



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθυντής Προγράμματος: Δρακάκης Πέτρος



**«ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ
ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ ΠΩΣ ΜΠΟΡΕΙ Η ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΟΝΕΩΝ ΝΑ
ΣΥΜΒΑΛΕΙ»**

Μεταπτυχιακή εργασία

ΓΚΑΜΙΛΗ ΜΑΡΙΝΑ

Επιβλέπων Καθηγητής : Σταύρος Σοφοκλής



ΑΘΗΝΑ 2024

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθυντής Προγράμματος: Δρακάκης Πέτρος

**«ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ
ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ ΠΩΣ ΜΠΟΡΕΙ Η ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΟΝΕΩΝ
ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΕΙ»**

Μεταπτυχιακή εργασία

ΓΚΑΜΙΛΗ ΜΑΡΙΝΑ

ΑΘΗΝΑ 2024

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Σταύρος Σοφοκλής, επίκουρος καθηγητής Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (**επιβλέπων**)

Δρακάκης Πέτρος, καθηγητής Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του ΠΓΝ «Αττικόν» και Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

Ποτήρης Αναστάσιος, ακαδημαϊκός υπότροφος της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Βιογραφικό Σημείωμα

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα: Μαρίνα

Επώνυμο: Γκαμίλη

Ημ/νία γέννησης: 14/11/1997

Τόπος γέννησης: Αθήνα

Υπηκοότητα: Ελληνική

Οικογενειακή Κατάσταση: Άγαμη

Διεύθυνση: Προβελεγγίου 34- Περιστέρι 12136

Τηλέφωνο: 6943830067

e-mail: marinagkam@gmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2024: Υποψήφια απόκτησης Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών " Παθολογία της Κύησης ".

2021 : Απόφοιτη Π.Α.Δ.Α τμήματος Μαιευτικής με βαθμό πτυχίου " Λίαν Καλώς " 7,89.

2015 : Απόφοιτη 2ου Γενικού Λυκείου Άργους "Άριστα" 18,6

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

2022 έως σήμερα: Μαία (Endometriosis Specialist) στο Ιδιωτικό Ιατρείο του κ. Κυριακόπουλου Κωνσταντίνου Γυναικολόγου - Μαιευτήρα - Χειρουργού Ενδομητρίωσης, Διευθνή Athens Centre for Endometriosis

2022 Σύμβουλος Μητρικού Θηλασμού - Μαθήματα Προετοιμασίας Γονέων

2021-2023: Υπεύθυνη Μαία Ορόφου Νοσηλείας (Τμήμα Λεχωίδων) στην Ιδιωτική, Γενική, Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΛΗΤΩ

2022-2023 Μαία στο Ιδιωτικό Ιατρείο του κ. Δαχλύθρα Μάριου Μαιευτήρας Χειρουργός Γυναικολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

2020-2021 Μαία Ορόφου Νοσηλείας (Τμήμα Λεχωίδων) στην Ιδιωτική Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική ΙΑΣΩ

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Πιστοποιητικό γλωσσομάθειας Αγγλικής γλώσσας επιπέδου C2
- Πιστοποιητικό γλωσσομάθειας Γαλλικής γλώσσας επιπέδου C1

ΓΝΩΣΗ Η/Υ

- Πιστοποίηση ECDL (WORD, WINDOWS, INTERNET, EXCEL, POWERPOINT, ACCESS)

ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Μητρικός Θηλασμός : Σεμινάριο για Επαγγελματίες Υγείας από το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, Δεκέμβριος 2023
- 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Ψυχοπροφυλακτικής Εταιρείας, Μάρτιος 2023
- "Προετοιμασία και Υποστήριξη των Γονέων στην Περιγεννητική Περίοδο" πιστοποίηση του Σωματείου Ευτοκία, Μάρτιος 2022
- Πιστοποίηση στην "Ηλεκτρονική Παρακολούθηση του Εμβρύου στην Κύηση και στον Τοκετό" Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής (12-15 Νοεμβρίου 2020)
- Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα "Βασικές Αρχές Συμβουλευτικής στη Μαιευτική", Οκτώβριος 2020
- 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία, Δεκέμβριος 2018
- 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών- Μαιευτών με Θέμα "Η Φιλοσοφία της Γέννησης! Ηθικές Αρχές στη Μαιευτική Φροντίδα", Οκτώβριος 2018
- 17η Ημερίδα Μητρικού Θηλασμού Με Θέμα " Συνεργαζόμαστε. Γινόμαστε Κρίκος της Αλυσίδας Υποστήριξης του Μητρικού Θηλασμού ", Νοέμβριος 2017

- Διημερίδα Προγεννητικής Ιατρικής με Θέμα "Νεότερα Δεδομένα στην Προγεννητική Ιατρική", Μάιος 2017
- 2ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού, Μάιος 2017
- Επιμορφωτικό Σεμινάριο με Θέμα "Πρόωρος Τοκετός . Από το Α έως το Ω" Δεκέμβριος 2016
- Επιμορφωτικό Συνέδριο με Θέμα "Καρκίνος Μαστού", Μάιος 2016

ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

2020 έως σήμερα: Μέλος του Συλλόγου Επιστημόνων Μαιών – Μαιευτών Αθήνας.

*Στην οικογένεια μου και τον σύντροφο μου
για την αμέριστη στήριξη τους.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Καθώς φτάνει στο τέλος αυτή η σημαντική φάση της ακαδημαϊκής μου πορείας, θεωρώ πρόπον να εκφράσω τις βαθύτερες ευχαριστίες μου στα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την Αξιολόγηση της Διπλωματικής Εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Δρακάκη Πέτρο, καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Διευθυντή της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του ΠΓΝ «Αττικό» και Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών και τον κ. Σταύρο Σοφοκλή, επίκουρο καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ.

Τέλος, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον κ. Ποτήρη Αναστάσιο, ακαδημαϊκό υπότροφο της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, για την αμέριστη βοήθεια και την αξιόλογη καθοδήγηση που προσέφερε. Η συνεχής υποστήριξη και τα πολύτιμα σχόλιά του ήταν καθοριστικά για την επιτυχή ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Η συνεργασία και η στήριξη που έλαβα από τους παραπάνω καθηγητές ήταν καθοριστική και ανεκτίμητη. Θερμές ευχαριστίες σε όλους για την εμπιστοσύνη, την πίστη και την ενθάρρυνση που μου προσέφεραν σε αυτό το σημαντικό στάδιο της ακαδημαϊκής και επαγγελματικής μου εξέλιξης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό Σημείωμα	4
Περίληψη	18
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	22
Κεφάλαιο 2. Εμβρυϊκός προγραμματισμός και ασθένειες στην ενήλικη ζωή .	25
2.1 Ορισμός του εμβρυϊκού προγραμματισμού	25
2.2 Εμβρυϊκός προγραμματισμός και θυρεοειδής	27
2.3 Εμβρυϊκός προγραμματισμός και σακχαρώδης διαβήτης	28
2.4 Εμβρυϊκός προγραμματισμός και καρδιαγγειακά νοσήματα	32
2.5 Εμβρυϊκός προγραμματισμός, ψυχιατρικές διαταραχές και αυτισμός	33
2.6 Εμβρυϊκός προγραμματισμός και διαταραχές συμπεριφοράς	36
Κεφάλαιο 3. Θεωρίες εμβρυϊκού προγραμματισμού	42
3.1 Υπόθεση ευδόκιμου φαινοτύπου	42
3.2 Προγνωστικές προσαρμοστικές αντιδράσεις	50
3.3 Αναπτυξιολογική προέλευση της υγείας και των ασθενειών	56
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	66
Κεφάλαιο 4. Η επίδραση των προγεννητικών μαθημάτων στην έγκυο και στο έμβryo	67
Κεφάλαιο 5. Η επίδραση της άσκησης στην εγκυμοσύνη	78
Κεφάλαιο 6. Η επίδραση της διατροφής στην εγκυμοσύνη	85
Κεφάλαιο 7. Η επίδραση της ψυχολογίας στην εγκυμοσύνη	93
Κεφάλαιο 8. Συζήτηση	102
Κεφάλαιο 9. Συμπεράσματα	107
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	109

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

- Εικόνα 2.1.1.** Εμβρυικός Προγραμματισμός και οργανικά συστήματα τα οποία επηρεάζει. Σελ. 25
- Εικόνα 2.3.1.** Εικονική αναπαράσταση αλληλουχίας επιδράσεων των επιγενετικών μηχανισμών και της παχυσαρκίας. Σελ.29
- Εικόνα 3.1.1.** Ο λόγος πιθανοτήτων για διαταραχές ανοχής στην γλυκόζη ή ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε σύγκριση με το βάρος γέννησης σε 370 άνδρες ηλικίας 64 ετών που γεννήθηκαν στο Hertfordshire. Σελ. 42
- Εικόνα 3.1.2.** Ο λόγος πιθανοτήτων για την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου σε συσχέτιση με το βάρος γέννησης σε 407 άνδρες που γεννήθηκαν στο Hertfordshire. Σελ.42
- Εικόνα 3.1.3.** Η υπόθεση του ευδόκιμου φαινοτύπου: Διαβήτης Τύπου 2. Σελ. 44
- Εικόνα 3.1.4.** Υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου. Σελ. 48
- Εικόνα 3.2.1.** Οι προγνωστικές προσαρμοστικές αποκρίσεις στο προγεννητικό περιβάλλον παράγουν έναν φαινότυπο γέννησης προσαρμοσμένο σε παρόμοιο μεταγεννητικό περιβάλλον. Σελ. 50
- Εικόνα 3.3.1.** Υπόθεση της Αναπτυξιολογικής Προέλευσης της Υγείας και των Ασθενειών (DOHaD). Σελ. 56
- Εικόνα 3.3.2.** Η επίδραση των ενδομήτριων και πρώιμων συνθηκών στην υγεία και τη νόσο των ενηλίκων. Σελ. 58
- Εικόνα 5.1.** Άσκηση στην εγκυμοσύνη. Σελ. 77
- Εικόνα 6.1.** Διατροφή κατά την κύηση. Σελ. 84
- Εικόνα 7.1.** Ψυχολογικές διακυμάνσεις κατά την κύηση. Σελ . 92

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κύρια ευρήματα ερευνών κεφαλαίου 4	σελ.72
Πίνακας 2. Κύρια ευρήματα ερευνών κεφαλαίου 5	σελ.81
Πίνακας 3. Κύρια ευρήματα ερευνών κεφαλαίου 6	σελ.89
Πίνακας 4. Κύρια ευρήματα ερευνών κεφαλαίου 7	σελ.97

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία εξερευνά την έννοια του εμβρυϊκού προγραμματισμού και τη σχέση του με την ανάπτυξη ασθενειών στην ενήλικη ζωή, καθώς και την επίδραση των προγεννητικών μαθημάτων από επαγγελματίες υγείας στην πρόληψη ή τη διαχείριση των εν λόγω ασθενειών. Ειδικότερα, διερευνάται πώς οι πρώιμες εμπειρίες και η έκθεση σε διάφορους παράγοντες κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης μπορούν να προγραμματίσουν τη φυσιολογία του ατόμου και να επηρεάσουν την υγεία του στο μέλλον. Η ανάλυση βασίζεται σε τρεις θεμελιώδεις θεωρίες του εμβρυϊκού προγραμματισμού, καθώς και σε εκτενείς ερευνητικές μελέτες που αποκαλύπτουν τη συσχέτιση μεταξύ των συνθηκών της ενδομήτριας ζωής και της εμφάνισης σοβαρών ασθενειών στην ενήλικη ζωή. Ειδικότερα, εξετάστηκαν παθήσεις όπως ο υποθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι ψυχιατρικές διαταραχές, ο αυτισμός, καθώς και διάφορες διαταραχές συμπεριφοράς.

Περαιτέρω, αναλύθηκε ο ρόλος των προγεννητικών μαθημάτων, στην έμφαση των θετικών επιδράσεων στην υγεία της εγκύου και, επεκτεινόμενα, στην ανάπτυξη και υγεία του εμβρύου. Η ερευνητική αυτή προσέγγιση επιχειρεί να παρέχει μια ολοκληρωμένη κατανόηση των παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση χρόνιων ασθενειών, καθώς και των δυνατοτήτων πρόληψης μέσω της προγεννητικής παρέμβασης.

Τα κύρια ευρήματα υποδεικνύουν ένα σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ του εμβρυϊκού προγραμματισμού και της ανάπτυξης ασθενειών στην ενήλικη ζωή, καθώς και την αποτελεσματικότητα των προγεννητικών εκπαιδευτικών προγραμμάτων στη μείωση αυτού του κινδύνου. Η ανασκόπηση καταλήγει στην ανάγκη για περαιτέρω μελέτη στον τομέα του εμβρυϊκού προγραμματισμού και επισημαίνει την αξία της προγεννητικής εκπαίδευσης ως προληπτικού εργαλείου για την υγεία της ενήλικης ζωής.

Λέξεις κλειδιά: εμβρυϊκός προγραμματισμός, ευδόκιμος φαινότυπος, προγνωστικές προσαρμοστικές αποκρίσεις, η αναπτυξιολογική θεωρία της υγείας και των ασθενειών, προγεννητικά μαθήματα

Abstract

This thesis explores the concept of fetal programming and its relationship with the development of diseases in adult life, as well as the impact of prenatal courses provided by health professionals on the prevention or management of said diseases. Specifically, it investigates how early experiences and exposure to a range of factors during fetal development can program an individual's physiology and affect their health in the future. The analysis is grounded in three fundamental theories of fetal programming, as well as extensive research studies revealing the correlation between conditions of intrauterine life and the emergence of serious diseases in adulthood. Diseases such as hypothyroidism, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, psychiatric disorders, autism, and various behavioral disorders were examined in particular detail.

Furthermore, the role of prenatal courses in enhancing positive health impacts on the pregnant individual and, by extension, on the development and health of the fetus was analyzed. This research approach aims to provide a comprehensive understanding of the factors contributing to the emergence of chronic diseases, as well as the prevention possibilities through prenatal intervention.

The main findings indicate a significant link between fetal programming and the development of diseases in adult life, as well as the effectiveness of prenatal educational programs in reducing this risk. The review concludes with the need for further study in the field of fetal programming and highlights the value of prenatal education as a preventive tool for adult health.

Keywords: fetal programming, thrifty phenotype, predictive adaptive responses, developmental origins of health and disease (DOHaD), prenatal courses

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Το έτος 1864 σηματοδοτήθηκε από μία εποχιακά ευθυγραμμισμένη επιστημονική ανακάλυψη, όταν ο Γκρέγκορ Μέντελ, ενεργώντας ως ερευνητής και μοναχός στην ησυχία του μοναστηριακού κήπου του, προχώρησε σε μια σειρά πειραμάτων επάνω στην καλλιέργεια του μοσχομπίζελου (*Pisum sativum*). Μέσα από την εμβάθυνση στην κατανόηση των μεταβιβάσεων κληρονομικών χαρακτηριστικών, ο Μέντελ κατέληξε στη διατύπωση μιας θεωρίας που θα έθετε τις βάσεις για την έναρξη της Γενετικής ως επιστήμης. Αυτή η θεωρία, που αργότερα ονομάστηκε «αρχή της επικράτησης», επισημαίνει ότι τα κληρονομικά χαρακτηριστικά μεταφέρονται από δύο αυτόνομους παράγοντες (γονίδια) για κάθε χαρακτηριστικό, οι οποίοι λειτουργούν ανεξάρτητα κατά την αναπαραγωγή και την δημιουργία των γαμετών.

Αυτή η επαναστατική ανακάλυψη έφερε στο φως την σύνθετη φύση της κληρονομικότητας και άνοιξε το δρόμο για περαιτέρω ερευνητικές προσπάθειες στον τομέα της γενετικής. Η σημασία της γενετικής επιστήμης έχει αναγνωριστεί παγκοσμίως, καθώς αποτελεί τη βάση για την κατανόηση των μηχανισμών της βιολογικής διαδοχής, της εξέλιξης, αλλά και της ανάπτυξης νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για κληρονομικές παθήσεις.

Παράλληλα, μια ερώτηση που έχει κινητοποιήσει το επιστημονικό ενδιαφέρον από τη δεκαετία του '80 και εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας είναι η επίδραση του γονιδιακού "χάρτη" και των εξωγενών παραγόντων στην ανάπτυξη ενός οργανισμού. Ερευνάται η δυνατότητα της ενδομήτριας ζωής να επηρεάζει την έκφραση και λειτουργία των γονιδίων, με πιθανές επιπτώσεις στη δομή και λειτουργία του αναπτυσσόμενου οργανισμού. Η εν λόγω επιδραστικότητα των εξωγενών παραγόντων και η δυνατότητα μεταβολών στο ενδομητρικό περιβάλλον να τροποποιούν τη γενετική έκφραση αποτελεί ένα πεδίο που διερευνά τις πολυπλοκότητες της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Το ενδιαφέρον επικεντρώνεται επίσης στην ανίχνευση του χρόνου εκδήλωσης των επιπτώσεων αυτών των μεταβολών, είτε αμέσως μετά τη γέννηση είτε κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, προσφέροντας σημαντικές πληροφορίες για την πρόληψη και θεραπεία διαφόρων παθήσεων.

Η σύγχρονη Ιατρική Επιστήμη έχει αναγνωρίσει και εξερευνήσει ενδελεχώς την έννοια του Εμβρυικού Προγραμματισμού (*fetal programming*), μιας θεωρίας που υποστηρίζει

την ύπαρξη παραγόντων ικανών να τροποποιούν την γονιδιακή έκφραση κατά την ενδομήτρια ζωή, με δυνητικές μακροχρόνιες συνέπειες στην υγεία και την ανάπτυξη του ατόμου. Αυτή η προσέγγιση έχει ενσωματωθεί στην αναδυόμενη υποειδικότητα των αναπτυξιακών ριζών της υγείας και της νόσου (DOHaD - Developmental Origins of Health and Disease), η οποία επικεντρώνεται στην κατανόηση πώς οι πρώιμες ζωικές συνθήκες επηρεάζουν την μακροπρόθεσμη υγεία και ευεξία.

Μέσα από τη θεωρία του Εμβρυικού Προγραμματισμού, αναγνωρίζεται ότι κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής, οι επιδράσεις διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση των γονιδίων του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Τα αποτελέσματα αυτών των τροποποιήσεων μπορεί να είναι αισθητά μέχρι και την ενήλικη ζωή, επηρεάζοντας την πορεία της υγείας του ατόμου, αλλά και πιθανόν να μεταφέρονται στις επόμενες γενιές.

Η επιστημονική κοινότητα έχει τεκμηριώσει περιπτώσεις εμβρυικού προγραμματισμού, όπως η σχέση μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη της μητέρας και της αυξημένης πιθανότητας του εμβρύου να αναπτύξει μακροσωμία ή συγγενείς ανωμαλίες. Ωστόσο, παραμένει ερωτηματικό εάν και σε ποιο βαθμό, νόσοι όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, ψυχικές νόσοι, ή διαταραχές συμπεριφοράς μπορούν να οφείλονται σε ενδομήτριες επιδράσεις περιβαλλοντικών παραγόντων που τροποποιούν την γονιδιακή έκφραση.

Η αναγνώριση και τεκμηρίωση της σχέσης μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων και της εμφάνισης συγκεκριμένων νόσων αποτελεί μια σημαντική ερευνητική πρόκληση, ιδίως όταν πρόκειται για ψυχικές νόσους ή διαταραχές συμπεριφοράς. Παρά τις δυσκολίες, η συνεχής έρευνα και η αυξανόμενη βιβλιογραφία ενισχύουν την κατανόηση των μηχανισμών που διαμορφώνουν την υγεία και την ασθένεια από την αρχική αναπτυξιακή φάση του ατόμου.

Η συγκεκριμένη διατριβή αναλύοντας την θεωρία ότι οι συνθήκες κατά την ενδομήτρια ζωή επηρεάζουν την ζωή του εμβρύου ως ενήλικας βασιζόμενη στις μελέτες των Barker και Hastler, διερευνά την σημασία των προγεννητικών μαθημάτων και γενικότερα την εκπαίδευση και την πληροφόριση των νέων γονέων ως σημείο παρέμβασης.

Στο πρώτο τμήμα της διατριβής, αναλύεται η σχέση μεταξύ του εμβρυϊκού προγραμματισμού και διάφορων ασθενειών, εστιάζοντας στην ανάπτυξη

συγκεκριμένων παθήσεων ως αποτέλεσμα της προσαρμογής του εμβρύου σε δυσμενείς ενδομήτριες συνθήκες. Αυτό εξετάζεται μέσα από μια λεπτομερή ανάλυση των διαφορετικών παραγόντων που επηρεάζουν το ενδομήτριο περιβάλλον και τις ποικίλες ασθένειες που έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει σύνδεση με την εμβρυική ζωή.

Το δεύτερο τμήμα της διατριβής αφιερώνεται στην επίδραση των προγεννητικών μαθημάτων στην υγεία της μητέρας και του εμβρύου, αναλύοντας τη σημασία της άσκησης, της διατροφής και της ψυχολογίας κατά την εγκυμοσύνη. Η συνεισφορά των προγεννητικών μαθημάτων είναι καθοριστική για την προώθηση μιας υγιεινής διατροφής και την αντιμετώπιση ψυχολογικών δυσκολιών, παρέχοντας έτσι μια σταθερή βάση για την ψυχική και σωματική ευημερία και την μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιλόχειας κατάθλιψης.

Στόχος αυτής της ερευνητικής προσπάθειας είναι να αναδείξει τα αποτελέσματα των προγεννητικών μαθημάτων στην εκπαίδευση των εγκύων στην ακολούθηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών και την ψυχολογική τους υποστήριξη, προσφέροντας έτσι ουσιαστικά οφέλη στην ανάπτυξη του εμβρύου και την μελλοντική υγεία του παιδιού.

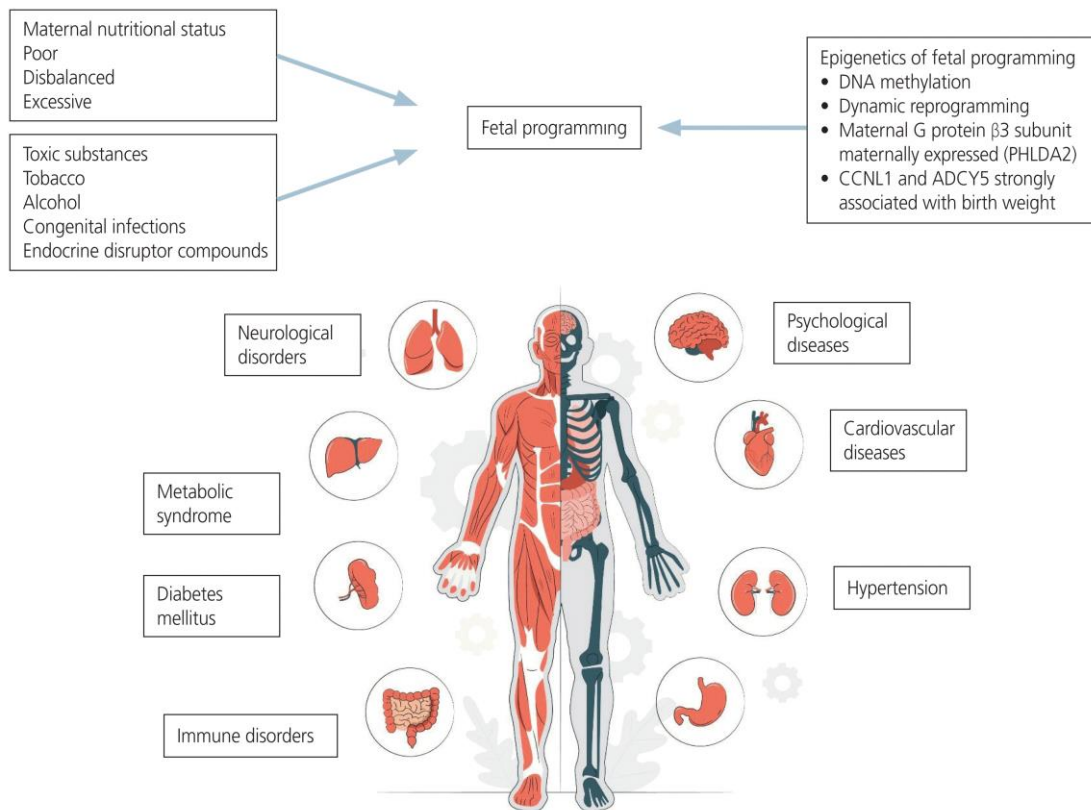
Κεφάλαιο 2. Εμβρυϊκός προγραμματισμός και ασθένειες στην ενήλικη ζωή

2.1 Ορισμός του εμβρυϊκού προγραμματισμού

Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός σύμφωνα με την πλειονότητα των ευρημάτων της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, συνδέεται με πολλά προβλήματα υγείας στην ενήλικη ζωή. Υπάρχουν κάποιοι παράγοντες κινδύνου όταν γεννιέται το έμβρυο τόσο για τη δημιουργία καρδιαγγειακών παθήσεων καθώς και για την δημιουργία μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη και θυρεοειδή, αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται με το βάρος που έχει το έμβρυο κατά τη γέννηση, την αδυναμία και το μήκος του σώματός του, αν είναι δηλαδή μικρό ή μεγάλο. Στη θεωρία του εμβρυϊκού προγραμματισμού αναφέρεται ότι πολλές ασθένειες οφείλονται στην προσπάθεια που κάνει ο οργανισμός του εμβρύου για να προσαρμοστεί από μία κατάσταση υποσιτισμού σε μία συνθήκη κανονικής θρέψης. Οι διαδικασίες προσαρμογής που πραγματοποιεί ο οργανισμός του εμβρύου, δύνανται να γίνονται στο αγγειακό, στο μεταβολικό ή το ενδοκρινολογικό του σύστημα. Μέσω των προαναφερθέντων διαδικασιών τροποποιείται τόσο η λειτουργία όσο και η δομή του σώματος του ατόμου [5] [6].

Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός ως επιστημονικός όρος περιλαμβάνεται στον τομέα της αναπαραγωγικής επιδημιολογίας και αφορά εκείνους τους παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν τόσο την έγκυο όσο και το έμβρυο, τόσο κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης όσο και αφού ολοκληρωθεί η εγκυμοσύνη. Εν ολίγοις, οι προαναφερθέντες παράγοντες επηρεάζουν τη ζωή του εμβρύου και στην υπόλοιπη ζωή του, ακόμα και την ενήλικη.

Η παραπάνω θεωρία δεν αφορά μόνο μία συγκεκριμένη ασθένεια, ή μόνο έναν περιβαλλοντικό παράγοντα, αντίθετα αφορά πολλές ασθένειες που μπορεί να αντιμετωπίζουν οι μητέρες και πολλούς περιβαλλοντικούς παράγοντες [7]. Η θεωρία δηλαδή του εμβρυϊκού προγραμματισμού που συγχρόνως έχει αναφερθεί επίσης και ως «εμβρυϊκή προέλευση ασθενειών ενηλίκων» και ο πυρήνας της εν λόγω θεωρίας, είναι ότι οι διαταραχές που υπάρχουν κατά την εμβρυϊκή ζωή δύνανται να επιφέρουν αλλοιώσεις που δεν τροποποιούνται στον οργανισμό των βρεφών ενώ στη συνέχεια της ζωής τους αυτές οι αλλοιώσεις δύνανται να επιφέρουν δυσμενή αποτελέσματα στον οργανισμό τους, συνήθως μέσω της δημιουργίας κάποιας ασθένειας [8].



Εικόνα 2.1.1. Εμβρυικός Προγραμματισμός και οργανικά συστήματα τα οποία επηρεάζει *Πηγή: Obstetrics and gynecology science. Hande Nur Onur Öztürk and Perim Fatma Türker, 2021*

Μέχρι και σήμερα δεν είναι γνωστοί στην ακαδημαϊκή κοινότητα οι ακριβείς μηχανισμοί που πραγματοποιούνται κατά τον εμβρυϊκό προγραμματισμό, ωστόσο η πλειονότητα των ευρημάτων, παρουσιάζει μεγάλη συσχέτιση ανάμεσα στις επιγενετικές αλλοιώσεις και τον εμβρυϊκό προγραμματισμό[9]. Ο Hill κατά το 1960 [10] , παρουσίασε σημαντικά ευρήματα τα οποία παρουσιάζουν ισχυρή και αιτιακή συσχέτιση ανάμεσα στον εμβρυϊκό προγραμματισμό και τις ασθένειες στην ενήλικη ζωή. Συγχρόνως έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες που αποδεικνύουν τις προαναφερθείσες συσχετίσεις. Το να παρουσιασθεί άμεση αιτιότητα ανάμεσα στο εμβρυϊκό περιβάλλον και τη δημιουργία ασθένειας στην ενήλικη ζωή, σε μελέτες παρατήρησης, δεν αποτελεί ένα εύκολο εγχείρημα, καθώς είναι πολύ δύσκολο να ορισθεί με σιγουριά το αν μία ασθένεια προκαλείται σε έναν άνθρωπο, λόγω προγεννητικών εκθέσεων ή λόγω μεταγεννητικών εκθέσεων, κατά το διάστημα που αναπτύσσεται ακόμα ο ανθρώπινος οργανισμός [11] .

2.2 Εμβρυϊκός προγραμματισμός και θυρεοειδής

Σύμφωνα με τα ευρήματα της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στον εμβρυϊκό προγραμματισμό μίας μητέρας που έχει νόσο του θυρεοειδούς και των ορμονών του θυρεοειδούς κατά την περίοδο που αναπτύσσεται το έμβρυο [12]. Ο εμβρυϊκός θυρεοειδής αδένας έχει τη δυνατότητα να παράγει θυρεοειδικές ορμόνες κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης, το δεδομένο αυτό αναδεικνύει τη βαρύτητα που έχουν οι θυρεοειδικές ορμόνες της μητέρας κατά το πρώτο διάστημα της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι αυτές θα αυξηθούν κατά το δεύτερο. Επιπλέον, η σημαντικότητα των θυρεοειδικών ορμονών της μητέρας στην συνέχεια της εγκυμοσύνης μετά το διάστημα της παραγωγής εμβρυϊκής θυρεοειδικής ορμόνης γίνεται αντιληπτή μέσω της μέτρησης της θυροξίνης (T4), από την αιμοληψία που πραγματοποιείται στον ομφάλιο λώρο νεογνών με ελάττωμα στη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών. Έτσι, η λειτουργία του θυρεοειδούς της μητέρας έχει ιδιαίτερη βαρύτητα για το έμβρυο καθ'όλο το διάστημα που διαρκεί η εγκυμοσύνη. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η μεταφορά των θυρεοειδικών ορμονών από τη μητέρα στο έμβρυο είναι μια κρίσιμη διαδικασία που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την εξέταση των φυσιολογικών αλλαγών που επηρεάζουν τη μητρική λειτουργία του θυρεοειδούς. Κατά το πρώτο χρονικό διάστημα της εγκυμοσύνης, η ορμόνη της εγκυμοσύνης, η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) δημιουργεί διέγερση στον θυρεοειδή αδένα της μητέρας, οδηγεί δηλαδή στην δημιουργία αυξημένης παραγωγής της θυρεοειδικής ορμόνης, για να εξισορροπήσει πιθανότατα την υψηλότερη ανάγκη παροχής θυρεοειδικών ορμονών που υπάρχει τόσο στον οργανισμό της μητέρας όσο και του εμβρύου.

Στις αρχικές φάσεις της εγκυμοσύνης, ένας επιπλέον μηχανισμός που φαίνεται να ισορροπεί την επίδραση της hCG είναι η δράση της δεϊωδινάσης τύπου 3 (DIO3) στον πλακούντα. Αυτό το ένζυμο αναστέλλει τη δραστηριότητα των θυρεοειδών ορμονών, μετατρέποντας την T4 σε αντίστροφη T3 (rT3) και την T3 σε T2. Η παρουσία του DIO3 στον πλακούντα ανιχνεύεται από τις πρώτες εβδομάδες κύησης τόσο σε αρουραίους όσο και σε ανθρώπους, όπως επιβεβαιώνεται από την υψηλή αναλογία rT3/T3 που παρατηρείται σε έγκυες. Η δραστηριότητα του DIO3 φαίνεται να αιτιολογεί το γιατί οι αθυρεωτικές γυναίκες χρειάζονται 50% αύξηση στη δόση της λεβοθυροξίνης μέχρι να μείνουν έγκυες. Έτσι, η λειτουργία του DIO3 μπορεί να δώσει εξηγήσεις για τα

αυξημένα επίπεδα της μητρικής TSH στις αρχικές φάσεις της εγκυμοσύνης, πριν από την εμφάνιση της αυξημένης hCG. Σύμφωνα με το εν λόγω δεδομένο, θα μπορούσε να εξηγηθεί ο λόγος όπου οι ασθενείς με αιμαγγειώματα που περιέχουν DIO3 παρουσιάζουν υποθυρεοειδισμό και υψηλή αναλογία rT3/T3 [13].

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της μητρικής νόσου του θυρεοειδούς κατά την εγκυμοσύνη, η επιστημονική έρευνα έχει επικεντρωθεί ιδιαίτερα στον υποθυρεοειδισμό. Η υπόθεση του εμβρυϊκού προγραμματισμού από μητρικό υποθυρεοειδισμό είναι βιολογικά αποδείξιμη με βάση ερευνητικά ευρήματα αλλά και από την περιγραφή του κρετινισμού με βαθιά νοητικά και σωματικά ελλείμματα σε παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με σοβαρό υποθυρεοειδισμό που προκαλείται από ανεπάρκεια ιωδίου. Συνεπώς, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν με πλήρη επιστημονική ομοφωνία, ότι ο υποθυρεοειδισμός σε έγκυες γυναίκες κρίνεται αναγκαίο να αντιμετωπιστεί εγκαίρως, ενώ η αντιμετώπιση άλλων μικρότερων ανωμαλιών που αφορούν στη λειτουργία του θυρεοειδή αδένου, όπως ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός και η οντότητα του μεμονωμένου χαμηλού T4 (υποθυροξιναιμία), δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ώστε να έχει οριστεί η αναγκαιότητα πρόωρης αντιμετώπισης. Η μετάβαση από την έλλειψη της μητρικής θυρεοειδικής ορμόνης στην περίσσεια, θεωρείται ως μία ισχυρή απόδειξη, η οποία συνιστά ο υπερθυρεοειδισμός που προκαλείται κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να αντιμετωπίζεται νωρίς κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ωστόσο, η συσχέτιση του εμβρυϊκού προγραμματισμού με τον υπερθυρεοειδισμό της μητέρας, δεν έχει απασχολήσει σε μεγάλο βαθμό την επιστημονική κοινότητα. Φαίνεται πιθανό ότι υπάρχει μια U-σχήματος σχέση μεταξύ της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου και των αρνητικών αποτελεσμάτων σε μια εγκυμοσύνη και την ανάπτυξη ενός παιδιού. Αυτή η εξάρτηση έχει επίσης εντοπιστεί σε άλλες προγεννητικές συνθήκες, όπως η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τις συνέπειές της, καθώς επίσης και σε περιβαλλοντικές πτυχές όπως η πρόσληψη ιωδίου και σιδήρου. [14].

2.3 Εμβρυϊκός προγραμματισμός και σακχαρώδης διαβήτης

Τόσο η πρόσφατη όσο και η παλαιότερη βιβλιογραφία, έχει αναφερθεί στην συσχέτιση του εμβρυϊκού προγραμματισμού και στη δημιουργία του διαβήτη τύπου 2. Η παχυσαρκία, αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την δημιουργία

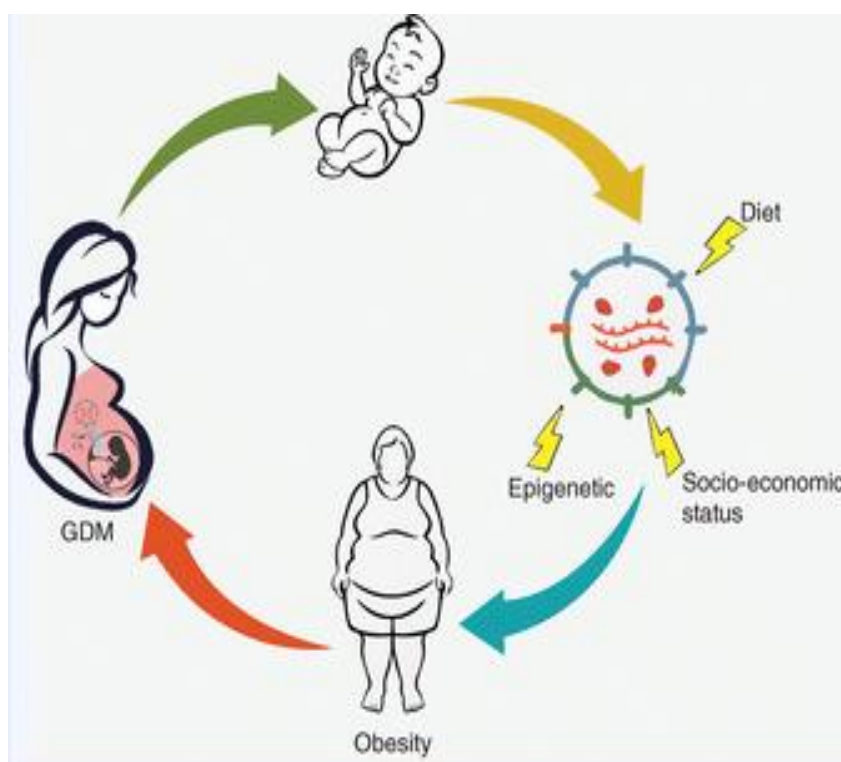
διαβήτη τύπου 2, ενώ συγχρόνως αποτελεί μία «παγκόσμια επιδημία», αντιπροσωπεύοντας ένα επείγον ερευνητικό και ιατρικό θέμα. Ο αριθμός των ατόμων που είναι υπέρβαρα και παχύσαρκα, φαίνεται ότι αυξάνεται τα τελευταία χρόνια, τόσο σε ενήλικο όσο και σε παιδικό πληθυσμό.

Με βάση τον εμβρυϊκό προγραμματισμό, φαίνεται ότι η παχυσαρκία αποτελεί μία ασθένεια, η οποία δημιουργείται από πολύ νωρίς στη ζωή του ατόμου. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι ξεκινά από την περίοδο που το άτομο είναι έμβρυο στη μήτρα και οφείλεται στο μεταβολικό ή θρεπτικό στρες των εγκύων γυναικών. Συγχρόνως, σύμφωνα με την θεωρία της εμβρυϊκής προέλευσης της υγείας και των ασθενειών (DOHaD) σε ενήλικο πληθυσμό, αποδεικνύεται ότι οι πρώιμοι περιβαλλοντικοί παράγοντες εντός της μήτρας συνδέονται με την ανάπτυξη ασθενειών στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της ζωής του, τέτοιες ασθένειες είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο διαβήτης.

Η έρευνα των Zhang και συναδέλφων [15] εστίασε στις διαρκείς επιδράσεις της πρόσληψης ενέργειας κατά την εμβρυϊκή περίοδο και τη σχέση της με τη μεταβολική λειτουργία του καφέ λιπώδους ιστού (Brown Adipose Tissue, BAT) στην ώριμη φάση της ζωής. Η εν λόγω μελέτη διεξήχθη μέσω της χορήγησης μιας διατροφής πλούσιας σε λίπος (High-Fat Diet, HFD) σε ποντίκια, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της περιόδου γαλουχίας. Για την αξιολόγηση της μεθυλίωσης του DNA σε όλο το γονιδίωμα των BAT, οι ερευνητές εφάρμοσαν ιστολογικές μεθόδους με τη χρήση αιματοξυλίνης και ηωσίνης, καθώς και τεχνικές μεθυλίωσης του DNA. Με βάση τα ευρήματά τους, διεξήγαγαν το συμπέρασμα ότι η μητρική HFD, έχει ως συνέπεια τις μακροχρόνιες μεταβολές των BAT στους απογόνους. Οι εν λόγω αλλαγές αφορούν την ενεργοποίηση γονιδίων των BAT που είναι σημαντικά για την οξειδωση και τη θερμογένεση των λιπαρών οξέων μέσω μεθυλίωσης του DNA και τελικά οδηγούν στην δημιουργία διαβήτη.

Οι Govindsamy et al. [16] πραγματοποίησαν μία έρευνα που αφορούσε το προφίλ έκφρασης παραγόντων στην καρδιά νεογνών θηλυκών και αρσενικών αρουραίων, οι οποίοι μελετήθηκαν ως απόκριση σε ποικίλο διατροφικό λίπος. Αρχικά, η ομάδα των ερευνητών διεξήγαγε ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις εστιάζοντας στον υποδοχέα ινσουλίνης, στον μεταφορέα γλυκόζης 4 (Glut4) και στην πρωτεΐνη 1 (FoxO1) σε ολόκληρες καρδιές νεογέννητων ποντικών. Τα νεογέννητα αυτά προέρχονταν από

μητέρες που είχαν διατροφή με 10%, 20%, 30%, ή 40% περιεκτικότητα σε λιπαρά, προκειμένου να κατανοήσουν τις επιπτώσεις διαφορετικών επιπέδων λιπαρών στη διατροφή. Εξέτασαν επίσης τα επίπεδα έκφρασης 84 γονιδίων, που εμπλέκονται ως οδοί σηματοδότησης ινσουλίνης σε 10% ή 40% νεογνά και απέδειξαν το πώς το διατροφικό λίπος που προκύπτει από την διατροφή της μητέρας σχετίζεται με την δημιουργία διαβήτη. Σε ένα γενικότερο πλαίσιο σύμφωνα με τα ευρήματα της βιβλιογραφίας, ο υποσιτισμός, η υπερθρεψία και το στρες της μητέρας κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Τα β-κύτταρα διαδραματίζουν έναν ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη στα έμβρυα, ο οποίος ενδέχεται να εκδηλωθεί κατά την ενήλικη φάση της ζωής τους.



Εικόνα 2.3.1. Εικονική αναπαράσταση αλληλουχίας επιδράσεων των επιγενετικών μηχανισμών και της παχυσαρκίας Πηγή: Ana S Herrera-Van Oostdam et al. 2019

Ο συνδυασμός απότομης ανάπτυξης του παιδιού ύστερα από μία περίοδο διατροφικής στέρησης και η συσχέτιση των προαναφερθέντων στη δημιουργία διαβήτη τύπου 2, μελετήθηκαν και επιβεβαιώθηκαν μέσω των ευρημάτων της έρευνας που πραγματοποιήθηκε με δείγμα άτομα τα οποία βίωσαν τον λιμό στην Ολλανδία. Ο λιμός στην Ολλανδία χρονολογείται τον Μάιο του 1944 και διήρκεσε έναν χρόνο. Άτομα και των δύο φύλων τα οποία ήταν έμβρυα εκείνο το χρονικό διάστημα και ουσιαστικά

εκτέθηκαν στον λιμό ενδομητρικά, παρουσίασαν υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος, δύο ώρες αφού η συγκέντρωση της γλυκόζης ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα κατά την πρώτη ώρα. Επίσης, οι συγκεντρώσεις της προΐνσουλίνης και τις ινσουλίνης πλάσματος (2^η ώρα), ένα δεδομένο που δείχνει ότι η χαμηλή ανοχή στη γλυκόζη, σχετίζεται εν μέρη με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο Ολλανδικός λιμός μελετήθηκε σε βάθος αναφορικά με την υπόθεση του ευδόκιμου φαινοτύπου και τη δημιουργία διαβήτη τύπου 2, καθώς αφορά ένα μικρό χρονικό διάστημα διατροφικής στέρησης, το οποίο αντικαταστάθηκε σύντομα από ένα διάστημα πλήρους διατροφής [17].

Συγχρόνως, όπως προαναφέρθηκε μελετήθηκε και ο πληθυσμός που ήταν υποσιτισμένος κατά την πολιορκία του Λένιγκραντ, η οποία διήρκησε από το 1921 έως το 1944. Ωστόσο, σε αυτήν την έρευνα υπήρξαν διαφορετικά δεδομένα, καθώς ο πληθυσμός δεν άλλαξε τις διατροφικές του συνήθειες μετά την πολιορκία, εν ολίγοις συνέχισε να υποσιτίζεται και ως εκ τούτου δεν υπήρξε μία περίοδος ταχύτατης αύξησης βάρους. Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν τον συγκεκριμένο συσχετισμό, ο οποίος είναι η έκθεση σε ελλιπή διατροφή – μεταβαλλόμενου μεταβολισμού γλυκόζης και ινσουλίνης αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα [18].

Αναφορικά ωστόσο με την συσχέτιση βάρους γέννησης και δημιουργίας διαβήτη τύπου 2, τα ευρήματα του ολλανδικού λιμού δεν τα επιβεβαιώνουν. Φαίνεται ότι όταν το έμβryo είναι σε κατάσταση «in utero» βιώνει συνθήκες υποσιτισμού, τροποποιεί τον μεταβολισμό του (εννοείται και τον μεταβολισμό γλυκόζης – ινσουλίνης), ενώ το ίδιο το έμβryo συνεχίζει να αναπτύσσεται κανονικά. Ωστόσο, αν δεν καταφέρει ο οργανισμός του να πραγματοποιήσει αλλαγές στον μεταβολισμό, το έμβryo δεν αναπτύσσεται κανονικά. Με απλά λόγια η συγκέντρωση ινσουλίνης και γλυκόζης στο πλάσμα του αίματος, δεν σχετίζονται με το βάρος της γέννησης και το βάρος γέννησης δεν συνδέεται αναγκαστικά με τον διαβήτη [19].

Εν κατακλείδι, τα ευρήματα από τον ολλανδικό λιμό επιβεβαιώνουν ότι ο υποσιτισμός όταν το έμβryo είναι σε κατάσταση «in utero» οδηγεί τον οργανισμό σε ανοχή στη γλυκόζη και στη δημιουργία διαβήτη τύπου 2, ωστόσο ενώ οι διατροφικές συνήθειες της μητέρας επηρεάζουν τον μεταβολισμό του εμβρύου, αυτό δεν οδηγεί απαραίτητα σε μικρό μέγεθος βρέφους μεταγεννητικά.

2.4 Εμβρυϊκός προγραμματισμός και καρδιαγγειακά νοσήματα

Η «επικράτηση» της παχυσαρκίας στον δυτικό πολιτισμό, έχει προκαλέσει ανησυχία στην επιστημονική κοινότητα. Συγκεκριμένα, στις ανεπτυγμένες χώρες τα ποσοστά παχυσαρκίας ξεκινούν από 24% και φτάνουν στο 36%, σε παγκόσμια κλίμακα η παχυσαρκία φτάνει στο 11% στον ενήλικο πληθυσμό. Ωστόσο, η μητρική παχυσαρκία κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης, φαίνεται ότι ενέχει σοβαρούς κινδύνους για την υγεία των εμβρύων κατά τη συνέχεια της ζωής τους [20].

Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός ως έχει προαναφερθεί ως όρος δημιουργήθηκε από τον Berker και συνεργάτες (2001) [21], το ερευνητικό ενδιαφέρον των οποίων ήταν επικεντρωμένο στον υποσιτισμό της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη και τις συνέπειες αυτού σε μακροπρόθεσμο επίπεδο για τα έμβρυα. Στη σύγχρονη εποχή έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές ερευνητικές μελέτες, οι οποίες αφορούν τη συσχέτιση της μητρικής παχυσαρκίας τόσο με τη θνησιμότητα των εμβρύων όσο και με τη δημιουργία πολλών ασθενειών στον οργανισμό τους [22].

Κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ο οργανισμός της εγκύου πραγματοποιεί πολλές αλλαγές με απώτερο σκοπό τόσο την επιβίωση της ίδιας όσο και του εμβρύου. Τα συστήματα στα οποία πραγματοποιούνται οι εν λόγω προσαρμογές, είναι πολλά, ένα από αυτά είναι το καρδιαγγειακό σύστημα, στο οποίο πραγματοποιούνται πολλές τροποποιήσεις ώστε το οξυγόνο όσο και τα θρεπτικά συστατικά να είναι επαρκή για τον οργανισμό του εμβρύου, μέσα στις εν λόγω προσαρμογές περιλαμβάνονται η αύξηση του όγκου του αίματος κατά 40% και η διεύρυνση της καρδιάς. Ο όγκος της ροής του αίματος αυξάνεται για να τροφοδοτήσει τη μήτρα και να καλυφθούν οι ανάγκες στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Κατά την προσαρμογή των αιμοφόρων αγγείων της μητέρας δημιουργείται αγγειοδιαστολή. Η εξέλιξη της εν λόγω διαδικασίας εξαρτάται από αλλαγές που πραγματοποιούνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μυϊκά κύτταρα και γίνεται αντιληπτή από την συστηματική αγγειακή αντίσταση [23].

Στα παχύσαρκα άτομα, ωστόσο παρατηρείται ότι τα αιμοφόρα αγγεία παρουσιάζουν δομικές αλλοιώσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται η αύξηση του πάχους της βασικής μεμβράνης και η δυσκαμψία που παρουσιάζουν τα αγγεία. Οι συγκεκριμένες αλλαγές στα αγγεία πιθανόν αποτελούν «απάντηση» στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Συγχρόνως σε ευρήματα που υπήρξαν μέσω μη επεμβατικής απεικόνισης, φαίνεται ότι η αυξημένη αρτηριακή ακαμψία αντιστοιχεί σε αυξημένη διαστολική πίεση. Καθώς το άτομο αναπτύσσει παχυσαρκία, τα τοιχώματα των αγγείων ατροφούν και δημιουργείται στένωση, ενώ συγχρόνως υπάρχει κίνδυνος ισχαιμίας [24].

Παρά το γεγονός ότι έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες για τη συσχέτιση των διατροφικών συνηθειών της μητέρας κατά την κύηση και της υγείας των εμβρύων στη συνέχεια της ζωής τους, οι μηχανισμοί με τους οποίους ρυθμίζεται το καρδιαγγειακό σύστημα των εμβρύων, δεν έχουν εξηγηθεί επαρκώς. Ωστόσο, υπάρχουν κάποια ευρήματα τα οποία έχουν αποδειχθεί. Αρχικά, έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει συσχέτιση της παχυσαρκίας των εγκύων γυναικών και κινδύνων που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα σε απογόνους. Επιπροσθέτως, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία της μητέρας και της αρτηριακής πίεσης των απογόνων της, η οποία είναι υψηλότερη από το κανονικό [25].

Ακόμα, έχει γίνει αποδεκτό ότι μεγάλο ποσοστό ατόμων που γεννιούνται από μητέρες με υψηλό ΔΜΣ, έχουν αθηρογόνο λιπιδικό προφίλ, το οποίο συνδέεται με τις καρδιαγγειακές νόσους. Ενώ, τα έμβρυα αυτά έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία συνδέεται με αρκετά προβλήματα υγείας. Εν κατακλείδι, οι συνθήκες που υπάρχουν κατά τον εμβρυϊκό προγραμματισμό δύναται να επηρεάσουν ακόμα και τον καρδιακό μυ [26].

2.5 Εμβρυϊκός προγραμματισμός, ψυχιατρικές διαταραχές και αυτισμός

Ο 21^{ος} αιώνας εκτός από αιώνας που χαρακτηρίζεται από αυτοάνοσες ασθένειες χαρακτηρίζεται και από μία επιδημία «ψυχικών διαταραχών». Πολλοί ερευνητές αναφέρουν ότι αυτή η επιδημία σχετίζεται με τον εμβρυϊκό προγραμματισμό, κατά τη διάρκεια του οποίου διαμορφώνονται οι ιστοί και τα όργανα των εμβρύων. Φαίνεται ότι η εγκεφαλική ανάπτυξη του εμβρύου και η ευαισθησία του οργανισμού του σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές κατά την μετέπειτα ζωή του, επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από το ενδομήτριο περιβάλλον. Ακόμα και νόσοι όπως η νόσος του Parkinson ή η νόσος Alzheimer συνδέονται με επιγενετικούς μηχανισμούς κατά την περίοδο του εμβρυϊκού προγραμματισμού [27].

Οι επιγενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με προβλήματα στην νευροανάπτυξη των εμβρύων αφορούν είτε συνήθειες της μητέρας είτε προβλήματα που μπορεί να προκύψουν κατά την κύηση. Αναφορικά με τις συνήθειες της μητέρας σε αυτές περιλαμβάνονται οι διατροφικές της συνήθειες, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, το στρες, ο διαβήτης και η χρήση ουσιών. Σχετικά με τους επιγενετικούς παράγοντες, σε αυτούς περιλαμβάνονται η υποξία του εμβρύου, η έκθεση του σε φάρμακα και άλλοι παράγοντες που εμποδίζουν την ενδομήτρια ανάπτυξη [28] .

Σε ένα πειραματικό μοντέλο, όπου τα έμβρυα εκτέθηκαν σε υποξία και ύστερα σε υψηλή οξυγόνωση, πραγματοποιήθηκε νευρωνικός θάνατος στον εγκεφαλικό φλοιό των εμβρύων. Έτσι παρατηρήθηκε ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση νευρωνικού θανάτου και υπεροξυγόνωσης, η οποία οδηγεί σε προβλήματα του νευρικού συστήματος. Η επίδραση των επιγενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη των νευρωνικών δικτύων του εγκεφαλικού φλοιού των εμβρύων είναι μεγάλη τόσο πρό – όσο και μεταγεννητικά. Συγχρόνως, η επίδραση επιγενετικών και γενετικών παραγόντων, δύναται να οδηγήσει σε ψυχιατρικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια, η καταθλιπτική διαταραχή και η διπολική διαταραχή [29] .

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, αρκετοί επιγενετικοί μηχανισμοί έχουν αναγνωριστεί ως συντελεστές στην εμφάνιση της διπολικής διαταραχής. Ένας από αυτούς που συνδέεται με τον εμβρυϊκό προγραμματισμό είναι ο υποσιτισμός της μητέρας, ενώ οι υπόλοιποι συνδέονται με το περιγεννητικό και μεταγεννητικό περιβάλλον, όπως η απώλεια του πατέρα πριν την ηλικία των 5 ετών, αν το βρέφος γεννήθηκε σε αστικό περιβάλλον ακόμα και οι μήνες γέννησης. Βέβαια τα τρία τελευταία καθώς δεν παρουσιάζουν άμεση συσχέτιση με την διπολική διαταραχή, έχουν προκαλέσει την διχογνωμία της επιστημονικής κοινότητας [30] .

Οι Watson et al. [31], ανέφεραν ότι κατά τον εμβρυϊκό προγραμματισμό το έμβρυο εκτίθεται σε ορμόνες που προκύπτουν ενδομητρικά από το μητρικό στρες παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο δημιουργίας κατάθλιψης. Επίσης, έμβρυα που η μητέρα ήταν φορέας γρίπης από τον τρίτο έως τον έκτο μήνα κύησης, είχαν κίνδυνο δημιουργίας κατάθλιψης. Επιπρόσθετα, έμβρυα όπου οι μητέρες τους ήταν παρούσες στον σεισμό της Τανγκσάν του 1976 αντιμετώπιζαν τον ίδιο κίνδυνο. Άλλος παράγοντας κινδύνου που συνδέεται με τον εμβρυϊκό προγραμματισμό είναι η έκθεση των εμβρύων σε ουσίες που περιέχουν τα αντικαταθλιπτικά όπως SSRI [32] .

Οι Kandaker et al. [33] , πραγματοποίησαν συστηματική ανασκόπηση, τα ευρήματα των οποίων τους οδήγησαν στο ότι υπάρχει συσχέτιση της σχιζοφρένειας με προγεννητική έκθεση του εμβρύου σε ιό του έρπητα 2 (HSV-2) και *Toxoplasma gondii*, αλλά όχι από του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1) ή των κυτταρομεγαλοϊών λοιμώξεων (CMV) (Khandaker et al., 2013). Ακόμα, η έκθεση σε γρίπη ή άλλες λοιμώξεις ασθένειες κατά τις πρώτες φάσεις της εγκυμοσύνης φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Ενδιαφέροντα είναι επίσης τα ευρήματα που συνδέουν την εμφάνιση τόσο της σχιζοφρένειας όσο και του αυτισμού με την παρουσία διαβήτη στη μητέρα. Η διαταραχή αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ) αποτελεί μία αναπτυξιακή διαταραχή της οποίας ο βαθμός κρίνεται μέσα σε ένα φάσμα λειτουργικότητας του ατόμου. Ωστόσο, όλα τα άτομα με ΔΑΦ σε διαφορετικό βαθμό βέβαια για το καθένα παρουσιάζουν έκπτωση στις κοινωνικές τους δεξιότητες, προβλήματα στην επικοινωνία, κάποιες φορές επιθετική συμπεριφορά, στερεοτυπικές συμπεριφορές και διαταραχές που αφορούν το γλωσσικό τους σύστημα. Ως ένας βασικός παράγοντας κινδύνου μέχρι και σχετικά πρόσφατα, ήταν ο γενετικός. Ωστόσο, σύμφωνα με τα νεότερα ευρήματα της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι ένα στρεσογόνο περιβάλλον για το έμβρυο, θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Το 2009 φαίνεται ότι διπλασιάστηκε ο κίνδυνος των βρεφών με ΔΑΦ, τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που έπασχαν από διαβήτη. Ενώ, μέσα στους παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία ΔΑΦ αναφέρονται η υπέρταση, η προεκλαμψία και την ηλικία της μητέρας [34] .

Μελέτη που αφορούσε τις επιπλοκές κατά τον τοκετό και τη σχέση αυτών με ΔΑΦ και πραγματοποιήθηκε με δείγμα 66.445 κήσεις, παρουσίασε συσχέτιση μεταξύ αυτών σε ποσοστό 1,2% [35] . Επίσης, παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν διαβήτη και παρουσίασαν ΔΑΦ, είχαν σαφή ελλείμματα στις γλωσσικές τους ικανότητες. Συγχρόνως, τα άτομα που έχουν ΔΑΦ, έχουν παρουσιάσει αλλοιώσεις στην παρεγκεφαλίδα [36]. Ένα ακόμα εύρημα που συνδέεται με τον εγκέφαλο αυτιστικών ατόμων, αφορά τον μειωμένο αριθμό κυττάρων Purkinje στον οπίσθιο-νεοπαρεγκεφαλιδικό φλοιό [37] . Έρευνα των Yamano et al.[38] , έχει παρουσιάσει ευρήματα που συνδέουν την υπεργλυκαιμία της μητέρας με το μειωμένο μέγεθος της παρεγκεφαλίδας λόγω του μειωμένου αριθμού των κυττάρων Purkinje.

Πολλές έρευνες έχουν καταγράψει στοιχεία που ενισχύουν την υπόθεση ότι υπάρχει ένας θετικός συσχετισμός μεταξύ του οξειδωτικού στρες κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη και της εμφάνισης διαταραχών του αυτιστικού φάσματος (ΔΑΦ), υποδεικνύοντας ότι η οξειδωτική βλάβη μπορεί να αποτελέσει έναν κίνδυνο για την ανάπτυξη τόσο της ΔΑΦ όσο και της σχιζοφρένειας. Παράλληλα, οι μεγάλες συγκεντρώσεις δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και το μητρικό στρες σε περίπτωση που η μητέρα πάσχει από διαβήτη, συμβάλλουν ως παράγοντες στη δημιουργία της ΔΑΦ [39] .

2.6 Εμβρυϊκός προγραμματισμός και διαταραχές συμπεριφοράς

Ο Hartel και συνεργάτες [40], αναφέρουν ότι ένα βασικό μέλημα μεταξύ των αναπτυξιακών ψυχοπαθολόγων είναι ο εντοπισμός της προέλευσης του κινδύνου για την ψυχοπαθολογία. Δεκαετίες ερευνών για τον εμβρυϊκό προγραμματισμό, έχουν αποκαλύψει ότι πολλές μορφές προβληματικής συμπεριφοράς έχουν τις ρίζες τους στην εγκυμοσύνη, με τη μορφή βιοσυμπεριφορικής ευαισθησίας σε ψυχικές ασθένειες. Μέχρι σήμερα, η εμπειρική βιβλιογραφία είναι αρκετά σαφής: οι προγεννητικές εκθέσεις του βρέφους σε ορισμένες μορφές άγχους ή η μητρική ψυχοπαθολογία, θέτουν τα παιδιά σε κίνδυνο για προβληματική συμπεριφορά, πάνω και πέρα από την ποιότητα του μεταγεννητικού περιβάλλοντος του παιδιού.

Για παράδειγμα, προγεννητικές εκθέσεις που αφορούν τον συσχετισμό διαταραχής διάθεσης της μητέρας και δυσπροσαρμοστικής συμπεριφοράς του απογόνου, αντιπροσωπεύουν την εν λόγω συσχέτιση μόνο σε ποσοστό 10%-15%. Εν ολίγοις, είναι αμφίβολο κατά πόσο κάποια διαταραχή διάθεσης της μητέρας, όπως η κατάθλιψη ή η διπολική διαταραχή, μπορεί να αποτελέσει την κύρια αιτία για τη δημιουργία δυσπροσαρμοστικής συμπεριφοράς του απογόνου. Ωστόσο, το εν λόγω πεδίο έρευνας υπολείπεται τόσο σε θεωρητικές όσο και εμπειρικές εξηγήσεις αναφορικά με τις διαδικασίες που εμπλέκονται στον εμβρυϊκό προγραμματισμό τόσο αναφορικά με περιπτώσεις προσαρμοστικής όσο και με περιπτώσεις δυσπροσαρμοστικής συμπεριφοράς. Εν ολίγοις, τα εμπειρικά στοιχεία είναι περιγραφικά αναφορικά με συσχετισμούς προγεννητικής έκθεσης-συμπεριφοράς αλλά δεν είναι επεξηγηματικά.

Δύο θεωρητικά μοντέλα που περιγράφουν τις διαδικασίες του εμβρυϊκού προγραμματισμού, οι οποίες, σύμφωνα με τους Nederhof και Schmidt [41],

ονομάζονται μοντέλο αθροιστικού στρες και μοντέλο αντιστοιχίας-αναντιστοιχίας. Οι εν λόγω θεωρίες αποσκοπούν στο να ορίσουν εκείνες τις αναπτυξιακές διαδικασίες, μέσω των οποίων οι προγεννητικές ψυχοκοινωνικές συνθήκες δύνανται να διαμορφώσουν τα μεταγεννητικά αποτελέσματα. Ωστόσο και οι δύο θεωρίες έχουν σημαντικά θεωρητικά αλλά και ερευνητικά κενά. Αρχικά, υπολείπονται σε μεγάλο βαθμό στους υποθετικούς βιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους μπορεί να προκύψει προγεννητικός προγραμματισμός κινδύνου για ψυχοπαθολογία. Δεύτερον, και οι δύο προέρχονται από τη βιβλιογραφία για τον εμβρυϊκό προγραμματισμό που εστιάζεται στη μεταβολική διαταραχή [42]. Φαίνεται ότι η συσχέτιση μεταξύ ευρημάτων της βιβλιογραφίας και του εμβρυϊκού προγραμματισμού αναφορικά με το ψυχοκοινωνικό στρες, δεν είναι επιστημονικά επαρκής. Ένα τρίτο μοντέλο, η βιολογική ευαισθησία στο πλαίσιο προσφέρει μια νέα προοπτική σχετικά με τη λειτουργία της βιοσυμπεριφορικής αντιδραστικότητας στο στρες. Φαίνεται ωστόσο ότι ο εμβρυϊκός προγραμματισμός δεν σχετίζεται μόνο με τα σωματικά προβλήματα υγείας των απογόνων αλλά και με τα ψυχικά.

Παράλληλα, αρκετές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί αναφορικά με τη συσχέτιση του εμβρυϊκού προγραμματισμού και τη διαταραχή αυτιστικού φάσματος στο βρέφος, καθώς η εγκυμοσύνη αποτελεί μία «κατάσταση» κατά την οποία ο οργανισμός του εμβρύου είναι ευαίσθητος σε λοιμώξεις, οι οποίες δυνητικά επηρεάζουν την νευροανάπτυξη του. Εν συνεχεία, καθώς κατά την εγκυμοσύνη πραγματοποιούνται ανοσολογικές διαδικασίες, αρκετές έρευνες έχουν επισημάνει τον ρόλο αυτών στη δημιουργία διαταραχής αυτιστικού φάσματος. Ο πλακούντας αποτελεί εκείνο το όργανο μέσω του οποίου «πληροφορίες» από τον οργανισμό της μητέρας μεταβιβάζονται στον οργανισμό του εμβρύου. Ουσιαστικά δηλαδή ο πλακούντας προσαρμόζει την ανάπτυξη του εμβρύου με βάση το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το έμβρυο ουσιαστικά προστατεύεται από όποιους φλεγμονώδους και παθογόνους παράγοντες επιδρούν στον οργανισμό της μητέρας. Ενώ, το έμβρυο δεν είναι απόλυτα προστατευμένο καθώς οι ανοσολογικές αλλαγές που μεταβιβάζονται από την μήτρα στο έμβρυο, σε περίπτωση λοιμώξεων αποτελούν παράγοντες προδιάθεσης εμβρυϊκών νευροαναπτυξιακών διαταραχών [43].

Οι επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δύνανται να ασκήσουν σημαντική επιρροή τόσο στον οργανισμό της εγκύου όσο και στον οργανισμό του εμβρύου. Καθώς το έμβρυο διαθέτει ένα «ανώριμο» ανοσοποιητικό σύστημα, αυξάνεται η ευαισθησία

του οργανισμού του σε λοιμογόνους παράγοντες, η οποία (ευαισθησία) διαφέρει ποιοτικά αλλά και ποσοτικά στους ενήλικες [44]. Κρίνεται αναγκαίο να επισημανθεί ότι η δημιουργία της ΔΑΦ κατά τον εμβρυϊκό προγραμματισμό, δεν σχετίζεται τόσο με το ίδιο το παθογόνο που βρίσκεται στον οργανισμό της μητέρας αλλά με την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας σε αυτό το παθογόνο. Κατά τη διαδικασία της ανταπόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας στο παθογόνο, πραγματοποιούνται αλλαγές στην ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου. Έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε θηλυκά τρωκτικά έχουν παρουσιάσει ευρήματα που αποδεικνύουν τη συσχέτιση ανάμεσα στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος της μητέρας και την εγκεφαλική παθολογία των νεογνών [45].

Επιπροσθέτως, ο Noda [46] υποστηρίζει ότι οι «πρώτες 1000 ημέρες» της εγκυμοσύνης αποτελούν μία περίοδο κατά την οποία η νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου του εμβρύου διαμορφώνεται και ως εκ τούτου διαμορφώνεται το νευροαναπτυξιακό πλαίσιο για ολόκληρη τη ζωή του [47]. Επιπλέον, ένας αυξανόμενος όγκος ευρημάτων υποδηλώνει μια στενή σχέση μεταξύ της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος της και των νευροαναπτυξιακών διαταραχών των εμβρύων ως έχει προαναφερθεί [48]. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις επηρεάζουν τη συναπτογένεση, το επίπεδο της οργάνωσης εντός της λευκής ουσίας και την ανάπτυξη νευρωνικών δικτύων. Πιο συγκεκριμένα, όταν το μητρικό σώμα υφίσταται μια μολυσματική πάθηση ή αυτοάνοση νόσο, η ανοσοαπόκριση της μητέρας, ενδέχεται να επηρεάσει άμεσα τη διαδικασία ανάπτυξης του εγκεφάλου του εμβρύου κατά την εμβρυϊκή ζωή. [49].

Συγχρόνως, σημαντικό ρόλο για τη δημιουργία ΔΑΦ διαδραματίζει η μικροχλωρίδα του εντέρου της εγκύου, η οποία μπορεί να επηρεάσει έμμεσα το έμβρυο μέσω της ανοσολογικής απόκρισης και των μικροβιακών μεταβολιτών που διέρχονται από τον πλακούντα από τον οργανισμό της μητέρας. Ακόμα η διατροφή της μητέρας, το στρες και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την μικροχλωρίδα του εντέρου της μητέρας επιδρούν στο έμβρυο. Καθώς η σχέση εντέρου και εγκεφάλου έχει αποδειχθεί πλέον από την ιατρική κοινότητα, φαίνεται ότι η φλεγμονή που συναντάται στον εγκέφαλο εμβρύων με ΔΑΦ σχετίζεται με την εντερική χλωρίδα της μητέρας. Συγκεκριμένα έχει μελετηθεί ότι υπάρχει μια πολυπληθής κοινότητα βακτηρίων που ανέρχεται σε περισσότερα από 500 διαφορετικά είδη κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού. Η εντερική δυσβίωση (δηλαδή, κατάσταση δυσανάλογων μικροβιακών κοινοτήτων) κατά

τη διάρκεια της πρώιμης αναπτυξιακής περιόδου του εμβρύου δύναται να ασκήσει επιρροή στα πρώιμα στάδια του σχηματισμού του ανοσοποιητικού συστήματος του, το οποίο στη συνέχεια διαμορφώνει τις νευροβιολογικές/παθολογικές βάσεις, απόρροια των οποίων είναι οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως η ΔΑΦ [50] .

Στην πραγματικότητα, είναι γνωστό ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει ισχυρή επίδραση στη μικροχλωρίδα του εμβρύου, όπου σε ομάδες ατόμων με ΔΑΦ έχει επιβεβαιωθεί ότι υπάρχει πρόβλημα στη μικροχλωρίδα του εντέρου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Υπάρχουν επίσης πολλά ευρήματα που υποστηρίζουν ότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία της μητέρας σχετίζεται στενά με τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές του εμβρύου [51]. Ειδικότερα, η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων σε συνδυασμό με το οξειδωτικό στρες που παρατηρούνται στην μητέρα παίζουν σημαντικό ρόλο σε δύο μεταβολικές ανωμαλίες που έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση ΔΑΦ. Ο κύριος λόγος που συμβαίνει αυτό είναι διότι το οξειδωτικό στρες επεμβαίνει στον τρόπο δράσης των μιτοχονδρίων τα οποία εν συνεχεία εκλύουν αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) . Κάποια από τα συμπτώματα που παρουσιάζουν άτομα με ΔΑΦ είναι απόρροια της εν λόγω δυσμενής αλλαγής της εντερικής κινητικότητας [52]. Υπάρχει μια αλυσιδωτή αντίδραση διαδικασιών που προκαλεί διαταραχή μεταξύ των μικροβιακών μεταβολιτών, των μιτοχονδρίων, και της γαστρεντερικής δραστηριότητας. Στην περίπτωση της ΔΑΦ, υπάρχει ένας κύκλος αλληλεπίδρασης μεταξύ της δυσβίωσης, της ανοσοαπόκρισης και της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων και του οξειδωτικού στρες. Αυτός ο φαύλος κύκλος ξεκινά στα πρώιμα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης και μπορεί να έχει επιπτώσεις στη νευρολογική ανάπτυξη, ακόμη και να προκαλέσει την σταδιακή κατάρρευση της νευρολογικής λειτουργίας.

Οι Ploeger και συνεργάτες [53] , αναφέρουν ότι κατά την περίοδο της οργανογένεσης δημιουργείται η ΔΑΦ. Πολλά ευρήματα της βιβλιογραφίας έχουν υποστηρίξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ «εμβρυϊκών σφαλμάτων» και ανάπτυξης αυτισμού, ωστόσο μέχρι και σήμερα ο μηχανισμός αυτός δεν είναι γνωστός. Ουσιαστικά, έχει υποστηριχθεί ότι οι πλειοτροπικές επιδράσεις στον εμβρυϊκό οργανισμό κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξής του, δύνανται να οδηγήσουν στη δημιουργία αυτισμού. Κατά τα πρώτα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης πραγματοποιείται η οργανογένεση, η οποία αρχίζει από τις 20 έως και τις 40 ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, ουσιαστικά σε αυτό το

στάδιο διάφορα τμήματα του σώματος του εμβρύου αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Σε περίπτωση όμως που σε αυτό το στάδιο υπάρξει κάποια μετάλλαξη ή κάποια διαταραχή στο περιβάλλον της μήτρας πραγματοποιούνται φαινοτυπικές/πλειοτροπικές επιδράσεις. Αυτές λοιπόν οι φαινοτυπικές επιδράσεις κατά το διάστημα της οργανογένεσης δύνανται να έχουν ως απόρροια παραμορφώσεις άκρων, κρανιοσκελετικές δυσπλασίες, ανωμαλίες στην εγκεφαλική ανάπτυξη αλλά και σε άλλα όργανα. Ουσιαστικά πολλά είναι τα ευρήματα της βιβλιογραφίας που αναφέρουν τον αυτισμό ως αποτέλεσμα των πλειοτροπικών δράσεων. Επομένως κατά την «in utero» ανάπτυξη του εμβρύου εξαιτίας όποιας διαταραχής σε αυτό το περιβάλλον, δύναται να υπάρξει κάποια νευροαναπτυξιακή διαταραχή στο έμβρυο, ως εκ τούτου ακόμα και για την ΔΑΦ φαίνεται ότι ο εμβρυϊκός προγραμματισμός διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο.

Ευρήματα της βιβλιογραφίας έχουν επίσης υποστηρίξει τη συσχέτιση ανάμεσα στη ΔΕΠΥ και τον εμβρυϊκό προγραμματισμό. Συγκεκριμένα καθώς η ΔΕΠΥ αποτελεί και αυτή νευροαναπτυξιακή διαταραχή φαίνεται ότι η νευροαναπτυξιακή ανάπτυξη του εμβρύου και πάλι δέχεται πληροφορίες μέσω του πλακούντα από τον οργανισμό της μητέρας. Έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση του εμβρύου σε ορισμένες τοξίνες δημιουργεί ένα νευροαναπτυξιακό περιβάλλον κατάλληλο για τη δημιουργία της ΔΕΠΥ. Έμβρυα των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν ή κατανάλωναν αλκοόλ στην μετέπειτα ζωή τους ανέπτυξαν υπερκινητικότητα, απροσεξία και παρορμητικότητα. Συγχρόνως, η χρήση της κοκαΐνης από την μητέρα, επηρεάζει τη ανάπτυξη των υποδοχέων του εγκεφάλου και τελικά οδηγεί στη δημιουργία ΔΕΠΥ [54].

Άλλα ευρήματα της βιβλιογραφίας έχουν υποστηρίξει ότι υπάρχει συσχέτιση στα αντικαταθλιπτικά που λαμβάνει η μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συγκεκριμένα στους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και την εμφάνιση ΔΑΦ σε απογόνους. Φαίνεται ότι η σεροτονίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην εμβρυϊκή όσο και στη μεταγεννητική ανάπτυξη του εγκεφάλου[42]. Συγκεκριμένα παρατηρούνται μεταλλάξεις στον μεταφορέα σεροτονίνης (SLC6A4), ο οποίος έχει ρυθμιστικό ρόλο στα επίπεδα σεροτονίνης στη συναπτική σχισμή [43]. Ουσιαστικά, η ισορροπία του σεροτονινεργικού συστήματος παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΔΑΦ [45]. Άλλα ευρήματα δείχνουν ότι στον εγκέφαλο των ατόμων με ΔΑΦ έχουν ανευρεθεί χαμηλότερα επίπεδα σεροτονίνης απ' ότι στα άτομα με φυσιολογική ανάπτυξη. Ωστόσο, ο συγκεκριμένος

συσχετισμός τίθεται εν αμφιβόλω καθώς άλλες έρευνες όχι μόνο δεν τον έχουν επιβεβαιώσει αλλά υποστηρίζουν ότι είναι σε μεγάλο βαθμό ανεπιβεβαίωτος [55] .

Συγχρόνως, ένας ακόμα παράγοντας που σχετίζεται με τη δημιουργία ΔΕΠΥ είναι το άγχος της μητέρας. Ουσιαστικά το άγχος αποτελεί μία από τις αιτίες που μπορεί να δημιουργήσει φλεγμονή στον εγκέφαλο του εμβρύου και στη συνέχεια να επηρεάσει την ανάπτυξή του [56]. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν παρουσιάσει ευρήματα τα οποία υποστηρίζουν ότι το στρες της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για ΔΑΦ και ΔΕΠΥ [57]. Στα πρωτεύοντα, η κορτιζόλη, η οποία έχει ισχυρή φυσιολογική δραστηριότητα, μετατρέπεται στην ανενεργή της μορφή από το ένζυμο υδροξυστεροειδούς 11-β αφυδρογονάσης 2 (HSD11B2). Ως σημείο πρόληψης του εμβρύου στην έκθεση της κορτιζόλης σε περιόδους στρες της μητέρας, η συγκεκριμένη ορμόνη καθίσταται κατά την κύηση σε ανενεργή δομή στον πλακούντα. [58].

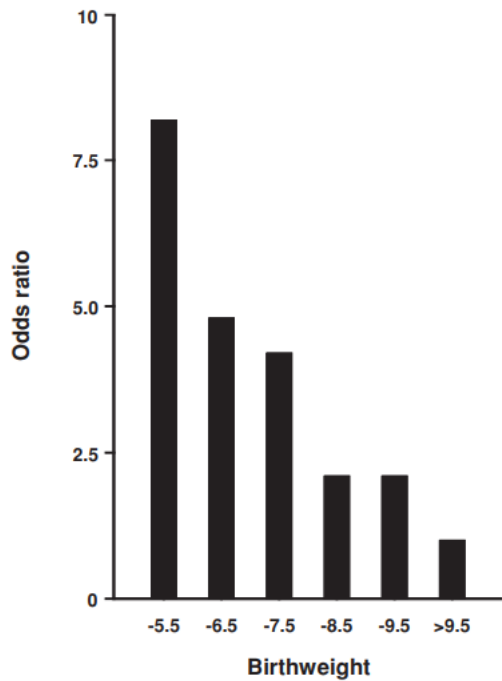
Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τη δημιουργία ΔΕΠΥ είναι ο πρόωρος τοκετός, το χαμηλό βάρος γέννησης, ο υποσιτισμός της μητέρας και κάποια λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [59]. Οι Singh et al. [60] , πραγματοποίησαν μία έρευνα όπου εξέτασαν τον συσχετισμό ανάμεσα σε πρόωρους τοκετούς σε διάρκεια συγκεκριμένα μικρότερη των 37 εβδομάδων και το χαμηλό βάρος γέννησης χαμηλότερο των 2500g με τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπου και επιβεβαιώθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση. Άλλοι ερευνητές όπως ο Pacheco ανέφερε τη συσχέτιση ανάμεσα σε κλιματικές αλλαγές όπως οι καταιγίδες, η ζέστη, οι πλημμύρες, η τροφική ανασφάλεια και η ατμοσφαιρική ρύπανση με το στρες της μητέρας, μία συσχέτιση που οδηγεί σε κάποιες περιπτώσεις σε πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης και τελικά στη δημιουργία νευροαναπτυξιακών διαταραχών [61] .

Κεφάλαιο 3. Θεωρίες εμβρυϊκού προγραμματισμού

3.1 Υπόθεση ευδόκιμου φαινοτύπου

Η υπόθεση του «λιτού φαινοτύπου» υποστηρίζει ότι υπάρχουν επιδημιολογικές συσχετίσεις μεταξύ της κακής ανάπτυξης του εμβρύου και του βρέφους και της επακόλουθης ανάπτυξης του διαβήτη τύπου 2 και του μεταβολικού συνδρόμου, οι οποίες προκύπτουν από τις επιπτώσεις της κακής διατροφής της μητέρας στην πρώιμη ζωή του εμβρύου, η οποία προκαλεί μόνιμες αλλαγές στη διαδικασία του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Η παχυσαρκία, η γήρανση καθώς και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, σε συνδυασμό με την ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης από τον ανθρώπινο οργανισμό και την αντίσταση αυτού στην ινσουλίνη παίζουν δυσμενή ρόλο στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Η υπόθεση του «ευδόκιμου φαινοτύπου» του Barker, επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες παγκοσμίως [62] .

Η υπόθεση του «ευδόκιμου φαινοτύπου» αναφέρθηκε για πρώτη φορά πριν από 23 χρόνια, καθώς οι επιστήμονες προσπαθούσαν, να παρουσιάσουν και να αιτιολογήσουν τις συσχετίσεις μεταξύ της μη φυσιολογικής ανάπτυξης και του βάρους του εμβρύου και του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη και του μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή. Τα αρχικά ευρήματα των περιγραφόμενων σχέσεων ανάμεσα στους άνδρες του Hertfordshire απεικονίζονται στις πρώτες δύο εικόνες [63] .



Εικόνα 3.1.1. Ο λόγος πιθανοτήτων για διαταραχές ανοχής στην γλυκόζη ή ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε σύγκριση με το βάρος γέννησης σε 370 άνδρες ηλικίας 64 ετών που γεννήθηκαν στο Hertfordshire. Πηγή: Hales CN et al., 1991

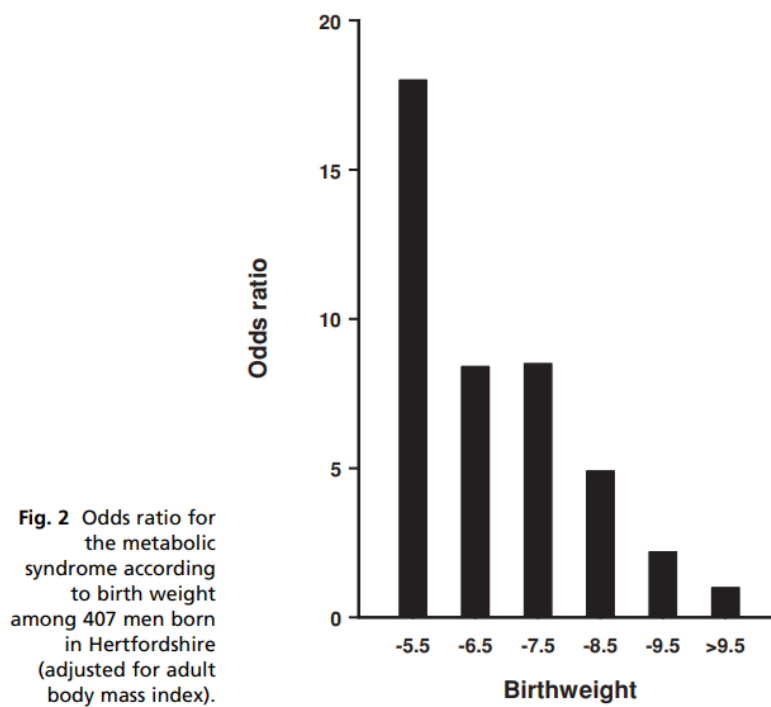


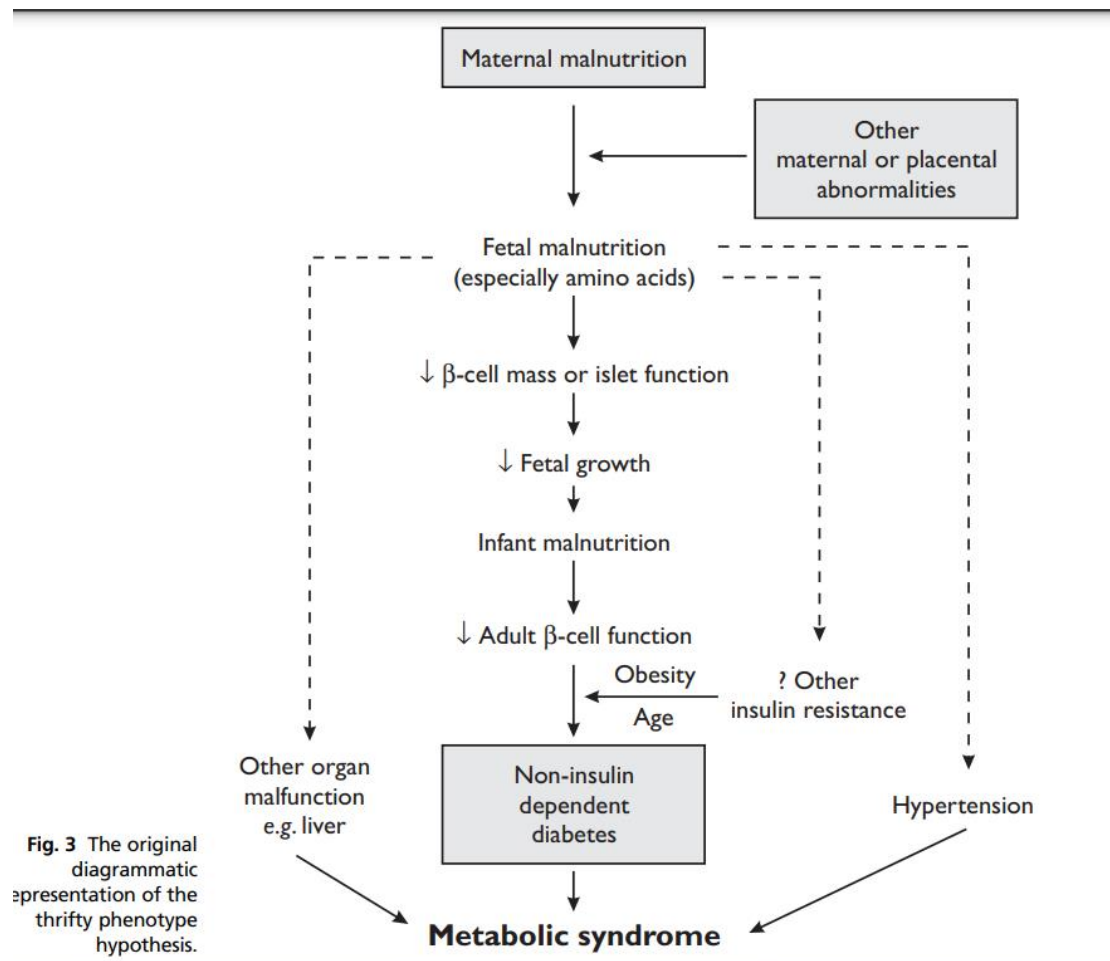
Fig. 2 Odds ratio for the metabolic syndrome according to birth weight among 407 men born in Hertfordshire (adjusted for adult body mass index).

Εικόνα 3.1.2. Ο λόγος πιθανοτήτων για την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου σε συσχέτιση με το βάρος γέννησης σε 407 άνδρες που γεννήθηκαν στο Hertfordshire. Πηγή: Hales CN et al., 1991

Κατά το λοιπό χρονικό διάστημα, έχουν προκύψει πολλά στοιχεία που δείχνουν τις προαναφερθείσες συσχετίσεις σε διαφορετικούς πληθυσμούς και σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες. Τα εν λόγω ευρήματα έχουν λάβει αποδοχή από την επιστημονική κοινότητα, καθώς έχουν επιβεβαιωθεί από περαιτέρω έρευνα. Η έκκριση ινσουλίνης αποτελεί μία πολύ σημαντική αυξητική ορμόνη για το έμβρυο. Ωστόσο, κρίνεται αναγκαίο να τονιστεί ότι η δημιουργία διαβήτη τύπου 2, είναι απόρροια «μείγματος» περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων.

Είναι γνωστό ότι εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες αλλά και ασθένειες, όπως η φυματίωση και η ελονοσία, ωστόσο η μόνη αξιόπιστη προσέγγιση για την πρόληψη και τη θεραπεία τους είναι ως κύρια περιβαλλοντική αιτία, να θεωρηθεί η μόλυνση σε περιπτώσεις τέτοιων ασθενειών.

Στην εικόνα 3 παρουσιάζεται η αρχική διαγραμματική αναπαράσταση της υπόθεσης του «ευδόκιμου φαινοτύπου». Το βασικό στοιχείο σε αυτήν την υπόθεση είναι ότι η φτωχή διατροφή του εμβρύου, οδηγεί σε θέματα υγείας. Ως η βασικότερη αιτία υποσιτισμού στην πρώιμη ζωή του εμβρύου, θεωρείται ο μητρικός υποσιτισμός. Ωστόσο, τονίζεται ότι υπάρχουν συσχετίσεις με τον πλακούντα της μητέρας κατά τον εμβρυϊκό υποσιτισμό [64] .



Εικόνα 3.1.3. Η υπόθεση του ευδόκιμου φαινοτύπου: Διαβήτης Τύπου 2, Πηγή: Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001).

Στην υπόθεση του «λιτού φαινοτύπου, υποστηρίζεται ότι η κακή ανάπτυξη της μάζας των β-κυττάρων του παγκρέατος και η λειτουργία του (παγκρεατικά νησίδα του Λάνγκερχανς), αποτελούσαν τα βασικά στοιχεία που συνέδεαν την κακή εμβρυϊκή διατροφή με τον διαβήτη τύπου 2. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει συσχέτιση του εμβρυϊκού υποσιτισμού και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η εμβρυϊκή διατροφή έτσι όταν είναι φτωχή σε θρεπτικά στοιχεία οδηγεί τον οργανισμό του εμβρύου σε «διατροφική οικονομία», η οποία έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη πολλών οργάνων του εμβρύου, με επιλεκτική προστασία της εγκεφαλικής ανάπτυξης. Οι αλλαγές που πραγματοποιούνται στο σώμα του εμβρύου, είναι μόνιμες και αφορούν τόσο τη δομή όσο και τη λειτουργία του σώματός του [65].

Εάν τα άτομα τρέφονταν και στη συνέχεια ανεπαρκώς και παρέμεναν αδύνατα, η μη ικανοποιητική λειτουργική ικανότητα του οργανισμού σε σχέση με την έκκριση ινσουλίνης, δεν θα δημιουργούσε κάποιο πρόβλημα στην υγεία τους. Ωστόσο, όταν το άτομο από μία μη επαρκώς θρεπτική και θερμιδική διατροφή, υιοθετεί μία διατροφή

θρεπτικά και θερμιδικά επαρκή, ο οργανισμός υφίσταται σοκ. Συγκεκριμένα, σε μία τέτοια περίπτωση θα δημιουργηθεί δυσανεξία στη γλυκόζη εξαιτίας ενός θετικού ισοζυγίου θερμίδων ως συνέπεια της αυξημένης πρόσληψης τροφής και της μειωμένης ενεργειακής δαπάνης που θα έχει ως αποτέλεσμα την παχυσαρκία. Με απλά λόγια ο οργανισμός λαμβάνει περισσότερες θερμίδες από αυτές που δαπανά. Συγχρόνως, φαίνεται σαν να υπάρχει ένα «μοτίβο» όχι καθολικό αλλά υφίσταται σε μεγάλη πλειοψηφία του πληθυσμού. Άτομα που υποσιτίζονταν κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής τους ζωής αλλά και της βρεφικής τους ηλικίας στη συνέχεια υπερσιτίζονται και κυρίως κατά την παιδική και ενήλικη ζωή. Ουσιαστικά από το στάδιο του υποσιτισμού μεταβαίνουν σε μία φυσιολογική και επαρκή διατροφή [66] .

Είναι φανερό πως η διατροφική έλλειψη κατά τα πρώιμα στάδια ζωής ενός εμβρύου μπορεί να είναι η εξήγηση σε μια σειρά αλλαγών που εμφανίζονται σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο. Η υπόθεση του «λιτού φαινοτύπου» υποστηρίζει ότι η εμφάνιση των παθολογικών αλλαγών μετά από τον υποσιτισμό στην πρώιμη εμβρυϊκή ζωή είναι κρίσιμη και εξαρτάται από την υπερέκθεση του ατόμου σε άλλους παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν στην παχυσαρκία, την πρόωρη γήρανση και τη σωματική αδράνεια.

Εν συνεχεία, αναφορικά με τον διαβήτη τύπου 2, κρίθηκε αναγκαίο να εξεταστούν τα γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του εμβρύου. Φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις στους μεταγραφικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη των β-κυττάρων συνδέονται με τον διαβήτη κατά τη νεανική ηλικία. Ουσιαστικά, τα γονιδιακά ελαττώματα που μειώνουν την παραγωγή εμβρυϊκής ινσουλίνης και τους πολυμορφισμούς της ινσουλίνης συνδέονται με τον διαβήτη τύπου 2 και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο για την ανάπτυξή του [67] .

Από τότε που έχουν αναφερθεί συσχετίσεις μεταξύ του χαμηλού βάρους του εμβρύου κατά τη γέννηση, που υποδεικνύεται από τον χαμηλό δείκτη μάζας σώματος κατά τη γέννηση (βάρος προς μήκος γέννησης) και την μετέπειτα ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 και του μεταβολικού συνδρόμου, έχουν πραγματοποιηθεί έρευνες σε πολλούς πληθυσμούς. Λαμβάνοντας υπόψη τον αντίκτυπο της κακής ανάπτυξης του εμβρύου και την μετέπειτα δημιουργία του διαβήτη τύπου 2, καθίσταται αναγκαίο να ληφθεί υπόψη και ένας αριθμός άλλων παραγόντων που δύνανται να οδηγούν στη δημιουργία διαβήτη τύπου 2. Το βάρος γέννησης ή η λεπτότητα του εμβρύου κατά τη γέννηση του δεν αποτελούν από μόνοι τους ικανοποιητικοί παράγοντες για να πραγματοποιηθεί μία

εκτίμηση για την εγκυμοσύνη και τον εμβρυϊκό προγραμματισμό. Απλώς η διαπίστωση ενός μειωμένου σωματικού βάρους δεν επαρκεί για να αποκαλύψει τις διαφορές μεταξύ της λιπώδους και μη λιπώδους σύνθεσης της σωματικής μάζας. Είναι ήδη από τις πρώτες ερευνητικές προσπάθειες που διεξήχθησαν σε ανδρικούς πληθυσμούς στο Hertfordshire, όπου δείχνει ότι υφίσταται μία σταθερή συσχέτιση ανάμεσα στο βάρος κατά τη γέννηση και την ανοχή προς τη γλυκόζη. Ωστόσο, θα ήταν λανθάνουσα μία καθολική γενίκευση που να υποστηρίζει ότι μόνο το χαμηλό βάρος του εμβρύου σχετίζεται με τη δημιουργία του διαβήτη τύπου 2 [68].

Ουσιαστικά, όποιοι και αν είναι οι παράγοντες που οδηγούν στο χαμηλό βάρος γέννησης και σχετίζονται με τη δημιουργία του κινδύνου διαβήτη τύπου 2, λειτουργούν σε όλο το φάσμα των βαρών γέννησης. Δεν έχει αποδειχθεί δηλαδή ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης με τον διαβήτη τύπου 2, δηλαδή θα μπορούσε το χαμηλό βάρος γέννησης να αποτελεί μία μεταβλητή για τη δημιουργία διαβήτη τύπου 2 αλλά δεν θα μπορούσε να αποτελεί την μόνη μεταβλητή, καθώς ο διαβήτης τύπου 2 δημιουργείται και σε πληθυσμούς όπου το βάρος γέννησής τους θεωρείται φυσιολογικό.

Η έκκριση ινσουλίνης αλλά και η ευαισθησία στην ινσουλίνη επηρεάζουν την ανοχή στη γλυκόζη που θα έχει το άτομο. Ωστόσο, με βάση τα ευρήματα πολλών ερευνών η σχέση ανάμεσα στην πρώιμη εμβρυϊκή περίοδο και την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιο ισχυρή από ότι η σχέση της πρώιμης βρεφικής ζωής με την κακή λειτουργία της έκκρισης ινσουλίνης. Ενώ, το εν λόγω εύρημα έχει επιβεβαιωθεί μόνο σε δείγμα που αποτελείται από νέους άνδρες.

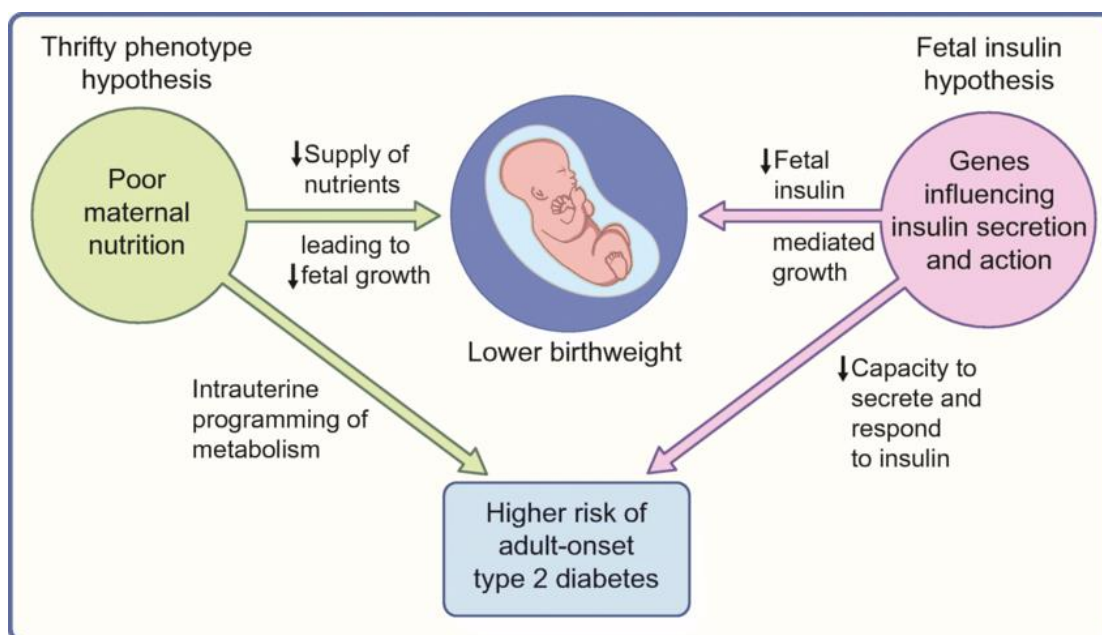
Στην περίπτωση ηλικιωμένων ανδρών, η μακροχρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε προσαρμογές που επηρεάζουν την έκκριση της ινσουλίνης. Παράλληλα, η ικανότητα εκκρίσεως της και η ευαισθησία προς αυτήν παρουσιάζουν μεταβλητότητα ανάμεσα στα άτομα. Σύμφωνα με ευρήματα της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι οι άνδρες είναι πιο ανθεκτικοί στην ινσουλίνη από τις γυναίκες, ενώ ισχύει το αντίστροφο αναφορικά με την έκκριση ινσουλίνης. Μελέτες σε πειραματόζωα παρουσιάζουν διαφορετικά αποτελέσματα αναφορικά με τις συνέπειες της «κακής» μητρικής διατροφής και της σχετικής ανάπτυξης διαφορετικών οργάνων σε αρσενικά και θηλυκά [69].

Η σχέση μεταξύ της εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 και της περιορισμένης σωματικής διάστασης του νεογνού κατά τη στιγμή της γέννησης θέτει ένα επιστημονικό ερώτημα σχετικά με το κατά πόσον, και σε ποια έκταση, ο ενισχυμένος κίνδυνος για την ασθένεια αυτή, που συνδέεται με την ελλιπή προγεννητική ανάπτυξη, υφίσταται επηρεασμό από διάφορα μοτίβα ανάπτυξης κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Διαθέσιμα στοιχεία ενισχύουν τη θέση ότι οι διαδικασίες ανάπτυξης στην παιδική ηλικία κατέχουν κρίσιμη σημασία, δεδομένου ότι η παιδική παχυσαρκία φαίνεται να έχει πιο έντονη συσχέτιση με την εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με την παχυσαρκία που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της ενηλικίωσης. [70] .

Οι μηχανισμοί δια μέσω των οποίων η αύξηση του σωματικού βάρους κατά την παιδική ηλικία συνεισφέρει στην αύξηση του κινδύνου για την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 παραμένουν ασαφείς. Σημειώνεται ότι αυτή η συσχέτιση δεν φαίνεται να διαμεσολαβείται από την επιδείνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Για την υπόθεση του ευδόκιμου φαινοτύπου, πραγματοποιήθηκε μία έρευνα στην οποία συμμετείχαν 500 άνδρες και γυναίκες από μια μεγαλύτερη ομάδα, που γεννήθηκαν στο Ελσίνκι κατά την περίοδο 1924–1933. Τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας μελέτης προέβλεπαν την ευρεία συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη, της χαμηλής σωματικής διάστασης κατά τη στιγμή της γέννησης, και της επιμονής υποσιτισμού κατά την παιδική ηλικία, που στη συνέχεια διαδέχθηκε η εμφάνιση παχυσαρκίας κατά την ενηλικίωση. Μια πιθανή εξήγηση για την αρνητική επίδραση της επιταχυνόμενης αύξησης βάρους είναι ότι ο περιορισμός θρεπτικών συστατικών, ως έχει προαναφερθεί, κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη οδηγεί σε μειωμένο αριθμό κυττάρων στο ενδοκρινικό πάγκρεας και η επακόλουθη επιταχυνόμενη ανάπτυξη στην παιδική ηλικία οδηγεί σε υπερβολική ζήτηση από τον μεταβολισμό, μέσα σε ένα πλαίσιο περιορισμένης κυτταρικής μάζας [71] .

Εν κατακλείδι, με απλά λόγια στην υπόθεση ευδόκιμου φαινοτύπου, οι Barker και Hales [72], υποστηρίζουν ότι η ελλιπής διατροφή στην πρώιμη ζωή του ατόμου, συμπεριλαμβανομένης της προγεννητικής, όπως μετριέται με το βάρος γέννησης οδηγεί στην αυξημένη ευαισθησία στο μεταβολικό σύνδρομο που περιλαμβάνει ως συνέπεια την παχυσαρκία, τον διαβήτη, την έλλειψη ευαισθησίας στην ινσουλίνη, την υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία και άλλες επιπλοκές όπως τη στεφανιαία νόσο και το εγκεφαλικό. Φάσεις επιταχυνόμενης μεταγεννητικής ανάπτυξης, οι οποίες συνδέονται με την κατανάλωση διατροφής υψηλής σε ενέργεια, έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικοί

παράγοντες κινδύνου για την υγεία, ενισχυόμενοι από την προτίμηση μιας δυτικής διατροφής πλούσιας σε ενέργεια. Οι θεωρίες που προτείνουν τον μηχανισμό αυτής της συσχέτισης περιλαμβάνουν την υπόθεση του λιτού φαινοτύπου και της προγνωστικής προσαρμοστικής απόκρισης του εμβρύου. Η εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να οφείλεται σε ένα σύνολο αιτιών, όπου πολυάριθμες αλληλουχίες του πυρηνικού DNA και του κυτταρικού RNA συνεργάζονται με τις περιβαλλοντικές επιδράσεις.



Εικόνα 3.1.4. Υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου. Πηγή: Alice E. Hughes et al 2021

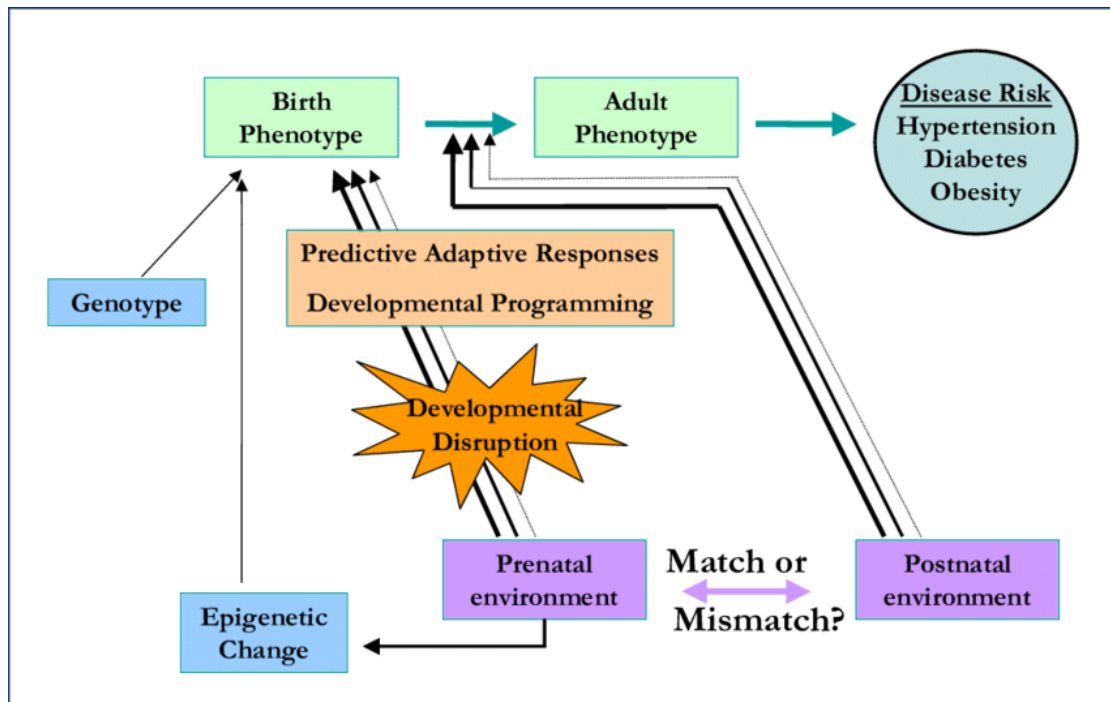
Επιδημιολογικές μελέτες στον ανθρώπινο πληθυσμό και πειραματικά ευρήματα έχουν δείξει ότι η διαγενεακή επιγενετική μετάδοση θεωρείται ένας ενδεχόμενος μηχανισμός μέσω του οποίου οι συνθήκες αστίας ή διατροφικής στέρησης που βιώθηκαν κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της ζωής ενός προγόνου μπορούν να έχουν διαγενεακές επιδράσεις στα εγγόνια. Πρόσφατα δεδομένα έχουν ενισχύσει την υπόθεση ότι η σύνθεση και η ποσότητα των γαστρεντερικών μικροοργανισμών δύναται να διαμορφωθεί μέσω της διατροφής. Ανταποδοτικά, αυτή η διαμόρφωση μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το μεταβολικό προφίλ του οργανισμού. Δεδομένου ότι η γαστρεντερική μικροβίωση κληροδοτείται σημαντικά από τη μητέρα, οι παρεμβάσεις στη διατροφή και στην υγεία της μητέρας πριν από και κατά την κύηση, καθώς και οι μέθοδοι τοκετού, μπορούν να διαδραματίσουν καίριο ρόλο στη διαμόρφωση της μικροβίωσης του νεογέννητου. Αυτό ανοίγει νέες προοπτικές για την πρόληψη, την

ελαχιστοποίηση επιπλοκών και τη θεραπεία του υποσιτισμού και των μεταβολικών διαταραχών. [73].

Οι Deocaris και Alinsug [74] πραγματοποίησαν μία έρευνα αναφορικά με ευρήματα που υποδηλώνουν ότι το ACE2, ο υποδοχέας του κυττάρου ξενιστή για την πρωτεΐνη ακίδας (S) του SARS-CoV-2, που μεσολαβεί στην είσοδο και τη μόλυνση από τον ιό, βρίσκεται υπό επιγενετικό έλεγχο. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι μια διατροφική στρατηγική για τη μείωση της έκφρασης του ACE2 στους ιστούς των απογόνων μέσω του φαινομένου του μητρικού επιγονιδιωματικού επαναπρογραμματισμού με τη μεσολάβηση της μητρικής διαίτας και βασισμένοι στη θεωρία του «ευδόκιμου φαινοτύπου». Τα ευρήματά τους επιβεβαιώθηκαν και πράγματι μέσω της διατροφής μειώνεται η έκφραση του υποδοχέα ACE2 στους ιστούς του εμβρύου.

3.2 Προγνωστικές προσαρμοστικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια που το άτομο είναι έμβρυο, όπως έχει προαναφερθεί φαίνεται ότι πραγματοποιούνται διάφορες διεργασίες στον οργανισμό του, οι οποίες επηρεάζονται τόσο από περιβαλλοντικούς όσο και από γενετικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός από την υπόθεση του «ευδόκιμου φαινοτύπου», υπάρχουν και άλλες υποθέσεις που σχετίζονται με τον εμβρυϊκό προγραμματισμό, όπως η θεωρία των προγνωστικών προσαρμοστικών αντιδράσεων (= Predictive Adaptive Responses – PAR hypothesis) των Gluckman, Hanson και Spencer [75]. Στην εν λόγω υπόθεση, υποστηρίζεται ότι όταν στο ενδομήτριο περιβάλλον οι συνθήκες δεν είναι καλές, δημιουργούνται στον οργανισμό του εμβρύου τόσο μεταβολικές όσο και συμπεριφορικές αλλαγές, οι οποίες αυξάνουν τις πιθανότητες να επιβιώσει το έμβρυο σε ένα τέτοιο περιβάλλον, ωστόσο αυτές οι αλλαγές μειώνουν την ικανότητα του οργανισμού του εμβρύου να προσαρμοστεί σε ένα περιβάλλον με καλύτερες συνθήκες [76].



Εικόνα 3.2.1. Οι προγνωστικές προσαρμοστικές αποκρίσεις στο προγεννητικό περιβάλλον παράγουν έναν φαινότυπο γέννησης προσαρμοσμένο σε παρόμοιο μεταγεννητικό περιβάλλον. Πηγή: Sura Alwan et al. 2010

Κατά την πρώτη φάση της ζωής τους, τόσο οι άνθρωποι όσο και τα ζώα, δημιουργούν ανταποκρίσεις/απαντήσεις στα ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Ουσιαστικά, η αναπτυξιακή πλαστικότητα είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία ενός εύρους φαινοτύπων, οι οποίοι είναι οι καταλληλότεροι για να ανταποκρίνονται στα διαφορετικά περιβάλλοντα, προωθώντας με αυτόν τον τρόπο τη διαίωση του γονότυπου. Ενώ όμως η αναπτυξιακή πλαστικότητα και οι μηχανισμοί της, βοηθούν τον εμβρυϊκό οργανισμό να ανταποκριθεί σε δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες, στην ίδια την αναπτυξιακή πλαστικότητα μπορεί να οφείλεται η δημιουργία μίας ασθένειας [77].

Ο Bateson και συνεργάτες [78], υποστήριζαν ότι τόσο ο οργανισμός ενός εμβρύου όσο και ο οργανισμός ενός βρέφους, έχουν την ικανότητα να ανταποκριθούν σε ένα περιβάλλον όπου η διατροφή δεν είναι ισορροπημένη ενώ συγχρόνως και σε δυσχερείς συνθήκες, τροποποιώντας την αναπτυξιακή του «πορεία». Οι διαδικασίες τις οποίες πραγματοποιεί ο οργανισμός, δύναται να περιλαμβάνουν μία σειρά από χαρακτηριστικά/ ιδιότητες, τα οποία οδηγούν την προσαρμογή του οργανισμού στο περιβάλλον στο οποίο δυνητικά θα ζήσει στο μέλλον. Συγχρόνως ευρήματα της βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι τα έμβρυα που όταν γεννιούνται έχουν μικρό μέγεθος, φαίνεται ότι έχουν υψηλές πιθανότητες να αντιμετωπίσουν προβλήματα υγείας τόσο στην βρεφική όσο και στην μετέπειτα ζωή τους [79].

Ωστόσο ακόμη και τα βρέφη που όταν γεννιούνται έχουν ένα φυσιολογικό μέγεθος αντιμετωπίζουν και αυτά κίνδυνο για ανάπτυξη κάποιου χρόνιου νοσήματος, καθώς φαίνεται ότι το βάρος γέννησης σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο να αναπτύξει κανείς στεφανιαία νόσο, υπέρταση και διαβήτη τύπου 2. Τα «αναπτυξιακά μονοπάτια» θα μπορούσαν να δημιουργήσουν με διάφορους τρόπους μία ασθένεια στον ανθρώπινο οργανισμό. Συγκεκριμένα, τα έμβρυα και τα βρέφη που αναπτύσσονται σε σταθερά καλά περιβάλλοντα, αντιμετωπίζουν πολύ μικρό κίνδυνο για τη δημιουργία κάποιας χρόνιας ασθένειας ως ενήλικες [80]. Αντίθετα, σύμφωνα με τους Eriksson et al. [81], φαίνεται ότι υπάρχουν πολλές πιθανότητες οι άνθρωποι να αναπτύξουν ασθένειες εάν υπάρξει αναντιστοιχία ανάμεσα στον αναπτυξιακά επιλεγμένο φαινότυπο στη μήτρα ή την βρεφική ηλικία και το μεταγεννητικό περιβάλλον. Ο συνδυασμός μίας χαμηλής/ περιορισμένης ανάπτυξης κατά το εμβρυϊκό και βρεφικό αναπτυξιακό στάδιο με μια ταχύτατη ανάπτυξη κατά την παιδική ηλικία, θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη δημιουργία διάφορων ασθενειών [82].

Ο Gluckman και συνεργάτες [83], αναφέρουν ότι την ανάπτυξη ενός ανθρώπινου οργανισμού επηρεάζουν τόσο τα γονίδια όσο και το περιβάλλον στο οποίο αναπτύσσεται ο ανθρώπινος οργανισμός, ωστόσο πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του διαδραματίζει η αλληλεπίδραση του αναπτυσσόμενου ανθρώπινου οργανισμού με το ενδομήτριο περιβάλλον. Ο οργανισμός σε κάθε αναπτυξιακό του στάδιο παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα που δέχεται, οι αποκρίσεις του οργανισμού ωστόσο, επηρεάζουν ουσιαστικά τα επόμενα στάδια της ανάπτυξής του. Συγκεκριμένα, οι διατροφικές συνήθειες της μητέρας κατά την περίοδο της σύλληψης, δύνανται να ασκήσουν επιρροή στον τρόπο που θα ανταποκριθεί το έμβρυο, κατά την κύηση σε περίπτωση που η μητέρα υποστεί διατροφικό στρες [84].

Οι Bloomfield et al. [85], αναφέρουν ότι η ρύθμιση του άξονα των επινεφριδίων της υποθάλαμης υπόφυσης, ενώ ανταποκρίνεται σε στρεσογόνους παράγοντες συγχρόνως δημιουργεί και αλλαγές στις μεταγεννητικές αποκρίσεις. Στην περίπτωση των αρουραίων, εάν υπάρξει υποσιτισμός κατά την κύηση τροποποιείται ο τρόπος που οι απόγονοι ανταποκρίνονται σε ποικίλα επίπεδα διατροφής [86]. Αυτές οι αναπτυξιακές διεργασίες φαίνεται ότι ασκούν επιρροή σε ποικίλα συστήματα του οργανισμού, όπως στις αποκρίσεις του οργανισμού στο στρες, οι οποίες συνδέονται με την επιβίωση, στον τρόπο που διανέμονται οι θρεπτικές ουσίες στον οργανισμό και στην όρεξη. Σε αυτό

το σημείο είναι αναγκαίο να αναφερθούν οι τρεις τύποι απόκρισης του εμβρύου στο περιβάλλον.

Συγκεκριμένα, οι Gluckman και συνεργάτες [87], αναφέρουν ότι θα μπορούσαν να υπάρξουν κάποια διασπαστικά γεγονότα ως απόκριση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα που λαμβάνουν από το περιβάλλον, τα οποία μάλιστα δύνανται να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εμβρύου και ανάλογα με τη φύση αυτών, οι συνέπειες για το έμβρυο θα μπορούσαν να γίνουν αντιληπτές είτε στην μήτρα της εγκύου είτε μεταγεννητικά. Οι αποκρίσεις αυτές ονομάζονται ως «διαταραχή της ανάπτυξης». Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που εγείρουν τέτοιες αποκρίσεις θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν κάποια φαρμακευτική ουσία, την ιονίζουσα ακτινοβολία, περιβαλλοντικές αλλαγές όπως η υπερθερμία ή η υποξία ή ακόμα κάποια διατροφική διαταραχή της μητέρας.

Ο Gluckman και συνεργάτες [88], αναφορικά με τις αποκρίσεις στο περιβάλλον, αναφέρουν και τις άμεσα προσαρμοστικές αποκρίσεις. Συγκεκριμένα, οι επιδράσεις στις ομοιοστατικές αποκρίσεις δύνανται να είναι ειδικές σε αναπτυξιακό επίπεδο, δημιουργώντας ειδικές προσαρμογές του οργανισμού κατά την εμβρυϊκή ζωή. Για παράδειγμα, η διαθεσιμότητα οξυγόνου του εμβρύου είναι περιορισμένη εξαιτίας της ικανότητας του πλακούντα να μεταφέρει το οξυγόνο, ενώ συγχρόνως ο οργανισμός του εμβρύου δεν διαθέτει κάποιον άλλον μηχανισμό, ο οποίος να βοηθάει στην αύξηση του διαθέσιμου οξυγόνου. Καθώς λοιπόν το οξυγόνο είναι χαμηλό, ο οργανισμός του εμβρύου οδηγείται στην εξοικονόμηση του διαθέσιμου οξυγόνου, δημιουργώντας ανακατανομή της ροής του αίματος στα ζωτικά όργανα (πχ καρδιά, εγκέφαλος), σε βάρος άλλων οργάνων και μυών ενώ συγχρόνως προκαλείται μείωση του οξειδωτικού μεταβολισμού. Αφού γεννιούνται τα βρέφη, η πρώτη τους απόκριση σε αντίδραση της έλλειψης οξυγόνου που αντιμετώπιζαν κατά την κύηση, είναι η αύξηση του πνευμονικού αερισμού. Το πιο σημαντικό όμως όλων είναι ότι οι πνεύμονες δεν χρησιμοποιούνται από το βρέφος για αερισμό κατά την κύηση αλλά για την προετοιμασία των πνευμόνων κατά την γέννηση, σε αυτό το δεδομένο παρουσιάζεται η άμεση απόκριση του οργανισμού του εμβρύου σε περιβαλλοντικές συνθήκες. Καθώς το διαθέσιμο οξυγόνο του εμβρύου είναι χαμηλό, χρησιμοποιείται από το έμβρυο μία φθίνουσα νευρική οδός για να αναστείλει τις αναπνευστικές κινήσεις, ενώ συγχρόνως να διατηρήσει και να διαμοιράσει το οξυγόνο που είναι αναγκαίο στον εγκέφαλο και την καρδιά. Μεταγεννητικά, αυτή η λειτουργία της προαναφερθείσας νευρικής οδού, παύει να λειτουργεί με αυτόν τον τρόπο και ουσιαστικά αυξάνεται η ποσότητα

αερισμού που δέχονται οι πνεύμονες. Αυτό το παράδειγμα δείχνει ότι οι άμεσες προσαρμοστικές αποκρίσεις που γίνονται από τον αναπτυσσόμενο οργανισμό έχουν ιδιαίτερη σημασία τόσο κατά την περίοδο της κύησης όσο και μεταγεννητικά.

Εν συνεχεία, θα αναφερθούν οι προγνωστικές προσαρμοστικές αποκρίσεις του οργανισμού του εμβρύου και το πώς αυτές προσαρμόζουν τις λειτουργίες του οργανισμού σε συνθήκες δυσμενείς στο περιβάλλον της μήτρας ενώ δύνανται να είναι επιβλαβείς για τον οργανισμό του εμβρύου, αν μεταγεννητικά το έμβρυο αντιμετωπίσει καλές περιβαλλοντικές συνθήκες. Ουσιαστικά, η αναντιστοιχία αυτή θα μπορούσε να προκαλέσει προβλήματα υγείας στο άτομο.

Συγκεκριμένα, καθίσταται αναγκαίο σε αυτό το σημείο να αναφερθεί η θεωρία των προγνωστικών προσαρμοστικών αποκρίσεων, όπως την παρουσίασε ο Bateson και οι συνεργάτες [89]. Φαίνεται, ότι ενώ κάποιες αποκρίσεις που δημιουργούνται στον οργανισμό του εμβρύου ως απαντήσεις σε περιβαλλοντικές συνθήκες, δεν διαθέτουν κάποια αξία, στην πραγματικότητα κάτι τέτοιο δεν ισχύει, καθώς ο οργανισμός του εμβρύου αυτές τις αποκρίσεις θα πρέπει να τις τροποποιήσει αργότερα στη ζωή του, μεταγεννητικά, εάν δεν ανταποκρίνονται στο περιβάλλον στο οποίο θα βρίσκεται ο οργανισμός. Είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι οι εν λόγω αποκρίσεις δεν αποτελούν απαντήσεις μόνο για τις συνθήκες στις οποίες βρίσκεται ο οργανισμός του εμβρύου κατά την κύηση (in utero) αλλά αυτές οι αποκρίσεις λειτουργούν ως «προστατευτικοί» μηχανισμοί που χρησιμοποιεί ο οργανισμός του εμβρύου για να προβλέψει το μεταγεννητικό περιβάλλον. Δηλαδή ο οργανισμός του εμβρύου δημιουργεί αποκρίσεις με βάση το περιβάλλον που αντιμετωπίζει ενδομητριάκα και μεταφράζει αυτές τις συνθήκες ως μελλοντικές και προσαρμόζεται σε αυτές τις συνθήκες ώστε να επιβιώσει στο μέλλον.

Η αποτελεσματικότητα των προγνωστικών προσαρμοστικών αποκρίσεων αναφορικά με την πλαστικότητα εξαρτάται κυρίως από την πρόβλεψη που πραγματοποιήθηκε στον ενδομήτριο περιβάλλον. Εν ολίγοις, αν η πρόβλεψη ανταποκρίνεται στις περιβαλλοντικές συνθήκες μεταγεννητικά υπάρχει αντιστοιχία απόκρισης-περιβάλλοντος, αν αντίθετα είναι λανθασμένη, υπάρχει αναντιστοιχία απόκρισης-περιβάλλοντος. Το αν η υιοθετημένη προγνωστική απόκριση είναι η κατάλληλη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως από τη συχνότητα και την ακρίβεια που εμφανίζονται οι περιβαλλοντικές συνθήκες για τις οποίες δημιουργήθηκε η

συγκεκριμένη απόκριση όσο και από τις συνέπειες μίας αναντιστοιχίας αλλά και από τις συνέπειες που έχει η ίδια η πλαστικότητα για τον οργανισμό [90] .

Ουσιαστικά, οι προγνωστικές προσαρμοστικές αποκρίσεις αποτελούν έναν πολύ σημαντικό μηχανισμό τόσο για την ανάπτυξη των θηλαστικών όσο και για την επιβιώσή τους. Ο οργανισμός των εμβρύων, με βάση τις συνθήκες που υπάρχουν στην κατάσταση «in utero», μέσω σημάτων που λαμβάνει από τον πλακούντα της μητέρας, «μεταφράζει» αυτά τα σήματα ως τις συνθήκες που θα αντιμετωπίζει στο μέλλον και οδηγείται στη δημιουργία μηχανισμών που ρυθμίζουν την ομοιόσταση του στο μεταγεννητικό περιβάλλον. Ωστόσο, αυτή η πρόβλεψη μπορεί και να μην είναι ακριβής. Σε περίπτωση που υπάρξει αντιστοιχία μεταξύ των προγνωστικών προσαρμοστικών αποκρίσεων και των περιβαλλοντικών συνθηκών, ο οργανισμός του εμβρύου είναι ακμαίος και υγιής. Εάν όμως υπάρξει αναντιστοιχία των προγνωστικών αποκρίσεων και των μεταγεννητικών περιβαλλοντικών συνθηκών, τότε ο οργανισμός μπορεί να εκδηλώσει κάποια διαταραχή ή ασθένεια [91] .

Η εσφαλμένη αντίληψη του μελλοντικού περιβάλλοντος από το έμβρυο μπορεί να αποδοθεί σε δύο κύριους παράγοντες. Ο ένας είναι είτε οι συνθήκες του περιβάλλοντος να έχουν τροποποιηθεί είτε ο οργανισμός του εμβρύου να μην έλαβε τις σωστές πληροφορίες. Οι λανθασμένες πληροφορίες μπορεί να οφείλονται είτε σε κάποια ασθένεια που μπορεί να έχει η μητέρα είτε σε κάποια δυσλειτουργία του πλακούντα [92] . Οι προγνωστικές προσαρμοστικές αποκρίσεις που διέπονται από τους εν λόγω μηχανισμούς, δύνανται να οδηγήσουν σε επιγενετικές αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA αλλά και σε αλλαγές που αφορούν το λειτουργικό σύστημα του οργανισμού του εμβρύου. Αυτές οι αλλαγές αφορούν συστήματα τα οποία είναι σημαντικά κατά την περίοδο ανάπτυξης [93].

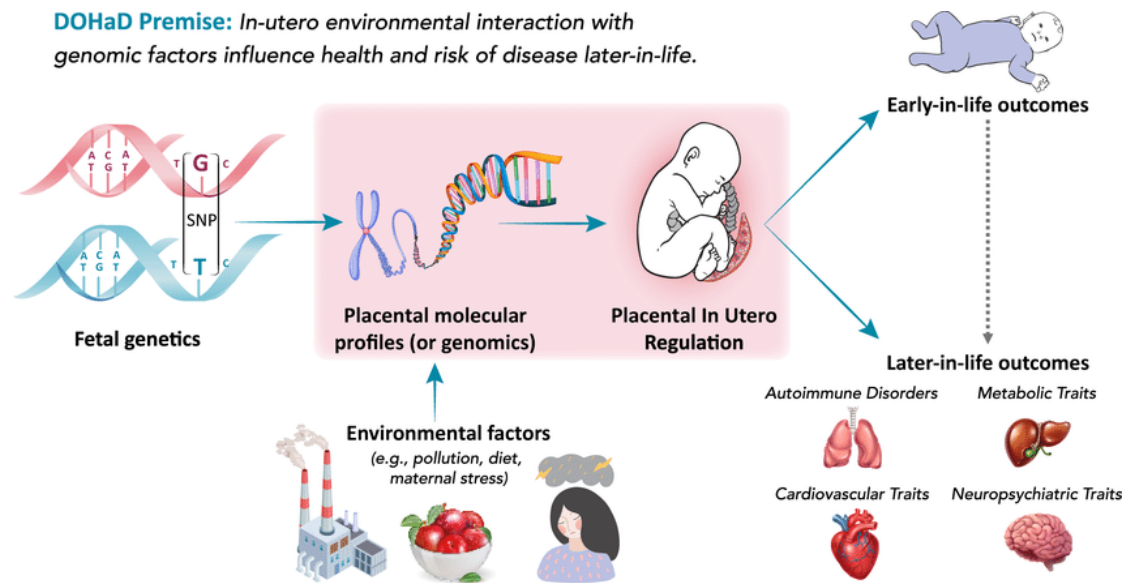
Ανάμεσα στα δύο άκρα της παθολογίας και της προσαρμογής, ο εμβρυϊκός οργανισμός που αναπτύσσεται συχνά αναγκάζεται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες να «αντιγράψει» τους τρόπους που ανάμεσα σε αυτούς περιλαμβάνονται οι μηχανισμοί της ομοιόστασης ή κάποιες φυσιολογικές και μορφολογικές προσαρμογές προκειμένου να επιβιώσει. Αυτή η προσαρμοστικότητα του εμβρυϊκού οργανισμού, δύνανται να έχει σοβαρές συνέπειες για τον ίδιο σε ένα διαφορετικό περιβάλλον από αυτό στο οποίο δημιουργήθηκαν οι προαναφερθείσες προσαρμογές. Με λίγα λόγια ο οργανισμός του εμβρύου έχει δημιουργήσει μηχανισμούς και προσαρμοστικές αποκρίσεις για ένα

μεταγεννητικό δυσμενές περιβάλλον, τι συμβαίνει όμως όταν το μεταγεννητικό περιβάλλον δεν είναι δυσμενές;

Ένα παράδειγμα των αποκρίσεων του βρέφους κατά την ενδομήτρια ζωή, αναφέρουν οι Harding και Gluckman [94]. Συγκεκριμένα αναφέρουν ότι η απόκριση του βρέφους όταν η μητέρα υποσιτίζεται είναι η μείωση της ανάπτυξής τους. Ουσιαστικά η ανάπτυξη του εμβρύου δεν μπορεί να ξεπεράσει την προσφορά των θρεπτικών συστατικών που δέχεται από τον πλακούντα, επομένως υπάρχει αντιστοιχία απόκρισης-περιβάλλοντος κατά την περίοδο που το έμβρυο αναπτύσσεται εντός της μήτρας. Σε περίπτωση ωστόσο που η μητέρα δεν υποσιτίζεται αλλά το βρέφος υπό φυσιολογικές συνθήκες δέχεται μικρή ποσότητα θρεπτικών ουσιών, η κατάσταση αυτή ονομάζεται από τους Gluckman & Hanson [95] , «μητρικός περιορισμός». Όσο το βρέφος συνεχίζει να μην λαμβάνει μεγάλη ποσότητα θρεπτικών ουσιών, συνεχίζει να έχει μικρή ανάπτυξη και όσο βρίσκεται στην μήτρα δεν υπάρχει κάποιο πρόβλημα για τον οργανισμό του, ωστόσο μετά τη γέννηση δύναται να υπάρχουν σοβαρές συνέπειες για το έμβρυο, λόγω της ανάπτυξης του παγκρέατός του που συνδέεται με την απελευθέρωση της ινσουλίνης, της οποίας η ποσότητα τροποποιείται. Η ινσουλίνη επηρεάζει τόσο την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων όσο και την πρόσληψη του υποστρώματος στους ιστούς [96]. Η τροποποίηση στην απελευθέρωση της ινσουλίνης θα έχει ως αποτέλεσμα την αντίσταση του οργανισμού στην ινσουλίνη. Αν το βρέφος δηλαδή μεταγεννητικά λάβει μεγαλύτερη ποσότητα θρεπτικών συστατικών από αυτήν που λάμβανε ως έμβρυο, τότε θα δημιουργηθεί αντίσταση στην ινσουλίνη και πιθανόν ασθένειες.

3.3 Αναπτυξιολογική προέλευση της υγείας και των ασθενειών

Η αναπτυξιολογική προέλευση της υγείας και των ασθενειών (=Developmental Origins of Health and Disease/ DOHaD), δημιουργήθηκε μέσα από έρευνες που μελετούσαν τη θνησιμότητα βρεφών και ενηλίκων. Τρία ερευνητικά άρθρα που περιλαμβάνονταν στο «The Lancet» του Barker και συνεργατών, αποτελούν τις επιδραστικότερες θεωρίες για την αναπτυξιολογική προέλευση της υγείας και των ασθενειών. Κατά το 1921 μέχρι και το 1925, ο Barker και οι συνεργάτες παρουσιάζουν ευρήματα τα οποία αφορούν τη συσχέτιση μεταξύ γεωγραφίας και ποσοστών θνησιμότητας των βρεφών και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας μεταξύ του 1968 και 1978 [97] .



Εικόνα 3.3.1. Υπόθεση της Αναπτυξιολογικής Προέλευσης της Υγείας και των Ασθενειών (DOHaD)
 Πηγή: Arjun Bhattacharya et al. 2022

Οι προαναφερθείσες συσχετίσεις βασίστηκαν σε διάφορες υποθέσεις, οι οποίες τελικά αποδείχθηκαν και αφορούσαν την προέλευση της υγείας και της ασθένειας, η οποία υποστηρίχθηκε ότι οφείλεται κυρίως στο ενδομήτριο περιβάλλον παρά σε μεταγεννητικούς παράγοντες. Το χαμηλό βάρος γέννησης, η δημιουργία καρδιακών παθήσεων σε συσχέτιση με γεωγραφικές τοποθεσίες, στις οποίες το περιβάλλον για την έγκυο δεν ήταν καλό/ευνοϊκό και η συσχέτιση της ελλιπούς διατροφής της εγκύου με ασθένειες που δημιουργούσε το έμβρυο κατά την ενήλικη ζωή του, αποτελούσαν κάποιες από τις συσχετίσεις των εν λόγω υποθέσεων. Η τελευταία υπόθεση αφορά τη θεωρία του «ευδόκιμου φαινοτύπου». Ωστόσο νεότερες έρευνες ως έχει προαναφερθεί συνδέουν και την υπερθρεψία της εγκύου με προβλήματα υγείας του εμβρύου.

Ο Barker [98], όπως έχει προαναφερθεί και στην θεωρία του ευδόκιμου φαινοτύπου, για να επιβεβαιώσουν τη συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού βάρους γέννησης και διάφορων ασθενειών, χρησιμοποίησαν ως δείγμα άνδρες που γεννήθηκαν από το 1911 έως και το 1930 στο Hertfordshire. Στην εν λόγω μελέτη επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση χαμηλού βάρους γέννησης και θνησιμότητας. Ωστόσο, ως έχει προαναφερθεί αυτό το εύρημα δεν γίνεται να οδηγήσει σε γενικεύσεις. Αυτό όμως που αποδεικνύεται είναι ότι η μη ικανοποιητική ανάπτυξη του εμβρύου και του βρέφους αυξάνει τις πιθανότητες το άτομο κατά την ενήλικη ζωή του να αναπτύξει ισχαιμική καρδιοπάθεια.

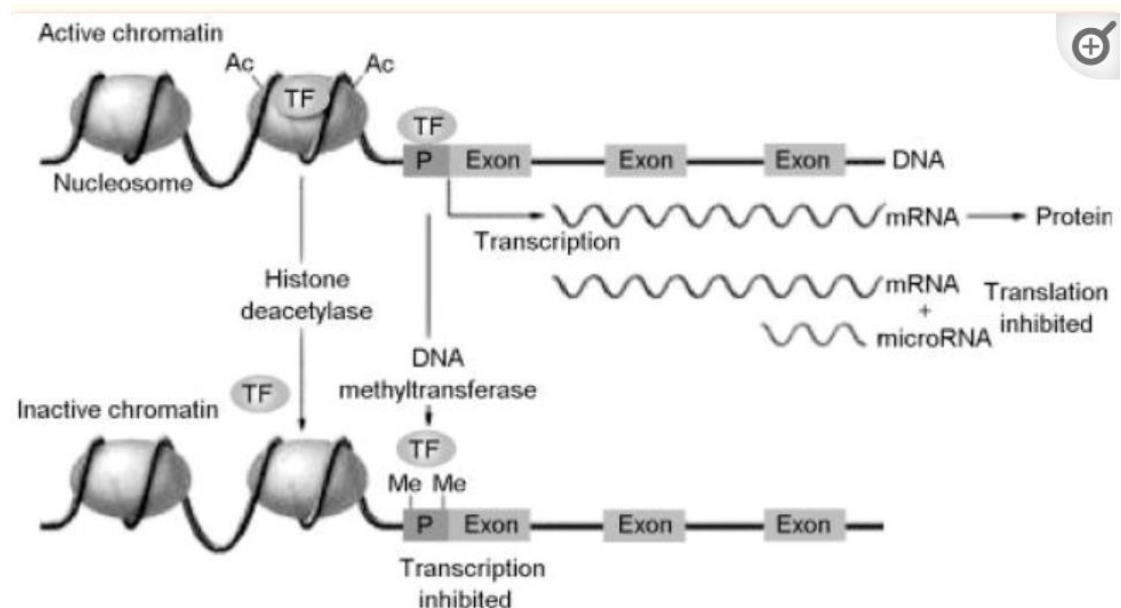
Οι Barker et al.[99], απέδειξαν ότι ο υποσιτισμός του εμβρύου, οδηγεί στη δημιουργία μίας ποικιλίας φαινοτύπων, οι οποίες έχουν άμεση σχέση με τις ορμόνες που δημιουργεί ο πλακούντας κατά την εγκυμοσύνη και οι οποίες είναι υπεύθυνες για προβλήματα υγείας που θα αναπτύξει το άτομο στην ενήλικη ζωή του. Ως έχει προαναφερθεί αναφορικά με την δημιουργία διαβήτη και τον ευδόκιμο φαινότυπο, ο υποσιτισμός της μητέρας κατά την κύηση δημιουργεί μεταβολές ανάμεσα στη γλυκόζη, την ινσουλίνη, την αυξητική (GH)/σωματοτρόπος ορμόνη και του ινσουλινοειδή αυξητικού παράγοντα. Εξαιτίας των συγκεκριμένων μεταβολών, τροποποιείται ο τρόπος που λειτουργεί, δομείται και μεταβολίζει ο συγκεκριμένος οργανισμός με αποτέλεσμα την αύξηση των πιθανοτήτων δημιουργίας στεφανιαίας νόσου για το άτομο.

Στο πλαίσιο της αναπτυξιολογικής προέλευσης της υγείας και των παθήσεων έχουν ενσωματωθεί θεωρίες που ήδη έχουν αναφερθεί στην παρούσα διπλωματική εργασία. Η συγκεκριμένη δηλαδή θεωρία θα μπορούσε κανείς να πει ότι είναι απόρροια κάποιων προαναφερθεισών θεωριών (θεωρία προγνωστικών προσαρμοστικών αποκρίσεων και θεωρία ευδόκιμου φαινοτύπου [100]). Οι υπόλοιπες θεωρίες που περιλαμβάνονται είναι ο εμβρυϊκός προγραμματισμός που πραγματοποιείται σε συνθήκες υπερθρεψίας της μητέρας και οι απόρροιας αυτού, οι ψυχοβιολογικές επιδράσεις του στρες κατά την περίοδο της κύησης και τα αποτελέσματα αυτών και ο ρόλος κάποιων επιγενετικών μηχανισμών σύμφωνα με το DOHaD. Καθώς ήδη κάποιες θεωρίες έχουν αναφερθεί, είναι σημαντικό να μην πραγματοποιηθεί επανάληψη αυτών και να παρουσιαστούν οι ψυχοβιολογικές επιδράσεις του στρες στο έμβρυο, ο εμβρυϊκός προγραμματισμός που πραγματοποιείται σε συνθήκες υπερθρεψίας της μητέρας και οι απόρροιας αυτού και ο ρόλος των επιγενετικών μηχανισμών στην δημιουργία διάφορων ασθενειών σύμφωνα με το DOHaD [101].

Αναφορικά με την επιγενετική διαδικασία και τη σύνδεση της με το DOHaD, πέρα από την συγκεκριμένη συσχέτιση κρίνεται αναγκαίο να αναφερθεί η έννοια του όρου επιγενετική. Συγκεκριμένα ως επιγενετική ορίζεται: «Η μελέτη των αλλαγών, οι οποίες αφορούν την λειτουργία των γονιδίων του ανθρώπινου οργανισμού, εξαιτίας περιβαλλοντικών και συμπεριφορικών παραγόντων και δεν είναι μόνιμες ». Σύμφωνα με τους Callinan και ο Feinberg [102], οι επιγενετικές αλλαγές δεν οφείλονται σε αλλαγές που προκύπτουν από τους προγόνους μας (γενετική) ενώ συγχρόνως δεν

επεμβαίνουν στην αλληλουχία του DNA αλλά στον τρόπο που ο οργανισμός μεταφράζει τις ακολουθίες DNA.

Ο Gluckman και οι συνεργάτες [103], περιέγραψαν με επαρκή και κατανοητό τρόπο με βάση την επιγενετική την τροποποίηση που πραγματοποιείται στους ιστόνες και στην μεθυλίωση του DNA (εικ. 4). Στη συγκεκριμένη εικόνα παρουσιάζονται οι επιγενετικές διεργασίες της μεθυλίωσης του DNA και της ακετυλίωσης ιστόνης. Δύο κατηγορίες γονιδίων εμπλέκονται στους επιγενετικούς μηχανισμούς, τα εντυπωμένα γονίδια και τα μετασταθή επιαλληλόμορφα. Τα εντυπωμένα γονίδια προέρχονται γενετικά είτε από τα γονίδια της μητέρας είτε από τα γονίδια του πατέρα και για να υπερισχύσει ένα από τα δύο αλληλόμορφα δημιουργείται καταστολή του άλλου αλληλόμορφου, με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται το απλοειδές/ ανθρώπινο γονιδίωμα. Σε άλλα μη εντυπωμένα γονίδια, είτε ένα αλληλόμορφο είτε δύο υφίστανται επιγενετική ρύθμιση, και με αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται η γονιδιακή έκφραση. Η τροποποίηση του DNA προηγείται της επιγενετικής επίδρασης της γονιδιακής έκφρασης.



Εικόνα 3.3.2. Η επίδραση των ενδομήτριων και πρόιμων συνθηκών στην υγεία και τη νόσο των ενηλίκων. Πηγή: Gluckman PD

Μέχρι στιγμής σε ερευνητικό και επιστημονικό επίπεδο, υπάρχουν αρκετά γονίδια που δεν έχουν ανακαλυφθεί. Τα συγκεκριμένα γονίδια δυνητικά θα είναι πολύ σημαντικά αναφορικά με τον ρόλο που διαδραματίζουν στην ανάπτυξη των εμβρύων. Συγχρόνως, οι Waterland και Michels [104], αναφέρουν ότι αναφορικά με τον ρόλο της επιγενετικής στο DOHaD: «Υπάρχουν ευρήματα που αποδεικνύουν απορρύθμιση σε

ένα από τα συστήματα μηχανισμών του οργανισμού (όπως μεθυλίωση DNA, μεταφραστικές ρυθμίσεις ιστόνων και έκφραση micro-RNAs) και τα οποία συνδέονται με τη δημιουργία διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακή νόσο ακόμα και με καρκίνο. Ουσιαστικά, η απορρύθμιση στους προαναφερθέντες μηχανισμούς του οργανισμού μπορεί να επιφέρει σοβαρά προβλήματα υγείας. Παρατηρούμε δηλαδή στην επιγενετική, πώς διάφορες ασθένειες μπορούν να δημιουργηθούν όχι από κληρονομούμενα γονίδια αλλά από τις περιβαλλοντικές συνθήκες, οι οποίες επιδρούν σε σημαντικούς επιγενετικούς μηχανισμούς του οργανισμού. Για αυτό δεν αναφέρουμε κάποιο πρόβλημα στην αλληλουχία του DNA (το οποίο θα αφορούσε κάποιο κληρονομικό γονίδιο) αλλά στην μετάφρασή του από τον οργανισμό. Ο πυρήνας του DOHaD βρίσκεται στην επιγενετική και όχι στην γενετική [105].

Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκαν πολλές έρευνες στις οποίες παρουσιάστηκε συσχέτιση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann. Τα άτομα που έχουν αυτό το σύνδρομο, είναι υπερανεπτυγμένα ενώ συγχρόνως ο οργανισμός τους παρουσιάζει προδιάθεση για δυσπλασίες. Οι Niemitz και Feinberg [106], ανέφεραν ότι παρουσιάζεται συσχέτιση επιγενετικών αλλοιώσεων και υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Οι Chang et al. [107], πραγματοποίησαν μία έρευνα στην οποία συμμετείχαν άτομα με το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann, το μόνο κοινό δεδομένο, ο μόνος κοινός παρονομαστής σε αυτές τις περιπτώσεις, ήταν η εξωσωματική γονιμοποίηση ενώ δεν υπήρχε κανένα άλλο κοινό στοιχείο κατά την περίοδο που οι συγκεκριμένοι συμμετέχοντες κυοφορούνταν.

Τα ευρήματα της βιβλιογραφίας επιβεβαιώνουν ότι για πολλές ασθένειες, το υπόβαθρο τους βρίσκεται στους επιγενετικούς μηχανισμούς και λειτουργεί ήδη από την αρχή της σύλληψης. Ένα άλλο παράδειγμα όπου η βάση του βρίσκεται στο DOHaD, αφορά την συσχέτιση υπέρτασης, διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου με προβλήματα στις λειτουργίες του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και συνθηκών στρες κατά την εγκυμοσύνη. Οι ερευνητές ωστόσο παρουσίασαν δεδομένα, τα οποία δεν συσχετίζουν μόνο το στρες κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης με προβλήματα υγείας στην μετέπειτα ζωή των εμβρύων αλλά και με το στρες που έχει η μητέρα πριν πραγματοποιηθεί η εμφύτευση του εμβρύου, όπου φαίνεται ότι το συγκεκριμένο διάστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απορρύθμιση και τη ρύθμιση των τριών σημαντικών μηχανισμών που έχουν αναφερθεί .

Οι Kalra και Molinaro [108], στην ερευνητική μελέτη τους παρουσίασαν ερευνητικά δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν την υπόθεση ότι υπάρχει άμεση σχέση της εξωσωματικής γονιμοποίησης με την υψηλή νοσηρότητα βρεφών, όπως και με το χαμηλό βάρος του βρέφους και τον πρόωρο τοκετό. Συγχρόνως, υποστήριξαν ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση συνδέεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Όλα αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν την αναπτυξιακή προέλευση της υγείας και των ασθενειών.

Σύμφωνα λοιπόν με την προσέγγιση της αναπτυξιολογικής προέλευσης της υγείας και των ασθενειών (DOHaD), η δημιουργία μίας ασθένειας δεν συνδέεται μόνο από τα γονίδια που κληροδοτούνται στο έμβρυο αλλά και από τις περιβαλλοντικές συνθήκες που υπάρχουν εντός της μήτρας κατά τα στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου. Αντίστοιχα σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η περίοδος πριν από την εμφύτευση του ωαρίου [109].

Το DOHaD επιβεβαιώνεται και από πολλές νεότερες έρευνες, οι οποίες αφορούν τη δημιουργία αυτοάνοσων ασθενειών. Τα ευρήματα της βιβλιογραφίας δείχνουν ότι υπάρχει μεγάλη συσχέτιση ανάμεσα στις συνθήκες που υπάρχουν κατά την ενδομήτρια περίοδο και τη δημιουργία αυτοάνοσου νοσήματος στην μετέπειτα ζωή του εμβρύου. Ουσιαστικά, αυτό συμβαίνει λόγω της αλληλεπίδρασης γονιδίου-περιβάλλοντος. Ασθένειες όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας και ο διαβήτης τύπου 1, έχουν απασχολήσει ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα, ευρήματα της οποίας αποδεικνύουν ότι οι επιγενετικές αλλοιώσεις και δυσμενείς συνθήκες κατά την ενδομήτρια ζωή του εμβρύου συσχετίζονται με την δημιουργία αυτοάνοσου στον ενήλικο πληθυσμό [110].

Παρά το γεγονός του ότι είναι αναγκαίο να υπάρξουν περαιτέρω ευρήματα, φαίνεται ότι οι περιπτώσεις ανθρώπων, οι οποίοι εκδηλώνουν κάποιο αυτοάνοσο, έχουν έναν κοινό παρονομαστή. Συγκεκριμένα, η έκφραση των FoxP3m κυττάρων, συνδέονται με τη δημιουργία αυτοάνοσων ασθενειών, καθώς διαταράσσουν την ισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η έκφραση των FoxP3m κυττάρων αποτελεί την απόκριση του οργανισμού σε περιβαλλοντικές αλλαγές και οδηγεί τελικά σε δημιουργία αυτοάνοσων ασθενειών [111].

Μία αυτοάνοση ασθένεια, για την οποία έχουν υπάρξει νέα ευρήματα είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας. Για την συγκεκριμένη αυτοάνοση πάθηση, διαχρονικά έχουν υπάρξει ευρήματα που αποδεικνύουν ότι υπάρχει τόσο γενετικό υπόβαθρο όσο και επιγενετικοί παράγοντες που οδηγούν στην δημιουργία της. Αναφορικά τώρα με τους

περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνονται η ανεπάρκεια βιταμίνης D, το κάπνισμα, η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ και η έκθεση του οργανισμού σε βαρέα μέταλλα. Ωστόσο, σχετικά πρόσφατα έχουν αναφερθεί επιγενετικοί μηχανισμοί, οι οποίοι είναι συνυπεύθυνοι για τη δημιουργία της. Συγκεκριμένα οι Zhou et al. [112], αναφέρουν ότι η κληρονομικότητα δεν αποτελεί τον μόνο παράγοντα στον οποίο οφείλεται η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) και ότι είναι αναγκαίο οι αιτίες της να αναζητηθούν στους επιγενετικούς μηχανισμούς, δηλαδή στην μεθυλίωση του DNA, στην τροποποίηση των ιστόνων και τη «γονιδιακή σιωπή» που είναι αποτέλεσμα της παραγωγής miRNA και της παρεμβολής RNA.

Οι Küçükalı et al. [113], αναφέρουν ότι σημαντικό ρόλο στη δημιουργία σκλήρυνσης κατά πλάκας διαδραματίζει η διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι η διαγενεακή επιγενετική κληρονομικότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για τις τροποποιήσεις που πραγματοποιούνται στους επιγενετικούς μηχανισμούς. Ωστόσο, πολλοί επιστήμονες αναφέρουν ότι οι αιτίες της ΣΚΠ πρέπει να αναζητηθούν στις λειτουργίες των κυττάρων Tregg, στα μικρόγλοια και τα μακροφάγα .

Σύμφωνα με τα ευρήματα της βιβλιογραφίας αναφορικά με ευρήματα που επιβεβαιώνουν την προσέγγιση της αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και των ασθενειών, παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ των περιβαλλοντικών συνθηκών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την κύηση που οδηγούν στην δημιουργία ψυχικών προβλημάτων [114]. Οι περιβαλλοντικές αυτές συνθήκες περιλαμβάνουν την στέρηση/μείωση της ποσότητας οξυγόνου για το έμβρυο κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ή κατά τη διαδικασία ενός δύσκολου τοκετού και μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία ΔΕΠΥ, σε επιληψία, σε σχιζοφρένεια αλλά και σε ΔΑΦ [115] .

Η υποξία που μπορεί να υποστεί το έμβρυο είτε εντός μήτρας είτε περιγεννητικά, δημιουργεί απορρύθμιση σε κάποιους νευροδιαβιβαστές, όπως τη σεροτονίνη, τη ντοπαμίνη και τη νοραδρεναλίνη. Οι συγκεκριμένοι νευροδιαβιβαστές αλληλεπιδρούν με τις νευροτροφίνες. Οι αλληλεπιδράσεις αυτών σχετίζονται με την ψυχοπαθολογία του ατόμου. Η σημασία των νευροτροφίνων έγκειται στο ότι προστατεύουν τον εγκέφαλο από κάποια δυνητική βλάβη των νευρών, έχουν δηλαδή προληπτικό ρόλο και αποσκοπούν στην επιβίωση του οργανισμού [116] .

Υπάρχουν τέσσερις κατηγορίες βασικών νευροτροφίνων, η νευροτροφίνη -3 (NT-3), η νευροτροφίνη -4 (NT-4), ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF) και ο εγκεφαλικός

νευροτροφικός παράγοντας(BDNF). Η νευροτροφίνη -4 (NT-4), είναι σημαντική για την ανάπτυξη του νευράξονα, τη συναπτική πλαστικότητα και την έκφραση των νευροδιαβιβαστών [117] .

Σε ψυχιατρικές διαταραχές, όπως στην κατάθλιψη, τη διπολική διαταραχή και άλλες, ακόμα και στον αυτισμό παρουσιάζεται αλλοιωμένη έκφραση του BDNF και μεθυλίωση DNA. Με αυτόν τον τρόπο ακόμα και στις ψυχικές διαταραχές επιβεβαιώνεται η επίδραση των περιβαλλοντικών συνθηκών στους επιγενετικούς μηχανισμούς [118] .

Σε αυτό το σημείο καθίσταται αναγκαίο εφόσον εξετάζεται η προσέγγιση DOHaD, να αναφερθεί και ο ρόλος που διαδραματίζει η ψυχική υγεία της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη στη δημιουργία προβλημάτων υγείας των απογόνων της. Ευρήματα αρκετών ερευνών έχουν αναφέρει ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην κατάθλιψη και το άγχος της εγκύου και τον μειωμένο ρυθμό που αναπτύσσεται το παιδί αλλά και με το μειωμένο βάρος του βρέφους [119]. Ωστόσο, ως έχει προαναφερθεί στην παρούσα διπλωματική εργασία το βάρος γέννησης του βρέφους δεν μπορεί να αποτελέσει τον μοναδικό δείκτη για να αποδειχθεί η οποιαδήποτε συσχέτιση. Το μόνο που εν δυνάμει θα μπορούσε να εξεταστεί είναι η συσχέτιση των ψυχικών διαταραχών της εγκύου με την ανάπτυξη του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αρκετές μελέτες λοιπόν μέχρι στιγμής έχουν παρουσιάσει ευρήματα αναφορικά με τις ψυχικές διαταραχές της εγκύου και τις συνέπειες αυτών στους απογόνους τους [120] .

Σε περίπτωση που η μητέρα έχει κάποια ψυχική διαταραχή και βιώνει δυσφορία κατά την εγκυμοσύνη, αυτή η κατάσταση μπορεί αν έχει αρνητικό αντίκτυπο στο έμβρυο. Η ψυχική διαταραχή θα μπορούσε να προκαλέσει αλλαγές στον τρόπο ζωής της μητέρας, οι οποίες μπορεί να αφορούν τόσο τη διατροφή της όσο και τις συνήθειες ύπνου της και γενικότερα την απορρύθμιση των υγιεινών συνήθειών της. Απόρροια της αλλαγής του τρόπου ζωής της είναι η μειωμένη ποσότητα οξυγόνου και γλυκόζης που δέχεται το μωρό μέσα στην μήτρα, διαταραχές στη λειτουργία ενδοκρινικών ορμονών ακόμα και πρόκληση οξειδωτικού στρες στο έμβρυο. Όλα τα παραπάνω έχουν επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου [121] .

Η δυσφορία της μητέρας έχει ως αποτέλεσμα να εκκρίνονται ορμόνες του στρες, όπως η αδρεναλίνη, η κορτιζόνη και η αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH). Οι αυξομειώσεις αυτών των ορμονών μεταβιβάζονται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα.

Παρά το γεγονός ότι ο πλακούντας διαθέτει μηχανισμούς προσαρμογής ώστε να προστατεύεται το έμβρυο, αρκετές φορές αυτές οι ορμόνες μεταβιβάζονται στον οργανισμό του. Ουσιαστικά ό,τι συμβαίνει στον ψυχισμό της μητέρας, μέσω των ορμονών και συγκεκριμένα μέσω του πλακούντα, δύναται να επιδεινώσουν, να προσαρμόσουν ή να μετριάσουν τις δυσμενείς συνθήκες για το έμβρυο εντός της μήτρας. Συγχρόνως, και το έμβρυο επιδρά στην ψυχική κατάσταση της μητέρας μέσω του πλακούντα [121] .

Οι ψυχικές διαταραχές της μητέρας φαίνεται ότι έχουν σημαντικές επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συγκεκριμένα φαίνεται ότι η κοιλιά της εγκύου που πάσχει από κάποια ψυχική διαταραχή αναπτύσσεται με αργό ρυθμό, συγχρόνως το έμβρυο αυξάνει το βάρος του με αργό ρυθμό, ενώ το κεφάλι του εμβρύου παρουσιάζει μειωμένη ανάπτυξη [122] .

Ένα πολύ σημαντικό εύρημα αναφορικά με το μικρό μήκος της κεφαλής του εμβρύου, είναι η συσχέτιση αυτού με το άγχος, το οποίο αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για τη δημιουργία μικρής κεφαλής. Αυτό ίσως να εξηγείται λόγω των υψηλών επιπέδων κορτιζόλης που εκκρίνονται στον οργανισμό της εγκύου, τα οποία φαίνεται ότι μεσολαβούν για να πραγματοποιηθεί η εν λόγω συσχέτιση [123]. Μία έρευνα ωστόσο που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία, παρουσίασε ευρήματα τα οποία υποστηρίζουν ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πιο επιβλαβές για την υγεία του απογόνου σε σχέση με κάποια ψυχική πάθηση που μπορεί να έχει η μητέρα [124].

Συγχρόνως, ο ρόλος των αντικαταθλιπτικών φαίνεται επίσης ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για τη δημιουργία μικρού μεγέθους κεφαλής του εμβρύου. Μελέτη παρουσιάζει ευρήματα όπου τα έμβρυα που εκτέθηκαν σε ουσίες των αντικαταθλιπτικών παρουσίασαν μικρότερη ανάπτυξη κεφαλής σε σχέση με έμβρυα τα οποία δεν εκτέθηκαν σε τέτοιες ουσίες. Ωστόσο, στην επιστημονική κοινότητα υπάρχει διχογνωμία αναφορικά με την κατάθλιψη, την χρήση αντικαταθλιπτικών και την υγεία του εμβρύου. Δεν είναι λίγοι οι επιστήμονες οι οποίοι αναφέρουν ότι καθώς μέσω των αντικαταθλιπτικών μειώνονται τα καταθλιπτικά συμπτώματα, ουσιαστικά το έμβρυο προστατεύεται [125] .

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4. Η επίδραση των προγεννητικών μαθημάτων στην έγκυο και στο έμβρυο

Σύμφωνα με την βιβλιογραφική ανασκόπηση που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής, φαίνεται ότι τα προγεννητικά μαθήματα αρχικά είχαν δημιουργηθεί με απώτερο σκοπό την μείωση του πόνου κατά τον τοκετό και την μείωση πιθανοτήτων ενός επικίνδυνου τοκετού τόσο για την μητέρα όσο και για το βρέφος. Τα προγεννητικά μαθήματα βασίστηκαν κυρίως στις θεωρίες των Lamaze [126], Grantly Dick-Read [127] και των Simkin και Enkin [128].

Καθώς όμως εξελίχθηκε η επιστήμη, τα προγεννητικά μαθήματα ή αλλιώς όπως αποκαλούνται συχνά ως «προγεννητική εκπαίδευση», θεωρήθηκε ότι δεν προετοιμάζουν την μητέρα μόνο για τη διαδικασία του τοκετού αλλά και για όλες τις δυσκολίες της εγκυμοσύνης, ακόμα και για την ίδια την γονεϊκότητα. Τα προγεννητικά μαθήματα μπορούν να πραγματοποιηθούν είτε ατομικά είτε ομαδικά. Τα ατομικά προγεννητικά μαθήματα πραγματοποιούνται από μαίες και νοσοκόμες, ώστε οι μητέρες να προσαρμοστούν στη νέα τους ταυτότητα αλλά να αντιμετωπίσουν και τις δυσκολίες της εγκυμοσύνης.

Αρκετά ευρήματα ερευνών έχουν υποστηρίξει ότι η προγεννητική εκπαίδευση επιδρά στην εγκυμοσύνη, τον τοκετό αλλά και την περίοδο μετά τον τοκετό [129]. Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι γυναίκες που παρακολούθησαν προγεννητικά μαθήματα μείωσαν το κάπνισμα αλλά και την κατανάλωση αλκοόλ σε σχέση με γυναίκες που δεν παρακολούθησαν αντίστοιχα μαθήματα. Συγχρόνως, έγκυες που παρακολούθησαν μαθήματα προγεννητικής εκπαίδευσης ασκούνταν πιο συχνά, τρέφονταν πιο υγιεινά και ένιωθαν ότι λαμβάνουν μεγαλύτερη υποστήριξη σε σχέση με γυναίκες που δεν παρακολουθούσαν προγεννητικά μαθήματα [130].

Συγχρόνως άλλες μελέτες παρουσίασαν ευρήματα που υποστήριζαν ότι οι γυναίκες που παρακολουθούσαν προγεννητικά μαθήματα όχι μόνο απέκτησαν πολλές γνώσεις για την εγκυμοσύνη αλλά απόλαυσαν και περισσότερο τη διαδικασία του τοκετού. Συγχρόνως όμως φαίνεται ότι τα προγεννητικά μαθήματα δεν μειώνουν τον πόνο που αισθάνονται οι γυναίκες κατά τον τοκετό [131][132].

Υπήρξαν ευρήματα αρκετών ερευνών, κάποια εξ αυτών των Altundug και Ege [133], τα οποία ανέφεραν ότι μητέρες που παρακολούθησαν προγεννητικά μαθήματα,

αντιμετώπισαν λιγότερες δυσκολίες αναφορικά με την προσωπική τους φροντίδα και τη φροντίδα του βρέφους σε σχέση με γυναίκες που δεν παρακολούθησαν προγεννητικά μαθήματα. Η ερευνητική μελέτη των Sercekus και Mete [134], επίσης ανέφερε ότι οι γυναίκες που παρακολούθησαν προγεννητικά μαθήματα προσαρμόστηκαν πιο εύκολα στον μητρικό τους ρόλο και είχαν πιο θετική στάση αναφορικά με την δική τους προσωπική φροντίδα, τη φροντίδα του βρέφους αλλά και τον θηλασμό σε σχέση με τις γυναίκες που δεν παρακολούθησαν προγεννητικά μαθήματα.

Τα προγεννητικά μαθήματα φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ποιότητα ζωής της εγκύου όσο και στην ανάπτυξη και την υγεία του εμβρύου. Αρχικά αναφορικά με την ποιότητα ζωής της εγκύου τα ευρήματα της βιβλιογραφίας δείχνουν ότι παρά το γεγονός του ότι η εγκυμοσύνη αποτελεί ένα φυσιολογικό «γεγονός», συγχρόνως πολλές φορές οι έγκυες αντιμετωπίζουν πολλά προβλήματα. Φαίνεται ότι ο οργανισμός της εγκύου βιώνει στρες κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης. Ο οργανισμός των εγκύων φαίνεται ότι αντιμετωπίζει διάφορες αλλαγές και μάλιστα σε πολλά επίπεδα και όλα αυτά μεταφράζονται ως στρες στον οργανισμό τους. Συγκεκριμένα, αλλάζει η φυσιολογία, η βιοχημεία, η ψυχολογία ακόμα και η ανατομία του σώματος της εγκύου. Ο βασικότερος λόγος που πραγματοποιούνται αυτές οι αλλαγές είναι η προστασία του εμβρύου και της μητέρας ενώ συγκεκριμένα η αλλαγή της ανατομίας στο σώμα της εγκύου οφείλεται στην ετοιμότητα που πρέπει να έχει το γυναικείο σώμα προκειμένου να πραγματοποιηθεί ο τοκετός [135].

Κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης οι γυναίκες αναφέρουν ότι παρουσιάζουν ναυτία, έμετο, ρινική συμφόρηση, κόπωση, συχνουρία, ουρολοίμωξη, καθώς και ευαισθησία στους μαστούς. Άλλα ευρήματα της βιβλιογραφίας αναφέρουν ότι συχνά οι γυναίκες κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης παρουσιάζουν δυσκοιλιότητα, αιμορροΐδες, αέρια, πόνο στην πλάτη, μυϊκές κράμπες, συσπάσεις Braxton Hicks, συχνουρία, κούραση, κακό ύπνο και δερματικά προβλήματα. Συγχρόνως αρκετές έγκυες έχουν αναφέρει ακόμα και δερματικά προβλήματα και προβλήματα ύπνου [136].

Κρίνεται αναγκαίο να αναφερθεί ότι κατά το πρώτο μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας σε αρκετές θεωρίες όπως στην προέλευση της υγείας και των ασθενειών τονίζεται η σημασία του επιγενετικού περιβάλλοντος στη δημιουργία ασθενειών των

εμβρύων κατά την ενήλικη ζωή τους, το ερώτημα λοιπόν που τίθεται είναι το κατά πόσο εάν οι έγκυες έχουν τα συμπτώματα που προαναφέρθηκαν, τα έμβρυα αναπτύσσονται σε ένα ασφαλές περιβάλλον.

Για πολλά χρόνια οι επιστήμονες αντιμετώπιζαν τα προβλήματα (σωματικά και ψυχολογικά) των εγκύων ως δευτερευούσης σημασίας. Ωστόσο καθώς η επιστήμη εξελίσσεται και οι έγκυες επικοινωνούν τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν κατά την εγκυμοσύνη, τα οποία μειώνουν την ποιότητα της ζωής τους, η επιστημονική βιβλιογραφία έχει επικεντρωθεί σε μεγάλο βαθμό στους τρόπους και τα μέσα που μπορούν να μειώσουν τα συμπτώματα που προκαλούν δυσφορία στις εγκύους, με απώτερο σκοπό την βελτίωση της ζωής των εγκύων αλλά και την ασφαλή ανάπτυξη του εμβρύου.

Επομένως, αποκτά κρίσιμη σημασία η ακριβής διάγνωση των πηγών δυσφορίας και η ενεργή υποστήριξη και καθοδήγηση της εγκύου στη διαχείριση των σχετικών ζητημάτων. Οι επαγγελματίες υγείας που δραστηριοποιούνται σε αυτή την ειδικότητα οφείλουν να προσεγγίζουν την εγκυμονούσα με μια ολιστική προοπτική, παρέχοντας την αναγκαία προγεννητική φροντίδα ώστε να εξασφαλιστεί η ευόδωση της εγκυμοσύνης, καταλήγοντας στη γέννηση ενός υγιούς παιδιού από μια εξίσου υγιή μητέρα [137].

Ευρήματα της σύγχρονης βιβλιογραφίας παρουσιάζουν συσχέτιση ανάμεσα στον βαθμό προσαρμογής της εγκύου κατά την εγκυμοσύνη και την ποιότητα ζωής της. Φαίνεται ότι οι ενοχλήσεις που αισθάνονται οι έγκυες, έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα της ζωής τους [138]. Ο ρόλος που έχουν οι γιατροί αλλά και οι μαίες είναι σημαντικός για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και την βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους ως έχει προαναφερθεί.

Συγκεκριμένα σύμφωνα με τον Williams και τους συνεργάτες [139], οι γυναίκες που παρακολουθούν προγεννητικά μαθήματα από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης παρουσιάζουν μικρότερο βαθμό δυσφορίας κατά την διάρκεια της υπόλοιπης εγκυμοσύνης ενώ γυναίκες που ξεκινούν τα προγεννητικά μαθήματα κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης παρουσιάζουν επίσης μικρότερη δυσφορία. Συγκεκριμένα κάποια συμπτώματα που αντιμετωπίζουν οι έγκυες όπως η δυσκοιλιότητα, η ναυτία, οι εμετοί και η κόπωση έγιναν πιο ήπια μετά την εκπαίδευση καθώς οι γυναίκες είχαν

μεγαλύτερη πρόσβαση σε πληροφορίες και αυτό οδήγησε όχι μόνο σε περισσότερους τρόπους διαχείρισης των συμπτωμάτων αλλά και σε μεγαλύτερη ικανοποίηση.

Εν συνεχεία, εκτός από τα σωματικά συμπτώματα τα οποία αντιμετωπίζει η έγκυος κατά την εγκυμοσύνη, αντιμετωπίζει και πολλά ψυχολογικά συμπτώματα, όπου και πάλι τα προγεννητικά μαθήματα φαίνεται να ασκούν μεγάλη επίδραση, ώστε η εγκυμονούσα να ανακουφιστεί ψυχικά.

Σε πολλές περιπτώσεις οι έγκυες κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης αντιμετωπίζουν συναισθήματα άγχους και ευαλωτότητας. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχουν πολλά βρέφη τα οποία αναπτύσσονται σε ένα προγεννητικό περιβάλλον μέσα στο οποίο οι μητέρες βιώνουν στρες αλλά και κατάθλιψη, ο επιπολασμός κυμαίνεται από το 10% έως το 15% των περιπτώσεων [140]. Καθώς η σύνδεση ανάμεσα σε ένα προγεννητικό περιβάλλον όπου η ψυχική δυσφορία της μητέρας και οι επιπτώσεις αυτής στη νευρογνωστική ανάπτυξη του εμβρύου είναι μεγάλη, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει την προσοχή της στην μείωση των συμπτωμάτων της ψυχικής δυσφορίας της μητέρας μέσω των προγεννητικών μαθημάτων. Σύμφωνα λοιπόν με τα ευρήματα της έρευνας των Sbrilli και συνεργατών [141], μέσα από προγεννητικά μαθήματα που ενείχαν ως στόχο να επιτευχθεί η ενσυνειδητότητα της εγκύου, φαίνεται ότι μέσω των εν λόγω προγεννητικών μαθημάτων μειώνονται τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης.

Εν συνεχεία, αναφορικά με την υγεία του εμβρύου καθίσταται αναγκαίο να αναφερθεί η έρευνα του Tubay και συνεργατών [142], οι οποίοι στα πλαίσια του ότι στις ΗΠΑ, πραγματοποιούνται ομαδικά προγεννητικά μαθήματα, τα οποία σε έρευνες παρουσιάζουν συσχετίσεις ανάμεσα στην πραγματοποίηση αυτών των μαθημάτων και την μείωση των πρόωρων τοκετών και του χαμηλού βάρους γέννησης των βρεφών, διεξήγαγαν επιστημονική έρευνα με απώτερο σκοπό να επιβεβαιωθεί ή να διαψευστεί η εν λόγω συσχέτιση.

Στην συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη τα αποτελέσματα κρίνονται ιδιαίτερα ενδιαφέροντα, καθώς φαίνεται ότι τα βρέφη των γονιών που παρακολούθησαν τα ομαδικά προγεννητικά μαθήματα γεννήθηκαν μέσα στα χρονικά πλαίσια που έπρεπε να γεννηθούν και ως εκ τούτου δεν προέκυψαν πρόωροι τοκετοί. Συγχρόνως, οι γονείς παρουσίασαν συναισθήματα υψηλής ικανοποίησης σε σχέση με γονείς που δεν είχαν παρακολουθήσει προγεννητικά μαθήματα. Ωστόσο, σε αυτό το σημείο προκύπτουν

διαφορετικά ευρήματα από αυτά που έχουν προαναφερθεί αναφορικά με την κατάθλιψη και το στρες των γονιών και κυρίως της μητέρας, καθώς δεν παρουσιάστηκαν διαφορές ανάμεσα στον γενικό πληθυσμό και την ομάδα ελέγχου στα επίπεδα συναισθημάτων δυσφορίας κατά την εγκυμοσύνη [143].

Συγχρόνως, έχουν πραγματοποιηθεί και άλλες μελέτες αναφορικά με την συσχέτιση των προγεννητικών μαθημάτων στην εμπειρία του τοκετού ενώ η αυτό-αποτελεσματικότητα που αισθάνονται οι μητέρες φαίνεται να σχετίζεται μόνο με την εμπειρία του τοκετού και όχι με τα προγεννητικά μαθήματα [144].

Εν συνεχεία, αρκετές έρευνες σχετικές με τα προγεννητικά μαθήματα έχουν επικεντρωθεί στις μεθόδους αναπνοής και χαλάρωσης για την ανακούφιση από τον πόνο, οι οποίες ορίζονται ως «ψυχοπροφύλαξη» και έχουν σχέση με την μείωση των ποσοστών καισαρικής τομής και την αύξηση των ποσοστών του «φυσικού» (κολπικού) τοκετού. Ουσιαστικά μέσω των τεχνικών αναπνοής και χαλάρωσης, οι μητέρες μπορούν να διαχειριστούν μέσω αυτών των πόνου του τοκετού και έτσι να αποφευχθεί η καισαρική τομή. Οι Jones και συνεργάτες [145], πραγματοποίησαν μία έρευνα αναφορικά με αυτήν την συσχέτιση, κατά την οποία τα ευρήματα υποστήριξαν ότι ένα υψηλό ποσοστό γυναικών που πραγματοποίησαν μαθήματα ψυχοπροφύλαξης είχαν κολπικό τοκετό (οργανικό/αυθόρμητο) (79%) σε σύγκριση με γυναίκες που δεν παρακολούθησαν μαθήματα ψυχοπροφύλαξης.

Εν συνεχεία αναφορικά με τη σωματική υγεία των εγκύων και τα προγεννητικά μαθήματα έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες. Συγκεκριμένα, είναι αναγκαίο να αναφερθεί ότι οι έγκυες παρακολουθούν προγεννητικά μαθήματα με απώτερο σκοπό όχι μόνο τη συναισθηματική αλλά και τη σωματική ευεξία τους. Εν συνεχεία, οι Al Malik και Mosleh [146] πραγματοποίησαν μία έρευνα στην Ιορδανία και τόνισαν την αναγκαιότητα που υπάρχει, ώστε οι γυναίκες να έχουν πρόσβαση στη γνώση με απώτερο σκοπό τη διαχείριση των επικίνδυνων σταδίων της εγκυμοσύνης. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι οι έγκυες πρέπει να κατανοήσουν τη σημασία της διατροφής, τη σημασία των εργαστηριακών ελέγχων υγείας (εξετάσεων) και την σημασία των συμπληρωμάτων διατροφής.

Ουσιαστικά σύμφωνα με την βιβλιογραφική ανασκόπηση φαίνεται ότι τα προγεννητικά μαθήματα είναι μία απάντηση στην «αναγκαιότητα» που προκύπτει κατά την εγκυμοσύνη. Συγκεκριμένα, οι Kovala et al. [147], στα ευρήματά τους παρουσίασαν

στοιχεία που υποστήριζαν ότι οι μητέρες μέσω της λήψης πληροφοριών από τα προγεννητικά μαθήματα ένιωθαν ασφάλεια, είχαν μεγαλύτερη συναισθηματική σταθερότητα, ήταν θετικές στον θηλασμό ενώ δεν παρουσίασαν επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη. Συγχρόνως, μέσω των προγεννητικών μαθημάτων λάμβαναν πληροφορίες για την φροντίδα του βρέφους και τις σωματικές και ψυχολογικές αλλαγές που θα βίωναν ενώ η διατροφή και η σωματική τους υγεία ήταν σε ιδιαίτερα καλή κατάσταση λόγω της πρόσβασης που είχαν σε πληροφορίες μέσω των μαθημάτων σε σχέση με γυναίκες που δεν είχαν παρακολουθήσει μαθήματα.

Επιπροσθέτως οι Izudi et al. [148] ανέφεραν ότι τα προγεννητικά μαθήματα συνδέονται με την ετοιμότητα και τη σωστή διαχείριση των επιπλοκών της εγκυμοσύνης από τις έγκυες, ενώ υψηλό ποσοστό των εγκύων που παρακολούθησαν προγεννητικά μαθήματα στη συνέχεια παρακολούθησαν και μαθήματα μεταγεννητικής φροντίδας. Συγχρόνως, το ποσοστό των εγκύων που παρακολούθησαν προγεννητικά μαθήματα μπορούσαν με μεγαλύτερη ευκολία να αντιληφθούν επιπλοκές μετά τον τοκετό σε σύγκριση με εκείνες που δεν παρακολούθησαν προγεννητικά μαθήματα.

Πίνακας 1. Κύρια ευρήματα ερευνών κεφαλαίου 4

Α/Α	ΤΙΤΛΟΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ – ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣ ΗΣ	ΠΛΥΘΗΣΜ ΟΣ- ΔΕΙΓΜΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
1	Επιδράσεις της προγεννητικής εκπαίδευσης στη μητρική προγεννητική και μεταγεννητική προσαρμογή	Serçekus, P. Mete, S. (2010)	120 άτοκες γυναίκες	Ενώ υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την προγεννητική προσαρμογή, δεν βρέθηκε διαφορά στην προσαρμογή μετά τον τοκετό. Η ανάλυση αποκάλυψε ότι οι γυναίκες στις πειραματικές ομάδες (ατομική και ομαδική εκπαίδευση) εμφάνισαν βελτιωμένη προσαρμογή στην προγεννητική περίοδο σε σχέση με τις συμμετέχουσες της ομάδας ελέγχου.
2	Οι σύγχρονες αντιλήψεις των γυναικών για την εκπαίδευση στον τοκετό	Mary Koehn (2008)	9 έγκυες γυναίκες (ηλικίας 22 έως 37 ετών) που δεν είχαν παρακολουθ ήσει ποτέ μαθήματα τοκετού	Συνολικά, οι αφηγήσεις των συμμετεχόντων υποστηρίζουν μια σχέση μεταξύ της εκπαίδευσης στον τοκετό και της ετοιμότητας για την εμπειρία του τοκετού. Έννοιες που είχαν ερευνηθεί προηγουμένως για παράδειγμα, έλεγχος και μειωμένο άγχος εμφανίστηκαν ως σημαντικές, αλλά καμία από αυτές δεν ήταν σταθερά σημαντική ως αποτέλεσμα που σχετίζεται με τη συμμετοχή σε μαθήματα εκπαίδευσης.
3	Τα προγεννητικά μαθήματα ωφελούν τη μητέρα και το μωρό της;	A Spinelli, G Baglio, S Donati, M E Grandolfo, J Osborn (2003)	9004 γυναίκες που γέννησαν σε περίοδο 4 μηνών	Σε σύνολο 2065 γυναικών, που αντιστοιχεί σε ποσοστό 23,0%, παρακολούθησαν προγεννητικά εκπαιδευτικά προγράμματα. Παρατηρήθηκαν μειωμένες κατά το ήμισυ πιθανότητες χρήσης μπιμπερό κατά τη διαμονή τους στο νοσοκομείο σε σχέση με τις γυναίκες που δεν συμμετείχαν στα μαθήματα. Επιπλέον, οι συμμετέχουσες στα προγεννητικά προγράμματα λάμβαναν ανώτερης ποιότητας πληροφορίες σχετικά με την αντισύλληψη, τον θηλασμό και την φροντίδα του βρέφους. Τέλος, οι γυναίκες που εφάρμοσαν τις αποκτηθείσες τεχνικές ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα ικανοποίησης από την εμπειρία του τοκετού.

4	Μαθήματα εκπαίδευσης τοκετού και γονεϊκότητας στη Σουηδία. Η γνώμη των γυναικών και τα πιθανά αποτελέσματα	Helena M Fabian, Ingela J Rådestad, Ulla Waldenström (2005)	1197 έγκυες γυναίκες που μιλούσαν σουηδικά	Το 74% των μητέρων που πρωτοεμφανίστηκαν δήλωσαν ότι η προγεννητική εκπαίδευση τις βοήθησε να προετοιμαστούν για τον τοκετό και το 40% για την πρόωρη γονεϊκότητα. Ένα χρόνο μετά τον τοκετό, το 58% των μητέρων είχαν συναντηθεί με άλλους συμμετέχοντες στην τάξη.
5	Επιδράσεις της αγωγής υγείας στην ετοιμότητα των μητέρων για εξιτήριο μετά τον τοκετό από το νοσοκομείο, στα παράπονα μετά τον τοκετό και στην ποιότητα ζωής	AltuntuĠ, Kamile; Ege, Emel (2013)	80 έγκυες γυναίκες	Η μέση βαθμολογία προετοιμασίας για εξιτήριο (157,0) και η ποιότητα ζωής στην ομάδα παρέμβασης (26,5) ήταν υψηλότερη από την ομάδα ελέγχου και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική
6	Οι αντιλήψεις των Τούρκων γυναικών για την προγεννητική εκπαίδευση	P Serçekus, S Mete (2010)	15 πρωτότοκες γυναίκες που είχαν παρακολουθήσει προγεννητική ή εκπαίδευση	Η εκπαίδευση παρείχε μια βάση γνώσεων σχετικά με την εγκυμοσύνη, τον τοκετό και την περίοδο μετά τον τοκετό. Από την ανάλυση προέκυψε ότι η εκπαίδευση μπορεί να συμβάλλει θετικά σε διάφορες πτυχές της εγκυμοσύνης, του τοκετού, του θηλασμού, της μητρότητας και της φροντίδας του βρέφους. Επιπλέον, αναδείχθηκε η δυνατότητα της εκπαίδευσης να επηρεάσει είτε θετικά είτε αρνητικά τον φόβο που σχετίζεται με τον τοκετό.
7	Πορεία καταθλιπτικών συμπτωμάτων πριν και μετά τη γέννηση που σχετίζονται με τη ρύθμιση του	Heidemarie Laurent, Sherryl H Goodman, Zachary N Stowe, Meeka Halperin, Faaiza Khan, Dorianne Wright,	1.230 έγκυες γυναίκες	Οι μητέρες υψηλού κινδύνου είχαν μια τροχιά επιδείνωσης της κατάθλιψης η οποία μπορεί να προκύψει και να προκαλέσει υπερενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού στρες.

	άξονα HPA των μητέρων	Benjamin W Nelson, D Jeffrey Newport, James C Ritchie, Catherine Monk, Bettina Knight (2018)		
8	Πώς συμβάλλουν η προηγούμενη ψυχική υγεία, η κοινωνική υποστήριξη και τα στρεσογόνα γεγονότα στη μεταγεννητική κατάθλιψη σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα Αυστραλών γυναικών;	Catherine Chojenta, Deborah Loxton, Jayne Lucke (2012)	2451 γυναίκες από την Αυστραλία που απέκτησαν παιδιά τα τελευταία 4 χρόνια	Γυναίκες με προϋπάρχουσα κατάθλιψη εμφάνισαν αυξημένη πιθανότητα να εκδηλώσουν κατάθλιψη κατά τη μεταγεννητική περίοδο. Αντιθέτως, σε αντίθεση με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, δημογραφικοί παράγοντες δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση της μεταγεννητικής κατάθλιψης (PND). Οι γυναίκες που αξιολόγησαν τη στοργική τους υποστήριξη και τη θετική κοινωνική τους αλληλεπίδραση ως διαθέσιμες κάποιες φορές είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν PND από εκείνες που αξιολόγησαν αυτό το είδος υποστήριξης ως διαθέσιμο σε όλο τον χρόνο.
9	Αξιολόγηση μιας παρέμβασης για τη μείωση του άγχους με βάση την ευεξία: μια ελεγχόμενη δοκιμή	K A Williams, M Kolar, B E Reger, J C Pearson (2001)	103 ενήλικες	Οι συμμετέχοντες στην παρέμβαση κατέγραψαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις σε ποσοστά που αφορούν την αντιμετώπιση καθημερινών ενοχλήσεων (24%), ψυχολογικής δυσφορίας (44%), και ιατρικών συμπτωμάτων (46%), διατηρώντας αυτές τις μειώσεις για ένα διάστημα τριών μηνών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όπως διαπιστώθηκε μέσω επαναλαμβανόμενων μετρήσεων στην ανάλυση διακύμανσης.
10	Οι επιδράσεις της ομαδικής προγεννητικής φροντίδας στο βάρος γέννησης του	Amy Tanner Tubay , Kate A Mansalis, Matthew J Simpson, Nicole H	129 έγκυες γυναίκες σε μια στρατιωτική μονάδα θεραπείας	Οι ασθενείς που έλαβαν ομαδική φροντίδα είχαν περισσότερες πιθανότητες να γεννήσουν ένα βρέφος που ήταν κατάλληλο για την ηλικία κύησης.

	βρέφους και στην ευημερία της μητέρας: Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Armitage, Gabriel Briscoe, Vicki Potts (2019)		
11	Αυτοαναφερόμενοι στρεσογόνοι παράγοντες των γυναικών βετεράνων της Εθνικής Φρουράς πριν και μετά την αποστολή: η συνάφεια των διαπροσωπικών σχέσεων	Grace W Yan , Lisa McAndrew, Elizabeth A D'Andrea, Gudrun Lange, Susan L Santos, Charles C Engel, Karen S Quigley (2013)	79 γυναικεία μέλη της Εθνικής Φρουράς του Στρατού και των Εφέδρων της επιχείρησης Enduring Freedom (OFF)/Operation Iraqi Freedom (OIF)	Εντοπίστηκαν έξι κύριες κατηγορίες στρεσογόνων παραγόντων: (1) διαπροσωπικά (δηλαδή ζητήματα με την οικογένεια και/ή τους φίλους), (2) που σχετίζονται με την ανάπτυξη και στρατιωτικά, (3) ανησυχίες για την υγεία, (4) θάνατο ενός αγαπημένου προσώπου, (5) καθημερινές ανάγκες (δηλαδή, προβλήματα οικονομικών/στεγαστικών/μεταφορικών) και (6) ανησυχίες σχετικά με την απασχόληση ή το σχολείο.
12	Αντιληπτή κοινωνική υποστήριξη και προγεννητική ευημερία: Οι μεσολαβητικές επιπτώσεις της μοναξιάς και της επαναλαμβανόμενης αρνητικής σκέψης στο άγχος και την κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19	Virginia Harrison, Michelle L Moulds, Katie Jones (2022)	205 έγκυες γυναίκες	Οι αναλύσεις επιβεβαίωσαν τις αρχικές προβλέψεις, αποκαλύπτοντας σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αντιληπτής κοινωνικής υποστήριξης και διαφορετικών ψυχολογικών δυσκολιών, όπως η κατάθλιψη, το άγχος, η μοναξιά και η επαναλαμβανόμενη αρνητική σκέψη. Η επαναλαμβανόμενη αρνητική σκέψη και η μοναξιά λειτούργησαν ως μεσολαβητικοί παράγοντες στην επίδραση της αντιληπτής κοινωνικής υποστήριξης πάνω στην κατάθλιψη και το άγχος. Αυτή η σχέση επεκτάθηκε περαιτέρω, αποκαλύπτοντας ότι η αντιληπτή κοινωνική υποστήριξη και η μοναξιά συνδέονται με συγκεκριμένες διαδικτυακές συμπεριφορές.

13	Έγκυες γυναίκες: Τι πρέπει να γνωρίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης; Περιγραφική μελέτη	Mona M A Almalik, Sultan M Mosleh (2017)	150 έγκυες γυναίκες	Οι γυναίκες αναγνώρισαν ότι οι πιο σημαντικές μαθησιακές τους ανάγκες σχετίζονταν με τη διαχείριση σημαντικών επιπλοκών της εγκυμοσύνης, τις έρευνες και την επίσκεψη παρακολούθησης γιατρού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, την κατάλληλη διατροφή και πληροφορίες για φάρμακα και συμπληρώματα. Η συσχέτιση Spearman έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των συμμετεχόντων και των σωματικών και συναισθηματικών ανησυχιών. Τέλος, οι συμμετέχοντες μετανάστες έδειξαν μεγαλύτερη ανησυχία σχετικά με τις συναισθηματικές αλλαγές και την αντιμετώπιση μικροεπιπλοκών.
14	Η επίδραση της εκπαίδευσης για την υγεία στην ετοιμότητα για τη γέννηση και την ετοιμότητα για επιπλοκές στη χρήση των υπηρεσιών υγείας της μητέρας: Μια ανάλυση αντιστοιχισμένης βαθμολογικής τάσης.	Jonathan Izudi , Denise Grace Akwang, Sandra I McCoy, Francis Bajunirwe, Damazo T Kadengye (2019)	385 λεχωίδες	Αναλύθηκαν δεδομένα για 243 (67,9%) μητέρες που παρακολουθούσαν προγεννητική φροντίδα. Σε απaráμιλλη προσαρμοσμένη ανάλυση, η εκπαίδευση για την υγεία στο BPCR αύξησε σημαντικά το SBA (Προσαρμοσμένο PR (APR), 95% διάστημα εμπιστοσύνης, αλλά όχι τη χρήση EPNC . Στην ανάλυση αντιστοιχισμένης βαθμολογικής τάσης, το SBA βελτιώθηκε σημαντικά ενώ η αύξηση στη χρήση EPNC ήταν ασήμαντη.

Κεφάλαιο 5. Η επίδραση της άσκησης στην εγκυμοσύνη

Η επίδραση της άσκησης στην εγκυμοσύνη είναι μεγάλη και φαίνεται ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα για την έγκυο. Η άσκηση κατά την κύηση αποτελεί μία μέθοδο προετοιμασίας της μητέρας για τον τοκετό χωρίς την ύπαρξη κάποιας φαρμακολογικής παρέμβασης ενώ συγχρόνως ανακουφίζει τις εγκύους από πόνους, οι οποίοι είναι πολύ συχνοί, όπως πόννοι στις αρθρώσεις αλλά και στην οσφυϊκή μοίρα. Επίσης φαίνεται ότι η άσκηση κατά την κύηση ανακουφίζει τις εγκύους και από κράμπες στα κάτω άκρα, πόνους στην πλάτη αλλά και αποτρέπει την αύξηση βάρους. Η άσκηση κατά την κύηση ωστόσο δεν είναι ευεργετική μόνο για τους σωματικούς πόνους των εγκύων αλλά αποσυμπιέζει τις εγκύους και σε ψυχολογικό επίπεδο [149].



Εικόνα 5.1. Άσκηση στην εγκυμοσύνη.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται σε πολλά επιστημονικά άρθρα, η επίδραση που ασκεί η άσκηση κατά την κύηση στην ψυχική υγεία των εγκύων, οι οποίες φαίνεται ότι είναι ευάλωτες στο άγχος και την κατάθλιψη κατά την περίοδο της κύησης αλλά και μετά τον τοκετό. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι το στρες των εγκύων βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα λίγο πριν τον τοκετό. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), προκύπτει ότι περίπου το 10% των εγκύων και το 13% των λεχώνων παγκοσμίως αντιμετωπίζουν ψυχικές διαταραχές, όπως διαταραχή τραύματος, άγχος, ή κατάθλιψη. Παράλληλα, μελέτες από διαφορετικές χώρες αποκαλύπτουν συγκεκριμένα ποσοστά: στη Μαλαισία, το 23,4% των εγκύων βιώνει άγχος, ενώ στην Κίνα, το ποσοστό ανέρχεται στο 20,6%. Στην Κεντρική Αμερική, ειδικότερα στη Νικαράγουα, ποσοστό 41% των εγκύων αναφέρει συμπτώματα άγχους και το 57%

κατάθλιψη. Στο Πακιστάν, καταγράφεται ότι το 70%, ενώ στο Μπαγκλαντές, το 18% των εγκύων παρουσιάζει κατάθλιψη [150].

Ως μία απάντηση στο άγχος και την κατάθλιψη και την αποτελεσματική διαχείρισή τους ορίζεται από τα ευρήματα της βιβλιογραφίας η προγεννητική γιόγκα, η οποία αποτελεί έναν τρόπο διαχείρισης από τις μαίες, ώστε να μειωθεί το άγχος των εγκύων. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό το άγχος της μητέρας να αντιμετωπιστεί πριν τον τοκετό όπως και γίνεται μέσω της προγεννητικής γιόγκα. Η προγεννητική γιόγκα φαίνεται ότι μειώνει το στρες και το άγχος των γυναικών αλλά και τους πόνους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και την μείωση των πόνων κατά τον τοκετό [151].

Σύμφωνα με τα ευρήματα της έρευνας που αναφέρεται στη μελέτη [152], η πρακτική της γιόγκα έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην επίτευξη ψυχικής ηρεμίας και μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική μέθοδο για την αντιμετώπιση του άγχους. Η δυνατότητα της γιόγκα να βοηθήσει τα άτομα να αναλάβουν πιο ενεργό ρόλο στην επίλυση των προβλημάτων που αντιμετωπίζουν (διαδικασία σχεδιαστικής επίλυσης προβλημάτων) συμβάλλει στην μείωση των αγχωδών αντιδράσεων και των συναφών παραπόνων.

Ο Sinambela [153] αναφέρει σύμφωνα με τα ευρήματα της έρευνάς του ότι η προγεννητική γιόγκα οδηγεί στη ψυχική ηρεμία των εγκύων και είναι πολύ χρήσιμη για την καταπολέμηση του άγχους. Επιπλέον, οι τεχνικές αναπνοής δημιουργούν στις εγκύους την ικανότητα να διαχειρίζονται τα συναισθήματά τους και τις σκέψεις τους, με αυτόν τον τρόπο οι έγκυες αποκτούν αυτοέλεγχο και ικανότητες αυτορρύθμισης τόσο συναισθηματικά όσο και στη δράση.

Μέσω της προγεννητικής γιόγκα οι έγκυες προετοιμάζονται για τη διαδικασία του τοκετού. Οι ασκήσεις γιόγκα αποτελούνται από πέντε βασικές τεχνικές, συγκεκριμένα από τεχνικές κυριαρχίας σώματος (ασάνας), τεχνικές μαεστρίας αναπνοής (πραναιγιάμα), κλείδωμα ενέργειας (bandha), τεχνικές ελέγχου ενέργειας (mudras) και τεχνικές καθαρισμού σώματος (kriya). Όλες αυτές οι τεχνικές είναι χρήσιμες για όλη την εγκυμοσύνη και συγκεκριμένα για την ανακούφιση από τους πόνους και τις κράμπες που έχουν οι έγκυες ιδιαίτερα προς το τέλος της εγκυμοσύνης, καθώς μέσω των αναπνοών βελτιώνεται η ροή του αίματος, επιδρούν στις κινήσεις που κάνει το έμβρυο μέσα στην μήτρα, δημιουργούν ηρεμία στις εγκύους, συγχρόνως ξεπερνούν το συναίσθημα της ναυτίας και την ένταση στον τράχηλο [154].

Ο Njimbui και συνεργάτες [155], πραγματοποίησαν μία έρευνα αναφορικά με την επίδραση της άσκησης στις εγκύους. Η συγκεκριμένη έρευνα αποσκοπούσε στο να αποδείξει ότι η άσκηση των εγκύων κατά την προγεννητική περίοδο και η ψυχολογική τους υποστήριξη συγχρόνως από τις μαίες, δύνανται να μειώσουν τους πόνους, την ικανότητα βάδισης και την υψηλή αυτοεκτίμησή τους. Στην εν λόγω έρευνα οι έγκυες είχαν παρουσιάσει πόνους στην πλάτη, στη λεκάνη και ηβική σύμφυση. Ωστόσο στη συνέχεια ακολούθησαν προγράμματα προγεννητικής άσκησης κατά τη διάρκεια των οποίων οι έγκυες ανέφεραν μείωση των πόνων στην πλάτη και την λεκάνη αλλά και μείωση της ηβικής σύμφυσης. Συγχρόνως, στη συγκεκριμένη έρευνα παρουσιάστηκαν ευρήματα τα οποία υποστήριζαν ότι η άσκηση κατά την κύηση βελτίωσε την ικανότητα βάδισης των εγκύων κατά το 47,7% των εγκύων. Οι έγκυες συγχρόνως που ασκούσαν στο πλαίσιο του εν λόγω ερευνητικού προγράμματος, παρουσίασαν υψηλότερη δραστηριότητα στην εργασία αλλά και το σπίτι [156].

Τα ευρήματα της βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι η άσκηση κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης μειώνει την ένταση σε πόνους συγκεκριμένων περιοχών του σώματος και προσφέρει ανακούφιση [157]. Συγχρόνως η καρδιοαναπνευστική αντοχή, η οποία δημιουργείται μέσω των προγεννητικών μαθημάτων και συγκεκριμένα μέσω της άσκησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δίνει στις έγκυες τη δυνατότητα να εκτελούν με ευκολία καθημερινές δραστηριότητες. Επιπλέον, η μελέτη των Njimbui και συνεργατών [158], παρουσίασε ευρήματα που υποστηρίζουν ότι προγράμματα άσκησης για εγκύους σε συνδυασμό με ψυχολογική υποστήριξη στο Centre Hospitalier du To Mont Amba στην Κινσάσα οδήγησε στην αύξηση της αυτοεκτίμησης των εγκύων, με το 86,8% των εγκύων γυναικών να αναφέρουν εκτός από την μείωση του πόνου και μείωση του άγχους, με 97,4% των εγκύων γυναικών να παρουσιάζουν βελτίωση.

Η άσκηση συγχρόνως κατά την διάρκεια της κύησης φαίνεται ότι επιδρά θετικά στα προβλήματα ύπνου που αντιμετωπίζουν οι έγκυες. Οι έγκυες αντιμετωπίζουν πολύ συχνά διαταραχές ύπνου. Συγκεκριμένα, το 57,3% των εγκύων παρουσιάζουν αϋπνία ενώ συγχρόνως η ποιότητα του ύπνου μειώνεται από το δεύτερο έως το τρίτο τρίμηνο. Τα πιο συχνά προβλήματα ύπνου είναι η νυχτερινή αφύπνιση, η αϋπνία αλλά και η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [159].

Η άσκηση κατά την κύηση με την βοήθεια των μαιών έχει προταθεί ως μία σημαντική λύση στις διαταραχές ύπνου των εγκύων. Σύμφωνα με τα ευρήματα της επιστημονικής βιβλιογραφίας, η άσκηση κατά την κύηση φαίνεται ότι βελτιώνει όχι μόνο την ποιότητα ύπνου, μειώνει την αϋπνία και το άγχος. Οι έγκυες οι οποίες δεν έχουν επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη ενθαρρύνονται στα προγεννητικά μαθήματα να πραγματοποιούν αερόβια άσκηση και ασκήσεις ενδυνάμωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συγχρόνως, η άσκηση στο νερό και οι ασκήσεις χαλάρωσης μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα του ύπνου των εγκύων γυναικών [160].

Πίνακας 2. Κύρια ευρήματα ερευνών Κεφαλαίου 5

Α/Α	ΤΙΤΛΟΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣ ΗΣ	ΠΛΥΘΗΣ ΜΟΣ- ΔΕΙΓΜΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
1	Η επίδραση της προγεννητικής γυμναστικής στον τοκετό: μια μελέτη σε 50 καθιστικές γυναίκες στη Δημοκρατία του Μπενίν κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης	Mohamed Mansourou Lawani, Eusèbe Alihonou, Barnabé Akplogan, Georges Roumarat, Laurence Okou, Nafissath Adjadi (2003)	50 έγκυες γυναίκες του Μπενίν (εκτός από παθολογικές εγκυμοσύνες)	Τα αποτελέσματα δείχνουν μικρότερο αριθμό καισαρικών τομών και σημαντικά μικρότερο αριθμό μη τραυματισμένων περινέων στην πειραματική ομάδα. Οι βαθμολογίες Apgar διαπιστώθηκε στατιστικά ότι είναι υψηλότερες στα νεογνά μητέρων που έχουν λάβει εκπαίδευση.
2	Η επίδραση της άσκησης γιόγκα στο επίπεδο άγχους των εγκύων γυναικών στο τρίτο τρίμηνο στην πρακτική των ανεξάρτητων μαιών στο Boyolali Regency.	Ashari Gabriella Sura Pongsibidang Andi Mikhrunnisai (2019)	120 έγκυες γυναίκες	Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική σχέση μεταξύ της προγεννητικής παρέμβασης στο γυμναστήριο γιόγκα στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης άγχους σε έγκυες γυναίκες τρίτου τριμήνου στο Κέντρο Υγείας Pattingalloang και στο Κέντρο Υγείας Tamalate στο Makassar City.
3	Η προγεννητική γυμναστική και η ψυχολογική υποστήριξη ωφελούν τις έγκυες γυναίκες	Fraçois Njimbou, Iness Bilo, Nzinga Andy-Muller, Teddy Bofosa, Eric Kam, Augustin Buhendwa, Vicky Lokomba, Roger Mbungu, Jacques	38 έγκυες γυναίκες	Η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η απόσταση που διανύθηκε από τους συμμετέχοντες σημείωσε σημαντική αύξηση κατά τη διάρκεια του προγράμματος. Ωστόσο, ο πόνος και η ταχύτητα βαδίσματος μειώθηκαν. Το πρόγραμμα βελτίωσε επίσης την αυτοεκτίμηση και το άγχος των εγκύων.

Zandibeni,
Betty
Miangindula
(2023)

4	Η άσκηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η έκβαση της εγκυμοσύνης	B Sternfeld 1 , C P Quesenberry Jr, B Eskenazi, L A Newman (1995)	388 γυναίκες (εύρος = 18-42) παρακολο υθήθηκαν από την ηλικία κύησης 16,5 εβδομάδω ν μέχρι τον τοκετό	Η μελέτη αποκάλυψε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων των συμπτωμάτων της φυσικής δραστηριότητας. Τα ευρήματα αυτής της έρευνας παρουσιάζουν ότι η ενεργή συμμετοχή σε αερόβια άσκηση μεγάλης έντασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την επίτευξη ή διατήρηση ενός συγκεκριμένου επιπέδου φυσικής κατάστασης δεν έχει αρνητική επίδραση στο βάρος γέννησης ή σε άλλες παραμέτρους σχετικές με την υγεία της μητέρας και του νεογνού. Ωστόσο, φαίνεται να συνδέεται με μια προσωρινή μείωση των αντιληπτών ενοχλήσεων που συνδέονται με την εγκυμοσύνη.
5	Πρότυπα ύπνου και διαταραχές ύπνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	Jodi A Mindell, Rae Ann Cook, Janeta Nikolovski (2015)	2427 έγκυες γυναίκες	Καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρήθηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών ανέφερε υποβαθμισμένη ποιότητα ύπνου 76%, ενώ το 38% των εγκύων εμφάνισε ανεπαρκή διάρκεια νυχτερινού ύπνου και το 49% αντιμετώπισε σημαντική υπνηλία κατά την ημερήσια διάρκεια..Τα συμπτώματα της αϋπνίας (57%), της διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο (19%) και του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (24%) επικυρώθηκαν συνήθως, χωρίς διαφορά μεταξύ των μηνών της εγκυμοσύνης για αϋπνία,

διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας ή κόπωση.

6	Η επίδραση των ασκήσεων χαλάρωσης στην ποιότητα του ύπνου σε έγκυες γυναίκες στο τρίτο τρίμηνο: Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Semiha Aydın Özkan 1 , Gülay Rathfisch (2018)	84 έγκυες γυναίκες τρίτου τριμήνου	Η εφαρμογή τεχνικών χαλάρωσης συνέβαλε στην σημαντική βελτίωση πολλαπλών υποκλιμάκων που σχετίζονται με την ποιότητα του ύπνου, οι οποίες περιλαμβάνουν την υποκειμενική ποιότητα ύπνου, τον χρόνο που απαιτείται για την είσοδο στον ύπνο (λανθάνων ύπνος), την συνολική διάρκεια του ύπνου, την συχνότητα των διαταραχών ύπνου, την δυσλειτουργία κατά την ημερήσια λειτουργία και την συνολική αποτελεσματικότητα ύπνου. Η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε ότι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων που έλαβαν τις ασκήσεις χαλάρωσης και των ομάδων ελέγχου ήταν στατιστικά σημαντικές.
----------	--	---	---	---

Κεφάλαιο 6. Η επίδραση της διατροφής στην εγκυμοσύνη

Ως έχει αναφερθεί στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, η διατροφή της εγκύου κατά την προγεννητική περίοδο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο για την υγεία του εμβρύου, ενώ έχει αποδειχθεί μέσα από τη θεωρία του ευδόκιμου φαινοτύπου αλλά και τη θεωρία της αναπτυξιολογικής προέλευσης της υγείας και των ασθενειών, ότι η διατροφή της μητέρας κατά την προγεννητική περίοδο σχετίζεται με την υγεία των εμβρύων κατά την ενήλικη ζωή τους. Για τον λόγο αυτό έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες που αφορούν τα προγεννητικά μαθήματα και τις διατροφικές συνήθειες που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια αυτών, οι οποίες θα παρουσιαστούν στη συνέχεια.

Αρχικά καθίσταται αναγκαίο να αναφερθεί ότι κάποιες αιτίες της θνησιμότητας του εμβρύου κατά την εγκυμοσύνη σχετίζονται με τις γενετικές ανωμαλίες, με τον πρόωρο τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης, το σύνδρομο του αιφνίδιου βρεφικού θανάτου και τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Οι εν λόγω επιπλοκές έχουν συσχετιστεί κυρίως με τον τρόπο ζωής της μητέρας και συγκεκριμένα με τη διατροφή της αλλά και με τη σωματική της δραστηριότητα. Γι' αυτόν τον λόγο τα προγεννητικά μαθήματα μέσω των οποίων η μητέρα αποκτά νέες και υγιεινές διατροφικές συνήθειες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.



Εικόνα 6.1. Διατροφή κατά την κύηση

Ο Parat και συνεργάτες [161], πραγματοποίησαν μία έρευνα προκειμένου να διαπιστώσουν εάν η προ και η προγεννητική εκπαίδευση αναφορικά με τη διατροφή των εγκύων θα μείωνε το υπερβολικό βάρος στην παιδική ηλικία. Σε τέσσερα γαλλικά κέντρα συμμετείχαν γυναίκες οι οποίες βρίσκονταν σε λιγότερο από 21 εβδομάδες κύησης (GWs) με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) >25 kg/m² πριν από την εγκυμοσύνη. Οι συμμετέχουσες τυχαιοποιήθηκαν σε μια ομάδα ελέγχου (προγεννητική εκπαίδευση που περιλαμβάνει τουλάχιστον μία διατροφική επίσκεψη) και σε μια ομάδα παρέμβασης που περιλάμβανε 4 ομαδικές συνεδρίες 2 μήνες μετά τον τοκετό) με στόχο την εκπαίδευση της μητέρας σχετικά με τη βρεφική και μητρική διατροφή. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η μείωση της υπερβολικής αύξησης βάρους στα βρέφη από τη γέννηση έως την ηλικία των 2 ετών. Τα ευρήματα έδειξαν ότι το ποσοστό υπερβολικής αύξησης βάρους μετά τη γέννηση ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ομάδων παρέμβασης (n=132) και ελέγχου (n=136). Δύο έτη μετά τη γέννηση, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ομαλοποίηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) της μητέρας και τον αριθμό των βρεφών με ΔΜΣ κάτω από 19 kg/m² μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο στη συγκεκριμένη έρευνα φαίνεται τα ευρήματα να υποστηρίζουν ότι ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης και διατροφικής συμβουλευτικής για γυναίκες, ξεκινώντας μετά τους 3 μήνες κύησης, δεν άλλαξε σημαντικά τη μεταγεννητική υπερβολική αύξηση βάρους των βρεφών ούτε απέτρεψε το υπερβολικό βάρος σε μητέρες και παιδιά 2 χρόνια μετά τον τοκετό. Εν ολίγοις, η συγκεκριμένη έρευνα δεν υποστηρίζει ότι η προγεννητική εκπαίδευση αναφορικά με τη διατροφή μπορεί να μειώσει την παχυσαρκία του βρέφους και της μητέρας.

Σε αντίθεση με τα ευρήματα της προαναφερθείσας έρευνας, τα ευρήματα της έρευνας του Rosario και συνεργατών [162], υποστηρίζουν ότι η προγεννητική εκπαίδευση αναφορικά με τη διατροφή έχει επίδραση στην αντίληψη της μητέρας μετά τον τοκετό αναφορικά με τις διατροφικές ανάγκες του βρέφους. Η μελέτη εξέτασε την επίδραση μιας προγεννητικής εκπαιδευτικής παρέμβασης στη διατροφική κατάσταση του παιδιού από τη γέννηση έως τους πρώτους 4 μήνες ζωής.

Οι συμμετέχουσες διακρίθηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα παρέμβασης (IG) και την ομάδα ελέγχου (CG). Στην ομάδα ελέγχου, διεξήχθησαν πέντε ομαδικές και τρεις ατομικές συνεδρίες, επικεντρωμένες στις πρακτικές σίτισης, καθώς και στην αντίληψη της μητέρας αναφορικά με το βάρος του παιδιού και τα σήματα πείνας και κορεσμού.

Η ομάδα παρέμβασης έλαβε μία προγεννητική εκπαίδευση ρουτίνας, η οποία αποτελούνταν από τρεις προγεννητικές συνεδρίες. Όλες οι γυναίκες βρίσκονταν στην 12^η εβδομάδα κύησης. Τα ευρήματα της εν λόγω έρευνας υποστήριξαν ότι τα βρέφη που ανήκαν στις γυναίκες που ήταν στην ομάδα παρέμβασης κατά 80% είχαν φυσιολογικό βάρος, σε αντίθεση με τα βρέφη των οποίων οι μητέρες ανήκαν στην ομάδα ελέγχου, τα οποία κατά 60% ήταν είτε υπέρβαρα είτε παχύσαρκα, η διαφορά των δύο ομάδων των βρεφών ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$). Συγχρόνως η ομάδα ελέγχου θήλαζε σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης και αντιλαμβανόταν τα «σήματα» πείνας και κορεσμού σε μικρότερο βαθμό από την ομάδα παρέμβασης, με στατιστική διαφορά και πάλι ($p < 0,05$). Το συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι η προγεννητική εκπαίδευση επιδρά σημαντικά στην αντίληψη της μητέρας αναφορικά με τις ανάγκες του βρέφους και μετά τον τοκετό [163].

Ο Motebejana και συνεργάτες [164] πραγματοποίησαν μία έρευνα αναφορικά με την προγεννητική εκπαίδευση της μητέρας, την προγεννητική διατροφή αυτής με βάση την εκπαίδευσή που έχει λάβει προγεννητικά και την υγεία του βρέφους κατά τη γέννηση. Συγκεκριμένα, δημιουργήθηκε ένα καναδικό πρόγραμμα προγεννητικής εκπαίδευσης το οποίο βασίστηκε σε συγκεκριμένη διατροφή, η οποία περιλάμβανε (αυγά-γάλα-πορτοκάλια) (=oeuf-lait-orange) και εξ αυτού ονομάστηκε «OLO», σκοπός ήταν να μειωθούν οι πρόωροι τοκετοί και το χαμηλό βάρος γέννησης με βάση το συγκεκριμένο διατροφικό «σχήμα». Τα ευρήματα της συγκεκριμένης έρευνας είναι σημαντικά καθώς διαπιστώθηκε ότι σε 1,5 εκατομμύρια νεογνά, το εν λόγω προγεννητικό διατροφικό πρόγραμμα αύξησε σημαντικά το βάρος γέννησης των παιδιών που οι μητέρες έλαβαν την εν λόγω προγεννητική εκπαίδευση κατά 69,8 g και μείωσε την πιθανότητα χαμηλού βάρους γέννησης κατά 3,6 ποσοστιαίες μονάδες. Παράλληλα, καταγράφηκε μείωση της προωρότητας κατά 2,2 ποσοστιαίες μονάδες ενώ η διάρκεια της κύησης επεκτάθηκε κατά 1,5 ημέρες. Ωστόσο, σε αυτή την παρατήρηση δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα. Είναι αναγκαίο να αναφερθεί ότι η συγκεκριμένη προγεννητική εκπαίδευση πραγματοποιήθηκε σε δείγμα με χαμηλό εισόδημα, ένα δεδομένο που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο αναφορικά με τη συσχέτιση της προγεννητικής εκπαίδευσης και την επίδραση αυτής στην εγκυμοσύνη, καθώς σε πολλές χώρες η προγεννητική εκπαίδευση δεν πραγματοποιείται άνευ χρηματικού κόστους. Άρα υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα δημογραφικά στοιχεία (εισόδημα συγκεκριμένα) και την πρόσβαση στην προγεννητική εκπαίδευση.

Ο Sunuwar και συνεργάτες [165], πραγματοποίησαν μία έρευνα αναφορικά με την επίδραση της προγεννητικής εκπαίδευσης αναφορικά με την διατροφή και την επίδραση αυτής στην αναιμία εγκύων. Πραγματοποίησαν λοιπόν μία πειραματική μελέτη σε 115 έγκυες γυναίκες με ήπια έως μέτρια αναιμία. Στην παρούσα μελέτη, έγκυες γυναίκες εγγράφηκαν διαδοχικά σε δύο ομάδες: η ομάδα παρέμβασης (n=58), η οποία έλαβε προγεννητική εκπαίδευση και ειδικό διατροφικό πρόγραμμα, και η ομάδα ελέγχου (n=57), στην οποία παρασχέθηκε μόνο γενική εκπαίδευση. Η προγεννητική εκπαίδευση σχετικά με τη διατροφή παραδόθηκε στις εγκύους ατομικά κατά την εγγραφή τους, με την παρακολούθηση να πραγματοποιείται μέσω τηλεφωνικών επικοινωνιών δύο φορές την εβδομάδα και κατά τις τακτικές επισκέψεις κάθε 4 εβδομάδες. Από τις 115 εγκύους που αρχικά εγγράφηκαν στη μελέτη, 107 ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα (Ομάδα Παρέμβασης: 53, Ομάδα Ελέγχου: 54). Στο τέλος της προγεννητικής περιόδου εκπαίδευσης, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [$0,56 \pm 0,40 \text{ gm/dl}$ έναντι $0,16 \pm 0,82 \text{ gm/dl}$, $p = 0,002$]. Συγχρόνως, υπήρξε διαφορά στη γνώση που είχε η ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, σχετικά με την αναιμία και τις τροφές που περιείχαν σίδηρο, όπου η διαφορά ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου ήταν υψηλή [$8,26 \pm 4,57$ έναντι $1,05 \pm 6,59$, $p < 0,001$] ενώ παράλληλα, η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε σίδηρο ήταν στατιστικά σημαντικότερη στην ομάδα παρέμβασης ($P < 0,05$).

Ο Girard και Olude [166], πραγματοποίησαν μία μετα-ανάλυση αναφορικά με την επίδραση της προγεννητικής εκπαίδευσης αναφορικά με τη διατροφή και την υγεία του βρέφους και της μητέρας. Η μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προγεννητική εκπαίδευση σχετικά με τη διατροφή είχε στατιστικά σημαντικά θετική επίδραση στην υγεία των εγκύων και των νεογνών. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια μέση αύξηση του βάρους κύησης κατά 0,45 kg, μείωση του κινδύνου αναιμίας κατά το τρίτο τρίμηνο κατά 30%, αύξηση του μέσου βάρους γέννησης κατά 105 g, και μείωση του κινδύνου πρόωρης γέννησης κατά 19%. Η επίδραση της προγεννητικής εκπαίδευσης ωστόσο, αναφορικά με την διατροφή δεν άσκησε σημαντική επίδραση στον κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης, ένα δεδομένο που δεν επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα της βιβλιογραφίας που έχουν παρουσιαστεί μέχρι στιγμής. Συγχρόνως υποστηρίχθηκε ότι η επίδραση της προγεννητικής εκπαίδευσης ήταν μεγαλύτερη όταν

συνδυαζόταν με συμπληρώματα διατροφής ή μικροθρεπτικών συστατικών. Οι επιστήμονες ωστόσο της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης υποστήριξαν ότι η ποιότητα του συνόλου των ευρημάτων ήταν χαμηλή αναφορικά με την αξιοπιστία και την εγκυρότητα αυτών λόγω υψηλής ετερογένειας των δειγμάτων, κακών σχεδίων μελέτης και άλλων προκαταλήψεων των ίδιων των ερευνητών.

Ο Zelalem και συνεργάτες [167], πραγματοποίησαν μία μελέτη αναφορικά με την επίδραση της προγεννητικής εκπαίδευσης των γυναικών αναφορικά με την διατροφή τους και την αλλαγή της διατροφικής τους συμπεριφοράς κατά την εγκυμοσύνη. Τα ευρήματα της εν λόγω έρευνας απέδειξαν ότι οι διατροφικές γνώσεις εγκύων γυναικών μετά την προγεννητική εκπαίδευση αυξήθηκε σημαντικά από 53,9 σε 97% μετά την προγεννητική εκπαίδευση. Παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό των εγκύων που διέθεταν γνώσεις σχετικά με την ποικιλία της διατροφής εκτοξεύτηκε από το 43,8% στο 85,7%. Ομοίως οι γνώσεις σχετικά με τη χρήση ιωδιούχου αλατιού, οι γνώσεις σχετικά με τις μητρικές επιπλοκές ως αποτέλεσμα του υποσιτισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι γνώσεις σχετικά με τη διάρκεια λήψης συμπληρωμάτων σιδήρου και οι γνώσεις σχετικά με την πηγή τροφών πλούσιων σε σίδηρο αυξήθηκαν αντιστοίχως από 79,6% σε 95,6%, 64,8% σε 91,4%, 35,5% σε 92,1% και 31,8% έως 86,9 μετά την προγεννητική εκπαίδευση αλλά και κατά τη διάρκεια αυτής. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας επιβεβαιώνουν ότι η προγεννητική εκπαίδευση ασκεί σημαντικά θετικό αντίκτυπο στην τροποποίηση των διατροφικών συνθηκών των εγκύων. Συγκεκριμένα η αλλαγή των διατροφικών επιλογών των εγκύων σε υγιεινές διατροφικές συνήθειες αυξήθηκε από 46,8% σε 83,7% κατά την προγεννητική εκπαίδευση.

Πίνακας 3. Κύρια ευρήματα ερευνών Κεφαλαίου 6

A/A	ΤΙΤΛΟΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ-ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ-ΔΕΙΓΜΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
1	Η προγεννητική εκπαίδευση υπέρβαρων ή παχύσαρκων εγκύων γυναικών για την πρόληψη του υπερβολικού βάρους στην παιδική ηλικία (η μελέτη ETOIG): μια ανοιχτή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Sophie Parat, Véronique Nègre, Amandine Baptiste, Paul Valensi, Anne-Marie Bertrand, Christine Chollet, Myriam Dabbas, Jean-Jacques Altman, Alexandre Lapillonne, Jean-Marc Tréluyer, Caroline Elie, Maithé Tauber, Françoise Lorenzini, Emmanuel Cosson (2019)	275 γυναίκες με ηλικία κύησης ≤ 21 εβδομάδες κύησης (GWs) με δείκτη μάζας σώματος πριν από την εγκυμοσύνη	Το ποσοστό της υπερβολικής αύξησης βάρους μετά τον τοκετό ήταν παρόμοιο στις ομάδες παρέμβασης (n = 132) και ελέγχου (n = 136) με βάση την πρόθεση θεραπείας στα διαθέσιμα δεδομένα (AD, n = 206) και με την ανάλυση ανά πρωτόκολλο (PP, n = 177). Δύο έτη μετά την γέννηση, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ομαλοποίηση του ΔΜΣ της μητέρας και τον αριθμό των νεογνών με ΔΜΣ κάτω από 19 kg/m ² μεταξύ της παρεμβατικής ομάδας στο πλαίσιο της (Intention-To-Treat, ITT) και της ομάδας ελέγχου.
2	Οι καθοριστικοί παράγοντες της μητρικής υγειονομικής περίθαλψης και των αποτελεσμάτων της γέννησης στην περιοχή Dande Health and Demographic Surveillance System, Αγκόλα	Edite Vila Nova Rosário, Manuel Carmo Gomes, Miguel Brito, Diogo Costa (2019)	10.289 εγκυμοσύνες από 8.066 έγκυες γυναίκες	Από τα 10.289 αποτελέσματα εγκυμοσύνης, το 98,5% οδήγησε σε γεννήσεις ζωντανών, το 96,8% παρακολούθησε προγεννητική φροντίδα και το 82,5% είχε τέσσερις ή περισσότερες επισκέψεις. Ωστόσο, το 50,7% των γυναικών γέννησαν εκτός υγειονομικής μονάδας. Η παρακολούθηση της προγεννητικής φροντίδας ήταν καθοριστικός παράγοντας για τα αποτελέσματα της γέννησης.

3	<p>Η διατροφική γνώση των φροντιστών επηρεάζει τις πρακτικές σίτισης και τη διατροφική κατάσταση των παιδιών 2 έως 5 ετών στην περιοχή Sekhukhune, Νότια Αφρική</p>	<p>Tubatse Tiny Motebejana, Cebisa Noxolo Nesamvuni, Xikombiso Mbhenyane (2022)</p>	<p>120 ζευγάρια φροντιστών -παιδιού</p>	<p>Στο πλαίσιο της εν λόγω μελέτης, το 43% των φροντιστών κατέγραψε τους επαγγελματίες υγείας ως κύρια πηγή διατροφικών συμβουλών. Ένα σημαντικό ποσοστό παιδιών (94,2%) είχε θηλάσει κατά κάποιο σημείο της ζωής τους, ενώ το 62,5% εισήχθη στις στερεές τροφές πριν την ηλικία των έξι μηνών. Περίπου το 41% των παιδιών εμφάνισε καθυστέρηση ανάπτυξης. Αξιοσημείωτα, το επίπεδο του οικογενειακού εισοδήματος αποδείχθηκε να συσχετίζεται θετικά με τη διατροφική κατάσταση των παιδιών.</p>
4	<p>Η επίδραση της διατροφικής εκπαίδευσης στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε έγκυες γυναίκες: Μια πειραματική μελέτη</p>	<p>Dev Ram Sunuwar, Raj Kumar Sangroula , Nani Shova Shakya, Renu Yadav, Narendra Kumar Chaudhary, Pranil Man Singh Pradhan (2019)</p>	<p>115 έγκυες γυναίκες με ήπια έως μέτρια αναιμία που παρακολουθούν προγεννητικές κλινικές.</p>	<p>Από τις 115 εγκύους που εγγράφηκαν, οι 107 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Στο τέλος της παρέμβασης διατροφικής εκπαίδευσης και του πλούσιου σε σίδηρο διατροφικού προγράμματος, η αλλαγή στο επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ήταν σημαντικά υψηλή στην παρέμβαση έναντι της ομάδας ελέγχου. Η μεταβολή στον δείκτη γνώσεων των μητέρων σχετικά με την αναιμία και τις τροφές που είναι πλούσιες σε σίδηρο κατέγραψε στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, η συχνότητα κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε σίδηρο ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα παρέμβασης, με τιμή $P < 0,05$.</p>

5	<p>Η επίδραση της διατροφικής εκπαίδευσης στις ειδικές διατροφικές γνώσεις εγκυμοσύνης και η υγιεινή διατροφική πρακτική μεταξύ εγκύων γυναικών στην Αντίς Αμπέμπα</p>	<p>Ashenafi Zelalem1, Mulualem Endeshaw, Mamaru Ayenew, Solomon Shiferaw4 and Robel Yirgu (2017)</p>	<p>406 εγκύους στο Akaki Kality Sub-city, Addis Ababa</p>	<p>Το ποσοστό συμμετοχής στην παρούσα μελέτη έφθασε το 96,3%. Οι επαγγελματίες υγείας αποτέλεσαν την πρωτεύουσα πηγή διατροφικών πληροφοριών για τις εγκύους κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, με ποσοστό 59%. Με το πρόγραμμα εκπαίδευσης μετά τη διατροφική παρέμβαση, το ποσοστό των εγκύων με γνώσεις για τη σωστή διατροφή κατά την εγκυμοσύνη αυξήθηκε από 53,9 έως 97% ενώ οι ειδικές διατροφικές πρακτικές εγκυμοσύνης της εγκύου αυξήθηκαν από 46,8% σε 83,7%.</p>
---	--	--	---	---

Κεφάλαιο 7. Η επίδραση της ψυχολογίας στην εγκυμοσύνη

Μέσα από μία σειρά ερευνών έχει αποδειχθεί η επίδραση των προγεννητικών μαθημάτων στη ψυχολογία των εγκύων. Δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να λησμονείται ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι περισσότερες έγκυες αισθάνονται ευάλωτες ενώ είναι αρκετές οι περιπτώσεις κατά τις οποίες οι έγκυες βιώνουν στρες, άγχος και κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως έχει αναφερθεί πολλές φορές στην παρούσα διπλωματική εργασία.



Εικόνα 7. Ψυχολογικές διακυμάνσεις στην κύηση

Στην έρευνα του Hassan [168] έχουν παρουσιαστεί ευρήματα, τα οποία υποστηρίζουν ότι τα μαθήματα προγεννητικής εκπαίδευσης, μειώνουν τα συμπτώματα της επιλόχειας κατάθλιψης. Στη συνέχεια, οι έρευνες των Lin[169], Matthey [170] και Milgrom [171] ανέφεραν ότι η ομάδα παρέμβασης προσαρμόστηκε αποτελεσματικότερα στις ανάγκες του βρέφους μετά τον τοκετό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συγχρόνως, στην έρευνα του Milgrom [172] οι γυναίκες που ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης και είχαν χαμηλή αυτοεκτίμηση, συμμετείχαν συστηματικά σε μαθήματα προγεννητικής εκπαίδευσης, έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό σημείωσαν υψηλότερη αυτοεκτίμηση μετά την παρέμβαση.

Επιπρόσθετα ευρήματα έρχονται να ενισχύσουν την συγκεκριμένη άποψη, όπου στις 6 εβδομάδες μετά το πρόγραμμα παρέμβασης οι περισσότερες περιπτώσεις γυναικών ανέφεραν χαμηλότερες βαθμολογίες στα συμπτώματα κατάθλιψης/άγχους κατά την αξιολόγηση μετά τον τοκετό και την αξιολόγηση μετά την προγεννητική παρέμβαση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που παρακολουθούσε λιγότερο συχνά προγεννητικά μαθήματα.

Συγχρόνως έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις που διερευνούσαν την επίδραση της προγεννητικής εκπαίδευσης στην ψυχολογία των εγκύων. Μία ενδιαφέρουσα ανασκόπηση είναι των Kuipers και συνεργατών [173], οι οποίοι πραγματοποίησαν μία μετα-ανάλυση ομαδικών και ατομικών προγεννητικών μαθημάτων όπου το δείγμα τους ήταν υγιείς δυτικές γυναίκες με ελάχιστη ψυχική δυσφορία. Αυτή η ανασκόπηση συμπεριέλαβε Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές (randomized controlled trial) που δημοσιεύτηκαν από το 1999-2011. Η ανασκόπηση περιλάμβανε προληπτικές παρεμβάσεις του προγράμματος προγεννητικής εκπαίδευσης, υπό την μορφή της συμβουλευτικής, της μουσικοθεραπείας και των ομαδικών προγεννητικών μαθημάτων. Οι εν λόγω παρεμβάσεις δεν παρουσίασαν κανένα όφελος για τις μητέρες συνολικά, αν και μια ανάλυση υποομάδας με δείγμα έγκυες ευάλωτες με μεγάλο βαθμό ψυχικής δυσφορίας έδειξε μια μικρή αλλά σημαντική αποσυμφόρηση της ψυχικής δυσφορίας μετά τα προγεννητικά μαθήματα. Επιπρόσθετα, η μελέτη ανέλυσε την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως η ενσυνειδητότητα, ο βελονισμός και διάφορες μεθόδους αυτοβοήθειας, οι οποίες κατέδειξαν ένα μέτριο αλλά στατιστικά σημαντικό θετικό αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση έντονης ψυχικής δυσφορίας σε μητέρες. Εν ολίγοις, στις περιπτώσεις όπου η ψυχική δυσφορία ήταν σε μεγάλο βαθμό, τα μαθήματα της προγεννητικής εκπαίδευσης είχαν αποτέλεσμα, όταν όμως η ψυχική δυσφορία ήταν σε μικρότερο βαθμό, τότε δεν υπήρχε κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα μετά τα προγεννητικά μαθήματα.

Ο Dennis [174], πραγματοποίησε επίσης μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση όπου περιλάμβανε τόσο προγεννητικά μαθήματα όσο και μεταγεννητικά, με σκοπό να αποδειχθεί εάν τα εν λόγω μαθήματα επιδρούν προληπτικά στην επιλόχεια κατάθλιψη. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μετα-ανάλυσης, όπου αφορούσαν έρευνες από το 1980 έως το 2004, έδειξαν ότι τα προγεννητικά μαθήματα δύνανται να

λειτουργήσουν προληπτικά στη δημιουργία της επιλόχειου κατάθλιψης, κάτι τέτοιο δεν ισχύει για τα μεταγεννητικά μαθήματα.

Ο Clatworthy [175] πραγματοποίησε επίσης μία συστηματική ανασκόπηση αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των προγεννητικών μαθημάτων στην επιλόχεια κατάθλιψη με δείγμα όπου διατρέχει υψηλό κίνδυνο. Ο Clatworthy [176], χρησιμοποίησε έρευνες όπου είχαν πραγματοποιηθεί με την μέθοδο της Τυχαιοποιημένης Ελεγχόμενης Δοκιμής μέχρι το 2010. Τα ευρήματα ήταν μεικτά. Συγκεκριμένα, τα προγεννητικά μαθήματα είχαν θετική επίδραση σε γυναίκες που είχαν μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη, αλλά δεν υπήρχε καμία επίδραση των προγεννητικών μαθημάτων σε περιπτώσεις γυναικών όπου είχαν ήπια κατάθλιψη.

Ο Shimpruku και συνεργάτες [177], πραγματοποίησαν μία έρευνα αναφορικά με την επίδραση της προγεννητικής εκπαίδευσης στην επιλόχειο κατάθλιψη. Ερευνητές αναδεικνύουν ότι μητέρες στις αστικές περιοχές της Ιαπωνίας ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιλόχειας κατάθλιψης. Συμπληρωματικά, προηγούμενες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι γονείς οι οποίοι κατανοούν επαρκώς τη συμπεριφορά του μωρού τους τείνουν να εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο για την εκδήλωση της εν λόγω διαταραχής. Υπάρχει ένα προγεννητικό πρόγραμμα στην Ιαπωνία το οποίο ονομάζεται «ΑΓΚΑΛΙΑΣΕ το Μωρό σου».

Οι ερευνητές μελέτησαν το εν λόγω πρόγραμμα με σκοπό να διαπιστώσουν εάν το συγκεκριμένο πρόγραμμα επιδρά θετικά στην ψυχολογία των γονέων και συγκεκριμένα αν τα άτομα που παρακολούθησαν τα προγεννητικά μαθήματα (ομάδα παρέμβασης) του «Αγκάλιασε το μωρό σου» θα είχαν πιο θετικά αποτελέσματα στην ψυχολογία τους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αναφορικά με την επιλόχειο κατάθλιψη.

Ως δείγμα ορίστηκαν έγκυες γυναίκες κατά την 30^η εβδομάδα κύησης, οι οποίες χωρίστηκαν σε ομάδα παρέμβασης με αριθμό γυναικών 100 και ομάδα ελέγχου 121 γυναίκες. Στην παρέμβαση, η ομάδα που συμμετείχε σε προγεννητικά μαθήματα εκπαιδεύτηκε ειδικά στην αναγνώριση και απόκριση στη συμπεριφορά του μωρού. Αντιθέτως, η ομάδα ελέγχου περιορίστηκε στη λήψη γενικών οδηγιών μέσω εντύπων. Στις συμμετέχουσες δόθηκε ένα ερωτηματολόγιο ένα μήνα πριν τον τοκετό και τρεις μήνες μετά, τόσο αναφορικά με τη συμπεριφορά του βρέφους όσο και με την ψυχολογία τους. Τα ευρήματα της εν λόγω έρευνας έδειξαν ότι η ομάδα παρέμβασης

που κατανοούσε καλύτερα τη συμπεριφορά του βρέφους παρουσίαζε μικρότερο βαθμό συμπτωμάτων επιλόχειας κατάθλιψης. Σε αντίθεση με την ομάδα παρέμβασης. Εν ολίγοις όχι μόνο τα προγεννητικά μαθήματα βοηθούν στη ψυχολογία των εγκύων αλλά υπάρχει και συσχέτιση ανάμεσα στην κατανόηση της συμπεριφοράς των βρεφών και στα μειωμένα συμπτώματα της επιλόχειου κατάθλιψης. Επιπροσθέτως, το πρόγραμμα «Αγκάλιασε το μωρό σου» έχει θετικό αντίκτυπο στην πρόληψη της επιλόχειας κατάθλιψης και στην αύξηση της αυτοπεποίθησης των γονέων [178].

Ο Bilgin και οι συνεργάτες [179], πραγματοποίησαν μία έρευνα αναφορικά με την επίδραση της προγεννητικής εκπαίδευσης στην προγεννητική προσαρμογή, την μητρική προσκόλληση και στην υγεία της εγκύου και του εμβρύου. Φαίνεται ότι τα μαθήματα της προγεννητικής εκπαίδευσης αυξάνουν την προσαρμογή της μητέρας στην εγκυμοσύνη, αυξάνουν την αυτοπεποίθηση των εγκύων και ενισχύουν την σχέση δεσμού μητέρας -βρέφους, τη σχέση προσκόλλησης δηλαδή. Στην παρούσα έρευνα συμμετείχαν συνολικά 173 γυναίκες, με 90 (52,0%) από αυτές να ανήκουν στην ομάδα παρέμβασης και 83 (48,0%) στην ομάδα ελέγχου. Οι βαθμολογίες που αφορούσαν την προγεννητική προσαρμογή και τον δεσμό προσκόλλησης μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας παρέμβασης δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές πριν από την έναρξη της μελέτης, με τιμές p αντίστοιχα στο 0,770 και στο 0,277. Ωστόσο η προγεννητική προσαρμογή των εγκύων στην ομάδα παρέμβασης αυξήθηκε σημαντικά μετά τα προγεννητικά μαθήματα, όπου οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$). Το επίπεδο δεσμού προσκόλλησης αυξήθηκε επίσης στην ομάδα παρέμβασης μετά τα προγεννητικά μαθήματα ($p < 0,001$). Στην εν λόγω μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα προγεννητικά μαθήματα αύξησαν την προγεννητική προσαρμογή στην ομάδα παρέμβασης ενώ αύξησαν την αυτοπεποίθηση της μητέρας και ενισχύθηκε ο δεσμός προσκόλλησης.

Μία ακόμα έρευνα που αφορά τη συσχέτιση των προγεννητικών μαθημάτων και τη συσχέτιση αυτών με την προγεννητική κατάθλιψη και τη σχέση αυτών με την οικειότητα της μητέρας με το βρέφος, πραγματοποιήθηκε από τους Zhang και συνεργάτες [180]. Ερευνητικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο επιπολασμός της προγεννητικής κατάθλιψης στις εγκύους είναι σημαντικά υψηλός, με δυνητικά αρνητικές επιπτώσεις στην οικειότητα μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την αλληλεπίδραση μεταξύ προγεννητικής κατάθλιψης και της προσκόλλησης μητέρας-εμβρύου σε Κινέζες εγκύους. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε

για να εκτιμήσει την επικράτηση της προγεννητικής κατάθλιψης, τους προγνωστικούς παράγοντες αυτής, όπως η επίδραση των προγεννητικών μαθημάτων, καθώς και την επίδραση της προγεννητικής κατάθλιψης στην προσκόλληση μητέρας-εμβρύου σε Κινέζες εγκύους κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, συμμετείχαν 340 έγκυες γυναίκες κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησής τους. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι ο επιπολασμός της προγεννητικής κατάθλιψης εντός του δείγματος ήταν σημαντικά υψηλός, φθάνοντας το 19,1%. Οι βαθμολογίες του προγεννητικού άγχους και των διαταραχών ύπνου ήταν υψηλότερες με την προγεννητική κατάθλιψη από ό,τι σε εκείνες χωρίς προγεννητική κατάθλιψη ($47,6 \pm 9,5$ έναντι $38,9 \pm 6,9$, $8,3 \pm 3,3$ έναντι $6,1 \pm 2,7$, όλα $p < 0,01$). Η ποιότητα του MAAS ήταν χαμηλότερη στις γυναίκες με προγεννητική κατάθλιψη από ό,τι σε γυναίκες με μη προγεννητική κατάθλιψη ($43,8 \pm 5,6$ έναντι $46,4 \pm 4,5$, $p < 0,01$). Η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι η προγεννητική κατάθλιψη συσχετίστηκε με την ισοτιμία, τα προγεννητικά μαθήματα και κατ' επέκταση το επίπεδο γνώσης των γυναικών μέσω αυτών, τη συζυγική ικανοποίηση, το άγχος και τις διαταραχές ύπνου (όλα $p < 0,05$). Η συμμετοχή σε προγεννητικά μαθήματα και η αυξημένη ικανοποίηση από τη σχέση γάμου αναγνωρίστηκαν ως σημαντικοί προστατευτικοί παράγοντες έναντι της εκδήλωσης προγεννητικής κατάθλιψης.

Πίνακας 4. Κύρια ευρήματα ερευνών Κεφαλαίου 7

A/A	ΤΙΤΛΟΣ	ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ-ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ-ΔΕΙΓΜΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΟΥΜΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
1	Η αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος προγεννητικής εκπαίδευσης στα αποτελέσματα του θηλασμού στην Ταϊβάν	Shu-Shan Lin, Li-Yin Chien, Chen-Jei Tai, Ching-Fang Lee (2008)	92 έγκυες γυναίκες κατά την 20η-36η εβδομάδα κύησης	Η πειραματική ομάδα κατέγραψε ανώτερες βαθμολογίες σε ό,τι αφορά την γνώση και τη στάση προς τον θηλασμό τρεις ημέρες μετά τη γέννηση. Επιπλέον, αυτή η ομάδα εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερη ικανοποίηση από την εμπειρία του θηλασμού τόσο τρεις ημέρες όσο και ένα μήνα μετά τον τοκετό. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα προβλήματα θηλασμού μεταξύ των δύο ομάδων.
2	Η πρόληψη μεταγεννητικής δυσφορίας ή κατάθλιψης: αξιολόγηση μιας παρέμβασης στην προετοιμασία για τα μαθήματα γονεϊκότητας	Stephen Matthey, David J Kavanagh, Pauline Howie, Bryanne Barnett, Margaret Charles (2004)	268 γυναίκες μετά τον τοκετό	Έξι εβδομάδες μετά την γέννηση, διαπιστώθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της κατάστασης παρέμβασης και του επιπέδου της αυτοεκτίμησης επάνω στη μητρική προσαρμογή. Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές κύριες επιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις σχετικά με τους άνδρες σε κανέναν από τα χρονικά σημεία αξιολόγησης, με την εξαίρεση των ανδρών με χαμηλή αυτοεκτίμηση, οι οποίοι

				ανέφεραν χειρότερη προσαρμογή.
3	Προς τη γονεϊκότητα: μια προγεννητική παρέμβαση για τη μείωση της κατάθλιψης, του άγχους και των γονικών δυσκολιών	Jeannette Milgrom, Charlene Schembri, Jennifer Ericksen, Jessica Ross, Alan W Gemmill (2011)	143 έγκυες γυναίκες	Ακολουθώντας την εφαρμογή προγεννητικών παρεμβάσεων, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση στον αριθμό των περιστατικών που εμφάνισαν επίπεδα κατάθλιψης ή αγχωδών διαταραχών από ήπια έως σοβαρή, σε σύγκριση με τις περιπτώσεις που ακολούθησαν τη συμβατική φροντίδα, ενώ επιπλέον παρατηρήθηκε μια τάση προς την ελάττωση του γονικού άγχους.
4	Οι ψυχοκοινωνικές και ψυχολογικές παρεμβάσεις για την πρόληψη της μεταγεννητικής κατάθλιψης: συστηματική ανασκόπηση	Cindy-Lee Dennis (2005)	7697 γυναίκες κατά την διάρκεια της λοχείας	Η ακριβής αναγνώριση γυναικών με υψηλό κίνδυνο συνέβαλε σημαντικά στην αποτροπή εμφάνισης κατάθλιψης μετά τη γέννηση. Παράλληλα, παρεμβάσεις που διενεργήθηκαν σε ατομικό επίπεδο αποδείχθηκαν περισσότερο αποτελεσματικές σε σχέση με εκείνες που πραγματοποιήθηκαν σε ομάδες.
5	Το πρόγραμμα προγεννητικής εκπαίδευσης μειώνει την επιλόχεια κατάθλιψη και αυξάνει την αυτοπεποίθηση της μητέρας: Μια διαχρονική	Yoko Shimpuku, Mariko Iida, Naoki Hirose, Kyoko Tada, Taishi Tsuji, Anna Kubota, Yurika Senba, Kumiko Nagamori,	221 μητέρες	Στη διάρκεια της έρευνας, εντοπίστηκαν αξιοσημείωτες διακυμάνσεις σε ό,τι αφορά τα επίπεδα επιλόχειας κατάθλιψης σε χρονικά διαστήματα ενός και τριών μηνών, καθώς και στο επίπεδο

	πειραματική μελέτη στην αστική Ιαπωνία	Shigeko Horiuchi (2022)		αυτοεκτίμησης των γονέων κατά τον πρώτο μήνα. Οι μετρήσεις έδειξαν θετικά αποτελέσματα για τους συμμετέχοντες στην ομάδα που υπέστη παρέμβαση.
6	Η επίδραση της εκπαίδευσης για τον τοκετό στις αντιλήψεις για την αυτοαποτελεσματικότητα του τοκετού και του θηλασμού και στα μαιευτικά αποτελέσματα των μητριών γυναικών	Nevin Citak Bilgin, Bedriye Ak, Fatma Ayhan, Fatma Kocyigit, Songul Yorgun, Mehmet Ata Topcuoglu (2019)	121 έγκυες γυναίκες	Στην αντιπαραβολή με τα μέλη της ομάδας ελέγχου, οι εκπαιδευόμενοι στη συγκεκριμένη μελέτη εξέφρασαν σαφώς πιο ευνοϊκές απόψεις όσον αφορά την εμπειρία της γέννησης και εμφάνισαν επίσης μειωμένα επίπεδα πόνου κατά τη διάρκεια του τοκετού. Επιπλέον, κατά την περίοδο του πρώτου μήνα μετά τη γέννηση, οι μητέρες που είχαν λάβει εκπαίδευση ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα αυτοεκτίμησης σε ό,τι αφορά τον θηλασμό συγκριτικά με τις μητέρες της ομάδας ελέγχου.
7	Προγεννητική κατάθλιψη σε γυναίκες στο τρίτο τρίμηνο: επιπολασμός, προγνωστικοί παράγοντες και σχέση με τη μητρική-εμβρυϊκή προσκόλληση.	Ling Zhang, Lei Wang, Shu Cui, Qiuyu Yuan, Cui Huang, Xiaojin Zhou (2021)	340 έγκυες γυναίκες τρίτου τριμήνου	Η διενεργηθείσα στατιστική ανάλυση για την εξέταση των συσχετίσεων αποκάλυψε έναν σημαντικό συσχετισμό μεταξύ της προγεννητικής κατάθλιψης και πολλαπλών παραγόντων: ισοτιμία, προγεννητική εκπαίδευση, εκπαιδευτικό επίπεδο των εμπλεκομένων, βαθμός ικανοποίησης από τη συζυγική σχέση,

επίπεδα άγχους και παρουσία διαταραχών ύπνου, με όλες τις συσχετίσεις να είναι στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$). Επιπρόσθετα, η προγεννητική εκπαίδευση και η αυξημένη ικανοποίηση από την συζυγική ζωή εντοπίστηκαν ως προστατευτικοί παράγοντες ενάντια στην εμφάνιση προγεννητικής κατάθλιψης.

Κεφάλαιο 8. Συζήτηση

Η παρούσα διπλωματική πραγματοποιήθηκε με απώτερο σκοπό να αναδείξει την σημαντικότητα των προγεννητικών μαθημάτων για την υγεία της μητέρας και του εμβρύου δια μέσου της αιτιολογίας του εμβρυϊκού προγραμματισμού. Χωρίστηκε σε δύο μέρη, ουσιαστικά το πρώτο μέρος αφορά τη θεωρία του εμβρυϊκού προγραμματισμού και τι ορίζεται ως εμβρυϊκός προγραμματισμός, στη συνέχεια παρουσιάστηκε η συσχέτιση του εμβρυϊκού προγραμματισμού με κάποιες ασθένειες ενώ στο τελευταίο κεφάλαιο του πρώτου μέρους παρουσιάστηκαν τρεις βασικές θεωρίες του εμβρυϊκού προγραμματισμού και συγκεκριμένα η θεωρία του Ευδόκιμου Φαινοτύπου, η θεωρία των Προγνωστικών Προσαρμοστικών Αντιδράσεων και τη θεωρία της αναπτυξιολογικής προέλευσης της υγείας και των ασθενειών. Στο δεύτερο μέρος της εν λόγω διπλωματικής εργασίας, έχοντας ως οδηγό της βασικές αιτίες που προκάλεσαν τον εμβρυϊκό προγραμματισμό (και κατά συνέπεια τις λοιπές ασθένειες στην ενήλικη ζωή) παρουσιάστηκε η επίδραση των προγεννητικών μαθημάτων στην έγκυο και το έμβρυο, αναλύοντας μια προς μια την κάθε αιτία και την βελτίωση που προσφέρεται μέσω της συγκεκριμένης παρέμβασης (των προγεννητικών μαθημάτων). Η παρέμβαση μπορεί να συμβεί σε ζητήματα όπως η άσκηση, η διατροφή και η ψυχολογία. Παράγοντες που όπως αποδείχθηκε κρίθηκαν συντελεστές του εμβρυϊκού προγραμματισμού. Από τα δύο μέρη τα οποία βασίστηκαν στην βιβλιογραφική ανασκόπηση εξάγονται κάποια συμπεράσματα.

Αρχικά αναφορικά με το πρώτο μέρος, σύμφωνα με τα ευρήματα της βιβλιογραφίας φαίνεται υψηλή συσχέτιση των ασθενειών που αναπτύσσουν οι ενήλικες με τις θεωρίες του εμβρυϊκού προγραμματισμού. Συγκεκριμένα, λαμβάνοντας υπόψιν τις αρχικές θεωρίες που επισήμαναν την έννοια του εμβρυϊκού προγραμματισμού εξάγονται τα ακόλουθα δεδομένα.

Στη θεωρία του ευδόκιμου φαινοτύπου ο Berker και οι συνεργάτες [181] , μέσα από έρευνες που πραγματοποίησαν παρουσίασαν ευρήματα τα οποία αποδεικνύουν ότι εάν κατά την κατάσταση «in utero» το έμβρυο από κατάσταση ασιτίας βιώσει μία κατάσταση υπερθρεψίας, είναι πιθανόν ως ενήλικας να αντιμετωπίσει προβλήματα υγείας όπως ο διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο και άλλες ασθένειες.

Η θεωρία των προγνωστικών προσαρμοστικών αντιδράσεων του Gluckman και συνεργατών [182], υποστηρίζει ότι όταν το έμβρυο βρίσκεται σε ένα δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον, ο οργανισμός του δημιουργεί κάποιες αντιδράσεις ώστε να επιβιώσει στο συγκεκριμένο περιβάλλον, όταν όμως αυτό το περιβάλλον αλλάξει, ακόμα δηλαδή και αν γίνει ευμενές, καθώς υπάρχει ασυμβατότητα αποκρίσεων και περιβάλλοντος, δημιουργούνται ασθένειες.

Η αναπτυξιολογική προέλευση της υγείας και των ασθενειών του Barker και συνεργατών [183], ουσιαστικά αποτελεί μία απόρροια της θεωρίας του ευδόκιμου φαινοτύπου και των προγνωστικών προσαρμοστικών αποκρίσεων, ωστόσο καθίσταται αναγκαίο να τονιστεί ότι παρά το γεγονός ότι ο Barker και οι συνεργάτες [184] προσπάθησαν να υποστηρίξουν τη συσχέτιση του χαμηλού βάρους γέννησης και της δημιουργίας ασθενειών, δεν αποδείχθηκε καθολικά η εν λόγω συσχέτιση παρά μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις. Συγχρόνως, στην εν λόγω θεωρία σημαντικό ρόλο διαδραμάτισε η επιγενετική. Οι ερευνητές τόνισαν τη σημασία που έχει η επιγενετική όχι στην αλλαγή των αλληλουχιών του DNA αλλά στον τρόπο που «διαβάζει» ο οργανισμός της αλληλουχίας DNA. Ουσιαστικά λοιπόν κατά τη συγκεκριμένη θεωρία, προκαλείται ασθένεια στον ανθρώπινο οργανισμό λόγω του λανθασμένου «διαβάσματος» του DNA.

Για όλες τις προαναφερθείσες θεωρίες πραγματοποιήθηκαν έρευνες οι οποίες τις απέδειξαν. Ταξινομώντας τις βασικές αιτίες που βρίσκονται πίσω από τον εμβρυικό προγραμματισμό αποδεικνύονται τα εξής:

Διατροφή

Τέσσερις μελέτες αποδεικνύουν τα δυσμενή αποτελέσματα που έχουν οι κακές διατροφικές συνήθειες της εγκύου κατά την διάρκεια της κύησης στο έμβρυο.

Συγκεκριμένα λόγω του Ολλανδικού λιμού ο οποίος διήρκησε έναν χρόνο. Άτομα και των δύο φύλων τα οποία ήταν έμβρυα εκείνο το χρονικό διάστημα, εκτέθηκαν στον λιμό ενδομητρικά, παρουσίασαν υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία διαβήτη τύπου 2. Η συγκεκριμένη διατροφική στέρηση διήρκησε μικρό χρονικό διάστημα, το οποίο αντικαταστάθηκε σύντομα από ένα διάστημα πλήρους διατροφής.

Μια άλλη ασθένεια που πηγάζει από την παχυσαρκία είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία της μητέρας και της αρτηριακής πίεσης των απογόνων της, η οποία είναι υψηλότερη από το κανονικό. Καθώς επίσης, έχει γίνει αποδεκτό ότι μεγάλο ποσοστό ατόμων που γεννιούνται από μητέρες με υψηλό ΔΜΣ, έχουν αθηρογόνο λιπιδικό προφίλ, το οποίο συνδέεται με τις καρδιαγγειακές νόσους όπως η υπέρταση και τα ισχαιμικά επεισόδια.

Άγχος

Τρεις έρευνες έχουν παρουσιάσει συσχέτιση του εμβρυϊκού προγραμματισμού με ψυχιατρικές διαταραχές και αναπτυξιακές διαταραχές, όπως ο αυτισμός. Αναφορικά, είναι αρκετά εκείνα τα ευρήματα της βιβλιογραφίας που υποστηρίζουν ότι πολλές ψυχιατρικές διαταραχές σχετίζονται με τον εμβρυϊκό προγραμματισμό, καθώς το διάστημα της εγκυμοσύνης είναι εκείνο το διάστημα κατά το οποίο δημιουργούνται οι ιστοί και τα όργανα των ανθρώπων. Οι ψυχιατρικές ανωμαλίες, όπως η κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή, και η σχιζοφρένεια, είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και επιγενετικών στοιχείων. Σε περίπτωση που η έγκυος βιώνει στρες, οι ορμόνες του στρες μεταβιβάζονται μέσω του πλακούντα στο έμβρυο και αυτό δύναται να οδηγήσει σε ψυχικές ασθένειες όπως η κατάθλιψη ή αναπτυξιακές διαταραχές όπως ο αυτισμός. Ακόμα ο διαβήτης της μητέρας συσχετίστηκε με την δημιουργία σχιζοφρένειας και αυτισμού στο έμβρυο. Ενώ τέσσερεις έρευνες αποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες της εγκύου συνδέεται με την δημιουργία ΔΑΦ.

Όσον αφορά τις διαταραχές συμπεριφοράς, το συγκεκριμένο πεδίο έρευνας υπολείπεται τόσο σε θεωρητικές όσο και εμπειρικές εξηγήσεις αναφορικά με τις διαδικασίες που εμπλέκονται στον εμβρυϊκό προγραμματισμό τόσο αναφορικά με περιπτώσεις προσαρμοστικής όσο και με περιπτώσεις δυσπροσάρμοστης συμπεριφοράς.

Επιγενετικοί Παράγοντες

Ασφαλή συμπεράσματα εξάγονται σχετικά με την συσχέτιση που υπάρχει στις λοιμώξεις των εγκύων με τη δημιουργία νευροαναπτυξιακών διαταραχών των εμβρύων. Η εν λόγω συσχέτιση δεν αφορά την λοίμωξη αυτήν καθ' αυτήν, αλλά τη διαδικασία που πραγματοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα της εγκύου για να την καταπολεμήσει.

Συγχρόνως, αναφορικά με τις αναπτυξιακές διαταραχές παρουσιάστηκαν σημαντικά ευρήματα από έξι μελέτες τα οποία αποδεικνύουν ότι οι συνήθειες της μητέρας, όπως η κατανάλωση αλκοόλ ή χρήση ναρκωτικών ουσιών, αποτελούν παράγοντες οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία ΔΕΠΥ. Ενώ παράλληλα στη δημιουργία ΔΕΠΥ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο το άγχος και οι έντονες καταστάσεις που βιώνει η μητέρα.

Τέλος, υπήρξαν ευρήματα από τέσσερις μελέτες τα οποία αποδεικνύουν ότι ο μητρικός υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με νοητικά και σωματικά ελλείμματα παιδιών, λόγω της έλλειψης ιωδίου αυτών στον οργανισμό τους.

Ενώ σύμφωνα με τους Chang et al. [185] οι οποίοι κατόπιν έρευνας που διεξήγαγαν απέδειξαν την συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στην εξωσωματική γονιμοποίηση και το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann. Η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί μία από τις έρευνες που επιβεβαιώνουν τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν οι επιγενετικοί μηχανισμοί στη δημιουργία των ασθενειών. Επιγενετικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D στη μητέρα, η έκθεση της μητέρας σε βαρέα μέταλλα δύνανται να αποτελούν κάποιες από τις αιτίες της δημιουργίας αυτοάνοσων ασθενειών όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας.

Είναι αναγκαίο να τονιστεί αναφορικά με τους επιγενετικούς παράγοντες ότι καθόλη την βιβλιογραφική ανασκόπηση, η χρήση αντικαταθλιπτικών από την έγκυο κατά την εγκυμοσύνη, δεν αποτελεί έναν επιγενετικό παράγοντα ο οποίος είναι επιβλαβής. Οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί για τα αντικαταθλιπτικά είναι πολλές ωστόσο τα ευρήματα δεν συντάσσονται προς την κατεύθυνση ότι τα αντικαταθλιπτικά βλάπτουν το έμβρυο. Εν ολίγοις, υπάρχει επιστημονική διχογνωμία για το εν λόγω ζήτημα και είναι αναγκαίο να σκεφτεί κανείς κριτικά, εάν η κατάθλιψη και το άγχος βλάπτουν σίγουρα το έμβρυο λόγω των ορμονών που διαβιβάζονται στη μητέρα από το έμβρυο, τα αντικαταθλιπτικά βλάπτουν ή όχι. Συγκεκριμένα τέσσερις στις πέντε μελέτες που λήφθηκαν υπόψιν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση δείχνουν ότι υπάρχει αρνητική επίδραση στο έμβρυο. Για το εν λόγω ζήτημα καθώς είναι πολύπλευρο και πολύπλοκο είναι αναγκαίο η επιστημονική κοινότητα να πραγματοποιήσει πολλές και διαχρονικές έρευνες, με απώτερο σκοπό τόσο την προάσπιση τη ψυχικής και σωματικής υγείας των εγκύων όσο και των εμβρύων.

Στο τρίτο μέρος της εργασίας καταδεικνύονται τα μαθήματα προετοιμασίας γονέων ως ένα είδος παρέμβασης στην αντιμετώπιση των παραγόντων του εμβρυικού προγραμματισμού. Η συμβολή των μαθημάτων είναι εμφανή μέσω μελετών που έχουν αποδείξει την βελτίωση στην ποιότητα ζωής τόσο κατά την εγκυμοσύνη όσο και στην περίοδο της λοχείας σε ψυχολογικά, σωματικά και διατροφικά ζητήματα.

Πιο συγκεκριμένα, η επιρροή στον τομέα της διατροφής μέσω των προγεννητικών συνεδριών κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική με οχτώ από τις εννέα να παρουσιάζουν αλλαγή στον τρόπο που αντιλαμβάνονται οι μητέρες τα σήματα πείνας – κορεσμού των μετέπειτα βρεφών τους. Ενώ πέντε στις έξι έρευνες έδειξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα τόσο στην καλύτερη ρύθμιση του βάρους των γυναικών στην περίοδο της λοχείας όσο και στην βέλτιστη διατροφική αξία που λάμβαναν μετά από εκπαίδευση που πραγματοποιήθηκε κατά την διάρκεια των μαθημάτων. Ακόμη φάνηκε σημαντική μεταβολή στην εξισορρόπηση του βάρους των εμβρύων στο βάρος γέννησης και στους πρώτους μήνες ζωής. Οι νέες μητέρες ήταν πιο έτοιμες στις νέες ανάγκες των παιδιών τους αλλά και λανθασμένα πρότυπα που υπήρχαν όπως αποδείχθηκε μέσω της ενημέρωσης και της πληροφόρησης αλλάχθηκαν.

Στην παχυσαρκία και γενικότερα στο παθολογικό σωματικό βάρος της εγκύου φάνηκε να επιδρά και η άσκηση που προάχθηκε μέσω των μαθημάτων. Η άσκηση κατά την κύηση αποδείχθηκε μέσα από εννέα έρευνες ότι βελτιώνει την στάση σώματος της εγκύου με αποτέλεσμα να έχουν αύξηση κινητικότητας κατά την διάρκεια την μέρας, βελτίωση της ποιότητας ύπνου και οι γυναίκες ήταν πιο ενεργές. Ενώ παράλληλα η συμβολή της άσκησης είναι θεαματική και στον ψυχολογικό τομέα. Καθώς οι γυναίκες είχαν καλύτερη αυτοεκτίμηση και μείωση του άγχους και της κατάθλιψης. Από την ανάλυση δώδεκα ερευνών παρουσιάστηκαν σημαντικά ευρήματα τα οποία υποστηρίζουν ότι μέσω των προγεννητικών μαθημάτων, οι πόνοι που βιώνουν οι έγκυες κατά την περίοδο την εγκυμοσύνης μειώνονται. Επίσης δώδεκα από τις δεκατρείς μελέτες τόνισαν την ικανοποίηση για τη διαδικασία του τοκετού την οποία ένιωσαν οι έγκυες γυναίκες από την συμβολή των μαθημάτων, ενώ είχαν την δυνατότητα να φροντίζουν με μεγαλύτερη ευκολία τόσο το βρέφος μεταγεννητικά όσο και τον εαυτό τους.

Κεφάλαιο 9. Συμπεράσματα

Η διεξοδική ανάλυση και η βιβλιογραφική επισκόπηση που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποκάλυψε τη σημαντική συνεισφορά των προγεννητικών μαθημάτων στην προώθηση της υγείας της μητέρας και του εμβρύου. Καθώς τα ευρήματα υπογραμμίζουν την κρίσιμη επίδραση του εμβρυικού προγραμματισμού στην ανάπτυξη των ασθενειών στην ενήλικη ζωή, οι ερευνητικές προσπάθειες βασίστηκαν στις τρεις βασικές θεωρίες του εμβρυικού προγραμματισμού: τη θεωρία του Ευδόκιμου Φαινοτύπου, τη θεωρία των Προγνωστικών Προσαρμοστικών Αντιδράσεων και τη θεωρία της αναπτυξιολογικής προέλευσης της υγείας και των ασθενειών. Οι τρεις θεωρίες που προαναφέρθηκαν, επιβεβαιώθηκαν μέσω εμπειριστατωμένων ερευνών οι οποίες συσχέτισαν ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικά και καρδιαγγειακά νοσήματα, θυρεοειδοπάθεια, ο αυτισμός καθώς και ποικίλες ψυχολογικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια.

Εν συνεχεία, η αξιολόγηση των προγεννητικών μαθημάτων ως παρεμβατικού μέτρου αποκάλυψε τη θετική τους επίδραση σε διάφορες πτυχές της υγείας τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Ειδικότερα, η βελτίωση που προσφέρεται μέσω των προγεννητικών μαθημάτων αφορά τη διατροφή, την άσκηση και την ψυχολογική ευεξία, καθιστώντας τα σημαντικό εργαλείο για την αντιμετώπιση των βασικών αιτιών που προκαλούν τον εμβρυικό προγραμματισμό και τις σχετιζόμενες ασθένειες.

Από την εργασία αυτή, εξάγονται συγκεκριμένα συμπεράσματα σχετικά με τη σημασία της ενημέρωσης και της προετοιμασίας των εγκύων γυναικών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ευρύτερη υιοθέτηση και προώθηση των προγεννητικών μαθημάτων ως μέρους της προγεννητικής φροντίδας. Εν κατακλείδι, η ενσωμάτωση των προγεννητικών μαθημάτων στην προγεννητική φροντίδα μπορεί να αποτελέσει έναν αποτελεσματικό τρόπο για την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη των παθήσεων, συμβάλλοντας έτσι στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των μελλοντικών γενεών.

Αυτή η εργασία ενισχύει την άποψη ότι η πρόωρη εκπαίδευση και παρέμβαση μπορεί να έχει μακροχρόνια θετικά αποτελέσματα στην υγεία, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη πολιτικών που θα υποστηρίξουν την εφαρμογή τους σε ευρεία κλίμακα.

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Gluckman, P. D., Hanson, M. A., & Spencer, H. G. (2005). Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends in ecology & evolution*, 20(10), 527-533.
- [2] Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1:1077–81.
- [3] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577–80.
- [4] Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993;341:938–41.
- [5] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017 27 315–389.
- [6] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K & Pearce SH. 201 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *European Thyroid Journal* 2018 7 167–186.
- [7] Andersen SL, Carle A, Karmisholt J, Pedersen IB & Andersen S. Mechanisms in endocrinology: neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: evidence of fetal programming? *European Journal of Endocrinology* 2017 177 R27–R36.
- [8] David Barker OJ. A giant in reproductive epidemiology. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2014 1938–2013 93 1077–1080.
- [9] Stevenson K, Lillycrop KA & Silver MJ. Fetal programming and epigenetics. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 2020 13 1–6.
- [10] Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965 58 295–300.
- [11] Andersen SL, Carle A, Karmisholt J, Pedersen IB & Andersen S. Mechanisms in endocrinology: neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: evidence of fetal programming? *European Journal of Endocrinology* 2017 177 R27–R36.
- [12] Gudernatsch JF. Feeding experiments on tadpoles. *Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen* 1912 35 457–483.
- [13] Andersen, S. L., & Andersen, S. (2021). Hyperthyroidism in pregnancy: evidence and hypothesis in fetal programming and development. *Endocrine Connections*, 10(2), R77-R86

- [14] Andersen, S. L., & Andersen, S. (2021). Hyperthyroidism in pregnancy: evidence and hypothesis in fetal programming and development. *Endocrine Connections*, 10(2), R77-R86.
- [15] Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, Ping F, et al. Maternal High-Fat Diet Disturbs the DNA Methylation Profile in the Brown Adipose Tissue of Offspring Mice. *Front Endocrinol* (2021) 12:705827. doi: 10.3389/fendo.2021.705827
- [16] Govind Samy A, Ghoor S, Cerf ME. Programming With Varying Dietary Fat Content Alters Cardiac Insulin Receptor, Glut4 and FoxO1 Immunoreactivity in Neonatal Rats, Whereas High Fat Programming Alters Cebpa Gene Expression in Neonatal Female Rats. *Front Endocrinol* (2021) 12:772095. doi:10.3389/fendo.2021.772095
- [17] Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019–22
- [18] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [19] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [20] Hayward, C. E., Higgins, L., Cowley, E. J., Greenwood, S. L., Mills, T. A., Sibley, C. P., & Wareing, M. (2013). Chorionic plate arterial function is altered in maternal obesity. *Placenta*, 34(3), 281-287.
- [21] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [22] Roberts, V. H., Frias, A. E., & Grove, K. L. (2015). Impact of maternal obesity on fetal programming of cardiovascular disease. *Physiology*, 30(3), 224-231.
- [23] van Drongelen J, Hooijmans CR, Lotgering FK, Smits P, Spaanderman ME. Adaptive changes of mesenteric arteries in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303: H639– H657, 2012.
- [24] Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction* 140: 373–385, 2010.
- [25] Mamun AA, O’Callaghan M, Callaway L, Williams G, Najman J, Lawlor DA. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and bloodpressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation* 119:1720–1727, 2009.
- [26] Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, Loukidi B, Prost J, Belleville J. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biol Neonate* 77: 17–24, 2000

- [27] Faa, G., Manchia, M., Pintus, R., Gerosa, C., Marcialis, M. A., & Fanos, V. (2016). Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 108(3), 207-223.
- [28] Hunter DS, Hazel SJ, Kind KL, et al. 2016. Programming the brain: common outcomes and gaps in knowledge from animal studies of IUGR. *Physiol Behav* 164:233–248
- [29] Piras M, Fanos V, Ravarini A, et al. 2014. Fetal programming of Parkinson's and Alzheimer's diseases: the role of epigenetic factors. *JPNIM* 3:e030270.
- [30] Brown AS, Susser ES, Lin SP, et al. 1995. Increased risk of affective disorders in males after second trimester prenatal exposure to the Dutch hunger winter of 1944–45. *Br J Psychiatry* 166: 601–606.
- [31] Watson JB, Mednick SA, Huttunen M, Wang X. 1999. Prenatal teratogens and the development of adult mental illness. *Dev Psychopathol* 11:457–466.
- [32] Malm H, Brown AS, Gissler M, et al. 2016. Gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and offspring psychiatric disorders: a national register-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 55:359–366.
- [33] Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, et al. 2012. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res* 139:161–168.
- [34] Márquez-Valadez, B., Valle-Bautista, R., García-López, G., Díaz, N. F., & Molina-Hernández, A. (2018). Maternal diabetes and fetal programming toward neurological diseases: beyond neural tube defects. *Frontiers in endocrinology*, 9, 664.
- [35] Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res.* (2012) 5:21–30. doi:10.1002/aur.22
- [36] van Kooten IA, Palmén SJ, von Cappeln P, Steinbusch HW, Korr H, Heinsen H, et al. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain* (2008) 131(Pt4):987–99. doi: 10.1093/brain/awn033
- [37] Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, Bauman ML, Blaha CD, Blatt GJ, et al. Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum* (2012) 11:777–807. doi: 10.1007/s12311-012-0355-9
- [38] Yamano T, Shimada M, Fujizeki Y, Kawasaki H, Onaga A. Quantitative synaptic changes on Purkinje cell dendritic spines of rats born from streptozotocin-induced diabetic mothers. *Brain Dev.* (1986) 8:269–73. doi: 10.1016/S0387-7604(86)80080-8
- [39] Meyer U. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2013) 42:20–34.

- [40] Hartel, T. C., Oelofse, A., & De Smidt, J. J. (2023). Vascular Effects, Potential Pathways and Mediators of Fetal Exposure to Alcohol and Cigarette Smoking during Pregnancy: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(14), 6398.
- [41] Nederhof, E., & Schmidt, M. V. (2012). Mismatch or cumulative stress: toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiology & behavior*, 106(5),691-700.
- [42] Gluckman, P. D., Buklijas, T., & Hanson, M. A. (2016). Chapter 1-the developmental origins of health and disease (DOHaD) concept: past, present, and future A2-Rosenfeld, Cheryl S In *The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease*.
- [43] Prabhu Das, M., Bonney, E., Caron, K., Dey, S., Erlebacher, A., Fazleabas, A., ... & Yoshinaga, K. (2015). Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nature immunology*, 16(4), 328-334.
- [44] Tsafaras, G. P., Ntontsi, P., & Xanthou, G. (2020). Advantages and limitations of the neonatal immune system. *Frontiers in pediatrics*, 8, 5.
- [45] Knuesel, L. Chicha, M. Britschgi, et al., Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders, *Nat. Rev. Neurol.* 10 (2014) 643–660.
- [46] Noda, Y. (2022). A Paradigm Shift in Understanding the Pathological Basis of Autism Spectrum Disorder: From the Womb to the Tomb. *Journal of Personalized Medicine*, 12(10), 1622.
- [47] Cusick, S.E.; Georgieff, M.K. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “First 1000 Days”. *J. Pediatr.* **2016**, *175*, 16–21.
- [48] Filiano, A.J.; Gadani, S.P.; Kipnis, J. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. *Brain Res.* **2015**, *1617*, 18–27.
- [49] Sakurada, K.; Noda, Y. Neurodevelopmental Disorders Induced by Maternal Immune Activation: Toward a Prevention Strategy in the Era of the COVID-19 Pandemic. *Psychiatry Int.* **2020**, *1*, 24–26.
- [50] Li, Q.; Zhou, J.M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience* **2016**, *324*, 131–139
- [51] Valenti, D.; Lidia de Bari, L.; Bianca De Filippis, B.; Alexandra Henrion-Caude, A.; Vacca, R.A. Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: An overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2014**, *46*, 202–217.
- [52] Valenti, D.; Lidia de Bari, L.; Bianca De Filippis, B.; Alexandra Henrion-Caude, A.; Vacca, R.A. Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: An overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2014**, *46*, 202–217.

- [53] Ploeger, A., Raijmakers, M. E., van der Maas, H. L., & Galis, F. (2010). The association between autism and errors in early embryogenesis: what is the causal mechanism?. *Biological psychiatry*, 67(7), 602-607.
- [54] Xi, T., & Wu, J. (2021). A review on the mechanism between different factors and the occurrence of autism and ADHD. *Psychology Research and Behavior Management*, 393-403.
- [55] Bracken, M. B. (2019). SSRIs and autism: interpreting an umbrella review. *The Lancet Psychiatry*, 6(11), 893.
- [56] Diz-Chaves Y, Astiz M, Bellini MJ, Garcia-Segura LM. Prenatal Stress Increases the Expression of Proinflammatory Cytokines and Exacerbates the Inflammatory Response to LPS in the Hippocampal Formation of Adult Male Mice. *Brain Behav Immun* (2013) 28:196–206. doi: 10.1016/j.bbi.2012.11.013
- [57] Usui N, Iwata K, Miyachi T, Takagai S, Wakusawa K, Nara T, et al. VLDL-Specific Increases of Fatty Acids in Autism Spectrum Disorder Correlate With Social Interaction. *EBioMedicine* (2020) 58:102917. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102917
- [58] Dy J, Guan H, Sampath-Kumar R, Richardson BS, Yang K. Placental 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Is Reduced in Pregnancies Complicated With Idiopathic Intrauterine Growth Restriction: Evidence That This Is Associated With an Attenuated Ratio of Cortisone to Cortisol in the Umbilical Artery. *Placenta* (2008) 29:193–200. doi: 10.1016/j.placenta.2007.10.010
- [59] Pacheco SE. Catastrophic Effects of Climate Change on Children's Health Start Before Birth. *J Clin Invest* (2020) 130:562–4. doi: 10.1172/jci135005
- [60] Singh GK, Kenney MK, Ghandour RM, Kogan MD, Lu MC. Mental Health Outcomes in US Children and Adolescents Born Prematurely or With Low Birthweight. *Depress Res Treat* (2013) 2013:570743. doi: 10.1155/2013/570743
- [61] Pacheco SE. Catastrophic Effects of Climate Change on Children's Health Start Before Birth. *J Clin Invest* (2020) 130:562–4. doi: 10.1172/jci135005
- [62] Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C., & Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *British medical journal*, 303(6809), 1019-1022.
- [63] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [64] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [65] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.

- [66] Olah KS. Low maternal birth weight – an association with impaired glucose tolerance in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1996; 16: 5–8
- [67] McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowle WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: ‘thrifty genotype’, ‘thrifty phenotype’, or ‘surviving small baby genotype’. *BMJ* 1994; 308: 942–5
- [68] Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birth weight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994; 37: 624–31
- [69] Fall CHD, Stein CE, Kumaran K et al. Size at birth, maternal weight, and type 2 diabetes in South India. *Diabet Med* 1998; 15: 220–7
- [70] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [71] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996; 94: 3246–50
- [72] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [73] Mi J, Law C, Zhang K-L, Osmond C, Stein C, Barker D. Effects of infant birth weight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann Intern Med* 2000; 132: 253–60
- [74] Vestbo E, Damsgaard EM, Frøland A, Mogensen CE. Birth weight and cardiovascular risk factors in an epidemiological study. *Diabetologia* 1996; 39: 1598–602
- [75] Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG & Bateson P (2005). Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc R Soc B* 272, 671–677
- [76] Bateson, P., Gluckman, P., & Hanson, M. (2014). The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis. *The Journal of physiology*, 592(11), 2357-2368.
- [77] Bateson P (2001). Fetal experience and good adult design. *Int J Epidemiol* 30, 928–934
- [78] Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D’Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Lahr MM, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG & Sultan SE (2004). Developmental plasticity and human health. *Nature* 430, 419–421
- [79] Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clinical science* (London, England: 1979), 95(2), 115-128.

- [80] Barker, D. J. P., Forsen, T., Uutela, A., Osmond, C. & Eriksson, J. G. 2001 Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *Br. Med. J.* 323, 1273–1276
- [81] Eriksson, J. G., Forsen, T., Tuomilehto, J., Osmond, C. & Barker, D. J. 2001 Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br. Med. J.* 322, 949–953
- [82] Gluckman, P.D. & Hanson, M.A. 2004a The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 15, 183–187.
- [83] Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Spencer, H. G., & Bateson, P. (2005). Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 272(1564), 671- 677.
- [84] Harding, J. E. 1997 Periconceptual nutrition determines the fetal growth response to acute maternal undernutrition in fetal sheep of late gestation. *Prenat. Neonat. Med.* 2, 310–319.
- [85] Bloomfield, F. H., Oliver, M. H., Hawkins, P., Holloway, A. C., Campbell, M., Gluckman, P. D., Harding, J. E. & Challis, J. R. 2004 Periconceptual undernutrition in sheep accelerates maturation of the fetal hypothalamic– pituitary–adrenal axis in late gestation. *Endocrinology* 145, 4278–4285
- [86] Ozanne, S. E., Lewis, R., Jennings, B. J. & Hales, C. N. 2004 Early programming of weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet. *Clin. Sci.* 106, 141–145.
- [87] Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG & Bateson P (2005). Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc R Soc B* 272, 671–677
- [88] Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG & Bateson P (2005). Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc R Soc B* 272, 671–677
- [89] Bateson, P., Gluckman, P., & Hanson, M. (2014). The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis. *The Journal of physiology*, 592(11), 2357-2368.
- [90] DeWitt, T. J., Sih, A. & Wilson, D. S. 1998 Costs and limits of phenotypic plasticity. *Trends Ecol. Evol.* 13, 77–81.
- [91] Gluckman, P.D. & Hanson, M.A. 2004a The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 15, 183–187
- [92] Gluckman, P.D. & Hanson, M.A. 2004b Maternal constraint of fetal growth and its consequences. in press *Semin. Fetal Neonat. Med.* 9, 419–425.

- [93] Waterland, R. A. & Jirtle, R. L. 2004 Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 20, 63–68
- [94] Harding, J. E. & Gluckman, P. D. 2001 Growth, metabolic and endocrine adaptations to fetal undernutrition. In *Fetal origins of cardiovascular and lung disease* (ed. J. D. P. Barker), pp. 181–197. New York: Marcel Dekker
- [95] Gluckman, P.D. & Hanson, M.A. 2004b Maternal constraint of fetal growth and its consequences. in press *Semin. Fetal Neonat. Med.* 9, 419–425
- [96] Bennis-Taleb, N., Remacle, C., Hoet, J. J. & Reusens, B. 1999 A low-protein isocaloric diet during gestation affects brain development and alters permanently cerebral cortex blood vessels in rat offspring. *J. Nutr.* 129, 1613–1619.
- [97] Wadhwa, P. D., Buss, C., Entringer, S., & Swanson, J. M. (2009, September). Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 27, No. 05, pp. 358-368). © Thieme Medical Publishers.
- [98] Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412–417
- [99] Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8850):938–941
- [100] Ποτήρης, Α. (2022). Μελέτη της επίδρασης της εμβρυϊκής υπολειπόμενης αύξησης στην πρωτεϊνική έκφραση στον εγκέφαλο νεογνών επίμυων (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Υγείας Μητέρας και Παιδιού. Κλινική Β'Μαιευτική και Γυναικολογική).
- [101] Wadhwa, P. D., Buss, C., Entringer, S., & Swanson, J. M. (2009, September). Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 27, No. 05, pp. 358-368). © Thieme Medical Publishers.
- [102] Callinan PA, Feinberg AP. The emerging science of epigenomics. *Hum Mol Genet.* 2006;15(Spec No 1):R95–101.
- [103] Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays.* 2007;29(2):145–154
- [104] Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:363–388
- [105] Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359(1):61–73.

- [106] Niemitz, E. L., & Feinberg, A. P. (2004). Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. *The American Journal of Human Genetics*, 74(4), 599-609.
- [107] Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, Debaun MR. Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril*. 2005;83(2):349–354.
- [108] Kalra SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Semin Reprod Med*. 2008;26(5):423–435
- [109] Dietert, R. R., & Grammer, A. C. (2016). Immune Disorders, Epigenetics, and the Developmental Origins of Health and Disease. In *The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease* (pp. 211-234). Academic Press.
- [110] Dietert, R. R., & Grammer, A. C. (2016). Immune Disorders, Epigenetics, and the Developmental Origins of Health and Disease. In *The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease* (pp. 211-234). Academic Press.
- [111] Barbi J, Pardoll D, Pan F. Treg functional stability and its responsiveness to the microenvironment. *Immunol Rev* 2014;259:115–39.
- [112] Zhou Y, Simpson Jr S, Holloway AF, Charlesworth J, van der Mei I, Taylor BV. The potential role of epigenetic modifications in the heritability of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:135–40.
- [113] Küçükali CI, Kürtüncü M, Coban A, Cebi M, Tüzün E. Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *Neuromolecular Med* 2015;17(2):83–96
- [114] Giannopoulou I, Pagida MA, Briana DD, Panayotacopoulou MT. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones (Athens)*. 2018;17:25-32.
- [115] Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2020). Perinatal biomarkers implying ‘Developmental Origins of Health and Disease’ consequences in intrauterine growth restriction. *Acta Paediatrica*, 109(7), 1317-1322.
- [116] Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2020). Perinatal biomarkers implying ‘Developmental Origins of Health and Disease’ consequences in intrauterine growth restriction. *Acta Paediatrica*, 109(7), 1317-1322.
- [117] Hennigan A, O’Callaghan RM, Kelly AM. Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochem Soc Trans*. 2007;35:424-427.
- [118] Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2020). Perinatal biomarkers implying ‘Developmental Origins of Health and Disease’ consequences in intrauterine growth restriction. *Acta Paediatrica*, 109(7), 1317-1322.

[119] Field, T.; Diego, M.; Hernandez-Reif, M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: A review. *Infant Behav. Dev.* 2006, 29, 445–455.

[120] Lewis, A. J., Austin, E., Knapp, R., Vaiano, T., & Galbally, M. (2015, December). Perinatal maternal mental health, fetal programming and child development. In *Healthcare* (Vol. 3, No. 4, pp. 1212-1227). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

[121] Owens, J.A. Endocrine and substrate control of fetal growth: Placental and maternal influences and insulin-like growth factors. *Reprod. Fertil. Dev.* 1991, 3, 501–517.

[122] Lewis, A. J., Austin, E., Knapp, R., Vaiano, T., & Galbally, M. (2015, December). Perinatal maternal mental health, fetal programming and child development. In *Healthcare* (Vol. 3, No. 4, pp. 1212-1227). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

[123] Field, T.; Diego, M.; Hernandez-Reif, M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: A review. *Infant Behav. Dev.* 2006, 29, 445–455.

Henrichs, J.; Schenk, J.J.; Roza, S.J.; van den Berg, M.P.; Schmidt, H.G.; Steegers, E.A.; Hofman, A.; Jaddoe, V.W.; Verhulst, F.C.; Tiemeier, H. Maternal psychological distress and fetal growth trajectories: The generation R study. *Psychol. Med.* 2010, 40, 633–643.

[124] El Marroun, H.; Jaddoe, V.W.; Hudziak, J.J.; Roza, S.J.; Steegers, E.A.; Hofman, A.; Verhulst, F.C.; White, T.J.; Stricker, B.H.; Tiemeier, H. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch. Gen. Psychiatry* 2012, 69, 706–714.

[125] Oberlander, T.F. Fetal serotonin signaling: Setting pathways for early childhood development and behavior. *J. Adolesc. Health* 2012, 51, S9–S16

[126] Lamaze International. (2015). Lamaze healthy birth practices. Retrieved from [http:// www.lamazeinternational.org/HealthyBirthPractices](http://www.lamazeinternational.org/HealthyBirthPractices)

[127] Dick-Read, G. (2004). *Childbirth without fear: the principles and practice of natural childbirth*. Pinter & Martin Publishers.

[128] Simkin, P., & Enkin, M. (1989). Antenatal classes. *Effective care in pregnancy and childbirth, 1*, 281-334.

[129] Serçekuş, P., & Mete, S. (2010). Effects of antenatal education on maternal prenatal and postpartum adaptation. *Journal of advanced Nursing*, 66(5), 999-1010.

[130] Koehn, M. (2008). Contemporary women's perceptions of childbirth education. *Journal of Perinatal Education*, 17(1), 11-18.

- [131] Spinelli, A., Baglio, G., Donati, S., Grandolfo, M. E., & Osborn, J. (2003). Do antenatal classes benefit the mother and her baby? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 13, 94-101.
- [132] Fabian, H. M., Radestad, I. J., & Waldenström, U. (2005). Childbirth and parenthood education classes in Sweden: Women's opinion and possible outcomes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 84, 436-443.
- [133] Altundug, K., & Ege, E. (2013). Effects of health education on mothers' readiness for postpartum discharge from hospital, on postpartum complaints, and quality of life. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing*, 15(2), 45-56
- [134] Sercekus, P., & Mete, S. (2010b). Turkish women's perceptions of antenatal education. *International Nursing Review*, 57, 395-401.
- [135] Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5):1071–83.
- [136] Laurent H, Goodman SH, Stowe ZN, Halperin M, Khan F, Wright D, Nelson BW, Newport DJ, Ritchie JC, Monk C, Knight B. Course of ante- and postnatal depressive symptoms related to mothers' HPA axis regulation. *J Abnorm Psychol*. 2018;127(4):404–16
- [137] Chojenta C, Loxton D, Lucke J. How do previous mental health, social support, and stressful life events contribute to postnatal depression in a representative sample of Australian women? *J Midwifery Women's Health*. 2012;57(2):145–50
- [138] Williams KA, Kolar MM, Reger BE, Pearson JC. Evaluation of a wellness-based mindfulness stress reduction intervention: a controlled trial. *Am J Health Promot*. 2001;15(6):422–32
- [139] Williams KA, Kolar MM, Reger BE, Pearson JC. Evaluation of a wellness-based mindfulness stress reduction intervention: a controlled trial. *Am J Health Promot*. 2001;15(6):422–32
- [140] Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5):1071–83.
- [141] Sbrilli, M. D., Duncan, L. G., & Laurent, H. K. (2020). Effects of prenatal mindfulness-based childbirth education on child-bearers' trajectories of distress: a randomized control trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20, 1-13.
- [142] Tubay, A. T., Mansalis, K. A., Simpson, M. J., Armitage, N. H., Briscoe, G., & Potts, V. (2019). The effects of group prenatal care on infant birthweight and maternal well-being: a randomized controlled trial. *Military medicine*, 184(5-6), e440-e446.

- [143] Tubay, A. T., Mansalis, K. A., Simpson, M. J., Armitage, N. H., Briscoe, G., & Potts, V. (2019). The effects of group prenatal care on infant birthweight and maternal well-being: a randomized controlled trial. *Military medicine*, 184(5-6), e440-e446.
- [144] Yan GW, Mcandrew L, D'ANDREA EA, et al: Self-reported stressors of National Guard women veterans before and after deployment: the relevance of interpersonal relationships. *J Gen Intern Med* 2013; 28(Suppl 2): S549–55
- [145] Harrison, V., Moulds, M. L., & Jones, K. (2022). Perceived social support and prenatal wellbeing; The mediating effects of loneliness and repetitive negative thinking on anxiety and depression during the COVID-19 pandemic. *Women and Birth*, 35(3), 232-241.
- [146] Almalik, M. M., & Mosleh, S. M. (2017). Pregnant women: What do they need to know during pregnancy? A descriptive study. *Women and Birth*, 30(2), 100-106.
- [147] Kovala, S., Cramp, A. G., & Xia, L. (2016). Prenatal education: Program content and preferred delivery method from the perspective of the expectant parents. *The Journal of perinatal education*, 25(4), 232-241 .
- [148] Izudi, J., Akwang, D. G., McCoy, S. I., Bajunirwe, F., & Kadengye, D. T. (2019). Effect of health education on birth preparedness and complication readiness on the use of maternal health services: A propensity score-matched analysis. *Midwifery*, 78, 78-84.
- [149] Lawani, M. M., Alihonou, E., Akplogan, B., Poumarat, G., Okou, L., & Adjadi, N. (2003). Effect of antenatal gymnastics on childbirth: a study on 50 sedentary women in the Republic of Benin during the second and third quarters of pregnancy. *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*, 13(4), 235-241.
- [150] Mulyati, I. &. (2018). Pengaruh Prenatal Yoga Terhadap Kecemasan dalam Menghadapi Persalinan pada Primigravida Trimester III di Jasmine MQ Medika Kota Bandung Tahun 2018. *rosiding Pertemuan Ilmiah Nasional Penelitian & Pengabdian Masyarakat (PINLITAMAS 1)*, 1(1), 424-431
- [151] Sinambela, M. G. (2020). Efforts to Improve Anxiety Management Abilities in Pregnant Women in Gymnastic Activities at Klinik Bersalin Kurnia Medan Polonia. 1(1), 13-18.
- [152] Sinambela, M. G. (2020). Efforts to Improve Anxiety Management Abilities in Pregnant Women in Gymnastic Activities at Klinik Bersalin Kurnia Medan Polonia. 1(1), 13-18.
- [153] Sinambela, M. G. (2020). Efforts to Improve Anxiety Management Abilities in Pregnant Women in Gymnastic Activities at Klinik Bersalin Kurnia Medan Polonia. 1(1), 13-18.

- [154] Hariyanto, M. (2015). Pengaruh Senam Yoga terhadap Tingkat Kecemasan Ibu Hamil Trimester III di Praktik Bidan Mandiri Kabupaten Boyolali. Universitas Muhammadiyah.
- [155] Njimbu, F., Bilo, I., Andy-Muller, N., Bofosa, T., Kam, E., Buhendwa, A., ... & Miangindula, B. (2023). Prenatal gymnastics and psychological support benefit pregnant women. *Journal of Surgery & Medicine (JOSAM)*, 7(2).
- [156] .Rosenberg and Ekilium, Test of the self-esteem scale. 1965
- [157] Sternfeld B, Queensberry CP, Eskenazi B, Vewman LA. Exercise during pregnancy and pregnancy outcome. *Med Sci Sports Exercise*. 1995;27(3):634-40
- [158] Njimbu, F., Bilo, I., Andy-Muller, N., Bofosa, T., Kam, E., Buhendwa, A., ... & Miangindula, B. (2023). Prenatal gymnastics and psychological support benefit pregnant women. *Journal of Surgery & Medicine (JOSAM)*, 7(2).
- [159] Mindell, J. A., Cook, R. A., & Nikolovski, J. (2015). Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep medicine*, 16(4), 483-488.
- [160] Özkan, S. A., & Rathfisch, G. (2018). The effect of relaxation exercises on sleep quality in pregnant women in the third trimester: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 32, 79-84.
- [161] Parat, S., Nègre, V., Baptiste, A., Valensi, P., Bertrand, A. M., Chollet, C., ... & Cosson, E. (2019). Prenatal education of overweight or obese pregnant women to prevent childhood overweight (the ETOIG study): an open-label, randomized controlled trial. *International Journal of Obesity*, 43(2), 362-373.
- [162] Rosário, E. V. N., Gomes, M. C., Brito, M., & Costa, D. (2019). Determinants of maternal health care and birth outcome in the Dande Health and Demographic Surveillance System area, Angola. *PloS one*, 14(8), e0221280.
- [163] Rosário, E. V. N., Gomes, M. C., Brito, M., & Costa, D. (2019). Determinants of maternal health care and birth outcome in the Dande Health and Demographic Surveillance System area, Angola. *PloS one*, 14(8), e0221280.
- [164] Motebejana, T. T., Nesamvuni, C. N., & Mbhenyane, X. (2022). Nutrition knowledge of caregivers influences feeding practices and nutritional status of children 2 to 5 years old in Sekhukhune District, South Africa. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 32(1), 103.
- [165] Sunuwar, D. R., Sangroula, R. K., Shakya, N. S., Yadav, R., Chaudhary, N. K., & Pradhan, P. M. S. (2019). Effect of nutrition education on hemoglobin level in pregnant women: A quasi-experimental study. *PloS one*, 14(3), e0213982.
- [166] Girard, A. W., & Olude, O. (2012). Nutrition education and counselling provided during pregnancy: effects on maternal, neonatal and child health outcomes. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 26, 191-204.

- [167] Zelalem, A., Endeshaw, M., Ayenew, M., Shiferaw, S., & Yirgu, R. (2017). Effect of nutrition education on pregnancy specific nutrition knowledge and healthy dietary practice among pregnant women in Addis Ababa. *Clinics in Mother and Child Health, 14*(3), 265.
- [168] Hassan, J. (2016). Prenatal education and postpartum well-being. *J Preg Child Health, 3*(2), 2-6.
- [169] Lin SS, Chien LY, Tai CJ, Lee CF (2008) Effectiveness of a prenatal education programme on breastfeeding outcomes in Taiwan. *J Clin Nurs 17*: 296-303. 11.
- [170] Matthey S, Kavanagh DJ, Howie P, Barnett B, Charles M (2004) Prevention of postnatal distress or depression: an evaluation of an intervention at preparation for parenthood classes. *J Affect Disord 79*: 113-126. 12.
- [171] Milgrom J, Schembri C, Ericksen J, Ross J, Gemmill AW (2011) Towards Parenthood: An antenatal intervention to reduce depression, anxiety and parenting difficulties. *Journal of Affective Disorders 130*: 385-394.
- [172] Milgrom J, Schembri C, Ericksen J, Ross J, Gemmill AW (2011) Towards Parenthood: An antenatal intervention to reduce depression, anxiety and parenting difficulties. *Journal of Affective Disorders 130*: 385-394.
- [173] Fontein-Kuipers, Y.J., Nieuwenhuijze, M.J., Ausems, M. Budé, L. & de Vries, R. (2014). Prenatal interventions to reduce maternal distress: A systematic review and metaanalysis of randomized trials. *BJOG, 121*, 389-397. doi:10.0000/1471-0528.12500
- [174] Dennis, C.L. (2005). Psychosocial and psychological interventions for prevention of postnatal depression: Systematic review. *British Medical Journal, 331*, 1-8. doi:10.1136/bmj.331.7507.15
- [175] Clatworthy, J. (2012). The effectiveness of prenatal interventions to prevent postnatal depression in high-risk women. *Journal of Affective Disorders, 137*, 25-34. doi:10.1016/j.jad.2011.02.029
- [176] Clatworthy, J. (2012). The effectiveness of prenatal interventions to prevent postnatal depression in high-risk women. *Journal of Affective Disorders, 137*, 25-34. doi:10.1016/j.jad.2011.02.029
- [177] Shimpuku, Y., Iida, M., Hirose, N., Tada, K., Tsuji, T., Kubota, A., ... & Horiuchi, S. (2022). Prenatal education program decreases postpartum depression and increases maternal confidence: A longitudinal quasi-experimental study in urban Japan. *Women and Birth, 35*(5), e456-e463.
- [178] Shimpuku, Y., Iida, M., Hirose, N., Tada, K., Tsuji, T., Kubota, A., ... & Horiuchi, S. (2022). Prenatal education program decreases postpartum depression and increases maternal confidence: A longitudinal quasi-experimental study in urban Japan. *Women and Birth, 35*(5), e456-e463.

- [179] Bilgin, N. Ç., Ak, B., Ayhan, F., Koçyiğit, F. Ö., Yorgun, S., & Topçuoğlu, M. A. (2020). Effects of childbirth education on prenatal adaptation, prenatal and maternal attachment. *The Anatolian Journal of Family Medicine*, 3(2), 128.
- [180] Zhang, L., Wang, L., Cui, S., Yuan, Q., Huang, C., & Zhou, X. (2021). Prenatal depression in women in the third trimester: Prevalence, predictive factors, and relationship with maternal-fetal attachment. *Frontiers in public health*, 8, 602005.
- [181] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [182] Gluckman, P. D., Hanson, M. A., & Spencer, H. G. (2005). Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends in ecology & evolution*, 20(10), 527-533.
- [183] Gluckman, P. D., Buklijas, T., & Hanson, M. A. (2016). Chapter 1-the developmental origins of health and disease (DOHaD) concept: past, present, and future A2-Rosenfeld, Cheryl S In *The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease*.
- [184] Hales, C. N., & Barker, D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis: Type 2 diabetes. *British medical bulletin*, 60(1), 5-20.
- [185] Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, Debaun MR. Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril*. 2005;83(2):349–354.