της κύησης και πρίν τον τοκετό, την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, το μήκος σώματος και την εκατοστιαία θέση για κάθε ομάδα ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBΓ, MBΓ) ξεχωριστά, ή για ολόκληρο το δείγμα.

Οι συγκεντρώσεις Pref-1 στο μητρικό γάλα δε διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBΓ, MBΓ) (Σχήμα 9). Το φύλο, το είδος τοκετού και η σειρά του τοκετού δεν φαίνεται να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις Pref-1 του μητρικού γάλακτος σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης ή σε κάθε ομάδα χωριστά. Δεν βρέθηκε συσχέτιση της συγκέντρωσης του Pref-1 στο μητρικό γάλα με την ηλικία της μητέρας, τον ΔΜΣ στην αρχή της κύησης και πρίν τον τοκετό, την ηλικία κύησης, το βάρος γέννησης, το μήκος σώματος και την προτυποποιημένη εκατοστιαία θέση.

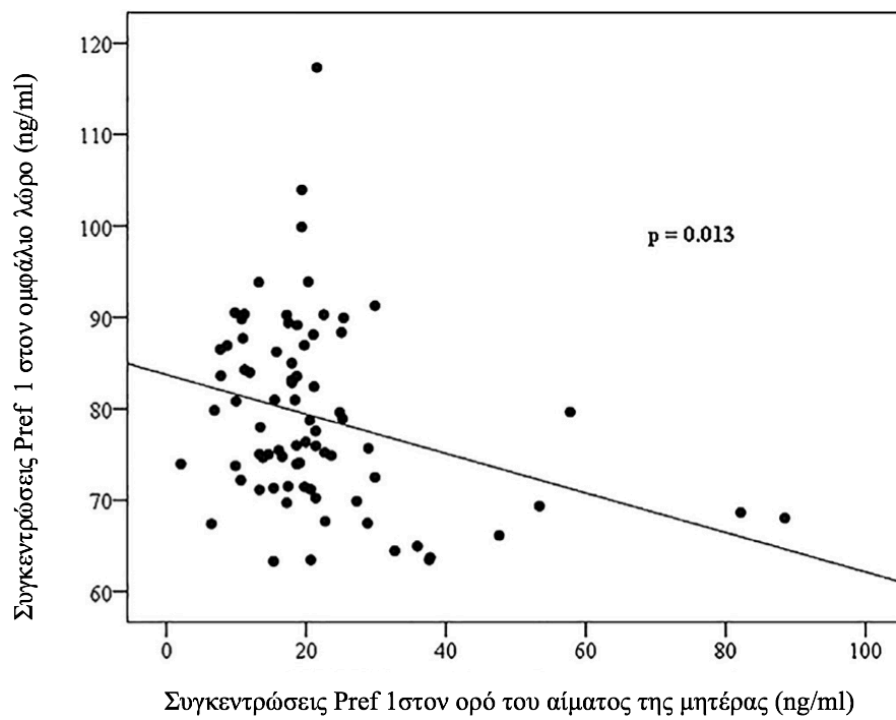


Σχήμα 9. Συγκεντρώσεις Pref-1 στο μητρικό γάλα των μητέρων που κυοφορούσαν EYA, KBΓ και MBΓ νεογνά

Τέλος, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων Pref-1 του ορού αίματος μητέρων και του μητρικού γάλακτος ($r = 0.238$, $p = 0.034$) (Σχήμα 10) και αρνητική συσχέτιση μεταξύ συγκεντρώσεων Pref-1 ορού αίματος μητέρων και ορού ομφάλιου λώρου ($r = -0.282$, $p = 0.013$) (Σχήμα 11).



Σχήμα 10. Θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της Pref-1 του ορού αίματος της μητέρας και του μητρικού γάλακτος



Σχήμα 11. Αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της Pref-1 στον ορό του αίματος της μητέρας και στον ορό του αίματος του ομφάλιου λώρου

ΕΡΓΑΣΙΑ υπ' αριθμόν 3. Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων FABP4 στον ορό του αίματος του ομφαλίου λώρου:

Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό: Acta Paediatr. 2019 Nov;108(11):2083-2088. doi: 10.1111/apa.14826.

Σκοπός της μελέτης: Η διερεύνηση ύπαρξης διαφορών στα κυκλοφορούντα επίπεδα FABP4 μεταξύ κήσεων με EYA, φυσιολογικών και MBΓ κήσεων. Για το σκοπό αυτό έγινε προσδιορισμός των επιπέδων FABP4 στον ορό του αίματος του ομφαλίου λώρου.

Υλικό - Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 20 τελειόμηνα νεογνά με ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (EYA), 40 υγιή τελειόμηνα νεογνά (KBΓ) και 20 νεογνά μεγάλα για την ηλικία κύησης (MBΓ). Τα κλινικά χαρακτηριστικά των νεογνών δίνονται στον Πίνακα 2.

Στατιστική ανάλυση. Η κανονικότητα της κατανομής των τιμών FABP4 εξετάστηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις FABP4 στον ορό του αίματος του ομφαλίου λώρου και στις 3 ομάδες ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBΓ και MBΓ) δεν ακολουθούσε κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U για τις συνεχείς μεταβλητές. Η ακριβής δοκιμασία κατά Fisher χρησιμοποιήθηκε για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman χρησιμοποιήθηκε για τη συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 και των συνεχών μεταβλητών, της ηλικίας κύησης και του βάρους γέννησης. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση με τη δοκιμασία πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης (multivariate logistic regression analysis) για παράγοντες που σχετίζονται με EYA και KBΓ ως μεταβλητή έκβασης. Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν οι μεταβλητές, οι οποίες στην μονομεταβλητή ανάλυση είχαν $p < 0.1$. Ταυτόχρονα, μελετήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ FABP4 και βάρους γέννησης με την εκτέλεση ανάλυσης τετραγωνικής παλινδρόμησης (quadratic regression analysis). Η τιμή του $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Το στατιστικό πακέτο SPSS 20 (Chicago, IL) χρησιμοποιήθηκε για στατιστική ανάλυση.

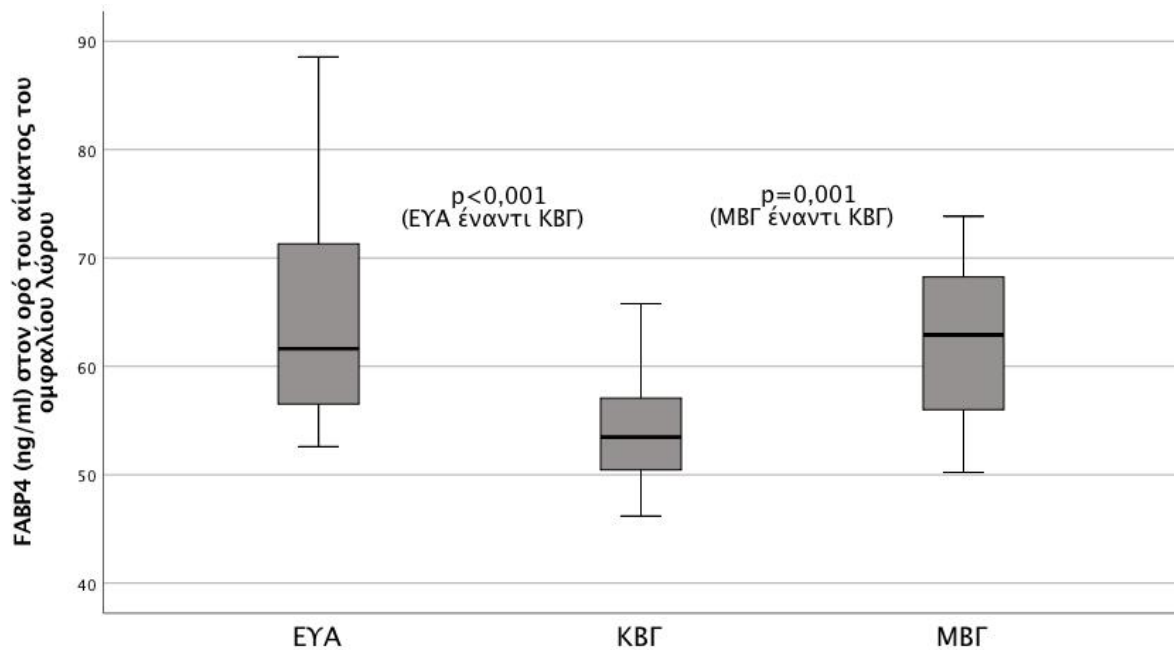
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Εργασίας υπ' αριθμόν 3

Σύγκριση των επιπέδων FABP4 του ορού αίματος του ομφαλίου λώρου μεταξύ των ομάδων EYA, KBΓ και MBΓ και μεταξύ των πρώιμων και πλήρως τελειόμηνων νεογνών.

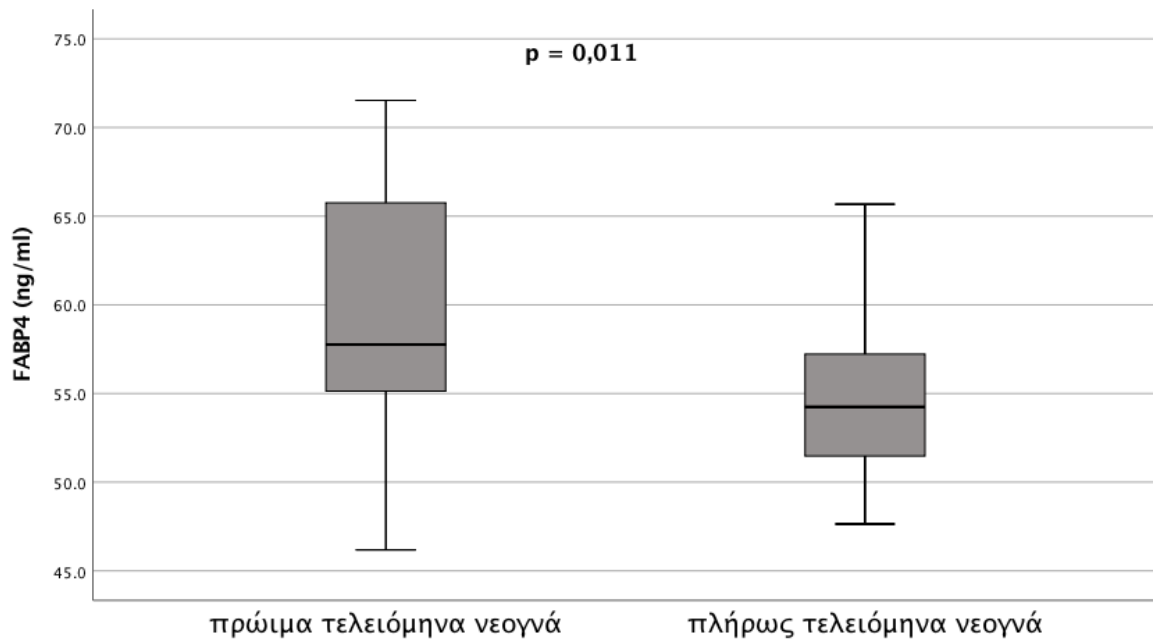
Οι συγκεντρώσεις FABP4 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες στις ομάδες ΕΥΑ (58.70 ng/mL) και ΜΒΓ (62.90 ng/mL), σε σύγκριση με την ομάδα των ΚΒΓ νεογνών (53.84 ng/mL) ($p < 0.001$ και $p = 0.001$, αντίστοιχα) (Σχήμα 12). Επιπλέον, η συγκέντρωση FABP4 ήταν σημαντικά υψηλότερη στα πρώιμα τελειόμηνα, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά ($p = 0.011$) (Σχήμα 13).

Πίνακας 5. Συγκέντρωση (ng/mL) FABP4 σε δείγματα αίματος ομφαλίου λώρου (ΟΛ) στις ομάδες ΚΒΓ, ΕΥΑ και ΜΒΓ νεογνών.

FABP 4 ΟΛ			
ΟΜΑΔΑ	ΚΒΓ	ΕΥΑ	ΜΒΓ
N	40	20	20
Διάμεση τιμή	80.85	79.62	74.88
Min.	7.39	63.46	63.30
Max.	103.95	117.33	91.28
Εύρος	96.55	53.86	28.00



Σχήμα 12. Συγκεντρώσεις FABP4 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου στα ΕΥΑ, ΚΒΓ και ΜΒΓ νεογνά



Σχήμα 13. Συγκεντρώσεις FABP4 στον ορό αίματος ομφάλιου λώρου στα πρώιμα τελειόμηνα και τελειόμηνα νεογνά

Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ συγκεντρώσεων FABP4 και ηλικίας κύησης, ηλικίας μητέρας, ΔΜΣ και τόκου (πρωτοτόκος ή περισσότεροι τοκετοί)

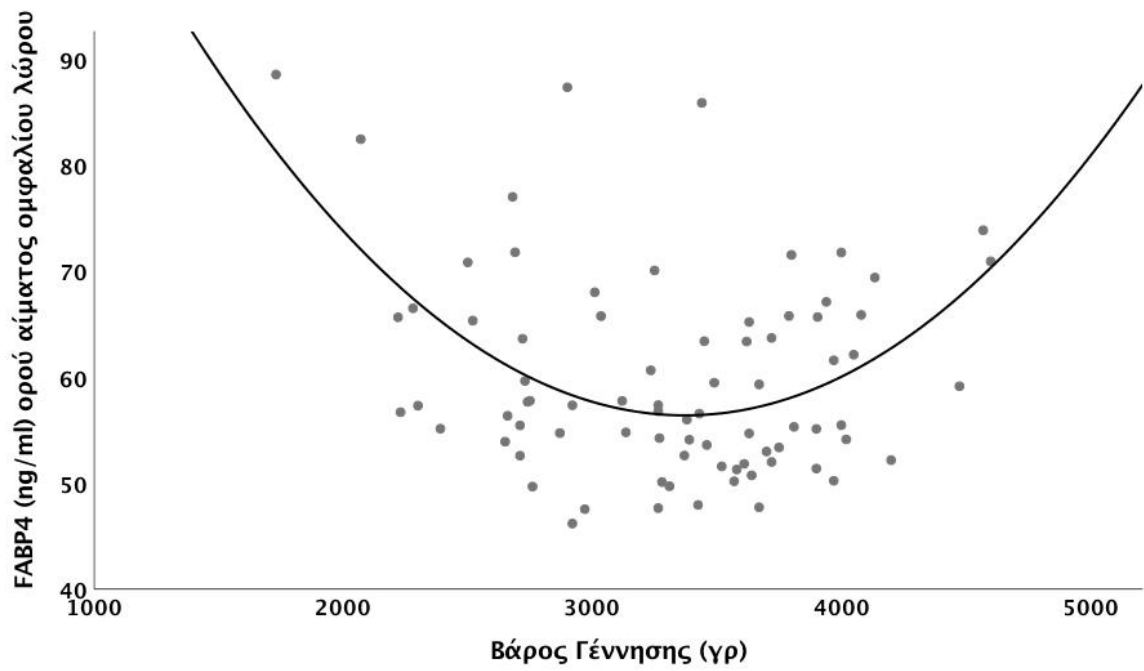
Στην ανάλυση συσχέτισης Spearman βρέθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 του ορού αίματος ομφάλιου λώρου και της ηλικίας κύησης σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης ($r = -0.277$, $p = 0.013$). Δεν καταγράφηκαν άλλες συσχετίσεις.

Ανάλυση πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης (multivariate logistic regression analysis) για παράγοντες που σχετίζονται με EYA

Στην ανάλυση πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, παρέμεινε στατιστικά σημαντική η συσχέτιση των υψηλότερων συγκεντρώσεων FABP4 με την EYA κατά τη γέννηση, μετά από προσαρμοσμένη ανάλυση για τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας κύησης και του τόκου (πρωτοτόκος ή περισσότεροι τοκετοί) [odds ratio = 0.92 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% 0.861 έως 0.986), $p = 0.018$].

Ανάλυση τετραγωνικής λογιστικής παλινδρόμησης (quadratic logistic regression analysis)

Στην ανάλυση τετραγωνικής παλινδρόμησης, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση (σχήματος U) μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 και του βάρους γέννησης ($p < 0.001$, $r^2 = 0.224$, Σχήμα 14).



Σχήμα 14. Ανάλυση τετραγωνικής παλινδρόμησης μεταξύ των συγκεντρώσεων του FABP4 στον ορό του αίματος του ομφαλίου λώρου και του βάρους γέννησης

VIII. Συζήτηση

1. LCN2 και διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης

Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε αυξημένες συγκεντρώσεις LCN2 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου των EYA σε σύγκριση με MBΓ νεογνά και μια τάση προς αυξημένες συγκεντρώσεις LCN2 στα EYA σε σύγκριση με KBΓ νεογνά. Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 και της προτυποποιημένης εκατοστιαίας θέσης του βάρους γέννησης. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις LCN2 κατά τη γέννηση στον ορό μητέρων που κυοφορούσαν KBΓ, συγκριτικά με εκείνες με EYA και MBΓ νεογνά. Η συγκέντρωση της LCN2 στο μητρικό γάλα δεν διέφερε μεταξύ των τριών ομάδων.

Μια μελέτη που διερεύνησε την κατανομή της LCN2 και του υποδοχέα της στους ανθρώπινους ιστούς κατά το εμβρυονικό στάδιο της ανάπτυξης, στο έμβρυο, στο νεογνό και σε φυσιολογικούς ενήλικες, έδειξε διαφορετικά πρότυπα έκφρασης, όσον αφορά τους ιστούς, τα κύτταρα και το στάδιο της ανάπτυξης, ξεκινώντας από την εμβρυονική περίοδο [387]. Η LCN2 εκφράζεται επίσης, στους κυτταροτροφοβλάστες, στις εξωλαχνικές τροφοβλάστες και στο φθαρτό του πρώιμου πλακούντα (κατά την 7^η-10^η εβδομάδα κύησης) [314], καθώς και στους κυτταροτροφοβλάστες και στις εξωλαχνικές τροφοβλάστες του ώριμου/ τελειόμηνου πλακούντα [315]. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι πιθανόν η LCN2 να εμπλέκεται στη ρύθμιση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η απουσία συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 στο ορό της μητέρας και στο αίμα ομφαλίου λώρου στη μελέτη μας, πιθανόν να υποδηλώνει ότι οι συγκεντρώσεις της LCN2 στο αίμα ομφαλίου λώρου είναι κυρίως εμβρυϊκής προέλευσης.

Αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν, ότι η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση και το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα καρδιομεταβολικών επιπλοκών κατά τη μετέπειτα ζωή [388]. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις για πιθανή συμμετοχή της LCN2 στην παθοφυσιολογία των διαταραχών του μεταβολισμού και της φλεγμονής. Ειδικότερα, έχει τεκμηριωθεί θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων LCN2 και της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου, του σακχαρώδους διαβήτη και των καρδιαγγειακών παθήσεων [318]. Ως αποτέλεσμα, οι σχετικώς αυξημένες συγκεντρώσεις της LCN2 στο αίμα του ομφαλίου λώρου στα EYA νεογνά της μελέτης μας μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο σπλαχνικό λίπος και πιθανώς να δικαιολογούν

τη χρήση της LCN2 ως πιθανού βιοδείκτη αυξημένου καρδιομεταβολικού κινδύνου σε αυτά τα νεογνά.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, η LCN2, η οποία εκκρίνεται ενεργά από τον λιπώδη ιστό, συσχετίζεται θετικά με δείκτες εναπόθεσης σπλαγχνικού λίπους [389]. Παράλληλα, παρατηρείται το παράδοξο φαινόμενο της αναλογικά αυξημένης μάζας του σπλαγχνικού λίπους, η οποία σχετίζεται στενότερα με παθολογία σχετιζόμενη με την παχυσαρκία στα EYA νεογνά. Παρομοίως, παρατηρήθηκε στα EYA νεογνά του ίδιου πληθυσμού αύξηση της FABP4, η οποία έχει αναφερθεί ότι εκφράζεται περισσότερο στο σπλαγχνικό, σε σύγκριση με τον υποδόριο λιπώδη ιστό [390]. Υποθέτουμε ότι αυτό μπορεί να αποτελεί αντισταθμιστικό μηχανισμό σε συνθήκες αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου, αντανακλώντας την διαταραχή της ανάπτυξης και λειτουργίας του λιπώδους ιστού που παρατηρείται σε αυτά τα νεογνά [391].

Όπως προαναφέρθηκε, η LCN2 εκκρίνεται κυρίως από τους οστεοβλάστες [325]. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση της οδού του επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα [Hypoxia-inducible Factor 1a (HIF-1a)] έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα [392]. Συνεπώς, η μειωμένη παροχή οξυγόνου στο αναπτυσσόμενο έμβρυο δημιουργεί συνθήκες σχετικής υποξίας, οι οποίες χαρακτηρίζουν την κατάσταση της EYA, και οι οποίες πιθανόν να εξηγούν τις σχετικώς αυξημένες συγκεντρώσεις της LCN2 του ομφάλιου λώρου στα EYA νεογνά της μελέτης μας. Μάλιστα, πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η υπερέκφραση της LCN2 συσχετίζεται με ελαττωμένη οστική μάζα και ρυθμό σχηματισμού οστού, καθώς επίσης και με αυξημένη απορρόφηση οστού εξαιτίας αυξημένης οστεοκλαστογένεσης [393]. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να υποδηλώνει ότι οι σχετικά αυξημένες συγκεντρώσεις της LCN2 που παρατηρήθηκαν στα EYA νεογνά της μελέτης μας, ίσως να συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της διαταραχής του οστικού μεταβολισμού κατά τη γέννηση που σχετίζεται με το χαμηλό βάρος γέννησης [394].

Η EYA έχει επίσης συσχετιστεί με διαταραχές στις συγκεντρώσεις προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση του mRNA της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης της στους πλακούντες νεογνών/ εμβρύων με EYA [395], σε συνδυασμό με αυξημένη έκφραση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF) [396]. Η επαγωγή της έκφρασης της LCN2 από αυτές τις κυτταροκίνες μπορεί επίσης να συμβάλλει στις σχετικά αυξημένες συγκεντρώσεις της στην ομάδα των EYA νεογνών της μελέτης μας [333], [397].

Η LCN2 έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, υπολογιζόμενο σε περίπου 10-20 λεπτά και αποβάλλεται ταχέως από τους νεφρούς. Η LCN2 έχει προταθεί ως ένας πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης της νεφρικής σωληναριακής βλάβης τόσο της οξείας όσο και της χρόνιας [333]. Η EYA έχει συσχετιστεί με μειωμένο αριθμό νεφρώνων και αριθμό σπειραμάτων κατά τη γέννηση και ο αριθμός των νεφρώνων έχει συσχετιστεί με το βάρος γέννησης σε τελειόμηνα νεογνά με EYA [398], [399]. Επιπλέον, τα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου σε σύγκριση με τα νεογνά κανονικού βάρους γέννησης, σύμφωνα με την υπόθεση της αναπτυξιακής προέλευσης της νεφρικής νόσου [400], [401]. Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 του αίματος ομφαλίου λώρου και των προτυποποιημένων εκατοστιαίων θέσεων. Τα ευρήματα αυτά πιθανόν να αντανakλούν τη διαταραχή στη νεφρογένεση, με αποτέλεσμα τις σχετικώς αυξημένες συγκεντρώσεις της LCN2 στην EYA ομάδα της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, σε άλλη μελέτη δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της LCN2 ορού και του βάρους γέννησης [402]. Τέλος, σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση της LCN2 και του πηλίκου LCN2/Cr στα ούρα νεογνών με EYA, γεγονός που καταδεικνύει το ρόλο της ως πιθανού βιοδείκτη νεφρικής σωληναριακής βλάβης [403].

Η απουσία διαφοράς στις συγκεντρώσεις της LCN2 μεταξύ των MBΓ και KBΓ νεογνών δεν μπορεί να υποστηριχθεί από την τρέχουσα βιβλιογραφία και απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να διασαφηνιστεί το συγκεκριμένο εύρημα.

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, οι μητέρες των KBΓ νεογνών, έναντι των μητέρων των EYA ή MBΓ νεογνών, παρουσίαζαν αυξημένες συγκεντρώσεις LCN2 ορού. Διατροφικοί καθώς και διαιτητικοί παράγοντες θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτά τα αποτελέσματα. Σε μελέτη μη διαβητικών γυναικών από την Κορέα, οι συγκεντρώσεις της LCN2 στον ορό βρέθηκαν αυξημένες σε εκείνες που κατανάλωναν διατροφή με υψηλή, σε σύγκριση με εκείνες με χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά [404]. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του mRNA της LCN2 στο λευκό και φαιό λιπώδη ιστό, καθώς και στο ήπαρ κατά τη νηστεία, αλλά και ως αποτέλεσμα έκθεσης σε συγκεκριμένα διατροφικά συστατικά [405].

Σχετικά με την απουσία διαφορών στις συγκεντρώσεις της LCN2 στο μητρικό γάλα σε περιπτώσεις μητέρων που κυφορούσαν EYA, KBΓ και MBΓ έμβρυα, εξ όσων γνωρίζουμε δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες στη βιβλιογραφία. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η έκκριση της LCN2 από την κυκλοφορία του αίματος της μητέρας στο

γάλα δεν επηρεάζεται από παράγοντες που οδηγούν σε διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης.

Τέλος, η απουσία διαφοράς στις συγκεντρώσεις LCN2 μεταξύ των φύλων βρίσκεται σε συμφωνία με παρόμοια παρατήρηση άλλης μελέτης [402].

Στους περιορισμούς της μελέτης μας συγκαταλέγεται η έλλειψη κλινικών πληροφοριών σχετικά με τη διατροφή της μητέρας κατά την κύηση. Στα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης προσμετρούνται οι πολύ καλά καθορισμένες ομάδες ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBF και MBF), που επέτρεψαν την ακριβή εκτίμηση της επίδρασης της ενδομήτριας αύξησης στη συγκέντρωση LCN2.

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας δείχνουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις LCN2 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου των EYA σε σύγκριση με τα MBF νεογνά και μια τάση προς αυξημένες συγκεντρώσεις LCN2 στα EYA σε σύγκριση με τα KBF νεογνά, καθώς και αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 και του βάρους γέννησης. Οι συγκεντρώσεις της LCN2 στον ορό αίματος της μητέρας βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες στις γυναίκες που γεννήσαν KBF νεογνά, σε σύγκριση με εκείνες που γεννήσαν EYA και MBF νεογνά. Τέλος, οι συγκεντρώσεις της LCN2 του μητρικού γάλακτος δεν διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων. Περαιτέρω μελέτες που θα συμπεριλάβουν μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος απαιτούνται προκειμένου να διασαφηνιστεί ο ρόλος της LCN2 στην ενδομήτρια αύξηση.

2. Pref-1 και διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον όρο αίματος της μητέρας βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές του ομφαλίου λώρου, ενώ οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν στο μητρικό γάλα. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον όρο αίματος ομφαλίου λώρου βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ΜΒΓ νεογνών, σε σύγκριση με αυτές της ομάδας των ΚΒΓ. Επιπλέον, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του Pref-1 στον όρο αίματος της μητέρας με αυτές του μητρικού γάλακτος.

Από όσο γνωρίζουμε, η παρούσα είναι η πρώτη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρεται στον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του Pref-1 στο μητρικό γάλα και σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, είναι εξαιρετικά χαμηλές σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις τόσο στον όρο αίματος της μητέρας, όσο και στον όρο αίματος του ομφαλίου λώρου. Προηγούμενες μελέτες [406] περιέγραψαν ταχεία ελάττωση των συγκεντρώσεων του Pref-1 στον όρο αίματος της μητέρας αμέσως μετά τον τοκετό και αυτό αποδόθηκε στην απομάκρυνση του πλακούντα, ο οποίος θεωρείται ότι συμβάλλει στις συγκεντρώσεις του Pref-1 στον όρο του αίματος της μητέρας. Η θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του Pref-1 στον όρο αίματος της μητέρας και του μητρικού γάλακτος πιθανόν να είναι αποτέλεσμα μεταφοράς του από την κυκλοφορία του αίματος στο μητρικό γάλα και επομένως, οι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις του Pref-1 που προσδιορίστηκαν στο μητρικό γάλα πιθανώς να είναι αποτελέσματα σημαντικά ελαττωμένων συγκεντρώσεων του στον όρο αίματος της μητέρας μετά τον τοκετό.

Οι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις του Pref-1 στο μητρικό γάλα ίσως να συμβάλλουν στον προστατευτικό ρόλο που διαδραματίζει το μητρικό γάλα για το βρέφος [407]. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις του Pref-1 κατά τα πρώτα έτη ζωής σχετίζονται με ελαττωμένο αριθμό λιποκυττάρων, μειωμένη ικανότητα αποθήκευσης λιπιδίων και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης μεταβολικών παθήσεων κατά την ενήλικη ζωή [408]. Επιπρόσθετα, θεωρείται ότι ο Pref-1 επηρεάζει την ομοιοστασία της γλυκόζης *in vivo* [345], [409]. Οι συγκεντρώσεις του έχουν βρεθεί υψηλότερες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε σύγκριση με μάρτυρες [410] και συσχετίστηκαν θετικά με δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και με τα επίπεδα των τριγλυκερίδιων στο αίμα [411]. Στηριζόμενοι στις παραπάνω παρατηρήσεις, ο Lee και

οι συνεργάτες του [345] υποστηρίζουν ότι ο Pref-1 εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των μεταβολικών παθήσεων, μέσω αναστολής της *in vivo* λιπογένεσης, επηρεάζοντας τη λειτουργία του λιπώδους ιστού. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως.

Παρόμοια με τη δική μας μελέτη, σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου, σε σύγκριση με τον ορό αίματος της μητέρας περιέγραψαν και οι Schrey και συν. [406] και οι de Zegher και συν.[408], οι οποίοι κατέγραψαν αντίστοιχα 40-πλάσιες και 25-πλάσιες συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος του ομφαλίου λώρου. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε ενδεχομένως να συσχετισθεί με τον αναφερόμενο ρόλο του Pref-1 στην ενδομήτρια αύξηση και ανάπτυξη [338], καθώς και με την εμβρυϊκή του προέλευση [407].

Αποτελέσματα που συμφωνούν με αυτά της παρούσας μελέτης παρατήρησαν και οι Li και συν. [412], οι οποίοι αναφέρουν ελαττωμένες συγκεντρώσεις του Pref-1 στο αίμα ομφαλίου λώρου σε κήσεις που επιπλέκονται με ΣΔΚ και συνεπώς αυξημένο βάρος γέννησης. Επιπλέον, στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε συσχέτιση των συγκεντρώσεων του Pref-1 στο αίμα του ομφαλίου λώρου με την ηλικία κύησης, σε αντίθεση με το βάρος γέννησης και την ηλικία της μητέρας. Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν ότι, σε μια προηγούμενη μικρή μελέτη της ομάδας τους, ο κοιλιακός τοκετός δεν φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στις συγκεντρώσεις του Pref-1, επομένως το είδος του τοκετού φαίνεται να μην επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του Pref-1, σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης.

Ωστόσο, δεν είναι σαφής η ερμηνεία για τις ελαττωμένες συγκεντρώσεις Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου σε κήσεις που έχουν επιπλακεί με ΣΔΚ και ΜΒΓ. Οι Li και συν.[412] αναφερόμενοι σε πειράματα που έγιναν σε επίμυες [345], υποστηρίζουν ότι ο Pref-1, αναστέλλοντας την λιπογένεση, συμβάλλει στην αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η δυσανοχή στη γλυκόζη, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλιπιδαιμία προάγουν μεταβολικές διαταραχές, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο Pref-1, μεταξύ άλλων παραγόντων, διαμεσολαβεί τη συσχέτιση των ενδομήτριων υπεργλυκαιμικών καταστάσεων με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή.

Τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης [413], η οποία διερεύνησε τις συγκεντρώσεις του Pref-1 σε έγκυες γυναίκες με ΣΔΚ, έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις του στον ορό δεν διέφεραν από αυτές των υγιών μαρτύρων. Ομοίως, στη μελέτη μας η οποία συμπεριελάμβανε γυναίκες που κυοφορούσαν ΜΒΓ έμβρυα, ορισμένες εκ των οποίων

έπασχαν από ΣΔΚ, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό, σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες που κυοφορούσαν ΚΒΓ νεογνά. Δεν βρέθηκε συσχέτιση των συγκεντρώσεων του Pref-1 του ορού αίματος της μητέρας με την ηλικία της μητέρας, τον ΔΜΣ στην αρχή της κύησης και πρίν τον τοκετό, το βάρος γέννησης, το μήκος σώματος του νεογνού και την προτυποποιημένη εκατοστιαία θέση.

Στην ομάδα νεογνών με ΕΥΑ της μελέτης μας δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές συγκριτικά με την ομάδα των ΚΒΓ νεογνών, όσον αφορά τις συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου, καθώς και στον ορό αίματος της μητέρας. Αντίθετα, οι Schrey και συν. [406] ανέφεραν ότι οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος της μητέρας βρέθηκαν ελαττωμένες στις έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία, οι οποίες συνήθως γεννούν ΕΥΑ νεογνά, σε σύγκριση με υγιείς έγκυες και εικάζουν ότι το αποτέλεσμα αυτό συνδέεται με τις αντιαγγειογενετικές ιδιότητες του Pref-1 [349]. Παράλληλα, οι Diaz και συν. [414] που μελέτησαν τους πλακούντες των ΕΥΑ εμβρύων παρατήρησαν ελαττωμένη έκφραση του Pref-1 και θετική συσχέτιση με το βάρος σώματος μετά τη γέννηση, καταδεικνύοντας το ρόλο του Pref-1 στη ρύθμιση της εξωμήτριας ανάπτυξης. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη [415] αναφέρει αυξημένες συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου σε περιπτώσεις σοβαρής προεκλαμψίας, σε σύγκριση όχι μόνο με φυσιολογικές κύσεις, αλλά και με περιπτώσεις ήπιας προεκλαμψίας και υπέρτασης κύησης. Πρέπει να αναφερθεί ότι ορισμένες εκ των γυναικών της μελέτης μας παρουσίαζαν μόνο ήπια προεκλαμψία, καθώς και ήπια υπέρταση κύησης. Επιπροσθέτως, στην προαναφερθείσα μελέτη, οι συγγραφείς παρατήρησαν αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του Pref-1 με το βάρος γέννησης, υπογραμμίζοντας την επίδραση της ΕΥΑ στην έκκριση αυτής της λιποκυτταροκίνης. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοίνωσαν και οι de Zegher et al. [408] με αυξημένες συγκεντρώσεις του Pref-1 σε τελειόμηνα νεογνά με SGA/ΕΥΑ (χωρίς προφανή αιτιολογία) σε σύγκριση με τα ΚΒΓ νεογνά, υπογραμμίζοντας τη συμβολή του Pref-1 σε προδιάθεση για εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου. Σύμφωνα με τους Schrey και συν. [406], τα αντικροόμενα αποτελέσματα στην προεκλαμψία, που πιθανόν να σχετίζεται με έμβρυα SGA/ΕΥΑ, πιθανώς να οφείλονται σε ξεχωριστούς μηχανισμούς που ελέγχουν τις συγκεντρώσεις του μητρικού και εμβρυϊκού Pref-1. Οι ίδιοι συγγραφείς [406] αναφέρουν ότι οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό κατά τη διάρκεια της κύησης συσχετίζονται θετικά με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης και αρνητικά με τον ΔΜΣ. Στη μελέτη μας δεν βρέθηκαν ανάλογες συσχετίσεις.

Στη μελέτη μας, η απουσία συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου και στον ορό αίματος της μητέρας πιθανόν να υποδηλώνει προέλευση του από το ίδιο το έμβρυο και όχι από τη μητέρα ή τον πλακούντα, όπως έχει προηγουμένως αναφερθεί [408].

Πρέπει να λάβουμε υπόψη τους ακόλουθους περιορισμούς της μελέτης μας: Αρχικά, δεν προσδιορίσαμε τις συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό του αίματος της μητέρας την ίδια μέρα που συλλέχθηκε το μητρικό γάλα. Υποθέτουμε ότι οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό του αίματος της μητέρας την 3^η έως 4^η μετά τον τοκετό ημέρα, εξαιτίας της απομάκρυνσης του πλακούντα, θα ήταν χαμηλότερες από τις προγεννητικές και ενδεχομένως η συσχέτιση θα μπορούσε να ήταν ισχυρότερη. Ωστόσο, στα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης προσμετρούνται οι πολύ καλά καθορισμένες ομάδες ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBG και MBG) των νεογνών λόγω της χρήσης εξατομικευμένων εκατοστιαίων θέσεων και η συλλογή μητρικού ορού, ορού ομφαλίου λώρου και μητρικού γάλακτος από το ίδιο ζεύγος μητέρας-νεογνού.

3. FABP4 και διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν υψηλότερες συγκεντρώσεις FABP4 στο αίμα ομφαλίου λώρου στις ομάδες EYA και MBΓ νεογνών, σε σύγκριση με την ομάδα των ΚΒΓ νεογνών. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις FABP4 στο αίμα ομφαλίου λώρου βρέθηκαν αυξημένες στην ομάδα των πρώιμων τελειόμηνων, σε σύγκριση με την ομάδα των τελειόμηνων νεογνών και συσχετίστηκαν αρνητικά με την ηλικία κύησης. Επίσης, αναφέρουμε για πρώτη φορά, εξ όσων γνωρίζουμε, σημαντική συσχέτιση σχήματος-U μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου και του βάρους γέννησης των νεογνών.

Πλήθος μελετών υποστηρίζουν την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ του μεγάλου βάρους γέννησης αλλά και της EYA με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών παθήσεων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στη μετέπειτα ζωή [388], [416], [417].

Επιπλέον, αυξάνονται συνεχώς οι βιβλιογραφικές αναφορές που αποδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ των κυκλοφορούντων επιπέδων FABP4 και της παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη, της υπερλιπιδαιμίας και της δυσμενούς πρόγνωσης καρδιαγγειακών παθήσεων [358]. Ως εκ τούτου, οι αυξημένες συγκεντρώσεις FABP4 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου των EYA και MBΓ νεογνών που παρατηρήθηκαν στη μελέτη μας και η συσχέτιση σχήματος U μεταξύ επιπέδων FABP4 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου και του βάρους γέννησης, πιθανόν να καθιστούν τα επίπεδα της FABP4 ως πιθανό βιοδείκτη με προγνωστική αξία για την εμφάνιση πιθανών καρδιαγγειακών νοσημάτων στην ενήλικη ζωή.

Σε αντίθεση με τα ευρήματά μας, οι Joung et al βρήκαν χαμηλότερα επίπεδα FABP4 στο αίμα ομφαλίου λώρου σε νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης (SGA). Τα σχετικά υψηλού κινδύνου νεογνά που συμπεριλαμβάνονταν στην προαναφερθείσα μελέτη σε σύγκριση με τον σχετικά υγιή πληθυσμό της μελέτης μας, καθώς και οι φυλετικές διαφορές, ενδεχομένως να εξηγούν τις διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων [418]. Επιπλέον, οι Joung et al, κατηγοριοποίησαν τα νεογνά ως SGA στηριζόμενοι στην τυπική ενδομήτρια καμπύλη αύξησης, ενώ στη μελέτη μας ελήφθησαν υπόψη όλες οι παράμετροι που καθορίζουν την εμβρυϊκή αύξηση.

Επίσης, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα FABP4 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου των πρώιμων τελειόμηνων, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά. Τα πρώιμα τελειόμηνα νεογνά φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο μακροχρόνιων

μεταβολικών επιπλοκών στη μετέπειτα ζωή τους, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά, υποδηλώνοντας ενδεχομένως το δυνητικό ρόλο της FABP4 ως πιθανού βιοδείκτη μεταβολικών παθήσεων [419]. Επιπλέον, παρατηρήσαμε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου και της ηλικίας κύησης, αποτελέσματα που είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης από τους Joung et al. στην οποία συμπεριλαμβάνονται πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά [418]. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις FABP4 στα πρόωρα, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά, μπορεί να είναι συνέπεια του αυξημένου μεταβολικού ρυθμού που σχετίζεται με την εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο. Σε άλλη μελέτη, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FABP4 και της αύξησης/ πρόσληψης βάρους στα βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα. Ωστόσο, τα επίπεδα FABP4 στα πρόωρα και στα τελειόμηνα νεογνά δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά [420].

Η FABP4, ως πιθανός ρυθμιστής της αύξησης του εμβρύου, εκφράζεται στην τροφοβλάστη και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου πλακούντα, γεγονός που υποδηλώνει την ενδεχόμενη εμπλοκή της στην πρόσληψη και μεταφορά λιπαρών οξέων. Έχει επίσης προταθεί ότι ρυθμίζει τη συσσώρευση ενδοκυττάρων λιπιδίων [369], [370]. Η απουσία συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων FABP4 στο αίμα της μητέρας και του αίματος ομφαλίου λώρου οδήγησε στην υπόθεση ότι η FABP4 του αίματος ομφαλίου λώρου προέρχεται κυρίως από τους εμβρυϊκούς ιστούς [372].

Η FABP4 είναι μια λιποκυτταροκίνη που κυρίως παράγεται και εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό [384]. Ως αποτέλεσμα, τα κυκλοφορούντα επίπεδά της συσχετίζονται σημαντικά με το ποσοστό του σωματικού λίπους [421]. Συνεπώς, τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα FABP4 που ανιχνεύθηκαν στην ομάδα των ΜΒΓ νεογνών, σε σύγκριση με την ομάδα ΚΒΓ, ενδεχομένως να αντανακλούν την αυξημένη ποσότητα μάζας λιπώδους ιστού που παρατηρείται σε αυτόν τον πληθυσμό [209]. Αντίστοιχα, θα αναμένονταν μειωμένα επίπεδα FABP4 στα νεογνά με ΕΥΑ, τα οποία έχουν μειωμένη μάζα λίπους [422]. Ωστόσο, αντίθετα με τις υποθέσεις, τα επίπεδα FABP4 στο αίμα του ομφαλίου λώρου ήταν επίσης υψηλότερα στην ομάδα ΕΥΑ συγκριτικά με εκείνα των ΚΒΓ νεογνών. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι η παρουσία αντισταθμιστικής αύξησης της έκφρασης της FABP4 από το λιπώδη ιστό ή ακόμη και η έκκρισή της από άλλους εμβρυϊκούς ιστούς στα ΕΥΑ νεογνά. Μελέτη η οποία διεξήχθη σε σοβαρά υποσιτισμένους ασθενείς με νευρική ανορεξία περιοριστικού τύπου, υποστηρίζει την παραπάνω υπόθεση. Πιο συγκεκριμένα, παρά τη μειωμένη μάζα λίπους των παραπάνω

ασθενών, τα επίπεδα της FABP4 δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά, σε σύγκριση με των μαρτύρων με φυσιολογικό βάρος σώματος [423]. Παρομοίως, σε άλλη μελέτη, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα της FABP4 κατά τη νηστεία [384]. Επιπλέον, σε ένα μοντέλο EYA ινδικών χοιριδίων (εξαιτίας πλακουντιακής ανεπάρκειας), η έκφραση του mRNA της FABP4 βρέθηκε αυξημένη στο λιπώδη ιστό επιδιδυμίδων νεαρών ενήλικων που γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης, συνοδευόμενη από αυξημένη εναπόθεση λίπους και υπερτροφία λιποκυττάρων [424]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η έκφραση της FABP4 είναι αυξημένη στο ανθρώπινο σπλαχνικό, σε σύγκριση με τον υποδόριο ΛΙ [425]. Δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα νεογνά με χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση είχαν σχετικά αυξημένη μάζα σπλαχνικού λίπους [426], γεγονός που πιθανόν να ερμηνεύει τα αυξημένα επίπεδα FABP4 στον πληθυσμό των EYA νεογνών της μελέτης μας. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών υποδεικνύουν ότι ένα δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον πιθανόν να συμβάλλει στην διαταραχή της ανάπτυξης, της ωρίμανσης και λειτουργίας του ΛΙ, συμβάλλοντας ενδεχομένως στις μεταβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με την EYA [388].

Παρά την πολυπαραγοντική αιτιολογία της EYA, η υποκείμενη παθοφυσιολογία συνήθως περιλαμβάνει ελαττωμένη παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου στο αναπτυσσόμενο έμβρυο [23]. Παρομοίως, έχει αναφερθεί ότι τα MBΓ νεογνά, ακόμη και εκείνα των μη διαβητικών μητέρων (η συντριπτική πλειοψηφία των νεογνών που συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη μας) υπόκεινται σε συνθήκες σχετικής χρόνιας ενδομήτριας υποξίας, όπως αποδεικνύεται από αιματολογικές παραμέτρους [183]. Η υποξία έχει, επίσης, αναφερθεί ότι διεγείρει την έκκριση της FABP4 από τα λιποκύτταρα *in vitro* [427]. Στους αρουραίους, η χαμηλής συχνότητας διαλείπουσα υποξία συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση των FABP4 και PPAR- γ , προάγοντας την λιπογένεση στον υποδόριο λιπώδη ιστό [428]. Επομένως, η επαγόμενη από την υποξία αυξημένη έκφραση της FABP4 αντιπροσωπεύει έναν πιθανό μηχανισμό που ερμηνεύει τα αυξημένα επίπεδα FABP4 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου τόσο στα EYA όσο και στα KBΓ νεογνά, που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Η πιθανή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να είναι μια άλλη πιθανή εξήγηση των αυξημένων επιπέδων FABP4 στην ομάδα των νεογνών με EYA (που δεν διερευνήθηκε στην παρούσα μελέτη), πιθανώς επηρεάζοντας την απέκκριση της FABP4. Η EYA και η κατάσταση χαμηλού βάρους γέννησης έχουν συσχετιστεί με μειωμένη νεφρική λειτουργία, εκτιμώμενη ως ελαττωμένος ρυθμός πειραματικής διήθησης, μειωμένη παραγωγή εμβρυϊκών ούρων και αποβολή φαρμάκων κατά τη

διάρκεια της άμεσης περιόδου μετά τη γέννηση [429]. Παρομοίως, στις έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα FABP4 και έχει προταθεί ότι αυτή η αύξηση πιθανώς να οφείλεται στην επηρεασμένη νεφρική λειτουργία των ασθενών αυτών [430]. Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται και από πρόσφατη μελέτη η οποία αναφέρει ότι η FABP4 απομακρύνεται από τους νεφρους μέσω σπειραματικής διήθησης [431].

Περιορισμός της μελέτης μας αποτελεί η έλλειψη δεδομένων για τα επίπεδα FABP4 της μητέρας. Ωστόσο, τα επίπεδα FABP4 της μητέρας σε προηγούμενη μελέτη δεν είχαν συσχετιστεί με τα αντίστοιχα εμβρυϊκά, υποδηλώνοντας την εμβρυϊκή προέλευση και όχι τη μεταφορά δια μέσω του πλακούντα [372]. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης μας αποτελεί το γεγονός ότι τον πληθυσμό μας αποτελούν μόνο λευκές μητέρες, γεγονός που θα μπορούσε να περιορίσει τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων μας. Παρόλα αυτά, στα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης συγκαταλέγονται οι σαφώς καθορισμένες ομάδες ενδομήτριας αύξησης (EYA, KBΓ και MBΓ), που επέτρεψαν την ακριβή εκτίμηση της επίδρασης των διαταραχών της αύξησης του εμβρύου στις συγκεντρώσεις FABP4 αίματος ομφάλιου λώρου κατά τη γέννηση.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα FABP4 αίματος ομφάλιου λώρου στα άκρα της εμβρυϊκής αύξησης και σημαντική συσχέτιση σχήματος-U μεταξύ των επιπέδων FABP4 και του βάρους γέννησης. Επιπρόσθετα, σημειώθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα FABP4 στα πρώιμα τελειόμηνα, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά, αντανακλώντας την αρνητική συσχέτιση μεταξύ συγκεντρώσεων FABP4 αίματος ομφάλιου λώρου και ηλικίας κύησης σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης

IX. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η αυξημένη συγκέντρωση LCN-2 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου συγκριτικά με αυτή του ορού των μητέρων πιθανόν να αντανακλά την εμβρυική προέλευσή της και τον πιθανό ρόλο της στην ενδομήτρια αύξηση. Σχετικά με την αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 και της εκατοστιαίας θέσης του βάρους γέννησης, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι οφείλεται σε μικρότερο αριθμό νεφρώνων/ υποκλινική διαταραχή νεφρικής λειτουργίας στα νεογνά με ΕΥΑ. Οι εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις LCN-2 στο μητρικό γάλα υποδεικνύουν ότι η έκκριση της LCN-2 από την μητρική κυκλοφορία στο μητρικό γάλα πιθανώς δεν επηρεάζεται από παράγοντες που σχετίζονται με διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης.

2. Η συγκέντρωση Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου βρέθηκε αυξημένη συγκριτικά με αυτή του ορού των μητέρων γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει την εμβρυική του προέλευση και τον πιθανό ρόλο του στην ενδομήτρια αύξηση. Η εξαιρετικά χαμηλή συγκέντρωση Pref-1 στο μητρικό γάλα πιθανώς να συμβάλλει στην προστατευτική δράση του έναντι μελλοντικών μεταβολικών επιπλοκών, ενώ παράλληλα η θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων αυτών με εκείνες του μητρικού αίματος υποδηλώνουν την πιθανή μεταφορά του από την κυκλοφορία στο μαζικό αδένα. Τέλος, οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ΜΒΓ, συγκριτικά με την ομάδα των ΚΒΓ νεογνών.

3. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις FABP4 στα μακροσωμικά, αλλά και στα νεογνά με ΕΥΑ και η συσχέτιση (σχήματος U) μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 και του βάρους γέννησης, πιθανώς να καθιστούν τα επίπεδα της FABP4 ως πιθανό βιοδείκτη με προγνωστική αξία για την εμφάνιση πιθανών καρδιαγγειακών νοσημάτων στην ενήλικη ζωή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διατριβή αποτελείται από το **ΓΕΝΙΚΟ** και το **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Το **Γενικό μέρος** αποτελείται από τα εξής κεφάλαια:

I. Αύξηση του εμβρύου

Γίνεται σύντομη περιγραφή των τριών φάσεων της εμβρυϊκής αύξησης. Ακολουθεί περιγραφή του προσδιορισμού της ηλικίας κύησης και των καμπύλων εμβρυϊκής αύξησης.

II. Διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο αναλύονται ξεχωριστά, αρχικά για τα νεογνά με ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (EYA) και εν συνεχεία για τα μεγάλου βάρους γέννησης για την ηλικία κύησης (MBΓ) νεογνά, τα ακόλουθα:

Δίδονται ο ορισμός της EYA [τονίζεται η διάκριση αυτής από το μικρό για την ηλικία κύησης νεογνό (small for gestational age - SGA) και η περιγραφή των δύο διακριτών τύπων EYA (συμμετρικά και ασύμμετρου τύπου νεογνά)] και ο ορισμός των MBΓ νεογνών και παρατίθενται επιδημιολογικά στοιχεία. Στη συνέχεια, αναλύεται εκτενώς η αιτιολογία των εν λόγω διαταραχών, καθώς και η διαγνωστική προσέγγιση αυτών με κλινικές και απεικονιστικές μεθόδους. Ακολουθεί σύντομη περιγραφή της κλινικής εικόνας και αντιμετώπισης, καθώς και των άμεσων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών/ διαταραχών που σχετίζονται με τις διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης.

III. Η θεωρία της «Αναπτυξιακής Προέλευσης των Χρόνιων Παθήσεων»

Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται αρχικά οι επιδημιολογικές μελέτες-μελέτες παρατήρησης που συσχετίζουν την EYA, αλλά και τη μακροσωμία/ MBΓ με εμφάνιση παχυσαρκίας και καρδιομεταβολικών επιπλοκών κατά τη μετέπειτα ζωή. Ακολουθούν οι μηχανιστικές μελέτες, οι οποίες αξιοποιώντας πειραματικά μοντέλα EYA και MBΓ/ μακροσωμικών νεογνών, καταδεικνύουν τον ρόλο του εμβρυϊκού προγραμματισμού του λιπώδους ιστού στην εμφάνιση δυσμενών επιπλοκών κατά τη μετέπειτα ζωή.

IV. Λιπώδης ιστός

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στην εμβρυολογική προέλευση, ανατομία και κατανομή του λιπώδους ιστού στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Επιπλέον, αναλύεται η διαδικασία της αδιπογένεσης και βασικά στοιχεία φυσιολογίας του

λιπώδους ιστού.

V. Λιποκυτταροκίνες

Στο τελευταίο κεφάλαιο του γενικού μέρους περιγράφονται οι λιποκυτταροκίνες Λιποκαλίνη-2, Preadipocyte factor-1 (Pref-1) και Fatty Acid-binding Protein 4 (FABP4).

Το **Ειδικό μέρος** περιλαμβάνει τα ακόλουθα κεφάλαια:

II-III. Υπόθεση-Σκοπός

Η μελέτη στηρίχτηκε στην υπόθεση ότι οι λιποκυτταροκίνες LCN2, Pref-1 και FABP4 πιθανώς να εμπλέκονται και να διαδραματίζουν ουσιώδη ρόλο τόσο στην εμβρυική αύξηση, όσο και στην αύξηση του βρέφους. Συνεπώς, οι εμβρυικές συγκεντρώσεις τους που κυκλοφορούν στο αίμα του ομφαλίου λώρου και ανιχνεύονται στον ορό/ πλάσμα, καθώς και οι συγκεντρώσεις τους στο μητρικό γάλα, ενδεχομένως να διαφοροποιούνται σε κήσεις με διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης. Για το σκοπό αυτό προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις των παραπάνω λιποκυτταροκινών, καθώς και οι μεταβολές στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις τους σε κήσεις με διαταραχές της εμβρυικής αύξησης, στο αίμα του ομφαλίου λώρου κατά τον τοκετό (εμβρυική κατάσταση), στο αίμα της μητέρας (στο 1^ο στάδιο του τοκετού ή πριν τη χορήγηση αναισθησίας σε περίπτωση καισαρικής τομής), καθώς και στο μητρικό γάλα (ΜΓ) την 3^η - 4^η ημέρα μετά τον τοκετό. Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο διερεύνησης του ρόλου του λιπώδους ιστού στην παθογένεση και την παθοφυσιολογία διαφόρων νοσημάτων, μελετήθηκε τόσο κλινικά όσο και σε πειραματικό μοντέλο η εμπλοκή των λιποκυτταροκινών στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

IV-V. Υλικό και μέθοδος

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν συνολικά 80 τελειόμηνα νεογνά μονήρων κήσεων, καθώς και οι μητέρες τους. Από τα 80 νεογνά, 40 είχαν κανονικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (ΚΒΓ), 20 παρουσίαζαν ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση (ΕΥΑ) και 20 είχαν μεγάλο βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης (ΜΒΓ). Για κάθε κύηση της μελέτης συλλέχθηκε αίμα από τον διπλά απολινωμένο ομφάλιο λώρο - που αντανακλά την εμβρυική κατάσταση- όσο και αίμα από τη μητέρα κατά το πρώτο στάδιο του τοκετού ή πριν τη χορήγηση αναισθησίας στις περιπτώσεις εκλεκτικής καισαρικής τομής. Επίσης, από κάθε υπό μελέτη κύηση ελήφθη γάλα από τη θηλάζουσα μητέρα την 3^η ή 4^η ημέρα μετά τον τοκετό. Ακολούθησε

προσδιορισμός - με ενζυμική ανοσομετρική μέθοδο (ELISA) - των υπό μελέτη ουσιών και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

VII. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Λιποκαλίνη 2, (LCN2)

- Οι συγκεντρώσεις της LCN2 στον ορό αίματος ομφάλιου λώρου βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες συγκριτικά με τις συγκεντρώσεις του ορού αίματος των μητέρων και με τις συγκεντρώσεις του μητρικού γάλακτος
- Στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 στον ορό αίματος ομφάλιου λώρου μεταξύ των τριών ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, οι συγκεντρώσεις της LCN2 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των EYA σε σύγκριση με την ομάδα των MBΓ.
- Παρατηρήθηκε τάση προς αυξημένες συγκεντρώσεις της LCN2 στην ομάδα των νεογνών με EYA σε σύγκριση με την ομάδα των ΚΒΓ νεογνών, ωστόσο, αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.
- Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 στο αίμα ομφάλιου λώρου και της ηλικία της μητέρας, καθώς και αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 και της εκατοστιαίας θέσης του βάρους γέννησης.
- Οι συγκεντρώσεις LCN2 του **ορού αίματος μητέρων** διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις της LCN2 στις μητέρες που γέννησαν ΚΒΓ νεογνά, σε σύγκριση με εκείνες που γέννησαν EYA και MBΓ νεογνά.
- Οι συγκεντρώσεις της LCN2 του **μητρικού γάλακτος** δε διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων ενδομήτριας αύξησης.

Preadipocyte factor-1, (Pref-1)

- Οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό του αίματος ομφάλιου λώρου βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες, σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις του ορού αίματος των μητέρων, ενώ οι συγκεντρώσεις στο γάλα της μητέρας ήταν οι χαμηλότερες.
- Οι συγκεντρώσεις Pref-1 στον ορό αίματος της μητέρας και στο μητρικό γάλα δε διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων ενδομήτριας αύξησης (EYA, ΚΒΓ, MBΓ).
- Οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος ομφάλιου λώρου βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των MBΓ, συγκριτικά με την ομάδα των ΚΒΓ νεογνών.

- Τέλος, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων Pref-1 του ορού αίματος μητέρων και του μητρικού γάλακτος και αρνητική συσχέτιση μεταξύ συγκεντρώσεων Pref-1 ορού αίματος μητέρων και ορού ομφάλιου λώρου.

FABP4

- Οι συγκεντρώσεις FABP4 στον ορό αίματος ομφάλιου λώρου βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες στις ομάδες EYA και MBΓ, σε σύγκριση με την ομάδα των ΚΒΓ νεογνών. Επιπλέον, η συγκέντρωση FABP4 ήταν σημαντικά υψηλότερη στα πρώιμα τελειόμηνα, σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά.
- Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 του ορού αίματος ομφάλιου λώρου και της ηλικίας κύησης σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης.
- Στην ανάλυση πολυμεταβλητής λογιστικής παλινδρόμησης, παρέμεινε στατιστικά σημαντική η συσχέτιση των υψηλότερων συγκεντρώσεων FABP4 με την EYA κατά τη γέννηση, μετά από προσαρμοσμένη ανάλυση για τον έλεγχο της επίδρασης της ηλικίας κύησης και του τόκου (πρωτοτόκος ή πολυτόκος).
- Στην ανάλυση τετραγωνικής παλινδρόμησης, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση (σχήματος U) μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 και του βάρους γέννησης.

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματά μας συμπεραίνουμε ότι:

1. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις LCN-2 στο αίμα ομφάλιου λώρου συγκριτικά με αυτή του ορού των μητέρων πιθανόν να αντανakλά την εμβρυική προέλευσή της LCN-2 και τον πιθανό ρόλο της στην ενδομήτρια αύξηση. Σχετικά με την αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της LCN2 και της εκατοστιαίας θέσης του βάρους γέννησης, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι οφείλεται σε μικρότερο αριθμό νεφρώνων/υποκλινική διαταραχή νεφρικής λειτουργίας στα νεογνά με EYA. Οι εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις LCN-2 στο μητρικό γάλα υποδεικνύουν ότι η έκκριση της LCN-2 από την μητρική κυκλοφορία στο μητρικό γάλα, πιθανώς δεν επηρεάζονται από παράγοντες που σχετίζονται με διαταραχές της ενδομήτριας αύξησης.
2. Η συγκέντρωση Pref-1 στο αίμα ομφάλιου λώρου βρέθηκε αυξημένη συγκριτικά με αυτή του ορού των μητέρων, γεγονός που πιθανώς υποδηλώνει την εμβρυική του προέλευση και τον πιθανό ρόλο του στην ενδομήτρια αύξηση. Η εξαιρετικά χαμηλή συγκέντρωση Pref-1 στο μητρικό γάλα πιθανώς να συμβάλλει στην προστατευτική

επίδρασή του έναντι μεταβολικών επιπλοκών, ενώ παράλληλα η θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων αυτών με εκείνες του μητρικού ορού υποδηλώνουν την πιθανή μεταφορά του από την κυκλοφορία στο μαζικό αδένα. Τέλος, οι συγκεντρώσεις του Pref-1 στον ορό αίματος ομφαλίου λώρου βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ΜΒΓ, συγκριτικά με την ομάδα των ΚΒΓ νεογνών.

3. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις FABP4 στα μακροσωμικά, αλλά και στα νεογνά με ΕΥΑ και η συσχέτιση (σχήματος U) μεταξύ των συγκεντρώσεων FABP4 και του βάρους γέννησης, πιθανώς να καθιστούν τα επίπεδα της FABP4 ως πιθανό βιοδείκτη με προγνωστική αξία για την εμφάνιση πιθανών καρδιαγγειακών νοσημάτων στην ενήλικη ζωή.

Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες, προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος των νεότερων λιποκυτταροκινών στην ενδομήτρια αύξηση.

SUMMARY

Novel adipocytokines in the perinatal period

This thesis consists of two parts, the general and the specific.

The general part includes the following:

I. Fetal growth

In this part, the three phases of fetal growth are briefly described. Determination of gestational age and the customized fetal growth charts are also documented.

II. Abnormal fetal growth

In this chapter, for IUGR and LGA neonates, we separately discuss the following:

The definition and epidemiology of IUGR and the two distinct types, symmetric and asymmetric, highlighting the importance of distinguishing it from the small for gestational age – SGA neonate, as well as the LGA neonate. In addition, we discuss the etiology, diagnosis and clinical assessment of neonates with IUGR and LGA neonates. Finally, postnatal treatment, short- and long-term morbidity and complications associated with abnormal fetal growth are also documented.

III. Developmental Origins of Adult Health and Disease

In this section, observational studies that have demonstrated the association of LGA/IUGR with obesity and long-term cardiometabolic consequences later in life are documented. Then, mechanistic studies utilizing experimental models of IUGR/LGA highlight the role of fetal reprogramming of adipose tissue in the development of these long term adverse metabolic outcomes.

IV. Adipose tissue

This part refers to embryology, anatomy, physiology and distribution of adipose tissue in the developing embryo, as well as the process of adipogenesis.

V. Adipocytokines

The last chapter of the general part analyzes the production and function of lipocalin-2, Preadipocyte factor-1 (Pref-1) και Fatty Acid-binding Protein 4 (FABP4).

The specific part includes the following

II-III. Hypothesis and Aim

The study was based on the hypothesis that the adipocytokines LCN2, Pref-1 και FABP4 might be involved in both fetal and infant growth. Therefore, fetal concentrations in the umbilical cord blood, as well as their concentrations in breast

milk, may differ between AGA fetuses and pregnancies with intrauterine growth disorders. Therefore, we aimed to determine circulating concentrations of the aforementioned adipocytokines in the cord blood of AGA, IUGR and LGA neonates at birth, in maternal serum (in the 1st stage of labor or before the administration of anesthesia in case of cesarean section) and breast milk on postpartum day 3-4.

IV-V. Subjects and Methods

Eighty parturients giving birth to 40 AGA, 20 IUGR and 20 LGA singleton infants were included in the study. Blood was collected from the umbilical cord at birth, reflecting the fetal state, the maternal serum during the 1st stage of labor or before the administration of anesthesia in case of cesarean section and breast milk on postpartum day 3-4. Circulating concentrations of adipocytokines were determined by ELISA, followed by statistical analysis of the results.

VII. Results

Lipocalin 2, (LCN2)

- Cord blood LCN-2 concentrations were significantly higher compared to maternal serum and breast milk concentrations.
- Umbilical cord serum LCN-2 concentrations were significantly higher in the IUGR compared with the LGA group.
- There was a trend towards increased LCN-2 concentrations in the IUGR group compared to the AGA which did not reach statistical significance.
- In the correlation analysis, a statistically significant moderate correlation between cord blood LCN-2 concentrations and maternal age was recorded, as well as a moderate negative correlation between cord blood LCN-2 concentrations and birth weight centile.
- Antepartum maternal serum LCN-2 concentrations were significantly higher in mothers who delivered AGA neonates compared to those delivering IUGR and LGA neonates.
- Breast milk LCN-2 concentrations were the lowest detected and did not differ between the three intrauterine growth groups.

Preadipocyte factor-1, (Pref-1)

- Umbilical cord serum Pref-1 concentrations were significantly higher than maternal

serum ones. Breast milk concentrations were the lowest.

- Breast milk and maternal serum Pref-1 concentrations did not differ between the three groups. (IUGR, AGA and LGA).
- Umbilical cord serum Pref-1 concentrations were significantly lower in the LGA group, compared to the AGA one.
- We found a weak positive correlation between maternal serum and breast milk Pref-1 concentrations.

FABP4

- Cord blood FABP4 concentrations were significantly higher in the IUGR and LGA groups, compared with the AGA one and significantly higher in early term, as compared to full term neonates.
- In correlation analysis, a significant negative correlation between cord blood FABP4 and gestational age in the whole study population was recorded.
- In multivariate logistic regression analysis, higher FABP4 levels remained significantly associated with IUGR status at birth after controlling for the following covariates: gestational age and parity.
- In quadratic regression analysis, we found a significant U-shaped association between FABP4 and birth weight.

Conclusions

1. Cord serum LCN-2 concentrations were higher compared to antepartum maternal ones, possibly implying its fetal origin and role in intrauterine growth. The negative correlation of cord blood LCN-2 concentrations with customized centiles might indicate reduced nephron endowment and subclinical impairment of kidney function in IUGR neonates. LCN-2 breast milk concentrations were extremely low which might suggest that the LCN-2 secretion from the maternal circulation to breast milk is not influenced by factors leading to intrauterine growth pathology.
2. The elevated cord serum Pref-1 concentrations, compared to maternal ones might indicate its fetal origin and role in intrauterine growth. Breast milk concentrations were extremely low, possibly contributing to the protective role of breast milk against metabolic disorders. Breast milk Pref-1 concentrations positively correlate with maternal serum ones, suggesting transfer of the substance to the breast.

Umbilical cord Pref-1 concentrations were lower in LGA, as compared to AGA neonates.

3. The increased cord serum FABP4 levels in IUGR and LGA neonates, as well as the U-shaped association between serum FABP4 levels and birth weight, might suggest a potential role for FABP4 as a biomarker for future adverse cardiometabolic outcomes in those infants.

Βιβλιογραφία

- [1] M. Winick, “Cellular changes during placental and fetal growth,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 109, no. 1, pp. 166–176, Jan. 1971, doi: 10.1016/0002-9378(71)90853-2.
- [2] L. Dubowitz, D. Ricci, and E. Mercuri, “The Dubowitz neurological examination of the full-term newborn,” *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, vol. 11, no. 1. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, pp. 52–60, 2005, doi: 10.1002/mrdd.20048.
- [3] J. L. Ballard, K. K. Novak, and M. Driver, “A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants,” *J. Pediatr.*, vol. 95, no. 5 PART 1, pp. 769–774, 1979, doi: 10.1016/S0022-3476(79)80734-9.
- [4] J. L. Ballard, J. C. Khoury, K. Wedig, L. Wang, B. L. Eilers-Walsman, and R. Lipp, “New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants,” *J. Pediatr.*, vol. 119, no. 3, pp. 417–423, 1991, doi: 10.1016/S0022-3476(05)82056-6.
- [5] H. M. Hittner, N. J. Hirsch, and A. J. Rudolph, “Assessment of gestational age by examination of the anterior vascular capsule of the lens,” *J. Pediatr.*, vol. 91, no. 3, pp. 455–458, 1977, doi: 10.1016/S0022-3476(77)81324-3.
- [6] B. R. Tharp, “Electrophysiological brain maturation in premature infants: An historical perspective,” *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 7, no. 3, pp. 302–314, 1990, doi: 10.1097/00004691-199007000-00002.
- [7] L. J. Salomon *et al.*, “Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 37, no. 1, pp. 116–126, Jan. 2011, doi: 10.1002/uog.8831.
- [8] F. P. Hadlock, R. B. Harrist, R. S. Sharman, R. L. Deter, and S. K. Park, “Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 151, no. 3, pp. 333–337, Feb. 1985, doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.
- [9] N. Melamed, Y. Yogeve, I. Meizner, R. Mashiach, R. Bardin, and A. Ben-Haroush, “Sonographic fetal weight estimation: Which model should be used?,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 28, no. 5, pp. 617–629, May 2009, doi: 10.7863/jum.2009.28.5.617.
- [10] W. Lee *et al.*, “New fetal weight estimation models using fractional limb volume,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 34, no. 5, pp. 556–565, Nov. 2009, doi: 10.1002/uog.7327.
- [11] F. Faschingbauer *et al.*, “A new sonographic weight estimation formula for small-for-gestational-age fetuses,” *J. Ultrasound Med.*, vol. 35, no. 8, pp. 1713–1724, Aug. 2016, doi: 10.7863/ultra.15.09084.
- [12] U. F. Harkness and G. Mari, “Diagnosis and management of intrauterine growth restriction,” *Clinics in Perinatology*, vol. 31, no. 4. Clin Perinatol, pp. 743–764, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.clp.2004.06.006.
- [13] K. Butt *et al.*, “Determination of Gestational Age by Ultrasound,” *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, vol. 36, no. 2, pp. 171–181, 2014, doi: 10.1016/S1701-2163(15)30664-2.
- [14] D. G. Altman and L. S. Chitty, “New charts for ultrasound dating of pregnancy,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 10, no. 3, pp. 174–191, 1997, doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.10030174.x.
- [15] F. C. Battaglia and L. O. Lubchenco, “A practical classification of newborn

- infants by weight and gestational age,” *J. Pediatr.*, vol. 71, no. 2, pp. 159–163, 1967, doi: 10.1016/S0022-3476(67)80066-0.
- [16] G. ALEXANDER, J. HIMES, R. KAUFMAN, J. MOR, and M. KOGAN, “A united states national reference for fetal growth,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 87, no. 2, pp. 163–168, Feb. 1996, doi: 10.1016/0029-7844(95)00386-x.
- [17] J. Gardosi, A. Chang, B. Kalyan, D. Sahota, and E. M. Symonds, “Customised antenatal growth charts,” *Lancet*, vol. 339, no. 8788, pp. 283–287, Feb. 1992, doi: 10.1016/0140-6736(92)91342-6.
- [18] R. Skjærven, H. K. Gjessing, and L. S. Bakketeig, “New standards for birth weight by gestational age using family data,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 183, no. 3, pp. 689–696, 2000, doi: 10.1067/mob.2000.106590.
- [19] G. R. Alexander, M. D. Kogan, and J. H. Himes, “1994-1996 U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender.,” *Matern. Child Health J.*, vol. 3, no. 4, pp. 225–231, 1999, doi: 10.1023/A:1022381506823.
- [20] G. Rizzo *et al.*, “The effect of fetal sex on customized fetal growth charts,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 29, no. 23, pp. 3768–3775, Dec. 2016, doi: 10.3109/14767058.2016.1149565.
- [21] A. Rosenberg, “The IUGR Newborn,” *Seminars in Perinatology*, vol. 32, no. 3. Semin Perinatol, pp. 219–224, Jun. 2008, doi: 10.1053/j.semperi.2007.11.003.
- [22] R. Resnik, “Intrauterine growth restriction,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 99, no. 3, pp. 490–496, 2002, doi: 10.1016/S0029-7844(01)01780-X.
- [23] K. Maršál, “Intrauterine growth restriction,” *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, vol. 14, no. 2. Curr Opin Obstet Gynecol, pp. 127–135, 2002, doi: 10.1097/00001703-200204000-00005.
- [24] J. Gardosi, “New definition of small for gestational age based on fetal growth potential,” in *Hormone Research*, Apr. 2006, vol. 65, no. SUPPL. 3, pp. 15–18, doi: 10.1159/000091501.
- [25] P. A. Lee, S. D. Chernausek, A. C. S. Hokken-Koelega, and P. Czernichow, “International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001,” in *Pediatrics*, Jun. 2003, vol. 111, no. 6 I, pp. 1253–1261, doi: 10.1542/peds.111.6.1253.
- [26] D. Maulik, “Fetal growth restriction: The etiology,” *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 49, no. 2. Clin Obstet Gynecol, pp. 228–235, Jun. 2006, doi: 10.1097/00003081-200606000-00006.
- [27] L. G. Moore *et al.*, “Maternal adaptation to high-altitude pregnancy: An experiment of nature - A review,” *Placenta*, vol. 25, no. SUPPL. A, 2004, doi: 10.1016/j.placenta.2004.01.008.
- [28] J. Gardosi, M. Mongelli, M. Wilcox, and A. Chang, “An adjustable fetal weight standard,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 6, no. 3, pp. 168–174, 1995, doi: 10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x.
- [29] M. Anderson and W. Hay, “Intrauterine growth restriction and the smallfor-gestational-age infant.,” in *Avery, GB, Fletcher, MA. Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Ed. Philadelphia, 1999, p. 411.
- [30] M. Alberry and P. Soothill, “Management of fetal growth restriction,” *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, vol. 92, no. 1. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, Jan. 2007, doi: 10.1136/adc.2005.082297.
- [31] H. Balcazar and J. Haas, “Classification schemes of small-for-gestational age

- and type of intrauterine growth retardation and its implications to early neonatal mortality,” *Early Hum. Dev.*, vol. 24, no. 3, pp. 219–230, 1990, doi: 10.1016/0378-3782(90)90029-1.
- [32] J. Dashe, “Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 96, no. 3, pp. 321–327, Aug. 2000, doi: 10.1016/s0029-7844(00)00943-1.
- [33] J. P. Lerner, “Fetal growth and well-being,” *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, vol. 31, no. 1. *Obstet Gynecol Clin North Am*, pp. 159–176, Mar. 2004, doi: 10.1016/S0889-8545(03)00121-9.
- [34] H. M. Wolfe and T. L. Gross, “Increased risk to the growth retarded fetus,” in *Gross TM, Sokol RJ: Intrauterine growth retardation: a practical approach. Chicago: Year Book Medical Publishers*, vol. 11124, Gross TM, Ed. Chicago, 1989, p. 111.
- [35] R. C. Vandenbosche and J. T. Kirchner, “Intrauterine growth retardation,” *Am. Fam. Physician*, vol. 58, no. 6, pp. 1384–1390, Oct. 1998, doi: 10.5005/jp/books/12789_112.
- [36] M. De Onis, M. Blössner, and J. Villar, “Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries,” in *European Journal of Clinical Nutrition*, Jan. 1998, vol. 52, no. SUPPL. 1, Accessed: Apr. 10, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9511014/>.
- [37] A. C. C. Lee *et al.*, “Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21 st standard: Analysis of CHERG datasets,” *BMJ*, vol. 358, 2017, doi: 10.1136/bmj.j3677.
- [38] P. Gluckman and J. Harding, “Nutritional and hormonal regulation of fetal growth - evolving concepts,” *Acta Paediatrica*, vol. 83. *Acta Paediatr Suppl*, pp. 60–63, 1994, doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13291.x.
- [39] J. A. Molina-Font, “Nutrition and fetal growth,” in *Early Human Development*, Dec. 1998, vol. 53, no. SUPPL., doi: 10.1016/S0378-3782(98)00065-6.
- [40] D. Sharma, S. Shastri, N. Farahbakhsh, and P. Sharma, “Intrauterine growth restriction—part 1,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 29, no. 24, pp. 3977–3987, 2016, doi: 10.3109/14767058.2016.1152249.
- [41] H. A. Wollmann, “Intrauterine growth restriction: Definition and etiology,” *Horm. Res.*, vol. 49, no. 2 SUPPL., pp. 1–6, 1998, doi: 10.1159/000053079.
- [42] D. Sharma, S. Shastri, and P. Sharma, “Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects,” *Clin. Med. Insights Pediatr.*, vol. 10, p. CMPed.S40070, Jan. 2016, doi: 10.4137/comped.s40070.
- [43] J. Miller, S. Turan, and A. A. Baschat, “Fetal Growth Restriction,” *Seminars in Perinatology*, vol. 32, no. 4. *Semin Perinatol*, pp. 274–280, Aug. 2008, doi: 10.1053/j.semperi.2008.04.010.
- [44] G. RCoOa, “Small-for-gestational-age fetus, investigation and management, Green-top guideline, vol. 31,” *London R. Coll. Obstet. Gynecol.*, 2014.
- [45] A. K. Von Beckerath, M. Kollmann, C. Rotky-Fast, E. Karpf, U. Lang, and P. Klaritsch, “Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 208, no. 2, pp. 130.e1-130.e6, 2013, doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.014.
- [46] S. Longo, L. Bollani, L. Decembrino, A. Di Comite, M. Angelini, and M. Stronati, “Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR),” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 26, no. 3, pp. 222–225, Feb. 2013, doi: 10.3109/14767058.2012.715006.

- [47] V. Zanardo, S. Visentin, D. Trevisanuto, M. Bertin, F. Cavallin, and E. Cosmi, "Fetal aortic wall thickness: A marker of hypertension in IUGR children," *Hypertens. Res.*, vol. 36, no. 5, pp. 440–443, May 2013, doi: 10.1038/hr.2012.219.
- [48] R. A. Pilliod, Y. W. Cheng, J. M. Snowden, A. E. Doss, and A. B. Caughey, "The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 207, no. 4, pp. 318.e1-318.e6, 2012, doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.039.
- [49] J. V. Madden, C. J. Flatley, and S. Kumar, "Term small-for-gestational-age infants from low-risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 218, no. 5, pp. 525.e1-525.e9, May 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.008.
- [50] J. Zeitlin *et al.*, "Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort," *J. Pediatr.*, vol. 157, no. 5, 2010, doi: 10.1016/j.jpeds.2010.05.002.
- [51] J. Katz *et al.*, "Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: A pooled country analysis," *Lancet*, vol. 382, no. 9890, pp. 417–425, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60993-9.
- [52] D. D. McIntire, S. L. Bloom, B. M. Casey, and K. J. Leveno, "Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants," *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 16, pp. 1234–1238, Apr. 1999, doi: 10.1056/nejm199904223401603.
- [53] R. H. Regev, A. Lusky, T. Dolfín, I. Litmanovitz, S. Arnon, and B. Reichman, "Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: A population-based study," *J. Pediatr.*, vol. 143, no. 2, pp. 186–191, Aug. 2003, doi: 10.1067/S0022-3476(03)00181-1.
- [54] P. C. Dobson, D. A. Abell, and N. A. Beischer, "Mortality and Morbidity of Fetal Growth Retardation," *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 21, no. 2, pp. 69–72, 1981, doi: 10.1111/j.1479-828X.1981.tb00781.x.
- [55] S. J. Kilpatrick, R. Jackson, and M. S. Croughan-Minihane, "Perinatal mortality in twins and singletons matched for gestational age at delivery at ≥ 30 weeks," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 174, no. 1, pp. 66–71, 1996, doi: 10.1016/S0002-9378(96)70375-7.
- [56] J. L. Peacock, J. W. Lo, W. D'Costa, S. Calvert, N. Marlow, and A. Greenough, "Respiratory morbidity at follow-up of small-for-gestational-Age infants born very prematurely," *Pediatr. Res.*, vol. 73, no. 4, pp. 457–463, Apr. 2013, doi: 10.1038/pr.2012.201.
- [57] L. C. De Jesus *et al.*, "Outcomes of small for gestational age infants born at < 27 weeks' gestation," *J. Pediatr.*, vol. 163, no. 1, 2013, doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.097.
- [58] S. Longo, A. Borghesi, C. Tzialla, and M. Stronati, "IUGR and infections," *Early Human Development*, vol. 90, no. SUPPL.1. Elsevier Ireland Ltd, 2014, doi: 10.1016/S0378-3782(14)70014-3.
- [59] A. A. Baschat, "Pathophysiology of fetal growth restriction: Implications for diagnosis and surveillance," *Obstetrical and Gynecological Survey*, vol. 59, no. 8. Obstet Gynecol Surv, pp. 617–627, Aug. 2004, doi: 10.1097/01.OGX.0000133943.54530.76.
- [60] G. D. Eslick, P. Yan, H. H. X. Xia, H. Murray, B. Spurrett, and N. J. Talley, "Foetal intrauterine growth restrictions with *Helicobacter pylori* infection," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 16, no. 9, pp. 1677–1682, Sep. 2002, doi:

- 10.1046/j.1365-2036.2002.01333.x.
- [61] “Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists.,” *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, vol. 72, no. 1, pp. 85–96, 2001, doi: 10.1016/S0020-7292(00)90000-6.
- [62] R. M. Kliegman and G. D. Utpala, “Intrauterine growth retardation.,” in *AAvroy A. Fanaroff, Richard J. Martin. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.*, 7th ed., St. Luis: Mosby, 2002, p. 253.
- [63] S. Malik, M. A. Cleves, W. Zhao, A. Correa, and C. A. Hobbs, “Association between congenital heart defects and small for gestational age,” *Pediatrics*, vol. 119, no. 4, Apr. 2007, doi: 10.1542/peds.2006-2742.
- [64] E. Maltepe and A. A. Penn, “Development, Function, and Pathology of the Placenta,” in *Avery’s Diseases of the Newborn*, 10th ed., Philadelphia: Elsevier, 2018, p. 56.
- [65] C. Flamant and G. Gascoïn, “Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l’âge gestationnel,” *J. Gynecol. Obstet. Biol. la Reprod.*, vol. 42, no. 8, pp. 985–995, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.020.
- [66] C. C. Lin, S. J. Su, and L. P. River, “Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 164, no. 6 PART 1, pp. 1535–1542, 1991, doi: 10.1016/0002-9378(91)91433-W.
- [67] C. C. Lin and J. Santolaya-Forgas, “Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 92, no. 6. *Obstet Gynecol*, pp. 1044–1055, Dec. 1998, doi: 10.1016/S0029-7844(98)00328-7.
- [68] B. A. Doctor, M. A. O’Riordan, H. L. Kirchner, D. Shah, and M. Hack, “Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 185, no. 3, pp. 652–659, 2001, doi: 10.1067/mob.2001.116749.
- [69] M. A. Steurer, L. L. Jelliffe-Pawlowski, R. J. Baer, J. C. Partridge, E. E. Rogers, and R. L. Keller, “Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California,” *Pediatrics*, vol. 139, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1542/peds.2016-1165.
- [70] S. Chand *et al.*, “Factors Leading To Meconium Aspiration Syndrome in Term- and Post-term Neonates,” *Cureus*, vol. 11, no. 9, Sep. 2019, doi: 10.7759/cureus.5574.
- [71] G. Pariante *et al.*, “Meconium-stained amniotic fluid-risk factors and immediate perinatal outcomes among SGA infants,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 28, no. 9, pp. 1064–1067, Jun. 2015, doi: 10.3109/14767058.2014.942634.
- [72] K. Pike, J. Jane Pillow, and J. S. Lucas, “Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction,” *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 17, no. 2. W.B. Saunders Ltd, pp. 92–98, 2012, doi: 10.1016/j.siny.2012.01.003.
- [73] V. Bozzetti, P. E. Tagliabue, G. H. A. Visser, F. van Bel, and D. Gazzolo, “Feeding issues in IUGR preterm infants,” *Early Hum. Dev.*, vol. 89, no. SUPPL2, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.07.006.
- [74] S. W. Aucott, P. K. Donohue, and F. J. Northington, “Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction,” *J. Perinatol.*, vol. 24, no. 7, pp. 435–440, Jul. 2004, doi: 10.1038/sj.jp.7211116.
- [75] N. H. Hosagasi, M. Aydin, A. Zenciroglu, N. Ustun, and S. Beken, “Incidence

- of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia,” *Pediatr. Neonatol.*, vol. 59, no. 4, pp. 368–374, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.009.
- [76] J. M. Hawdon, A. Weddell, A. Aynsley-Green, and M. P. Ward Platt, “Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 68, no. 3 SPEC NO, pp. 269–273, 1993, doi: 10.1136/adc.68.3_Spec_No.269.
- [77] R. M. Cowett, J. B. Susa, W. Oh, and R. Schwartz, “Glucose kinetics in glucose-infused small for gestational age infants,” *Pediatr. Res.*, vol. 18, no. 1, pp. 74–79, 1984, Accessed: Apr. 11, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6366720/>.
- [78] T. E. Frazer, I. E. Karl, and L. S. Hillman, “Direct measurement of gluconeogenesis from [2,3-13C2]alanine in the human neonate,” *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 3, no. 6, 1981, doi: 10.1152/ajpendo.1981.240.6.e615.
- [79] M. W. Haymond, I. E. Karl, and A. S. Pagliara, “Increased Gluconeogenic Substrates in the Small-for-Gestational-Age Infant,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 291, no. 7, pp. 322–328, Aug. 1974, doi: 10.1056/nejm197408152910702.
- [80] J. E. Collins *et al.*, “Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in small for dates babies,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 65, no. 10, pp. 1118–1120, 1990, doi: 10.1136/adc.65.10.1118.
- [81] M. Cornblath *et al.*, “Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds,” *Pediatrics*, vol. 105, no. 5, pp. 1141–1145, 2000, doi: 10.1542/peds.105.5.1141.
- [82] J. D. Antunes, M. E. Geffner, B. M. Lippe, and E. M. Landaw, “Childhood hypoglycemia: Differentiating hyperinsulinemic from nonhyperinsulinemic causes,” *J. Pediatr.*, vol. 116, no. 1, pp. 105–108, 1990, doi: 10.1016/S0022-3476(05)81655-5.
- [83] R. J. M. Snijders, C. Sherrod, C. M. Gosden, and K. H. Nicolaides, “Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 168, no. 2, pp. 547–555, 1993, doi: 10.1016/0002-9378(93)90491-Z.
- [84] F. H. Wirth, K. E. Goldberg, and L. O. Lubchenco, “Neonatal hyperviscosity: I. Incidence,” *Pediatrics*, vol. 63, no. 6, pp. 833–836, 1979, Accessed: Apr. 11, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/450517/>.
- [85] A. Wasiluk, M. Matur, H. Kemon, M. Szczepański, E. Jasińska, and R. Milewski, “Thrombopoiesis in small for gestational age newborns,” *Platelets*, vol. 20, no. 7, pp. 520–524, 2009, doi: 10.3109/09537100903207505.
- [86] J. Wirbelauer, W. Thomas, L. Rieger, and C. P. Speer, “Intrauterine growth retardation in preterm infants \leq 32 weeks of gestation is associated with low white blood cell counts,” *Am. J. Perinatol.*, vol. 27, no. 10, pp. 819–824, 2010, doi: 10.1055/s-0030-1254547.
- [87] T. O. Bizerea, R. Stroescu, A. F. Rogobete, O. Mărginean, and C. Ilie, “Pregnancy induced hypertension versus small weight for gestational age: Cause of neonatal hematological disorders,” *Clin. Lab.*, vol. 64, no. 7–8, pp. 1241–1248, 2018, doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180302.
- [88] D. Mitanchez, “Ontogenèse de la régulation glycémique et conséquences pour la prise en charge du nouveau-né,” *Archives de Pédiatrie*, vol. 15, no. 1. Arch Pediatr, pp. 64–74, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.arcped.2007.10.006.
- [89] A. Jain, R. Agarwal, M. J. Sankar, A. Deorari, and V. K. Paul, “Hypocalcemia

- in the newborn,” in *Indian Journal of Pediatrics*, Oct. 2010, vol. 77, no. 10, pp. 1123–1128, doi: 10.1007/s12098-010-0176-0.
- [90] S. J. Hyman, Y. Novoa, and I. Holzman, “Perinatal Endocrinology: Common Endocrine Disorders in the Sick and Premature Newborn,” *Pediatric Clinics of North America*, vol. 58, no. 5. W.B. Saunders, pp. 1083–1098, 2011, doi: 10.1016/j.pcl.2011.07.003.
- [91] S. C. Hsu and M. A. Levine, “Perinatal calcium metabolism: Physiology and pathophysiology,” *Seminars in Neonatology*, vol. 9, no. 1. W.B. Saunders Ltd, pp. 23–36, 2004, doi: 10.1016/j.siny.2003.10.002.
- [92] M. C. Baserga and A. Sola, “Intrauterine growth restriction impacts tolerance to total parenteral nutrition in extremely low birth weight infants,” *J. Perinatol.*, vol. 24, no. 8, pp. 476–481, Aug. 2004, doi: 10.1038/sj.jp.7211137.
- [93] G. Boehm, H. Senger, W. Braun, K. Beyreiss, and N. C. R. Raiha, “Metabolic differences between AGA- and SGA- infants of very low birthweight. I. Relationship to intrauterine growth retardation,” *Acta Paediatr. Scand.*, vol. 77, no. 1, pp. 19–23, 1988, doi: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10591.x.
- [94] A. Mouzinho, C. R. Rosenfeld, P. J. Sanchez, and R. Risser, “Effect of maternal hypertension on neonatal neutropenia and risk of nosocomial infection,” *Pediatrics*, vol. 90, no. 3 I, pp. 430–435, 1992, Accessed: Apr. 11, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1518702/>.
- [95] P. Gray and R. L. Rodwell, “Neonatal neutropenia associated with maternal hypertension poses a risk for nosocomial infection,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 158, no. 1, pp. 71–73, 1999, doi: 10.1007/s004310051013.
- [96] C. G. Neumann *et al.*, “Immune function in intrauterine growth retardation,” *Nutr. Res.*, vol. 18, no. 2, pp. 201–224, Feb. 1998, doi: 10.1016/S0271-5317(98)00013-X.
- [97] S. P. Bagby, “Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: Pathways of nutritional programming,” in *Journal of Nutrition*, 2007, vol. 137, no. 4, pp. 1066–1072, doi: 10.1093/jn/137.4.1066.
- [98] V. Giapros, A. Drougia, E. Hotoura, F. Papadopoulou, M. Argyropoulou, and S. Andronikou, “Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 21, no. 12, pp. 3422–3427, Dec. 2006, doi: 10.1093/ndt/gfl466.
- [99] J. Leger, M. Noel, J. M. Limal, and P. Czernichow, “Growth Factors and Intrauterine Growth Retardation. II. Serum Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor (IGF) I, and IGF-Binding Protein 3 Levels in Children with Intrauterine Growth Retardation Compared with Normal Control Subjects: Prospective Study from Birth to Two Years of Age,” *Pediatr. Res.*, vol. 40, no. 1, pp. 101–107, 1996, doi: 10.1203/00006450-199607000-00018.
- [100] J. Karlberg and K. Albertsson-Wikland, “Growth in full-term small-for-gestational-age infants: From birth to final height,” *Pediatr. Res.*, vol. 38, no. 5, pp. 733–739, 1995, doi: 10.1203/00006450-199511000-00017.
- [101] K. Albertsson-Wikland, M. Boguszewski, and J. Karlberg, “Children born small-for-gestational age: Postnatal growth and hormonal status,” in *Hormone Research*, Aug. 1998, vol. 49, no. SUPPL. 2, pp. 7–13, doi: 10.1159/000053080.
- [102] J. M. Wit, M. J. J. Finken, M. Rijken, and F. De Zegher, “Preterm growth restraint: A paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy,” *Pediatrics*, vol. 117, no.

4. *Pediatrics*, 2006, doi: 10.1542/peds.2005-1705.
- [103] A. A. Baschat, “Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 37, no. 5, pp. 501–514, May 2011, doi: 10.1002/uog.9008.
- [104] S. Harel, A. Tomer, Y. Barak, I. Binderman, and E. Yavin, “The cephalization index: A screening device for brain maturity and vulnerability in normal and intrauterine growth retarded newborns,” *Brain Dev.*, vol. 7, no. 6, pp. 580–584, 1985, doi: 10.1016/S0387-7604(85)80005-X.
- [105] D. Harvey, J. Prince, J. Bunton, C. Parkinson, and S. Campbell, “Abilities of children who were small-for-gestational-age babies,” *Pediatrics*, vol. 69, no. 3, pp. 296–300, 1982, doi: 10.1097/00004703-198212000-00019.
- [106] C. E. Parkinson, R. Scrivener, L. Graves, J. Bunton, and D. Harvey, “BEHAVIOURAL DIFFERENCES OF SCHOOL-AGE CHILDREN WHO WERE SMALL-FOR-DATES BABIES,” *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 28, no. 4, pp. 498–505, 1986, doi: 10.1111/j.1469-8749.1986.tb14288.x.
- [107] N. Padilla, J. Perapoch, A. Carrascosa, R. Acosta-Rojas, F. Botet, and E. Gratacós, “Twelve-month neurodevelopmental outcome in preterm infants with and without intrauterine growth restriction,” *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, vol. 99, no. 10, pp. 1498–1503, Oct. 2010, doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01848.x.
- [108] L. M. E. McCowan, J. Pryor, and J. E. Harding, “Perinatal predictors of neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age children at 18 months of age,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 186, no. 5, pp. 1069–1075, 2002, doi: 10.1067/mob.2002.122292.
- [109] J. Kutschera *et al.*, “Absent or reversed end-diastolic blood flow in the umbilical artery and abnormal Doppler cerebroplacental ratio - Cognitive, neurological and somatic development at 3 to 6 years,” *Early Hum. Dev.*, vol. 69, no. 1–2, pp. 47–56, 2002, doi: 10.1016/S0378-3782(02)00039-7.
- [110] J. R. Seckl and M. J. Meaney, “Glucocorticoid programming,” in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004, vol. 1032, pp. 63–84, doi: 10.1196/annals.1314.006.
- [111] C. Mallard, M. Loeliger, D. Copolov, and S. Rees, “Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth-restriction,” *Neuroscience*, vol. 100, no. 2, pp. 327–333, Sep. 2000, doi: 10.1016/S0306-4522(00)00271-2.
- [112] R. Geva, R. Eshel, Y. Leitner, A. F. Valevski, and S. Harel, “Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: A 9-year prospective study,” *Pediatrics*, vol. 118, no. 1, pp. 91–100, Jul. 2006, doi: 10.1542/peds.2005-2343.
- [113] E. Tideman, K. Maršál, and D. Ley, “Cognitive function in young adults following intrauterine growth restriction with abnormal fetal aortic blood flow,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 29, no. 6, pp. 614–618, Jun. 2007, doi: 10.1002/uog.4042.
- [114] P. Y. L. Chan, J. M. Morris, G. I. Leslie, P. J. Kelly, and E. D. M. Gallery, “The Long-Term Effects of Prematurity and Intrauterine Growth Restriction on Cardiovascular, Renal, and Metabolic Function,” *Int. J. Pediatr.*, vol. 2010, pp. 1–10, 2010, doi: 10.1155/2010/280402.
- [115] P. Sharma, K. McKay, T. S. Rosenkrantz, and N. Hussain, “Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age

- and appropriate-for-gestational-age premature infants,” *BMC Pediatr.*, vol. 4, Jun. 2004, doi: 10.1186/1471-2431-4-9.
- [116] B. Källén, O. Finnstrom, K. G. Nygren, and P. O. Olausson, “Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma,” *Eur. Respir. J.*, vol. 41, no. 3, pp. 671–676, Mar. 2013, doi: 10.1183/09031936.00041912.
- [117] J. C. Senra *et al.*, “An unfavorable intrauterine environment may determine renal functional capacity in adulthood: a meta-analysis,” *Clinics (Sao Paulo)*., vol. 73, p. e401, Oct. 2018, doi: 10.6061/clinics/2018/e401.
- [118] C. L. Abitbol and M. M. Rodriguez, “The long-term renal and cardiovascular consequences of prematurity,” *Nature Reviews Nephrology*, vol. 8, no. 5. Nat Rev Nephrol, pp. 265–274, May 2012, doi: 10.1038/nrneph.2012.38.
- [119] J. Bacchetta *et al.*, “Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm,” *Kidney Int.*, vol. 76, no. 4, pp. 445–452, Aug. 2009, doi: 10.1038/ki.2009.201.
- [120] R. Manalich, L. Reyes, M. Herrera, C. Melendi, and I. Fundora, “Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study,” *Kidney Int.*, vol. 58, no. 2, pp. 770–773, 2000, doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x.
- [121] H. Wendy E, M. Rees, E. Kile, J. D. Mathews, and Z. Wang, “A new dimension to the Barker hypothesis: Low birthweight and susceptibility to renal disease,” *Kidney Int.*, vol. 56, no. 3, pp. 1072–1077, 1999, doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00633.x.
- [122] H. Xu, F. Simonet, and Z. C. Luo, “Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age,” *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, vol. 99, no. 4, pp. 550–555, Apr. 2010, doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01674.x.
- [123] S. L. Boulet, G. R. Alexander, H. M. Salihu, and M. A. Pass, “Macrosomic births in the United States: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 188, no. 5, pp. 1372–1378, May 2003, doi: 10.1067/mob.2003.302.
- [124] “Στατιστικές - ELSTAT.” <https://www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SPO03/>- (accessed Apr. 08, 2021).
- [125] J. A. Martin *et al.*, “National Vital Statistics Reports, Volume 59, Number 1, (December 8, 2010),” 2008. Accessed: Apr. 11, 2021. [Online]. Available: <http://www.cdc.gov/nchs/VitalStats.htm>.
- [126] P. J. Surkan, C. C. Hsieh, A. L. V. Johansson, P. W. Dickman, and S. Cnattingius, “Reasons for increasing trends in large for gestational age births,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 104, no. 4, pp. 720–726, Oct. 2004, doi: 10.1097/01.AOG.0000141442.59573.cd.
- [127] R. M. Hadfield *et al.*, “Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990-2005,” *Med. J. Aust.*, vol. 190, no. 6, pp. 312–315, Mar. 2009, doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02420.x.
- [128] A. Z. Khambalia, C. S. Algert, J. R. Bowen, R. J. Collie, and C. L. Roberts, “Long-term outcomes for large for gestational age infants born at term,” *J. Paediatr. Child Health*, vol. 53, no. 9, pp. 876–881, Sep. 2017, doi: 10.1111/jpc.13593.
- [129] F. Aguirre *et al.*, “IDF diabetes atlas,” 2013.
- [130] J. M. Lawrence, R. Contreras, W. Chen, and D. A. Sacks, “Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005,”

- Diabetes Care*, vol. 31, no. 5, pp. 899–904, May 2008, doi: 10.2337/dc07-2345.
- [131] S. S. Albrecht *et al.*, “Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994–2004,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 4, pp. 768–773, Apr. 2010, doi: 10.2337/dc09-1801.
- [132] M. C. Robles, C. Campoy, L. G. Fernandez, J. M. Lopez-Pedrosa, R. Rueda, and M. J. Martin, “Maternal diabetes and cognitive performance in the offspring: A systematic review and meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 10, no. 11, Nov. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0142583.
- [133] J. PEDERSEN, “Weight and length at birth of infants of diabetic mothers.,” *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, vol. 16, no. 4, pp. 330–342, 1954, doi: 10.1530/acta.0.0160330.
- [134] B. Persson and U. Hanson, “Fetal size at birth in relation to quality of blood glucose control in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 103, no. 5, pp. 427–433, 1996, doi: 10.1111/j.1471-0528.1996.tb09768.x.
- [135] K. Cyganek *et al.*, “Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control,” *Endocrine*, vol. 55, no. 2, pp. 447–455, Feb. 2017, doi: 10.1007/s12020-016-1134-z.
- [136] S. Ring *et al.*, “Excess foetal growth and glycaemic control in type 1 diabetes and pregnancy,” *Diabetes and Metabolism*, vol. 45, no. 5. Elsevier Masson SAS, pp. 497–499, Oct. 01, 2019, doi: 10.1016/j.diabet.2018.01.002.
- [137] M. J. A. Maresh *et al.*, “Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 1, pp. 34–42, Jan. 2015, doi: 10.2337/dc14-1755.
- [138] P. Damm *et al.*, “Poor pregnancy outcome in women with type 1 diabetes is predicted by elevated HbA1c and spikes of high glucose values in the third trimester,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 27, no. 2, pp. 149–154, Jan. 2014, doi: 10.3109/14767058.2013.806896.
- [139] L. Jovanovic-Peterson *et al.*, “Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: The Diabetes in Early Pregnancy Study,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 164, no. 1 PART 1, pp. 103–111, 1991, doi: 10.1016/0002-9378(91)90637-7.
- [140] D. S. Feig *et al.*, “Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 390, no. 10110, pp. 2347–2359, Nov. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
- [141] Z. A. Stewart *et al.*, “Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 7, pp. 644–654, Aug. 2016, doi: 10.1056/nejmoa1602494.
- [142] M. M. Taslimi, K. Navabi, R. Acosta, A. Helmer, and Y. Y. El-Sayed, “Concealed maternal blood glucose excursions correlate with birth weight centile,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 2, no. 3, pp. 456–460, 2008, doi: 10.1177/193229680800200315.
- [143] R. T. McGrath, S. J. Glastras, S. L. Hocking, and G. R. Fulcher, “Large-for-gestational-age neonates in type 1 diabetes and pregnancy: Contribution of factors beyond hyperglycemia,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 8. American Diabetes Association Inc., pp. 1821–1828, Aug. 01, 2018, doi: 10.2337/dc18-0551.
- [144] D. M. Jensen *et al.*, “Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in

- 2459 glucose-tolerant Danish women,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 189, no. 1, pp. 239–244, Jul. 2003, doi: 10.1067/mob.2003.441.
- [145] C. Zhang *et al.*, “Association of maternal obesity with longitudinal ultrasonographic measures of fetal growth: Findings from the nichd fetal growth studies-singletons,” *JAMA Pediatr.*, vol. 172, no. 1, pp. 24–31, Jan. 2018, doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3785.
- [146] T. Jansson *et al.*, “Placental Transport and Metabolism in Fetal Overgrowth - A Workshop Report,” *Placenta*, vol. 27, no. SUPPL., pp. 109–113, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.placenta.2006.01.017.
- [147] M. F. Sewell, L. Huston-Presley, D. M. Super, and P. Catalano, “Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 195, no. 4, pp. 1100–1103, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.014.
- [148] S. R. DeVader, H. L. Neeley, T. D. Myles, and T. L. Leet, “Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 110, no. 4, pp. 745–751, Oct. 2007, doi: 10.1097/01.AOG.0000284451.37882.85.
- [149] B. Hoegsberg, P. A. Gruppuso, and D. R. Coustan, “Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers,” *Diabetes Care*, vol. 16, no. 1, pp. 32–36, 1993, doi: 10.2337/diacare.16.1.32.
- [150] R. K. Kalkhoff, “Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth,” in *Diabetes*, 1991, vol. 40, no. SUPPL. 2, pp. 61–65, doi: 10.2337/diab.40.2.s61.
- [151] R. K. Kalkhoff, E. Kandaraki, P. G. Morrow, T. H. Mitchell, S. Kelber, and H. I. Borkowf, “Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and in type I diabetic pregnant women,” *Metabolism*, vol. 37, no. 3, pp. 234–239, 1988, doi: 10.1016/0026-0495(88)90101-1.
- [152] A. J. Vidakovic *et al.*, “Body mass index, gestational weight gain and fatty acid concentrations during pregnancy: the Generation R Study,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 30, no. 11, pp. 1175–1185, Nov. 2015, doi: 10.1007/s10654-015-0106-6.
- [153] J. M. Vernini, J. B. Moreli, R. A. A. Costa, C. A. Negrato, M. V. C. Rudge, and I. M. P. Calderon, “Maternal adipokines and insulin as biomarkers of pregnancies complicated by overweight and obesity,” *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 8, no. 1, Sep. 2016, doi: 10.1186/s13098-016-0184-y.
- [154] M. F. Higgins, N. M. Russell, D. P. Brazil, R. G. Firth, and F. M. McAuliffe, “Fetal and maternal leptin in pre-gestational diabetic pregnancy,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 120, no. 2, pp. 169–172, 2013, doi: 10.1016/j.ijgo.2012.08.025.
- [155] M. Maffei *et al.*, “Plasma leptin levels in newborns from normal and diabetic mothers,” *Horm. Metab. Res.*, vol. 30, no. 9, pp. 575–580, 1998, doi: 10.1055/s-2007-978936.
- [156] E. Nkwabong and G. R. Nzalli Tangho, “Risk Factors for Macrosomia,” *J. Obstet. Gynecol. India*, vol. 65, no. 4, pp. 226–229, Jul. 2015, doi: 10.1007/s13224-014-0586-4.
- [157] N. Vora and D. W. Bianchi, “Genetic considerations in the prenatal diagnosis of overgrowth syndromes,” *Prenatal Diagnosis*, vol. 29, no. 10. Prenat Diagn, pp. 923–929, Oct. 2009, doi: 10.1002/pd.2319.
- [158] A. Ro, R. E. Goldberg, and J. B. Kane, “Racial and Ethnic Patterning of Low Birth Weight, Normal Birth Weight, and Macrosomia,” *Prev. Med. (Baltim).*,

- vol. 118, pp. 196–204, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.ypmed.2018.10.012.
- [159] N. T. Tutlam, Y. Liu, E. J. Nelson, L. H. Flick, and J. J. Chang, “The Effects of Race and Ethnicity on the Risk of Large-for-Gestational-Age Newborns in Women Without Gestational Diabetes by Prepregnancy Body Mass Index Categories,” *Matern. Child Health J.*, vol. 21, no. 8, pp. 1643–1654, Aug. 2017, doi: 10.1007/s10995-016-2256-x.
- [160] K. Bowers, S. K. Laughon, M. Kiely, J. Brite, Z. Chen, and C. Zhang, “Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: Variations by race/ethnicity,” *Diabetologia*, vol. 56, no. 6, pp. 1263–1271, Jun. 2013, doi: 10.1007/s00125-013-2881-5.
- [161] A. Ben-Haroush, R. Chen, E. Hadar, M. Hod, and Y. Yogeve, “Accuracy of a single fetal weight estimation at 29-34 weeks in diabetic pregnancies: can it predict large-for-gestational-age infants at term?,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 197, no. 5, pp. 497.e1-497.e6, 2007, doi: 10.1016/j.ajog.2007.04.023.
- [162] O. M. Alsulyman, J. G. Ouzounian, and S. L. Kjos, “The accuracy of intrapartum ultrasonographic fetal weight estimation in diabetic pregnancies,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 177, no. 3, pp. 503–506, 1997, doi: 10.1016/S0002-9378(97)70136-4.
- [163] B. R. Benacerraf, R. Gelman, and F. D. Frigoletto, “Sonographically estimated fetal weights: Accuracy and limitation,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 159, no. 5, pp. 1118–1121, 1988, doi: 10.1016/0002-9378(88)90425-5.
- [164] “Macrosomia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 216,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 135, no. 1, pp. 246–248, Jan. 2020, doi: 10.1097/AOG.0000000000003607.
- [165] P. Rosati, M. Arduini, C. Giri, and L. Guariglia, “Ultrasonographic weight estimation in large for gestational age fetuses: A comparison of 17 sonographic formulas and four models algorithms,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 23, no. 7, pp. 675–680, 2010, doi: 10.3109/14767050903410631.
- [166] P. A. O. M. De Reu, L. J. M. Smits, H. P. Oosterbaan, and J. G. Nijhuis, “Value of a single early third trimester fetal biometry for the prediction of birth weight deviations in a low risk population,” *J. Perinat. Med.*, vol. 36, no. 4, pp. 324–329, Jul. 2008, doi: 10.1515/JPM.2008.057.
- [167] J. Yan *et al.*, “Abdominal circumference profiles of macrosomic infants born to mothers with or without hyperglycemia in China,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 33, no. 1, pp. 149–156, Jan. 2020, doi: 10.1080/14767058.2018.1487941.
- [168] R. J. Sokol, L. Chik, M. P. Dombrowski, and I. E. Zador, “Correctly identifying the macrosomic fetus: Improving ultrasonography- based prediction,” in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000, vol. 182, no. 6, pp. 1489–1495, doi: 10.1067/mob.2000.106853.
- [169] N. C. Hart *et al.*, “Macrosomia: A new formula for optimized fetal weight estimation,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 35, no. 1, pp. 42–47, 2010, doi: 10.1002/uog.7493.
- [170] A. Weissmann-Brenner *et al.*, “Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies,” *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 91, no. 7, pp. 844–849, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01412.x.
- [171] H. Mendez-Figueroa, V. T. T. Truong, C. Pedroza, and S. P. Chauhan, “Large for Gestational Age Infants and Adverse Outcomes among Uncomplicated Pregnancies at Term,” *Am. J. Perinatol.*, vol. 34, no. 7, pp. 655–662, Jun. 2017, doi: 10.1055/s-0036-1597325.
- [172] R. Bukowski *et al.*, “Fetal Growth and Risk of Stillbirth: A Population-Based

- Case-Control Study,” *PLoS Med.*, vol. 11, no. 4, 2014, doi: 10.1371/journal.pmed.1001633.
- [173] F. Lackman, V. Capewell, B. Richardson, O. DaSilva, and R. Gagnon, “The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 184, no. 5, pp. 946–953, 2001, doi: 10.1067/mob.2001.111719.
- [174] N. S. Boghossian, M. Geraci, E. M. Edwards, and J. D. Horbar, “In-Hospital Outcomes in Large for Gestational Age Infants at 22-29 Weeks of Gestation,” *J. Pediatr.*, vol. 198, pp. 174-180.e13, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.042.
- [175] M. D. van Zijl, M. A. Oudijk, A. C. J. Ravelli, B. W. J. Mol, E. Pajkrt, and B. M. Kazemier, “Large-for-gestational-age fetuses have an increased risk for spontaneous preterm birth,” *J. Perinatol.*, vol. 39, no. 8, pp. 1050–1056, Aug. 2019, doi: 10.1038/s41372-019-0361-6.
- [176] J. Bacelis *et al.*, “Uterine distention as a factor in birth timing: Retrospective nationwide cohort study in Sweden,” *BMJ Open*, vol. 8, no. 10, 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2018-022929.
- [177] K. M. A. Waldorf *et al.*, “Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: Observations in pregnant women and nonhuman primates,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 213, no. 6, pp. 830.e1-830.e19, 2015, doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.028.
- [178] W. N. Spellacy, S. Miller, A. Winegar, and P. Q. Peterson, “Macrosomia-maternal characteristics and infant complications,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 66, no. 2, pp. 158–161, 1985, Accessed: Apr. 11, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4022478/>.
- [179] J. Beta, N. Khan, A. Khalil, M. Fiolna, G. Ramadan, and R. Akolekar, “Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis,” *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 54, no. 3. John Wiley and Sons Ltd, pp. 308–318, Sep. 01, 2019, doi: 10.1002/uog.20279.
- [180] J. R. Gillean *et al.*, “Big infants in the neonatal intensive care unit,” in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, vol. 192, no. 6, pp. 1948–1953, doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.032.
- [181] J. Kraïem, N. Chiha, S. Bouden, F. Ounaïssa, and A. Falfoul, “The delivery of macrosomic infants weighing 4500 g and more. A report of 61 cases,” *La Tunisie médicale*, vol. 82, no. 7. Tunis Med, pp. 656–661, 2004, Accessed: Apr. 11, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15552023/>.
- [182] F. Groenendaal and P. Elferink-Stinkens, “Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates,” *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, vol. 95, no. 7, pp. 874–876, Jul. 2006, doi: 10.1080/08035250500544948.
- [183] S. Dollberg, R. Marom, F. B. Mimouni, and M. Yeruchimovich, “Normoblasts in large for gestational age infants,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 83, no. 2, 2000, doi: 10.1136/fn.83.2.f148.
- [184] E. E. Onal *et al.*, “Are the neonatal outcomes similar in large-for-gestational age infants delivered by women with or without gestational diabetes mellitus?,” *World J. Pediatr.*, vol. 8, no. 2, pp. 136–139, May 2012, doi: 10.1007/s12519-011-0291-7.
- [185] A. Hopfeld-Fogel, Y. Kasirer, F. B. Mimouni, C. Hammerman, and A. Bin-Nun, “Neonatal Polycythemia and Hypoglycemia in Newborns: Are They Related?,” *Am. J. Perinatol.*, Feb. 2020, doi: 10.1055/s-0040-1701193.

- [186] A. B. Dart, C. A. Ruth, E. A. Sellers, W. Au, and H. J. Dean, "Maternal Diabetes Mellitus and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) in the Child," *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 65, no. 5, pp. 684–691, May 2015, doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.017.
- [187] P. Lapunzina, J. S. L. Camelo, M. Rittler, and E. E. Castilla, "Risks of congenital anomalies in large for gestational age infants," *J. Pediatr.*, vol. 140, no. 2, pp. 200–204, 2002, doi: 10.1067/mpd.2002.121696.
- [188] X. Wang, L. Liang, F. U. Junfen, and D. U. Lizhong, "Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age," *Indian J. Pediatr.*, vol. 74, no. 6, pp. 561–565, Jun. 2007, doi: 10.1007/s12098-007-0108-9.
- [189] J. F. Paulson, S. H. Mehta, R. J. Sokol, and S. P. Chauhan, "Large for gestational age and long-term cognitive function," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 210, no. 4, pp. 343.e1-343.e4, 2014, doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.003.
- [190] A. Forsdahl, "Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease?," *Br. J. Prev. Soc. Med.*, vol. 31, no. 2, pp. 91–95, 1977, doi: 10.1136/jech.31.2.91.
- [191] D. J. P. Barker and C. Osmond, "INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES," *Lancet*, vol. 327, no. 8489, pp. 1077–1081, May 1986, doi: 10.1016/S0140-6736(86)91340-1.
- [192] D. J. P. Barker, K. M. Godfrey, P. D. Gluckman, J. E. Harding, J. A. Owens, and J. S. Robinson, "Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life," *Lancet*, vol. 341, no. 8850, pp. 938–941, Apr. 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)91224-A.
- [193] T. J. Roseboom, J. H. P. Van der Meulen, A. C. J. Ravelli, C. Osmond, D. J. P. Barker, and O. P. Bleker, "Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: An overview," in *Molecular and Cellular Endocrinology*, Dec. 2001, vol. 185, no. 1–2, pp. 93–98, doi: 10.1016/S0303-7207(01)00721-3.
- [194] C. N. Hales and D. J. P. Barker, "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis," *Diabetologia*, vol. 35, no. 7, Springer-Verlag, pp. 595–601, Jul. 1992, doi: 10.1007/BF00400248.
- [195] R. Simmons, "Perinatal Programming of Obesity," *Semin. Perinatol.*, vol. 32, no. 5, pp. 371–374, Oct. 2008, doi: 10.1053/j.semperi.2008.08.004.
- [196] D. J. P. Barker, C. N. Hales, C. H. D. Fall, C. Osmond, K. Phipps, and P. M. S. Clark, "Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth," *Diabetologia*, vol. 36, no. 1, pp. 62–67, Jan. 1993, doi: 10.1007/BF00399095.
- [197] R. Valdez, M. A. Athens, G. H. Thompson, B. S. Bradshaw, and M. P. Stern, "Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA," *Diabetologia*, vol. 37, no. 6, pp. 624–631, Jun. 1994, doi: 10.1007/BF00403383.
- [198] K. K. L. Ong, M. L. Ahmed, D. B. Dunger, P. M. Emmett, and M. A. Preece, "Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study," *Br. Med. J.*, vol. 320, no. 7240, pp. 967–971, Apr. 2000, doi: 10.1136/bmj.320.7240.967.
- [199] L. S. Adair *et al.*, "Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: When does weight gain matter?," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 89, no. 5, pp. 1383–1392, Jan. 2009, doi: 10.3945/ajcn.2008.27139.

- [200] R. R. Huxley, A. W. Shiell, and C. M. Law, “The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: A systematic review of the literature,” *J. Hypertens.*, vol. 18, no. 7, pp. 815–831, 2000, doi: 10.1097/00004872-200018070-00002.
- [201] J. G. Eriksson, T. Forsén, J. Tuomilehto, P. D. Winter, C. Osmond, and D. J. P. Barker, “Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: Longitudinal study,” *Br. Med. J.*, vol. 318, no. 7181, pp. 427–431, Feb. 1999, doi: 10.1136/bmj.318.7181.427.
- [202] L. Ibáñez, K. Ong, D. B. Dunger, and F. De Zegher, “Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 6, pp. 2153–2158, 2006, doi: 10.1210/jc.2005-2778.
- [203] L. Ibáñez, L. Suárez, A. Lopez-Bermejo, M. Díaz, C. Valls, and F. De Zegher, “Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 3, pp. 925–928, 2008, doi: 10.1210/jc.2007-1618.
- [204] S. Y. Kim, P. M. Dietz, L. England, B. Morrow, and W. M. Callaghan, “Trends in pre-pregnancy obesity in nine states, 1993-2003,” *Obesity*, vol. 15, no. 4, pp. 986–993, Apr. 2007, doi: 10.1038/oby.2007.621.
- [205] C. K. H. Yu, T. G. Teoh, and S. Robinson, “Obesity in pregnancy,” *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 113, no. 10, pp. 1117–1125, Oct. 2006, doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00991.x.
- [206] S. Y. Chu *et al.*, “Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 8, pp. 2070–2076, Aug. 2007, doi: 10.2337/dc06-2559a.
- [207] P. M. Catalano and H. M. Ehrenberg, “The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring,” *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 113, no. 10, pp. 1126–1133, Oct. 2006, doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00989.x.
- [208] E. CfMaC, “Maternal Obesity in the UK: findings from a national project,” *CMACE London 2010*, 2010.
- [209] M. Hammami, J. C. Walters, E. M. Hockman, and W. W. K. Koo, “Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates,” *J. Pediatr.*, vol. 138, no. 6, pp. 817–821, 2001, doi: 10.1067/mpd.2001.114018.
- [210] H. R. Schmelzle, D. N. Quang, G. Fusch, and C. Fusch, “Birth weight categorization according to gestational age does not reflect percentage body fat in term and preterm newborns,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 166, no. 2, pp. 161–167, Feb. 2007, doi: 10.1007/s00431-006-0209-x.
- [211] F. De Zegher, M. Pérez-Cruz, M. Díaz, M. D. Gómez-Roig, A. López-Bermejo, and L. Ibáñez, “Less myostatin and more lean mass in large-born infants from nondiabetic mothers,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 11, pp. E2367–E371, Nov. 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2334.
- [212] M. L. Hediger, M. D. Overpeck, R. J. Kuczmarski, A. McGlynn, K. R. Maurer, and W. W. Davis, “Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age,” *Pediatrics*, vol. 102, no. 5, 1998, doi: 10.1542/peds.102.5.e60.
- [213] K. Schellong, S. Schulz, T. Harder, and A. Plagemann, “Birth Weight and Long-Term Overweight Risk: Systematic Review and a Meta-Analysis Including 643,902 Persons from 66 Studies and 26 Countries Globally,” *PLoS*

- One*, vol. 7, no. 10, Oct. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0047776.
- [214] A. C. Bueno *et al.*, “Adiponectin: Serum levels, promoter polymorphism, and associations with birth size and cardiometabolic outcome in young adults born large for gestational age,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 162, no. 1, pp. 53–60, Jan. 2010, doi: 10.1530/EJE-09-0697.
- [215] G. C. Curhan *et al.*, “Birth weight and adult hypertension and obesity in women,” *Circulation*, vol. 94, no. 6, pp. 1310–1315, 1996, doi: 10.1161/01.CIR.94.6.1310.
- [216] R. C. Whitaker, “Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy,” *Pediatrics*, vol. 114, no. 1, 2004, doi: 10.1542/peds.114.1.e29.
- [217] R. G. Moses *et al.*, “Effect of a low-glycemic-index diet during pregnancy on obstetric outcomes,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 84, no. 4, pp. 807–812, Oct. 2006, doi: 10.1093/ajcn/84.4.807.
- [218] J. M. Walsh, C. A. McGowan, R. Mahony, M. E. Foley, and F. M. McAuliffe, “Low glycaemic index diet in pregnancy to prevent macrosomia (ROLO study): Randomised control trial,” *BMJ*, vol. 345, no. 7875, Sep. 2012, doi: 10.1136/bmj.e5605.
- [219] S. Arenz, R. Rückerl, B. Koletzko, and R. Von Kries, “Breast-feeding and childhood obesity - A systematic review,” *International Journal of Obesity*, vol. 28, no. 10. Int J Obes Relat Metab Disord, pp. 1247–1256, Oct. 2004, doi: 10.1038/sj.ijo.0802758.
- [220] Z. Yu, J. Q. Sun, J. D. Haas, Y. Gu, Z. Li, and X. Lin, “Macrosomia is associated with high weight-for-height in children aged 1-3 years in Shanghai, China,” *Int. J. Obes.*, vol. 32, no. 1, pp. 55–60, Jan. 2008, doi: 10.1038/sj.ijo.0803765.
- [221] G. Pocobelli, S. Dublin, D. A. Enquobahrie, and B. A. Mueller, “Birth Weight and Birth Weight for Gestational Age in Relation to Risk of Hospitalization with Primary Hypertension in Children and Young Adults,” *Matern. Child Health J.*, vol. 20, no. 7, pp. 1415–1423, Jul. 2016, doi: 10.1007/s10995-016-1939-7.
- [222] V. Chiavaroli, M. L. Marcovecchio, T. De Giorgis, L. Dienes, F. Chiarelli, and A. Mohn, “Progression of cardio-metabolic risk factors in subjects born small and large for gestational age,” *PLoS One*, vol. 9, no. 8, Aug. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0104278.
- [223] M. Osler, R. Lund, M. Kriegbaum, and A. M. N. Andersen, “The influence of birth weight and body mass in early adulthood on early coronary heart disease risk among Danish men born in 1953,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 24, no. 1, pp. 57–61, Jan. 2009, doi: 10.1007/s10654-008-9301-z.
- [224] I. W. Johnsson, B. Haglund, F. Ahlsson, and J. Gustafsson, “A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity,” *Pediatr. Obes.*, vol. 10, no. 2, pp. 77–83, Apr. 2015, doi: 10.1111/ijpo.230.
- [225] A. Stuart, I. Amer-Wählin, J. Persson, and K. Källén, “Long-term cardiovascular risk in relation to birth weight and exposure to maternal diabetes mellitus,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 168, no. 3, pp. 2653–2657, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.032.
- [226] D. A. Lawlor, G. Ronalds, H. Clark, G. D. Smith, and D. A. Leon, “Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: Findings from the Aberdeen children of the 1950s prospective cohort study,” *Circulation*, vol. 112, no. 10, pp. 1414–

- 1418, Sep. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528356.
- [227] D. J. Pettitt and L. Jovanovic, "Birth weight as a predictor of type 2 diabetes mellitus: the U-shaped curve.," *Current diabetes reports*, vol. 1, no. 1. Curr Diab Rep, pp. 78–81, 2001, doi: 10.1007/s11892-001-0014-x.
- [228] K. K. Ong, "Size at birth, postnatal growth and risk of obesity," in *Hormone Research*, Apr. 2006, vol. 65, no. SUPPL. 3, pp. 65–69, doi: 10.1159/000091508.
- [229] L. Launer, A. Hofman, and D. E. Grobbee, "Relation between birth weight and blood pressure: Longitudinal study of infants and children," *Br. Med. J.*, vol. 307, no. 6917, pp. 1451–1454, 1993, doi: 10.1136/bmj.307.6917.1451.
- [230] M. Janot, M. L. Cortes-Dubly, S. Rodriguez, and U. Huynh-Do, "Bilateral uterine vessel ligation as a model of intrauterine growth restriction in mice," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 12, no. 1, Jul. 2014, doi: 10.1186/1477-7827-12-62.
- [231] M. Desai and M. G. Ross, "Fetal programming of adipose tissue: Effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet," *Semin. Reprod. Med.*, vol. 29, no. 3, pp. 237–245, 2011, doi: 10.1055/s-0031-1275517.
- [232] C. M. Reynolds, S. A. Segovia, and M. H. Vickers, "Experimental models of maternal obesity and neuroendocrine programming of metabolic disorders in offspring," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 8, no. SEP. Frontiers Media S.A., Sep. 25, 2017, doi: 10.3389/fendo.2017.00245.
- [233] D. Ferland-Mccollough *et al.*, "Programming of adipose tissue miR-483-3p and GDF-3 expression by maternal diet in type 2 diabetes," *Cell Death Differ.*, vol. 19, no. 6, pp. 1003–1012, Jun. 2012, doi: 10.1038/cdd.2011.183.
- [234] T. Zhang, H. Guan, E. Arany, D. J. Hill, and K. Yang, "Maternal protein restriction permanently programs adipocyte growth and development in adult male rat offspring," *J. Cell. Biochem.*, vol. 101, no. 2, pp. 381–388, May 2007, doi: 10.1002/jcb.21176.
- [235] H. Guan *et al.*, "Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats," *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 288, no. 4 51-4, Apr. 2005, doi: 10.1152/ajpendo.00461.2004.
- [236] M. A. Lukaszewski *et al.*, "Maternal prenatal undernutrition programs adipose tissue gene expression in adult male rat offspring under high-fat diet," *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 301, no. 3, 2011, doi: 10.1152/ajpendo.00011.2011.
- [237] J. K. Yee *et al.*, "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulation and lipogenic response in adipocytes of small-for-gestational age offspring," *Nutr. Metab.*, vol. 9, no. 1, 2012, doi: 10.1186/1743-7075-9-62.
- [238] M. Desai, Guang Han, M. Ferelli, N. Kallichanda, and R. H. Lane, "Programmed upregulation of adipogenic transcription factors in intrauterine growth-restricted offspring," *Reprod. Sci.*, vol. 15, no. 8, pp. 785–796, Oct. 2008, doi: 10.1177/1933719108318597.
- [239] L. A. Joss-Moore *et al.*, "Uteroplacental insufficiency increases visceral adiposity and visceral adipose PPAR γ 2 expression in male rat offspring prior to the onset of obesity," *Early Hum. Dev.*, vol. 86, no. 3, pp. 179–185, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.02.006.
- [240] F. Bieswal *et al.*, "The importance of catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat," *Obesity*, vol. 14, no. 8, pp. 1330–1343, Aug. 2006, doi: 10.1038/oby.2006.151.

- [241] V. V. Bol, B. M. Reusens, and C. A. Remacle, “Postnatal catch-up growth after fetal protein restriction programs proliferation of rat preadipocytes,” *Obesity*, vol. 16, no. 12, pp. 2760–2763, Dec. 2008, doi: 10.1038/oby.2008.417.
- [242] V. V. Bol, A. I. Delattre, B. Reusens, M. Raes, and C. Remacle, “Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice,” *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 297, no. 2, Aug. 2009, doi: 10.1152/ajpregu.90497.2008.
- [243] A. K. Gosby, C. A. Maloney, and I. D. Caterson, “Elevated insulin sensitivity in low-protein offspring rats is prevented by a high-fat diet and is associated with visceral fat,” *Obesity*, vol. 18, no. 8, pp. 1593–1600, Aug. 2010, doi: 10.1038/oby.2009.449.
- [244] K. Shankar, A. Harrell, X. Liu, J. M. Gilchrist, M. J. J. Ronis, and T. M. Badger, “Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring,” *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 294, no. 2, Feb. 2008, doi: 10.1152/ajpregu.00316.2007.
- [245] N. Murabayashi *et al.*, “Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 169, no. 1, pp. 39–44, 2013, doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.02.003.
- [246] B. S. Muhlhausler, J. A. Duffield, and I. C. McMillen, “Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor- γ , adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth,” *Endocrinology*, vol. 148, no. 2, pp. 878–885, Feb. 2007, doi: 10.1210/en.2006-1115.
- [247] N. B. Benkalfat *et al.*, “Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams,” *Clin. Sci.*, vol. 121, no. 1, pp. 19–28, 2011, doi: 10.1042/CS20100534.
- [248] M. A. Lukaszewski, D. Eberlé, D. Vieau, and C. Breton, “Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring,” *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, vol. 305, no. 10, Am J Physiol Endocrinol Metab, Nov. 15, 2013, doi: 10.1152/ajpendo.00231.2013.
- [249] R. W. O’Rourke *et al.*, “Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells,” *Diabetologia*, vol. 54, no. 6, pp. 1480–1490, Jun. 2011, doi: 10.1007/s00125-011-2103-y.
- [250] S. Cinti, “The adipose organ,” in *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2005, vol. 73, no. 1 SPEC. ISS., pp. 9–15, doi: 10.1016/j.plefa.2005.04.010.
- [251] A. Vitali, I. Murano, M. C. Zingaretti, A. Frontini, D. Ricquier, and S. Cinti, “The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes,” *J. Lipid Res.*, vol. 53, no. 4, pp. 619–629, Apr. 2012, doi: 10.1194/jlr.M018846.
- [252] P. Seale *et al.*, “PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch,” *Nature*, vol. 454, no. 7207, pp. 961–967, Aug. 2008, doi: 10.1038/nature07182.
- [253] J. A. Timmons *et al.*, “Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 11, pp. 4401–4406, Mar. 2007, doi: 10.1073/pnas.0610615104.
- [254] B. M. Spiegelman, P. Seale, and S. Kajimura, “Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function-of mice and men,” *Genes Dev.*, vol. 23, no. 7, pp. 788–797, Apr. 2009, doi: 10.1101/gad.1779209.

- [255] Z. L. Sebo, E. Jeffery, B. Holtrup, and M. S. Rodeheffer, “A mesodermal fate map for adipose tissue,” *Dev.*, vol. 145, no. 17, Sep. 2018, doi: 10.1242/dev.166801.
- [256] N. Billon *et al.*, “The generation of adipocytes by the neural crest,” *Development*, vol. 134, no. 12, pp. 2283–2292, Jun. 2007, doi: 10.1242/dev.002642.
- [257] K. Fox, D. Peters, N. Armstrong, P. Sharpe, and M. Bell, “Abdominal fat deposition in 11-year-old children,” *Int. J. Obes.*, vol. 17, no. 1, pp. 11–16, 1993, Accessed: Apr. 12, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8383635/>.
- [258] C. M. Poissonnet, A. R. Burdi, and F. L. Bookstein, “Growth and development of human adipose tissue during early gestation,” *Early Hum. Dev.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, 1983, doi: 10.1016/0378-3782(83)90028-2.
- [259] M. J. Siegel, C. F. Hildebolt, K. T. Bae, C. Hong, and N. H. White, “Total and intraabdominal fat distribution in preadolescents and adolescents: Measurement with MR imaging,” *Radiology*, vol. 242, no. 3, pp. 846–856, Mar. 2007, doi: 10.1148/radiol.2423060111.
- [260] C. M. Poissonnet, A. R. Burdi, and S. M. Garn, “The chronology of adipose tissue appearance and distribution in the human fetus,” *Early Hum. Dev.*, vol. 10, no. 1–2, pp. 1–11, 1984, doi: 10.1016/0378-3782(84)90106-3.
- [261] J. L. Knittle, K. Timmers, F. Ginsberg-Fellner, R. E. Brown, and D. P. Katz, “The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size,” *J. Clin. Invest.*, vol. 63, no. 2, pp. 239–246, 1979, doi: 10.1172/JCI109295.
- [262] Y. Jiang, D. C. Berry, W. Tang, and J. M. Graff, “Independent stem cell lineages regulate adipose organogenesis and adipose homeostasis,” *Cell Rep.*, vol. 9, no. 3, pp. 1007–1022, 2014, doi: 10.1016/j.celrep.2014.09.049.
- [263] Q. A. Wang, C. Tao, R. K. Gupta, and P. E. Scherer, “Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration,” *Nat. Med.*, vol. 19, no. 10, pp. 1338–1344, Oct. 2013, doi: 10.1038/nm.3324.
- [264] K. Birsoy *et al.*, “Analysis of gene networks in white adipose tissue development reveals a role for ETS2 in adipogenesis,” *Development*, vol. 138, no. 21, pp. 4709–4719, Nov. 2011, doi: 10.1242/dev.067710.
- [265] S. Cinti, “Between brown and white: Novel aspects of adipocyte differentiation,” *Ann. Med.*, vol. 43, no. 2, pp. 104–115, Mar. 2011, doi: 10.3109/07853890.2010.535557.
- [266] J. B. Prins and S. O’Rahilly, “Regulation of adipose cell number in man,” *Clinical Science*, vol. 92, no. 1. Portland Press Ltd, pp. 3–11, 1997, doi: 10.1042/cs0920003.
- [267] B. L. Wajchenberg, “Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome,” *Endocrine Reviews*, vol. 21, no. 6. Endocrine Society, pp. 697–738, 2000, doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
- [268] A. Shuster, M. Atlas, J. H. Pinthus, and M. Mourtzakis, “The clinical importance of visceral adiposity: A critical review of methods for visceral adipose tissue analysis,” *British Journal of Radiology*, vol. 85, no. 1009. Br J Radiol, pp. 1–10, Jan. 2012, doi: 10.1259/bjr/38447238.
- [269] W. Aherne and D. Hull, “Brown adipose tissue and heat production in the newborn infant.,” *J. Pathol. Bacteriol.*, vol. 91, no. 1, pp. 223–234, 1966, doi: 10.1002/path.1700910126.
- [270] A. Giordano, A. Smorlesi, A. Frontini, G. Barbatelli, and S. Cinti, “White,

- brown and pink adipocytes: The extraordinary plasticity of the adipose organ,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 170, no. 5. BioScientifica Ltd., 2014, doi: 10.1530/EJE-13-0945.
- [271] J. Nedergaard, T. Bengtsson, and B. Cannon, “Three years with adult human brown adipose tissue.,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1212, Nov. 2010, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05905.x.
- [272] P. Gu and A. Xu, “Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction,” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 14, no. 1. Rev Endocr Metab Disord, pp. 49–58, Mar. 2013, doi: 10.1007/s11154-012-9230-8.
- [273] J. L. Ardilouze, F. Karpe, J. M. Currie, K. N. Frayn, and B. A. Fielding, “Subcutaneous adipose tissue blood flow varies between superior and inferior levels of the anterior abdominal wall,” *Int. J. Obes.*, vol. 28, no. 2, pp. 228–233, 2004, doi: 10.1038/sj.ijo.0802541.
- [274] B. Cannon and J. Nedergaard, “Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance,” *Physiological Reviews*, vol. 84, no. 1. Physiol Rev, pp. 277–359, Jan. 2004, doi: 10.1152/physrev.00015.2003.
- [275] A. S. Avram, M. M. Avram, and W. D. James, “Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 53, no. 4, pp. 671–683, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.jaad.2005.05.015.
- [276] A. B. R. Rossi and A. L. Vergnanini, “Cellulite: A review,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 14, no. 4. J Eur Acad Dermatol Venereol, pp. 251–262, 2000, doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00016.x.
- [277] A. Giordano *et al.*, “White adipose tissue lacks significant vagal innervation and immunohistochemical evidence of parasympathetic innervation,” *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 291, no. 5, 2006, doi: 10.1152/ajpregu.00679.2005.
- [278] T. J. Bartness, Y. Liu, Y. B. Shrestha, and V. Ryu, “Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis,” *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 35, no. 4. Academic Press Inc., pp. 473–493, Oct. 01, 2014, doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.001.
- [279] S. Rosell, “Neuronal control of microvessels,” *Annu. Rev. Physiol.*, vol. Vol. 42, pp. 359–371, 1980, doi: 10.1146/annurev.ph.42.030180.002043.
- [280] T. W. Burns, P. E. Langley, and G. A. Robison, “Site of free-fatty-acid inhibition of lipolysis by human adipocytes,” *Metabolism*, vol. 24, no. 3, pp. 265–276, 1975, doi: 10.1016/0026-0495(75)90108-0.
- [281] K. Ruschke *et al.*, “Defective peripheral nerve development is linked to abnormal architecture and metabolic activity of adipose tissue in Nsc1-2 mutant mice,” *PLoS One*, vol. 4, no. 5, May 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0005516.
- [282] X. Q. Xiong, W. W. Chen, and G. Q. Zhu, “Adipose afferent reflex: Sympathetic activation and obesity hypertension,” *Acta Physiologica*, vol. 210, no. 3. Acta Physiol (Oxf), pp. 468–478, Mar. 2014, doi: 10.1111/apha.12182.
- [283] J. Himms-Hagen, “Brown adipose tissue thermogenesis and obesity,” *Progress in Lipid Research*, vol. 28, no. 2. Prog Lipid Res, pp. 67–115, 1989, doi: 10.1016/0163-7827(89)90009-X.
- [284] T. J. Bartness, C. H. Vaughan, and C. K. Song, “Sympathetic and sensory innervation of brown adipose tissue,” *Int. J. Obes.*, vol. 34, no. 0 1, pp. S36–S42, Oct. 2010, doi: 10.1038/ijo.2010.182.

- [285] G. E. Beranger *et al.*, “In vitro brown and ‘brite’/“beige” adipogenesis: Human cellular models and molecular aspects,” *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, vol. 1831, no. 5. Biochim Biophys Acta, pp. 905–914, May 2013, doi: 10.1016/j.bbaliip.2012.11.001.
- [286] D. M. Sepa-Kishi and R. B. Ceddia, “White and beige adipocytes: Are they metabolically distinct?,” *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, vol. 33, no. 2. Walter de Gruyter GmbH, 2018, doi: 10.1515/hmbci-2018-0003.
- [287] M. J. Vosselman, W. D. van Marken Lichtenbelt, and P. Schrauwen, “Energy dissipation in brown adipose tissue: From mice to men,” *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 379, no. 1–2, pp. 43–50, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.mce.2013.04.017.
- [288] J. M. Gimble and F. Guilak, “Differentiation Potential of Adipose Derived Adult Stem (ADAS) Cells,” *Current Topics in Developmental Biology*, vol. 58. Curr Top Dev Biol, pp. 137–160, 2003, doi: 10.1016/S0070-2153(03)58005-X.
- [289] N. Bertheuil *et al.*, “Adipose-derived stromal cells: History, isolation, immunomodulatory properties and clinical perspectives,” *Annales de Chirurgie Plastique Esthetique*, vol. 60, no. 2. Elsevier Masson SAS, pp. 94–102, 2015, doi: 10.1016/j.anplas.2014.09.014.
- [290] H. Green and O. Kehinde, “Formation of normally differentiated subcutaneous fat pads by an established preadipose cell line,” *J. Cell. Physiol.*, vol. 101, no. 1, pp. 169–171, 1979, doi: 10.1002/jcp.1041010119.
- [291] P. M. de sa, A. J. Richard, H. Hang, and J. M. Stephens, “Transcriptional regulation of adipogenesis,” *Compr. Physiol.*, vol. 7, no. 2, pp. 635–674, Apr. 2017, doi: 10.1002/cphy.c160022.
- [292] P. Tontonoz, E. Hu, R. A. Graves, A. I. Budavari, and B. M. Spiegelman, “mPPAR γ 2: Tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer,” *Genes Dev.*, vol. 8, no. 10, pp. 1224–1234, 1994, doi: 10.1101/gad.8.10.1224.
- [293] E. Hu, P. Tontonoz, and B. M. Spiegelman, “Transdifferentiation of myoblasts by the adipogenic transcription factors PPAR γ and C/EBP α ,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 92, no. 21, pp. 9856–9860, Oct. 1995, doi: 10.1073/pnas.92.21.9856.
- [294] Y. Barak *et al.*, “PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development,” *Mol. Cell*, vol. 4, no. 4, pp. 585–595, 1999, doi: 10.1016/S1097-2765(00)80209-9.
- [295] W. He *et al.*, “Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor γ knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, no. 26, pp. 15712–15717, Dec. 2003, doi: 10.1073/pnas.2536828100.
- [296] I. Barroso *et al.*, “Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension,” *Nature*, vol. 402, no. 6764, pp. 880–883, Dec. 1999, doi: 10.1038/47254.
- [297] H. Monajemi *et al.*, “Clinical case seminar: Familial partial lipodystrophy phenotype resulting from a single-base mutation in deoxyribonucleic acid-binding domain of peroxisome proliferator-activated receptor- γ ,” in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, vol. 92, no. 5, pp. 1606–1612, doi: 10.1210/jc.2006-1807.
- [298] L. Luo and M. Liu, “Adipose tissue in control of metabolism,” *Journal of Endocrinology*, vol. 231, no. 3. BioScientifica Ltd., pp. R77–R99, 2016, doi: 10.1530/JOE-16-0211.
- [299] P. Trayhurn, “Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity,”

- Physiol. Rev.*, vol. 93, no. 1, pp. 1–21, Jan. 2013, doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
- [300] C. M. Pond, “An evolutionary and functional view of mammalian adipose tissue,” *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 51, no. 3, pp. 367–377, Dec. 1992, doi: 10.1079/pns19920050.
- [301] R. K. Zwick, C. F. Guerrero-Juarez, V. Horsley, and M. V. Plikus, “Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue,” *Cell Metabolism*, vol. 27, no. 1. Cell Press, pp. 68–83, Jan. 09, 2018, doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.002.
- [302] A. Prokesch *et al.*, “Molecular aspects of adipoepithelial transdifferentiation in mouse mammary gland,” *Stem Cells*, vol. 32, no. 10, pp. 2756–2766, Oct. 2014, doi: 10.1002/stem.1756.
- [303] J. Wu *et al.*, “Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human,” *Cell*, vol. 150, no. 2, pp. 366–376, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
- [304] N. Petrovic, T. B. Walden, I. G. Shabalina, J. A. Timmons, B. Cannon, and J. Nedergaard, “Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes,” *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no. 10, pp. 7153–7164, Mar. 2010, doi: 10.1074/jbc.M109.053942.
- [305] A. Bartelt *et al.*, “Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance,” *Nat. Med.*, vol. 17, no. 2, pp. 200–206, Feb. 2011, doi: 10.1038/nm.2297.
- [306] E. E. Kershaw and J. S. Flier, “Adipose tissue as an endocrine organ,” in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Jun. 2004, vol. 89, no. 6, pp. 2548–2556, doi: 10.1210/jc.2004-0395.
- [307] D. R. Flower, “The lipocalin protein family: A role in cell regulation,” *FEBS Letters*, vol. 354, no. 1. FEBS Lett, pp. 7–11, Oct. 31, 1994, doi: 10.1016/0014-5793(94)01078-1.
- [308] D. R. Flower, “The lipocalin protein family: Structure and function,” *Biochemical Journal*, vol. 318, no. 1. Portland Press Ltd, pp. 1–14, Aug. 15, 1996, doi: 10.1042/bj3180001.
- [309] D. R. Flower, A. C. T. North, and C. E. Sansom, “The lipocalin protein family: Structural and sequence overview,” *Biochimica et Biophysica Acta - Protein Structure and Molecular Enzymology*, vol. 1482, no. 1–2. Biochim Biophys Acta, pp. 9–24, Oct. 18, 2000, doi: 10.1016/S0167-4838(00)00148-5.
- [310] S. Hraba-Renevey, H. Turler, M. Kress, C. Salomon, and R. Weil, “SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism,” *Oncogene*, vol. 4, no. 5, pp. 601–608, 1989, Accessed: Apr. 12, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2542864/>.
- [311] L. Kjeldsen, A. H. Johnsen, H. Sengelov, and N. Borregaard, “Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase,” *J. Biol. Chem.*, vol. 268, no. 14, pp. 10425–10432, 1993, doi: 10.1016/s0021-9258(18)82217-7.
- [312] H. C. Owen, S. J. Roberts, S. F. Ahmed, and C. Farquharson, “Dexamethasone-induced expression of the glucocorticoid response gene lipocalin 2 in chondrocytes,” *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 294, no. 6, Jun. 2008, doi: 10.1152/ajpendo.00586.2007.
- [313] L. Mallbris *et al.*, “Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker for dysregulated keratinocyte differentiation in human skin,” *Exp. Dermatol.*, vol.

- 11, no. 6, pp. 584–591, Dec. 2002, doi: 10.1034/j.1600-0625.2002.110611.x.
- [314] H. Kobara *et al.*, “Lipocalin2 enhances the matrix metalloproteinase-9 activity and invasion of extravillous trophoblasts under hypoxia,” *Placenta*, vol. 34, no. 11, pp. 1036–1043, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.placenta.2013.08.004.
- [315] S. Tadesse *et al.*, “Intra-amniotic infection upregulates neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression at the maternal-fetal interface at term: Implications for infection-related preterm birth,” *Reprod. Sci.*, vol. 18, no. 8, pp. 713–722, Aug. 2011, doi: 10.1177/1933719110396722.
- [316] F. Aigner *et al.*, “Lipocalin-2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart,” *Am. J. Transplant.*, vol. 7, no. 4, pp. 779–788, Apr. 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01723.x.
- [317] G. Wu *et al.*, “Mechanism and clinical evidence of lipocalin-2 and adipocyte fatty acid-binding protein linking obesity and atherosclerosis,” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 30, no. 6. John Wiley and Sons Ltd, pp. 447–456, 2014, doi: 10.1002/dmrr.2493.
- [318] V. Abella *et al.*, “The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases,” *Biomarkers*, vol. 20, no. 8, pp. 565–571, Nov. 2015, doi: 10.3109/1354750X.2015.1123354.
- [319] E. Garay-Rojas, M. Harper, S. Hraba-Renevey, and M. Kress, “An apparent autocrine mechanism amplifies the dexamethasone- and retinoic acid-induced expression of mouse lipocalin-encoding gene 24p3,” *Gene*, vol. 170, no. 2, pp. 173–180, May 1996, doi: 10.1016/0378-1119(95)00896-9.
- [320] B. A. Jessen and G. J. Stevens, “Expression profiling during adipocyte differentiation of 3T3-L1 fibroblasts,” *Gene*, vol. 299, no. 1–2, pp. 95–100, Oct. 2002, doi: 10.1016/S0378-1119(02)01017-X.
- [321] I. Kratchmarova *et al.*, “A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes,” *Mol. Cell. Proteomics*, vol. 1, no. 3, pp. 213–222, 2002, doi: 10.1074/mcp.M200006-MCP200.
- [322] Y. Lin, M. W. Rajala, J. P. Berger, D. E. Moller, N. Barzilai, and P. E. Scherer, “Hyperglycemia-induced Production of Acute Phase Reactants in Adipose Tissue,” *J. Biol. Chem.*, vol. 276, no. 45, pp. 42077–42083, Nov. 2001, doi: 10.1074/jbc.M107101200.
- [323] J. B. Cowland, T. Muta, and N. Borregaard, “IL-1 β -Specific Up-Regulation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Controlled by I κ B- ζ ,” *J. Immunol.*, vol. 176, no. 9, pp. 5559–5566, May 2006, doi: 10.4049/jimmunol.176.9.5559.
- [324] L. A. Meheus *et al.*, “Identification by microsequencing of lipopolysaccharide-induced proteins secreted by mouse macrophages,” *J. Immunol.*, vol. 151, no. 3, pp. 1535–1547, 1993, Accessed: Apr. 12, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8335946/>.
- [325] I. Mosialou *et al.*, “MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2,” *Nature*, vol. 543, no. 7645, pp. 385–390, Mar. 2017, doi: 10.1038/nature21697.
- [326] Q. W. Yan *et al.*, “The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance,” *Diabetes*, vol. 56, no. 10, pp. 2533–2540, Oct. 2007, doi: 10.2337/db07-0007.
- [327] J. M. Moreno-Navarrete *et al.*, “Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance,” *Int. J. Obes.*, vol. 34, no. 2, pp. 240–249, Feb. 2010, doi:

- 10.1038/ijo.2009.242.
- [328] Y. Wang *et al.*, “Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans,” *Clin. Chem.*, vol. 53, no. 1, pp. 34–41, Jan. 2007, doi: 10.1373/clinchem.2006.075614.
- [329] L. Jiang and H. Cui, “Could blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) be a diagnostic marker for acute kidney injury in neonates? A systemic review and meta-analysis,” *Clinical Laboratory*, vol. 61, no. 12. Verlag Klinisches Labor GmbH, pp. 1815–1820, 2015, doi: 10.7754/Clin.Lab.2015.150532.
- [330] R. D’Anna, G. Baviera, D. Giordano, G. Todarello, F. Corrado, and M. Buemi, “Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential pre-diagnostic marker of preeclampsia,” *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 87, no. 12, pp. 1370–1373, 2008, doi: 10.1080/00016340802464463.
- [331] K. M. Rood *et al.*, “Evidence for participation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin/matrix metalloproteinase-9 (NGAL•MMP-9) complex in the inflammatory response to infection in pregnancies complicated by preterm birth,” *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 76, no. 2, pp. 108–117, Aug. 2016, doi: 10.1111/aji.12523.
- [332] R. D’Anna, G. Baviera, F. Corrado, D. Giordano, S. Recupero, and A. Di Benedetto, “First trimester serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gestational diabetes,” *Diabet. Med.*, vol. 26, no. 12, pp. 1293–1295, Dec. 2009, doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02830.x.
- [333] A. Asimakopoulou, S. Weiskirchen, and R. Weiskirchen, “Lipocalin 2 (LCN2) expression in hepatic malfunction and therapy,” *Frontiers in Physiology*, vol. 7, no. SEP. Frontiers Media S.A., Sep. 27, 2016, doi: 10.3389/fphys.2016.00430.
- [334] Y. Jang, J. H. Lee, Y. Wang, and G. Sweeney, “Emerging clinical and experimental evidence for the role of lipocalin-2 in metabolic syndrome,” *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 39, no. 2, pp. 194–199, Feb. 2012, doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05557.x.
- [335] Y. Wang, K. A. Kim, J. H. Kim, and S. S. Hei, “Pref-1, a preadipocyte secreted factor that inhibits adipogenesis,” *J. Nutr.*, vol. 136, no. 12, pp. 2953–2956, 2006, doi: 10.1093/jn/136.12.2953.
- [336] Y. Wang and H. S. Sul, “Ectodomain Shedding of Preadipocyte Factor 1 (Pref-1) by Tumor Necrosis Factor Alpha Converting Enzyme (TACE) and Inhibition of Adipocyte Differentiation,” *Mol. Cell. Biol.*, vol. 26, no. 14, pp. 5421–5435, Jul. 2006, doi: 10.1128/mcb.02437-05.
- [337] C. M. Smas and H. S. Sul, “Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation,” *Cell*, vol. 73, no. 4, pp. 725–734, May 1993, doi: 10.1016/0092-8674(93)90252-L.
- [338] A. Yevtodiyyenko and J. V. Schmidt, “Dlk1 expression marks developing endothelium and sites of branching morphogenesis in the mouse embryo and placenta,” *Dev. Dyn.*, vol. 235, no. 4, pp. 1115–1123, Apr. 2006, doi: 10.1002/dvdy.20705.
- [339] C. Floridon *et al.*, “Does Fetal antigen 1 (FA1) identify cells with regenerative, endocrine and neuroendocrine potentials? A study of FA1 in embryonic, fetal, and placental tissue and in maternal circulation,” *Differentiation*, vol. 66, no. 1, pp. 49–59, 2000, doi: 10.1046/j.1432-0436.2000.066001049.x.
- [340] C. Carlsson *et al.*, “Growth hormone and prolactin stimulate the expression of rat preadipocyte factor-1/ Δ -like protein in pancreatic islets: Molecular cloning and expression pattern during development and growth of the endocrine

- pancreas,” *Endocrinology*, vol. 138, no. 9, pp. 3940–3948, 1997, doi: 10.1210/endo.138.9.5408.
- [341] M. Kaneta *et al.*, “A Role for Pref-1 and HES-1 in Thymocyte Development,” *J. Immunol.*, vol. 164, no. 1, pp. 256–264, Jan. 2000, doi: 10.4049/jimmunol.164.1.256.
- [342] S. K. Halder, H. Takemori, O. Hatano, Y. Nonaka, A. Wada, and M. Okamoto, “Cloning of a membrane-spanning protein with epidermal growth factor-like repeat motifs from adrenal glomerulosa cells,” *Endocrinology*, vol. 139, no. 7, pp. 3316–3328, 1998, doi: 10.1210/endo.139.7.6081.
- [343] S. C. Butterwith, D. Peddie, B. Belloir, and M. Clinton, “Preadipocyte factor-1 expression in the mouse embryo and placenta,” in *Biochemical Society Transactions*, 1996, vol. 24, no. 2, doi: 10.1042/bst024164s.
- [344] Y. S. Moon *et al.*, “Mice Lacking Paternally Expressed Pref-1/Dlk1 Display Growth Retardation and Accelerated Adiposity,” *Mol. Cell. Biol.*, vol. 22, no. 15, pp. 5585–5592, Aug. 2002, doi: 10.1128/mcb.22.15.5585-5592.2002.
- [345] K. Lee *et al.*, “Inhibition of adipogenesis and development of glucose intolerance by soluble preadipocyte factor-1 (Pref-1),” *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 4, pp. 453–461, 2003, doi: 10.1172/JCI15924.
- [346] C. M. Smas, D. Kachinskas, C. M. Liu, X. Xie, L. K. Dircks, and H. S. Sul, “Transcriptional control of the pref-1 gene in 3T3-L1 adipocyte differentiation: Sequence requirement for differentiation-dependent suppression,” *J. Biol. Chem.*, vol. 273, no. 48, pp. 31751–31758, Nov. 1999, doi: 10.1074/jbc.273.48.31751.
- [347] C. M. Smas, L. Chen, L. Zhao, M. J. Latasa, and H. S. Sul, “Transcriptional repression of pref-1 by glucocorticoids promotes 3T3-L1 adipocyte differentiation,” *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 18, pp. 12632–12641, Apr. 1999, doi: 10.1074/jbc.274.18.12632.
- [348] D. L. Economides, K. H. Nicolaidis, E. A. Linton, L. A. Perry, and T. Chard, “Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses,” *Fetal Diagn. Ther.*, vol. 3, no. 3, pp. 158–164, 1988, doi: 10.1159/000263348.
- [349] P. Rodríguez *et al.*, “The non-canonical NOTCH ligand DLK1 exhibits a novel vascular role as a strong inhibitor of angiogenesis,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 93, no. 2, pp. 232–241, Feb. 2012, doi: 10.1093/cvr/cvr296.
- [350] Y. Wang and H. S. Sul, “Pref-1 Regulates Mesenchymal Cell Commitment and Differentiation through Sox9,” *Cell Metab.*, vol. 9, no. 3, pp. 287–302, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.cmet.2009.01.013.
- [351] M. Furuhashi and G. S. Hotamisligil, “Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets,” *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 7, no. 6, Nat Rev Drug Discov, pp. 489–503, Jun. 2008, doi: 10.1038/nrd2589.
- [352] M. Furuhashi, S. Ishimura, H. Ota, and T. Miura, “Lipid Chaperones and Metabolic Inflammation,” *Int. J. Inflam.*, vol. 2011, pp. 1–12, 2011, doi: 10.4061/2011/642612.
- [353] A. Chmurzyńska, “The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism,” *Journal of Applied Genetics*, vol. 47, no. 1, Polska Akademia Nauk, pp. 39–48, 2006, doi: 10.1007/BF03194597.
- [354] N. Ribarik Coe and D. A. Bernlohr, “Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins,” *Biochimica et Biophysica Acta* -

- Lipids and Lipid Metabolism*, vol. 1391, no. 3. Biochim Biophys Acta, pp. 287–306, Apr. 22, 1998, doi: 10.1016/S0005-2760(97)00205-1.
- [355] A. W. Zimmerman and J. H. Veerkamp, “New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins,” *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 59, no. 7. Cell Mol Life Sci, pp. 1096–1116, Jul. 2002, doi: 10.1007/s00018-002-8490-y.
- [356] N. H. Haunerland and F. Spener, “Fatty acid-binding proteins - Insights from genetic manipulations,” *Progress in Lipid Research*, vol. 43, no. 4. Prog Lipid Res, pp. 328–349, Jul. 2004, doi: 10.1016/j.plipres.2004.05.001.
- [357] A. Esteves and R. Ehrlich, “Invertebrate intracellular fatty acid binding proteins,” *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology*, vol. 142, no. 3-4 SPEC. ISS. Elsevier Inc., pp. 262–274, 2006, doi: 10.1016/j.cbpc.2005.11.006.
- [358] M. Furuhashi, S. Saitoh, K. Shimamoto, and T. Miura, “Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): Pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases,” *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, vol. 2014, no. Suppl 3. Libertas Academica Ltd., pp. 23–33, Dec. 16, 2014, doi: 10.4137/CMC.S17067.
- [359] B. M. Spiegelman, M. Frank, and H. Green, “Molecular cloning of mRNA from 3T3 adipocytes. Regulation of mRNA content for glycerophosphate dehydrogenase and other differentiation-dependent proteins during adipocyte development,” *J. Biol. Chem.*, vol. 258, no. 16, pp. 10083–10089, Aug. 1983, doi: 10.1016/s0021-9258(17)44608-4.
- [360] C. R. Hunt, J. H. S. Ro, D. E. Dobson, H. Y. Min, and B. M. Spiegelman, “Adipocyte P2 gene: Developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 83, no. 11, pp. 3786–3790, 1986, doi: 10.1073/pnas.83.11.3786.
- [361] W. J. Shen, K. Sridhar, D. A. Bernlohr, and F. B. Kraemer, “Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 96, no. 10, pp. 5528–5532, May 1999, doi: 10.1073/pnas.96.10.5528.
- [362] A. J. Smith, M. A. Sanders, B. E. Juhlmann, A. V. Hertzell, and D. A. Bernlohr, “Mapping of the hormone-sensitive lipase binding site on the adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP): Identification of the charge quartet on the AFABP/aP2 helix-turn-helix domain,” *J. Biol. Chem.*, vol. 283, no. 48, pp. 33536–33543, Nov. 2008, doi: 10.1074/jbc.M806732200.
- [363] C. A. Baxa *et al.*, “Human Adipocyte Lipid-Binding Protein: Purification of the Protein and Cloning of Its Complementary DNA,” *Biochemistry*, vol. 28, no. 22, pp. 8683–8690, 1989, doi: 10.1021/bi00448a003.
- [364] E. Z. Amri, B. Bertrand, G. Ailhaud, and P. Grimaldi, “Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression,” *J. Lipid Res.*, vol. 32, no. 9, pp. 1449–1456, 1991, doi: 10.1016/s0022-2275(20)41912-1.
- [365] R. J. Distel, G. S. Robinson, and B. M. Spiegelman, “Fatty acid regulation of gene expression. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms,” *J. Biol. Chem.*, vol. 267, no. 9, pp. 5937–5941, 1992, doi: 10.1016/s0021-9258(18)42645-2.
- [366] R. F. Kletzien, L. A. Foellmi, P. K. W. Harris, B. M. Wyse, and S. D. Clarke, “Adipocyte fatty acid-binding protein: Regulation of gene expression in vivo and in vitro by an insulin-sensitizing agent,” *Mol. Pharmacol.*, vol. 42, no. 4,

- pp. 558–562, 1992, Accessed: Apr. 13, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1435736/>.
- [367] J. S. Cook *et al.*, “Expression of the differentiation-induced gene for fatty acid-binding protein is activated by glucocorticoid and cAMP,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 85, no. 9, pp. 2949–2953, 1988, doi: 10.1073/pnas.85.9.2949.
- [368] S. A. Melki and N. A. Abumrad, “Expression of the adipocyte fatty acid-binding protein in streptozotocin- diabetes: Effects of insulin deficiency and supplementation,” *J. Lipid Res.*, vol. 34, no. 9, pp. 1527–1534, 1993, doi: 10.1016/s0022-2275(20)36945-5.
- [369] T. Biron-Shental, W. T. Schaiff, C. K. Ratajczak, I. Bildirici, D. M. Nelson, and Y. Sadovsky, “Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 197, no. 5, pp. 516.e1-516.e6, 2007, doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.066.
- [370] C. M. Scifres, B. Chen, D. M. Nelson, and Y. Sadovsky, “Fatty acid binding protein 4 regulates intracellular lipid accumulation in human trophoblasts,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 7, Jul. 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2084.
- [371] A. Makkar, T. Mishima, G. Chang, C. Scifres, and Y. Sadovsky, “Fatty acid binding protein-4 is expressed in the mouse placental labyrinth, yet is dispensable for placental triglyceride accumulation and fetal growth,” *Placenta*, vol. 35, no. 10, pp. 802–807, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.008.
- [372] H. Ortega-Senovilla *et al.*, “Gestational diabetes mellitus causes changes in the concentrations of adipocyte fatty acid-binding protein and other adipocytokines in cord blood,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 9, pp. 2061–2066, Sep. 2011, doi: 10.2337/dc11-0715.
- [373] X. Shangguan, F. Liu, H. Wang, J. He, and M. Dong, “Alterations in serum adipocyte fatty acid binding protein and retinol binding protein-4 in normal pregnancy and preeclampsia,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 407, no. 1–2, pp. 58–61, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.cca.2009.06.031.
- [374] M. Ciborowski *et al.*, “Potential first trimester metabolomic biomarkers of abnormal birth weight in healthy pregnancies,” *Prenat. Diagn.*, vol. 34, no. 9, pp. 870–877, 2014, doi: 10.1002/pd.4386.
- [375] N. G. Morgan and S. Dhayal, “G-protein coupled receptors mediating long chain fatty acid signalling in the pancreatic beta-cell,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 78, no. 12. Elsevier Inc., pp. 1419–1427, Dec. 15, 2009, doi: 10.1016/j.bcp.2009.07.020.
- [376] G. S. Hotamisligil, R. S. Johnson, R. J. Distel, R. Ellis, V. E. Papaioannou, and B. M. Spiegelman, “Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein,” *Science (80- .)*, vol. 274, no. 5291, pp. 1377–1379, Nov. 1996, doi: 10.1126/science.274.5291.1377.
- [377] K. T. Uysal, L. Scheja, S. M. Wiesbrock, S. Bonner-Weir, and G. S. Hotamisligil, “Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2,” *Endocrinology*, vol. 141, no. 9, pp. 3388–3396, 2000, doi: 10.1210/endo.141.9.7637.
- [378] G. S. Hotamisligil and D. A. Bernlohr, “Metabolic functions of FABPs - Mechanisms and therapeutic implications,” *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 11, no. 10. Nature Publishing Group, pp. 592–605, Oct. 19, 2015, doi: 10.1038/nrendo.2015.122.
- [379] M. A. Simpson, V. J. LiCata, N. R. Coe, and D. A. Bernlohr, “Biochemical and biophysical analysis of the intracellular lipid binding proteins of adipocytes,” in

- Molecular and Cellular Biochemistry*, 1999, vol. 192, no. 1–2, pp. 33–40, doi: 10.1007/978-1-4615-4929-1_4.
- [380] L. Makowski *et al.*, “Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis,” *Nat. Med.*, vol. 7, no. 6, pp. 699–705, 2001, doi: 10.1038/89076.
- [381] M. S. Rolph *et al.*, “Regulation of Dendritic Cell Function and T Cell Priming by the Fatty Acid-Binding Protein aP2,” *J. Immunol.*, vol. 177, no. 11, pp. 7794–7801, Dec. 2006, doi: 10.4049/jimmunol.177.11.7794.
- [382] B. O. V. Shum *et al.*, “The adipocyte fatty acid-binding protein aP2 is required in allergic airway inflammation,” *J. Clin. Invest.*, vol. 116, no. 8, pp. 2183–2192, Aug. 2006, doi: 10.1172/JCI24767.
- [383] G. Tuncman *et al.*, “A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, no. 18, pp. 6970–6975, May 2006, doi: 10.1073/pnas.0602178103.
- [384] H. Cao *et al.*, “Adipocyte lipid chaperone aP2 Is a secreted adipokine regulating hepatic glucose production,” *Cell Metab.*, vol. 17, no. 5, pp. 768–778, May 2013, doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.012.
- [385] A. E. Papathanasiou *et al.*, “Adipokines and metabolic regulators in human and experimental pulmonary arterial hypertension,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 3, pp. 1–16, 2021, doi: 10.3390/ijms22031435.
- [386] C. L. D. de Jong, J. Gardosi, G. A. Dekker, G. J. Colenbrander, and H. P. van Geijn, “Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 105, no. 5, pp. 531–535, 1998, doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10154.x.
- [387] P. X. Zhang *et al.*, “Expression of NGAL and NGALR in human embryonic, fetal and normal adult tissues,” *Mol. Med. Rep.*, vol. 6, no. 4, pp. 716–722, Oct. 2012, doi: 10.3892/mmr.2012.980.
- [388] R. A. Simmons, “Developmental Origins of Adult Disease,” *Pediatric Clinics of North America*, vol. 56, no. 3. *Pediatr Clin North Am*, pp. 449–466, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.pcl.2009.03.004.
- [389] Y. Xu, X. Ma, X. Pan, X. He, Y. Xiao, and Y. Bao, “Correlations between serum concentration of three bone-derived factors and obesity and visceral fat accumulation in a cohort of middle aged men and women 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 17, no. 1, Nov. 2018, doi: 10.1186/s12933-018-0786-9.
- [390] A. E. Papathanasiou *et al.*, “Cord blood fatty acid-binding protein-4 levels are upregulated at both ends of the birthweight spectrum,” *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, vol. 108, no. 11, pp. 2083–2088, Nov. 2019, doi: 10.1111/apa.14826.
- [391] M. Desai and M. G. Ross, “Fetal programming of adipose tissue: Effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet,” *Semin. Reprod. Med.*, vol. 29, no. 3, pp. 237–245, 2011, doi: 10.1055/s-0031-1275517.
- [392] J. Shao, Y. Zhang, T. Yang, J. Qi, L. Zhang, and L. Deng, “HIF-1 α disturbs osteoblasts and osteoclasts coupling in bone remodeling by up-regulating OPG expression,” *Vitr. Cell. Dev. Biol. - Anim.*, vol. 51, no. 8, pp. 808–814, Sep. 2015, doi: 10.1007/s11626-015-9895-x.
- [393] D. Costa *et al.*, “Altered bone development and turnover in transgenic mice over-expressing Lipocalin-2 in bone,” *J. Cell. Physiol.*, vol. 228, no. 11, pp. 2210–2221, Nov. 2013, doi: 10.1002/jcp.24391.

- [394] R. Namgung and R. C. Tsang, "Bone in the pregnant mother and newborn at birth," *Clinica Chimica Acta*, vol. 333, no. 1–2. Elsevier, pp. 1–11, Jul. 01, 2003, doi: 10.1016/S0009-8981(02)00025-6.
- [395] M. E. Street *et al.*, "Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, no. 4, pp. 567–574, Oct. 2006, doi: 10.1530/eje.1.02251.
- [396] J. M. Fernández-Real and W. Ricart, "Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: The contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness," *Diabetologia*, vol. 42, no. 11. Diabetologia, pp. 1367–1374, 1999, doi: 10.1007/s001250051451.
- [397] N. Hamzic, A. Blomqvist, and C. Nilsberth, "Immune-Induced expression of lipocalin-2 in brain endothelial cells: Relationship with interleukin-6, cyclooxygenase-2 and the febrile response," *J. Neuroendocrinol.*, vol. 25, no. 3, pp. 271–280, Mar. 2013, doi: 10.1111/jne.12000.
- [398] R. Bauer, B. Walter, K. Bauer, R. Klupsch, S. Patt, and U. Zwiener, "Intrauterine growth restriction reduces nephron number and renal excretory function in newborn piglets," *Acta Physiol. Scand.*, vol. 176, no. 2, pp. 83–90, 2002, doi: 10.1046/j.1365-201X.2002.01027.x.
- [399] P. Holland, D. P. Davies, C. Merlet-Benichou, B. Leroy, T. Gilbert, and M. Lelievre-Pegorier, "Placental insufficiency and its effect on the fetus and adult disease," *The Lancet*, vol. 341, no. 8848. Lancet, pp. 827–828, Mar. 27, 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)90601-C.
- [400] A. D. Newsome, G. K. Davis, N. B. Ojeda, and B. T. Alexander, "Complications during pregnancy and fetal development: implications for the occurrence of chronic kidney disease," *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 15, no. 3. Taylor and Francis Ltd, pp. 211–220, Mar. 04, 2017, doi: 10.1080/14779072.2017.1294066.
- [401] S. Gurusingham, A. Tambay, and C. B. Sethna, "Developmental origins and nephron endowment in hypertension," *Frontiers in Pediatrics*, vol. 5. Frontiers Media S.A., Jun. 29, 2017, doi: 10.3389/fped.2017.00151.
- [402] M. Kamianowska, A. Wasilewska, M. Szczepański, E. Kulikowska, B. Bebko, and A. Koput, "Health term-born girls had higher levels of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin than boys during the first postnatal days," *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, vol. 105, no. 9, pp. 1105–1108, 2016, doi: 10.1111/apa.13508.
- [403] M. Kamianowska, M. Szczepański, E. E. Kulikowska, B. Bebko, and A. Wasilewska, "The Tubular Damage Markers: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 in Newborns with Intrauterine Growth Restriction," *Neonatology*, vol. 115, no. 2, pp. 169–174, Feb. 2019, doi: 10.1159/000494102.
- [404] G. Y. Na *et al.*, "The relationship between circulating neutrophil gelatinase-associated lipocalin and early alteration of metabolic parameters is associated with dietary saturated fat intake in non-diabetic Korean women," *Endocr. J.*, vol. 64, no. 3, pp. 303–314, 2017, doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0233.
- [405] Y. Zhang, R. Foncea, J. A. Deis, H. Guo, D. A. Bernlohr, and X. Chen, "Lipocalin 2 expression and secretion is highly regulated by metabolic stress, cytokines, and nutrients in adipocytes," *PLoS One*, vol. 9, no. 5, May 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0096997.
- [406] S. Schrey *et al.*, "The adipokine preadipocyte factor-1 is downregulated in

- preeclampsia and expressed in placenta,” *Cytokine*, vol. 75, no. 2, pp. 338–343, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.cyto.2015.07.021.
- [407] V. Vieira Borba, K. Sharif, and Y. Shoenfeld, “Breastfeeding and autoimmunity: Programming health from the beginning,” *American Journal of Reproductive Immunology*, vol. 79, no. 1. Blackwell Publishing Ltd, Jan. 01, 2018, doi: 10.1111/aji.12778.
- [408] F. De Zegher *et al.*, “Abundance of circulating preadipocyte factor 1 in early life,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 4, pp. 848–849, Apr. 2012, doi: 10.2337/dc11-1990.
- [409] J. A. Villena *et al.*, “Resistance to high-fat diet-induced obesity but exacerbated insulin resistance in mice overexpressing preadipocyte factor-1 (pref-1): A new model of partial lipodystrophy,” *Diabetes*, vol. 57, no. 12, pp. 3258–3266, Dec. 2008, doi: 10.2337/db07-1739.
- [410] P. Kavalkova *et al.*, “Serum preadipocyte factor-1 concentrations in females with obesity and type 2 diabetes mellitus: The influence of very low calorie diet, acute hyperinsulinemia, and fenofibrate treatment,” *Horm. Metab. Res.*, vol. 45, no. 11, pp. 820–826, 2013, doi: 10.1055/s-0033-1353210.
- [411] M. R. Chacón *et al.*, “Human serum levels of fetal antigen 1 (FA1/Dlk1) increase with obesity, are negatively associated with insulin sensitivity and modulate inflammation in vitro,” *Int. J. Obes.*, vol. 32, no. 7, pp. 1122–1129, Jul. 2008, doi: 10.1038/ijo.2008.40.
- [412] J. Li *et al.*, “Decreased fetal pre-adipocyte factor-1 in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 431, pp. 93–95, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.cca.2014.01.048.
- [413] U. Wurst, T. Ebert, S. Kralisch, M. Stumvoll, and M. Fasshauer, “Serum levels of the adipokine pref-1 in gestational diabetes mellitus,” *Cytokine*, vol. 71, no. 2, pp. 161–164, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.cyto.2014.10.015.
- [414] M. Díaz, J. Bassols, G. Aragonés, E. Mazarico, A. López-Bermejo, and L. Ibáñez, “Decreased placental expression of pre-adipocyte factor-1 in children born small-for-gestational-age: Association to early postnatal weight gain,” *Placenta*, vol. 34, no. 4, pp. 331–334, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.placenta.2013.01.011.
- [415] Q. Zhou *et al.*, “Serum preadipocyte factor-1 is increased in fetuses of pregnancy complicated with severe preeclampsia,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 424, pp. 212–215, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.cca.2013.06.018.
- [416] R. A. Salam, J. K. Das, and Z. A. Bhutta, “Impact of intrauterine growth restriction on long-term health,” *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 17, no. 3. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 249–254, 2014, doi: 10.1097/MCO.0000000000000051.
- [417] H. T. Sørensen, S. Sabroe, K. J. Rothman, M. Gillman, P. Fischer, and T. I. A. Sørensen, “Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: Cohort study,” *Br. Med. J.*, vol. 315, no. 7116, p. 1137, 1997, doi: 10.1136/bmj.315.7116.1137.
- [418] K. E. Joung, S. U. Cataltepe, Z. Michael, H. Christou, and C. S. Mantzoros, “Cord blood adipocyte fatty acid-binding protein levels correlate with gestational age and birth weight in neonates,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102, no. 5, pp. 1606–1613, May 2017, doi: 10.1210/jc.2016-3831.
- [419] D. Paz Levy, E. Sheiner, T. Wainstock, R. Sergienko, D. Landau, and A. Walfisch, “Evidence that children born at early term (37-38 6/7 weeks) are at increased risk for diabetes and obesity-related disorders,” *Am. J. Obstet.*

- Gynecol.*, vol. 217, no. 5, pp. 588.e1-588.e11, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.015.
- [420] T. Sihanidou *et al.*, “Circulating adipocyte fatty acid binding protein levels in healthy preterm infants: Positive correlation with weight gain and total-cholesterol levels,” *Early Hum. Dev.*, vol. 86, no. 4, pp. 197–201, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.02.008.
- [421] T. Reinehr, B. Stoffel-Wagner, and C. L. Roth, “Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss,” *Metabolism.*, vol. 56, no. 12, pp. 1735–1741, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.metabol.2007.07.019.
- [422] G. Larciprete *et al.*, “Intrauterine growth restriction and fetal body composition,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 26, no. 3, pp. 258–262, Sep. 2005, doi: 10.1002/uog.1980.
- [423] D. Haluzíková *et al.*, “Serum concentrations of adipocyte fatty acid binding protein in patients with anorexia nervosa,” *Physiol. Res.*, vol. 58, no. 4, pp. 577–581, 2009, doi: 10.33549/physiolres.931575.
- [424] O. Sarr, J. A. Thompson, L. Zhao, T. Y. Lee, and T. R. H. Regnault, “Low birth weight male guinea pig offspring display increased visceral adiposity in early adulthood,” *PLoS One*, vol. 9, no. 6, Jun. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0098433.
- [425] T. Garin-Shkolnik, A. Rudich, G. S. Hotamisligil, and M. Rubinstein, “FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues,” *Diabetes*, vol. 63, no. 3, pp. 900–911, Mar. 2014, doi: 10.2337/db13-0436.
- [426] A. Malamitsi-Puchner, D. D. Briana, M. Boutsikou, E. Kouskouni, D. Hassiakos, and D. Gourgiotis, “Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction,” *Pediatrics*, vol. 119, no. 6, Jun. 2007, doi: 10.1542/peds.2006-2589.
- [427] L. E. Wu *et al.*, “Identification of fatty acid binding protein 4 as an adipokine that regulates insulin secretion during obesity,” *Mol. Metab.*, vol. 3, no. 4, pp. 465–473, 2014, doi: 10.1016/j.molmet.2014.02.005.
- [428] Y. Wang, J. C. W. Mak, M. Y. K. Lee, A. Xu, and M. S. M. Ip, “Low-frequency intermittent hypoxia promotes subcutaneous adipogenic differentiation,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/4501757.
- [429] M. Schreuder, H. Delemarre-Van De Waal, and A. Van Wijk, “Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney,” *Kidney and Blood Pressure Research*, vol. 29, no. 2, Kidney Blood Press Res, pp. 108–125, Aug. 2006, doi: 10.1159/000094538.
- [430] M. Fasshauer *et al.*, “Serum levels of the adipokine adipocyte fatty acid-binding protein are increased in preeclampsia,” *Am. J. Hypertens.*, vol. 21, no. 5, pp. 582–586, May 2008, doi: 10.1038/ajh.2008.23.
- [431] S. Shrestha *et al.*, “Circulating FABP4 is eliminated by the kidney via glomerular filtration followed by megalin-mediated reabsorption,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-34902-w.