ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
"Δημόσια Υγεία & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας"

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

« Αδιποκίνες ομφαλίου λώρου και η σχέση τους με την ανάπτυξη κατά την ενδομήτρια ζωή και την πρώιμη βρεφική ηλικία»

Πολυξένη Γ. Καρακώστα
Ιατρός Βιοπαθολόγος

Επιβλέπων:
Καστανάς Ηλίας, Καθηγητής Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Συνεπιβλέποντες:
Κογεβίνας Μανόλης, Ερευνητής, Κέντρο Περιβαλλοντικής Επιδημιολογίας, Creal, Βαρκελώνη Ισπανία
Μαργιωρής Ανδρέας, Καθηγητής Κλινικής Χημείας-Βιοχημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηράκλειο, Μάρτιος 2015

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
"Δημόσια Υγεία & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας"

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

« Αδιποκίνες ομφαλίου λώρου και η σχέση τους με την ανάπτυξη κατά την ενδομήτρια ζωή και την πρώιμη βρεφική ηλικία»

Πολυξένη Γ. Καρακώστα
Ιατρός Βιοπαθολόγος

Επιβλέπων:
Καστανάς Ηλίας, Καθηγητής Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Συνεπιβλέποντες:
Κογεβίνας Μανόλης, Ερευνητής, Κέντρο Περιβαλλοντικής Επιδημιολογίας, Creal, Βαρκελώνη Ισπανία
Μαργιωρής Ανδρέας, Καθηγητής Κλινικής Χημείας-Βιοχημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηράκλειο, Μάρτιος 2015

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Καστανάς Ηλίας, Καθηγητής
2. Κογεβίνας Μανόλης. Καθηγητής
3. Μαργιωρής Ανδρέας, Καθηγητής
4. Μαντζώρος Χρήστος, Καθηγητής
5. Γαλανάκης Εμμανουήλ, Αναπληρωτής Καθηγητής
6. Μοσχανδρέα Ιωάννα, Επίκουρη Καθηγήτρια
7. Χατζή Λήδα, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες

Συντομογραφίες

Περίληψη

Summary

Εισαγωγή

- Γενικά – Ενδομήτριος προγραμματισμός
- Θυρεοειδική λειτουργία και εγκυμοσύνη
    - Γενικά
    - Παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και μεταβολισμός
    - Δράσεις θυρεοειδικών ορμονών
    - Επιπολασμός παθήσεων του θυρεοειδούς
        - Υπερθυρεοειδισμός στον γενικό πληθυσμό και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
        - Υποθυρεοειδισμός στον γενικό πληθυσμό και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
        - Χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα στον γενικό πληθυσμό και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
    - Θυρεοειδική λειτουργία και αναπαραγωγική υγεία
    - Θυρεοειδική λειτουργία και εγκυμοσύνη
    - Εμβρυική ανάπτυξη του θυρεοειδούς αδένα
    - Επιπλοκές μητρικής θυρεοειδικής δυσλειτουργίας
        - Κατά την κύηση
        - Περιγεννητικά
        - Κατά την παιδική και ενήλικη ζωή
        - Αργότερα στη ζωή
- Μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και εγκυμοσύνη
    - Γενικά
    - Επιπολασμός
    - Επιπλοκές μεταβολικού συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό
    - Μεταβολισμός γλυκόζης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
    - Επιπλοκές μητρικού μεταβολικού συνδρόμου
        - Κύησης
        - Περιγεννητικά
        - Κατά την παιδική και ενήλικη ζωή
- Λεπτίνη ομφαλίου λώρου σε σχέση με τη νεογνική, βρεφική και παιδική ανάπτυξη
    - Γενικά

- Ανακάλυψη
- Ανθρώπινη κυκλοφορία, ρύθμιση και βιοσύνθεση
- Μονοπάτια σηματοδότησης της λεπτίνης
- Φυσιολογικοί ρόλοι της λεπτίνης
    - Λεπτίνη και ενεργειακή ομοιόσταση
    - Λεπτίνη και μεταβολισμός
    - Λεπτίνη και νευροενδοκρινική λειτουργία (αναπαραγωγή, λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα, αυξητική ορμόνη, στρες)
    - Λεπτίνη και ανάπλαση οστών
    - Λεπτίνη και ανοσοποιητική λειτουργία
    - Άλλοι ρόλοι
- Μεταβολισμός και παραγωγή λεπτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα λεπτίνης του ομφάλιου λώρου
- Λεπτίνη ομφαλίου λώρου, νεογνική ανάπτυξη και προωρότητα
- Λεπτίνη ομφαλίου λώρου και βρεφική ανάπτυξη
- Λεπτίνη ομφαλίου λώρου και παιδική ανάπτυξη / παχυσαρκία

Υλικό και μέθοδοι

- Πληθυσμός μελέτης
    - Μελέτη Μητέρας-Παιδιού «Ρέα», Ηράκλειο, Κρήτη
        - Πληθυσμός μελέτης για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ μητρικού θυρεοειδικού προφίλ και επιπλοκών κύησης /περιγεννητικών αποτελεσμάτων.
        - Πληθυσμός μελέτης για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ μητρικού μεταβολικού προφίλ και επιπλοκών κύησης /περιγεννητικών αποτελεσμάτων.\
        - Πληθυσμός μελέτης για τη μελέτη της σχέσης μητρικού σωματικού βάρους στη λεπτίνη ομφαλίου λώρου καθώς και για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ ομφαλικής λεπτίνης και νεογνικής ανάπτυξης / προωρότητας.
        - Πληθυσμός μελέτης για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ ομφαλικής λεπτίνης και βρεφικής / παιδικής ανάπτυξης.
- Μεθοδολογία
    - Μετα-ανάλυση
        - Στρατηγική αναζήτησης
        - Επιλογή άρθρων
        - Συλλογή δεδομένων
    - Θέσπιση εύρους φυσιολογικών τιμών
    - Κατηγοριοποίηση υπό μελέτη «εκθέσεων» και «αποτελεσμάτων»
    - Εργαστηριακές αναλύσεις

- Συγχυτικοί παράγοντες
- Στατιστική ανάλυση
    - Μετα-ανάλυση
    - Θέσπιση εύρους φυσιολογικών τιμών
    - Προοπτικές και συγχρονικές αναλύσεις

Αποτελέσματα

- Μητρική θυρεοειδική λειτουργία και εγκυμοσύνη
    - Εισαγωγή
    - Αποτελέσματα
    - Ειδικός στόχος 1: θέσπιση εύρους φυσιολογικών τιμών για τα επίπεδα της TSH, της ελεύθερης T3 και T4 σε έγκυες γυναίκες ανάλογα της ηλικίας κύησης
    - Ειδικός στόχος 2: μέτρηση επιπολασμού νόσων του θυρεοειδούς (υψηλή και χαμηλή TSH) και παρουσίας αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (TPO-Ab και TG-Ab)
    - Ειδικός στόχος 3: εκτίμηση της επίδρασης μητρικής νόσου του θυρεοειδούς ή αντιθυρεοειδικής αυτοανοσίας νωρίς κατά τη κύηση σε επιπλοκές εγκυμοσύνης
    - Ειδικός στόχος 4: εκτίμηση της επίδρασης μητρικής νόσου του θυρεοειδούς ή αντιθυρεοειδικής αυτοανοσίας νωρίς κατά τη κύηση σε περιγεννητικά αποτελέσματα
    - Ειδικός στόχος 5: εκτίμηση της συνδυασμένης επίδρασης υψηλής TSH και θετικών αντί-θυρεοειδικών αντισωμάτων σε επιπλοκές εγκυμοσύνης και περιγεννητικά αποτελέσματα
    - Συζήτηση
    - Δημοσιεύσεις
- Μητρικό μεταβολικό σύνδρομο και εγκυμοσύνη
    - Εισαγωγή
    - Αποτελέσματα
    - Ειδικός στόχος 1: εκτίμηση της σχέσης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της κύησης και κίνδυνου για ανάπτυξη διαβήτη κύησης
    - Ειδικός στόχος 2: εκτίμηση της σχέσης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της κύησης και κίνδυνου για γέννηση πρόωρου ή υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης νεογνού.
    - Συζήτηση
    - Δημοσιεύσεις
- Λεπτίνη ομφαλίου λώρου και νεογνική/βρεφική και παιδική ανάπτυξη

- Εισαγωγή
- Αποτελέσματα
  - Ειδικός στόχος 1: μελέτη της σχέσης μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικών ανθρωπομετρικών μετρήσεων κατά τη γέννηση στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και την εκτίμηση του συνόλου των αποτελεσμάτων αυτών μέσω μιας μετα-ανάλυσης
  - Ειδικός στόχος 2: θέσπιση εύρους φυσιολογικών τιμών λεπτίνης ομφαλίου λώρου σε υγιή τελειόμηνα βρέφη
  - Ειδικός στόχος 3: αξιολόγηση της επίδρασης του μητρικού σωματικού βάρους πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στα επίπεδα λεπτίνης ομφάλιου λώρου
  - Ειδικός στόχος 4: αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικής ανάπτυξης / προωρότητας
  - Ειδικός στόχος 5: αξιολόγηση της επίδρασης του μητρικού βάρους στη σχέση λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικής ανάπτυξης / προωρότητας
  - Ειδικός στόχος 6: αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου και της βρεφικής ανάπτυξης κατά τους πρώτους 6 μήνες ζωής
  - Ειδικός στόχος 7: αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου και ανάπτυξης κατά την πρώιμη παιδική ηλικία.
- Συζήτηση
- Δημοσιεύσεις

Γενική συζήτηση

Χρηματοδότηση

Βιβλιογραφία

Παράρτημα Ι

- Ερωτηματολόγιο 12ης εβδομάδας
- Ερωτηματολόγιο 30ης εβδομάδας

Παράρτημα ΙΙ

- Έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης εγκύων γυναικών
- Έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης γυναικών για την εξέταση των παιδιών στα 4 έτη

Δημοσιεύσεις

Ευχαριστίες

Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών "Δημόσια Υγεία & Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας" και με συνεργασία μεταξύ του Εργαστηρίου Πειραματικής Ενδοκρινολογίας και του τομέα Κοινωνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλους τους ανθρώπους πίσω από τη μελέτη Ρέα. Είχα την τιμή να δουλέψω στα πλαίσια της μοναδικής αυτής ερευνητικής ομάδας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλονται στους εμπνευστές και συντονιστές της κοόρτης, κ. Μανόλη Κογεβίνα, κ. Αντώνη Κουτή και κα. Λήδα Χατζή, για τις γνώσεις και συμβουλές τους. Ο κ. Κογεβίνας μου αποκάλυψε την πρωτόγνωρη ομορφιά της επιδημιολογίας και αποτέλεσε τη βασική αιτία ενασχόλησής μου με αυτήν. Η Λήδα είναι μια σπουδαία δασκάλα, μέντορας και φίλη. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Αντώνη Κουτή για τις ενδιαφέρουσες συζητήσεις. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα αυτής της εργασίας, καθηγητή Ηλία Καστανά, για τις συμβουλές, την ενθάρρυνση και την υπομονή του. Χρωστώ επίσης ευγνωμοσύνη σε όλη την ερευνητική ομάδα της μελέτης Ρέα. Ο Βαγγέλης Γεωργίου και η Θεανώ Ρουμελιωτάκη ήταν πάντα διαθέσιμοι για ερωτήσεις στατιστικής, παρέχοντάς μου ανεκτίμητη βοήθεια. Ευχαριστώ πολύ και την υπεύθυνη της τράπεζας βιολογικών δειγμάτων Ελένη Φθενού για τις συμβουλές και παρατηρήσεις της, καθώς και την Μαριλένα Καμπά για τα εποικοδομητικά σχόλια και τη βοήθεια της στις εργαστηριακές αναλύσεις. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Ανδρέα Μαργιωρή για τις συμβουλές και υποδείξεις του. Ευχαριστώ επίσης όλο το προσωπικό του Βιοχημικού και Ανοσολογικού εργαστήριου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου για τη φιλοξενία των εργαστηριακών αναλύσεων που απαιτήθηκαν για την παρούσα ανάλυση.

Τελειώνοντας, θα ήθελα εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου προς τον σύζυγό μου Αντώνη για την αγάπη, την κατανόησή και τη συνεχή ενθάρρυνση. Κανένα επίτευγμα θα ήταν δυνατό χωρίς αυτόν.

Συντομογραφίες

Μ.Σ: Μεταβολικό σύνδρομο
NCEP - ATP III: National Cholesterol Education Programme – Adult Treatment Panel III
ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
NCEP: National Cholesterol Education Program
IDF: International Diabetes Federation
ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης
GDM: Gestational diabetes melitus
TNF-α: Tumor necrosis factor alpha, κεχεκτίνη
VLDL: Very-low-density lipoprotein, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτείνη
IGF-1 & 2: Insulin-like growth factor 1 & 2, ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας
ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος
LH: Luteinizing hormone, ωχρινοτρόπος ορμόνη
FSH: Follicle-stimulating hormone, θυλακιοτρόπος ορμόνη
SHBG: Sex hormone binding globulin, προσδένουσα φυλετικές ορμόνες σφαιρίνη
E2: Estradiol, οιστραδιόλη
TRH: Thyrotropin-releasing hormone, θυρεολιβερίνη
TSH: Thyroid-stimulating hormone, θυρεοτρόπος ορμόνη
T4: Thyroxine, θυροξίνη
T3: Triiodothyronine, τριιωδοθυρονίνη
TG: Thyroglobulin, θυρεοσφαιρίνη
TPO: Thyroid peroxidase, θυρεοειδική υπεροξειδάση
rT3: Reverse triiodothyronine, αντίστροφη τριιωδοθυρονίνη
hCG: Human chorionic gonadotropin, χοριακή γοναδοτροπίνη
TBG: Thyroxine-binding globulin, ειδική για τη θυροξίνη σφαιρίνη
Ab: Αντισώματα
CATS: Controlled Antenatal Thyroid Screening, Ελεγχόμενη Προγεννητική Εξέταση Θυρεοειδούς
RIA: Radioimmunoassay method, ραδιοανοσολογική μέθοδος
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, ενζυμικός ανοσοπροσροφητικός προσδιορισμός
IRMA: Immunoradiometric assay, ανοσοραδιομετρική μέθοδος
NACB: National Academy of Clinical Biochemistry
SGA: Small for gestational age, μικρά για την ηλικία κύησης
LGA: Large for gestational age, μεγάλα για την ηλικία κύησης
AGA: Appropriate small for gestational age, φυσιολογικά για την ηλικία κύησης
LDL: Low density lipoprotein, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
HDL: High density lipoprotein, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας

HOMA: Homeostatic model assessment, μοντέλο ομοιόστασης

IQR: Interquartile range, ένδοτεταρτομοριακό εύρος

SD: Standard deviation, τυπική απόκλιση

RR: Relative risk, σχετικός κίνδυνος

OR: Odds ratio, λόγος πιθανοτήτων

95%CI: 95% Confidence interest, 95% διάστημα εμπιστοσύνης

β-coef: Beta-coefficient, συντελεστής παλινδρόμησης β

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ολοένα και αυξανόμενος όγκος ιατρικών μελετών προτείνει ότι αρκετές ασθένειες της ενήλικης ζωής προγραμματίζονται ενδομήτρια από το περιγεννητικό περιβάλλον. Η υπόθεση του εμβρυικού προγραμματισμού προτάθηκε από τον Barker τη δεκαετία του ’80, μετά από σειρά επιδημιολογικών παρατηρήσεων που συνέδεαν το χαμηλό βάρος γέννησης με αυξημένο κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο ενήλικης ζωής. Εναλλακτικά, το υψηλό βάρος γέννησης έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη αντίστοιχων μεταβολικών διαταραχών. Το μητρικό μεταβολικό σύνδρομο με τις συνιστώσες του μαζί με το θυρεοειδικό προφίλ θα μπορούσαν να αποτελούν έναν υπεύθυνο αιτιολογικό μηχανισμό, ωστόσο η υπόθεση αυτή δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς. Για τη μελέτη και εκτίμηση της ποιότητας της ενδομήτριας ζωής, γίνεται τα τελευταία χρόνια προσπάθεια ανεύρεσης αξιόπιστων βιολογικών δεικτών. Πολλά υποσχόμενη κατηγορία είναι οι ορμόνες που παράγονται από το λιπώδη ιστό και ονομάζονται αδιποκίνες. Κυριότερος εκπρόσωπος των αδιποκινών είναι η λεπτίνη, της οποίας η συνεισφορά στην εμβρυική και βρεφική ανάπτυξη αποτελεί αντικείμενο μεγάλου ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Σκοπός:

Ο συνολικός στόχος αυτής της μελέτης είναι η εκτίμηση της επίδρασης του μητρικού μεταβολικού και θυρεοειδικού προφίλ στην ανάπτυξη τόσο προ- όσο και μετα-γεννητικά (βρεφική ηλικία και πρώιμη παιδική ηλικία), μέσω επίδρασης στη λεπτίνη ομφαλίου λώρου.

Ειδικοί σκοποί:

- η δημιουργία εύρους φυσιολογικών τιμών για τα επίπεδα της TSH, της ελεύθερης T3 και T4, σε εγκύους στην Κρήτη
- η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ νόσων του θυρεοειδούς / ορολογικής θυρεοειδικής αυτοανοσίας και επιπλοκών κύησης / περιγεννητικών αποτελεσμάτων
- η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της κύησης και κίνδυνου για ανάπτυξη διαβήτη κύησης και για γέννηση πρόωρου ή υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης νεογνού
- η δημιουργία εύρους φυσιολογικών τιμών λεπτίνης ομφαλίου λώρου
- η αξιολόγηση της επίδρασης του μητρικού σωματικού βάρους πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στα επίπεδα λεπτίνης ομφάλιου λώρου
- η μελέτη της σχέσης μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικών ανθρωπομετρικών μετρήσεων στη βιβλιογραφία και η εκτίμηση του συνόλου των αποτελεσμάτων αυτών μέσω μιας μεταανάλυσης
- η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και εμβρυικής/ βρεφικής και παιδικής ανάπτυξης

Μεθοδολογία:

Η παρούσα μελέτη χρησιμοποιεί τον πληθυσμό μελέτης της προοπτικής μελέτης μητέρας-παιδιού «Ρέα». Η πρώτη συνάντηση με τις γυναίκες πραγματοποιήθηκε πριν από τη συμπλήρωση της 15ης εβδομάδας κύησης. Οι συμμετέχουσες κλήθηκαν να δώσουν δείγματα αίματος και ούρων και να συμμετέχουν στη συμπλήρωση ερωτηματολογίων με συνέντευξη. Στη συνέχεια, νέες συναντήσεις πραγματοποιήθηκαν τον 6ο μήνα της εγκυμοσύνης και κατά τον τοκετό. Σχετικά με την παρακολούθηση των παιδιών, ακολούθησε συνάντηση στους έξι και δεκαοκτώ μήνες, καθώς και τέσσερα έτη μετά τη γέννηση. Η συλλογή δεδομένων έγινε από ερωτηματολόγια, από τον ιατρικό φάκελο και την κλινική εξέταση μητέρων και παιδιών. Οι πληροφορίες που συλλέχτηκαν αφορούσαν πλήθος παραγόντων, όπως κοινωνικό-δημογραφικά στοιχεία, διατροφή, εκθέσεις σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, τρόπο ζωής, ιατρικό ιστορικό, πορεία κύησης, νοσηρότητες, ανθρωπομετρικές μετρήσεις και άλλα. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΑΜ: 96/6-2-2007) και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση μετά από πλήρη περιγραφή της μελέτης.

Οι αναλύσεις των βιολογικών δειγμάτων της μελέτης έγινε στο Βιοχημικό, Ενδοκρινολογικό και Ανοσολογικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Για τη θέσπιση εύρους φυσιολογικών τιμών θυρεοειδικών ορμονών και λεπτίνης ομφαλίου λώρου καθώς και για τη συγγραφή της μεταανάλυσης ακολουθήσαμε πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι συγχυτικοί παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στα τελικά πολυπαραγοντικά μοντέλα αποτελούνταν από μεταβλητές, με δυνητική ή τεκμηριωμένη σχέση με τις μεταβλητές «έκθεσης» ή/και «αποτελέσματος».

Για τις μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των κατηγορικών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson chi-square ή το Fisher's exact test, ενώ για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών οι δοκιμασίες T-test και one way ANOVA για τους παραμετρικούς ελέγχους και οι δοκιμασίες Kruskal-Wallis και Mann-Whitney για τους μη παραμετρικούς.

Για να μελετηθεί η επίδραση των επιμέρους «εκθέσεων» στα αντίστοιχα αποτελέσματα, εφαρμόστηκαν μοντέλα λογαριθμικής διωνυμικής παλινδρόμησης ή λογαριθμικής παλινδρόμησης κατά Poisson, μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης ή γραμμικής παλινδρόμησης, λαμβάνοντας υπόψη την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων. Η τροποποίηση αποτελέσματος εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία του λόγου πιθανοφάνειας. Σε όλες τις αναλύσεις, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p<0.05$, ενώ υπολογίστηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης στο 95%.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση των στατιστικών πακέτων STATA, έκδοση 10.0 (StataCorp LP, College Station, Texas) και SPSS, έκδοση 18 (SPSS INC, Chicago, IL).

Αποτελέσματα:

Το εύρος φυσιολογικών τιμών για το 1ο τρίμηνο της κύησης ήταν: TSH 0.05 έως 2.53 μIU/mL, ελεύθερη T3 2.37 - 8.02 pmol/L και ελεύθερη T4 12.23 – 19.69 pmol/L. Για το δεύτερο τρίμηνο, τα

αντίστοιχα διαστήματα αναφοράς ήταν: 0.18 – 2.73 μIU/mL για την TSH, 2.73 – 8.13 pmol / L για την ελεύθερη T3, και 11.20 - 18.66 pmol / L για την ελεύθερη T4.

Ο συνδυασμός υψηλής TSH και ορολογικής αντιθυρεοειδικής αυτοανοσίας συσχετίστηκε με αυξημένο κατά τέσσερις φορές κίνδυνο για διαβήτη κύησης (RR: 4.3, 95 % CI = 2.1 - 8.9) και η ύπαρξη υψηλών τίτλων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων αύξησε τον κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό κατά 70% (RR: 1.7, 95 % CI = 1.1 με 2.8). Η υψηλή TSH σχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο για γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού είτε στον ορό υπήρχαν αντιθυρεοειδικά αντισώματα (RR: 3.1 , 95 % CI = 1.2 – 8.0), είτε όχι (RR: 2.6, 95 % CI = 1.1 - 5.9).

Οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη διαβήτη κύησης (RR = 3.17, 95%CI: 1.06 - 9.50) και γέννηση πρόωρου νεογνού (relative risk (RR) = 2.93, 95% CI: 1.53, 5.58), ενώ μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για προωρότητα ήταν η υπέρταση (RR: 2.92, 95%CI : 1.57 – 9.77). Η γέννηση νεογνού με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στην αρχή της κύησης (RR: 1.14, 95%CI: 1.08 - 1.20) και αυξημένα επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης (RR: 1.27, 95%CI: 1.00 – 1.61).

44 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια για εισαγωγή στη μεταανάλυση διερεύνησης της σχέσης μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικών ανθρωπομετρικών μετρήσεων. Όλες οι μελέτες ανέδειξαν μια μέτρια αλλά σαφή θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου και βάρους γέννησης, με συνολικό συντελεστή συσχέτισης (r) 0.46 [95%CI 0.43, 0.50]. Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε και μεταξύ λεπτίνης και μήκους γέννησης (r = 0.29 [95%CI 0.23, 0.34]), όπως επίσης και με το δείκτη παχυσαρκίας ponderal index (r = 0.36 [95%CI 0.31,0.41]). Δεν υπήρχαν ενδείξεις για ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης.

Τα διαστήματα αναφοράς για τα φυσιολογικά επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου ήταν 1.4 – 18.2 ng / mL για τα άρρενα και 2.0 – 25.8 ng / mL για τα θήλεα νεογνά.

Οι μητέρες που ήταν υπέρβαρες/παχύσαρκες πριν από την εγκυμοσύνη είχαν διπλάσιο κίνδυνο για υπερλεπτιναιμία ομφάλιου λώρου (RR: 2.1 [95% CI: 1.4, 3.2]), ενώ η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πάνω από τις ευρωπαϊκές συστάσεις, συνδέθηκε με τρεις φορές αυξημένη λεπτίνη ομφάλιου λώρου (RR: 3.0 [95% CI: 1.5, 6.3]).

Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης συσχετίστηκαν θετικά με το βάρος γέννησης (β- coef : 176.5 [95 % CI: 133.0, 220.0]), την περίμετρο κεφαλής (β-coef: 2.5 [95 %CI: 0.7, 4.2]) και το δείκτη παχυσαρκίας ponderal index, (β - coef: 1.0 [95 %CI : 0.6 , 1.4]), ενώ η υπολεπτιναιμία με τον πρόωρο τοκετό (OR : 6,9 [95 % CI: 3.6– 13.2]).

Τα νεογνά που γεννήθηκαν με χαμηλά επίπεδα λεπτίνης ομφάλιου λώρου είχαν σχεδόν 80% αυξημένο κίνδυνο για ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους κατά τους πρώτους 3 μήνες της ζωής (RR : 1.83 [95 % CI: 1.17, 2.85]). Αντίθετα, η αύξηση της λεπτίνης κατά μια σταθερά απόκλιση, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για αργή αύξηση σωματικού βάρους τόσο κατά τους 3 όσο και κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής (RR : 1.23 [95 % CI : 1.05 , 1.45] και RR: 1.52 [95 % CI : 1.09 , 2.13]). Τα αυξημένα

επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου σχετίστηκαν με ελαττωμένο βάρος και ύψος σε όλες τις ηλικίες από τα 2 έως τα 4 έτη. Η λεπτίνη ομφαλίου λώρου δεν σχετίστηκε με κανένα καρδιομεταβολικό παράγοντα κινδύνου στην πρώιμη παιδική ηλικία (δερματικές πτυχές, αρτηριακή πίεση, λιπαιδαιμικό προφίλ, CRP, αδιποκίνες).

Συμπεράσματα:

Αντικείμενο αυτής της διατριβής ήταν η μελέτη του ενδομήτριου προγραμματισμού της νεογνικής και βρεφικής ανάπτυξης, όπως η σχέση αυτή διαμορφώνεται υπό την επίδραση του μητρικού μεταβολικού προφίλ. Το μεταβολικό προφίλ των μητέρων μελετήθηκε τόσο με τη μορφή του μεταβολικού συνδρόμου και της παχυσαρκίας πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και με το θυρεοειδικό προφίλ στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Και οι δυο αυτές συνιστώσες του μητρικού μεταβολικού προφίλ φάνηκαν ικανές να επηρεάσουν ενδομήτριες συνθήκες, να οδηγήσουν σε προσαρμοστικές μεταβολές και αλλαγές στη λειτουργία οργάνων και ιστών προκαλώντας αναπτυξιακό προγραμματισμό, και τελικά να επηρεάσουν τη νεογνική ανάπτυξη. Τόσο η νεογνική όσο και η βρεφική ανάπτυξη προδιαθέτουν για τη μελλοντική εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και παχυσαρκίας στην παιδική και ενήλικη ζωή. Για τη μελέτη της ενδομήτριας ζωής χρησιμοποιήσαμε ως βιοδείκτη τη λεπτίνη ομφαλίου λώρου.

Από τα αποτελέσματά μας, το μεταβολικό σύνδρομο κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (3,6% του πληθυσμού της μελέτης Ρέα) φάνηκε να συνδέεται με την νεογνική προωρότητα, ενώ κάποιες από τις συνιστώσες του (ινσουλίνη και διαστολική πίεση) σχετίστηκαν με γέννηση νεογνού υπολειπόμενης ανάπτυξης. Επιπλέον, το ίδιο το σωματικό βάρος της μητέρας, είτε πριν την εγκυμοσύνη (33,3% των μητέρων είχαν αυξημένο ΔΜΣ) είτε κατά τη διάρκεια αυτής (23,4% των μητέρων «πήραν» περισσότερο από το συνιστώμενο βάρος), φάνηκε να επηρεάζει το ενδομήτριο περιβάλλον, όπως αντανακλάται από τη λεπτίνη ομφαλίου λώρου. Η συσχέτιση μεταξύ μητρικού υποσιτισμού και ανεπαρκούς ενδομήτριας ανάπτυξης, χαμηλού βάρους γέννησης και τελικά αυξημένου κίνδυνου για μεταβολικό σύνδρομο στην ενήλικη ζωή ήταν γνωστή από τα τέλη της δεκαετίας του ‘80. Με τα τωρινά δεδομένα σχηματίζεται ένα μοντέλο διαγενεακού κύκλου της παχυσαρκίας, στο οποίο οι γυναίκες με υψηλό ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης γεννούν υπέρβαρα παιδιά, επιρρεπή στη συνέχεια σε εκδήλωση παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή.

Το μητρικό θυρεοειδικό προφίλ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού, αλλά και με νεογνική προωρότητα. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία που αφορά εγκύους στη γεωγραφική περιοχή της Κρήτης. Παρότι ο επιπολασμός θυρεοειδικής αυτοανοσίας σε σχέση με άλλες χώρες ήταν παρόμοιος (15.6 %), η συχνότητα υψηλών επιπέδων TSH ήταν διπλάσια. Παράλληλα, γυναίκες με υψηλά επίπεδα TSH είχαν δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο να γεννήσουν ένα νεογνό χαμηλού βάρους, ενώ ο συνδυασμός υψηλής TSH και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σχετίστηκε με τριπλάσια αύξηση του ίδιου κινδύνου. Είναι βιβλιογραφικά γνωστό ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες κατά την ενδομήτρια ζωή για

την ανάπτυξη του βρέφους και την ωρίμανση πολλών ιστών, μέσω των δράσεων της αυξητικής ορμόνης και του IGF – 1.

Στη μελέτη μας αξιολογήθηκε η χρησιμότητα της λεπτίνης ομφαλίου λώρου ως βιοδείκτη νεογνικής, βρεφικής και παιδικής ανάπτυξης, ικανού να προβλέψει την παχυσαρκία στην παιδική ηλικία. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά. Συγκεκριμένα, η λεπτίνη φάνηκε να συμβάλει στον ενδομήτριο προγραμματισμό της παιδικής παχυσαρκίας μέσω άμεσης επίδρασης στη νεογνική ανάπτυξη (όπως η τελευταία αντικατοπτρίζεται στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού κατά τη στιγμή της γέννησης), αλλά και μέσω της επίδρασής της στο ρυθμό ανάπτυξης κατά την πρώιμη βρεφική και παιδική ηλικία (σχέση λεπτίνης με τα πρότυπα αργής και γρήγορης ανάπτυξης κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών ζωής και με τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία).

Συμπερασματικά, τόσο το προ- όσο και το μεταγεννητικό περιβάλλον αποτελούν κρίσιμες χρονικές περιόδους για τον προσδιορισμό του μακροχρόνιου μεταβολικού κίνδυνου. Η λεπτίνη εμπλέκεται με τις δράσεις της στα μονοπάτια της όρεξης, της σωματικής ανάπτυξης και του μεταβολικού ρυθμού νωρίς στη ζωή. Η ενδομήτρια έκθεση σε ένα περιβάλλον που ευνοεί την παχυσαρκία, σε συνδυασμό με την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης, είναι ικανή για «προγραμματισμό» του μεταβολικού προφίλ των παιδιών αυτών. Πρόσθετα στοιχεία για βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της ενδομήτριας έκθεσης στη λεπτίνη είναι απαραίτητα, προκειμένου να διευκρινιστούν οι πρώιμοι καθοριστικοί παράγοντες της παχυσαρκίας και να αναπτυχθούν στρατηγικές παρέμβασης, με στόχο την αποτελεσματική πρόληψη της παχυσαρκίας και των μεταβολικών συνεπειών της κατά την παιδική ηλικία.

Summary

Background: A substantial body of epidemiological evidence suggests that an adverse intrauterine environment, elicited by maternal dietary or placental insufficiency, may "program" susceptibility in the fetus for a low birth weight and a later development of cardiovascular or metabolic diseases such as obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. On the other hand, increased birth weight has also been implicated in the development of metabolic disturbances. Maternal metabolic status with its various components, along with the thyroid status during pregnancy could influence the intrauterine environment substantially and represent a potential causative mechanism, however this hypothesis has not been adequately explored. In this regard, the quest for the study of in utero environment has generated an effort to identify biomarkers that could predict the risk of early development of obesity. Adipokines and particularly leptin are among the most promising markers examined. Recent work has highlighted the importance of this hormone during critical windows of development in the pathogenesis of programming related disorders with evidence that both central and peripheral mechanisms are involved.

Aim: The overall aim of the project was to examine the effect of maternal metabolic and thyroid status during pregnancy on the regulation of pre- and postnatal growth (infancy and early childhood), via its possible effects of cord blood leptin ("intrauterine programming")
Specific aims included:

1. creation of reference ranges for the levels of TSH, free T3 and T4 in pregnant women in Crete,
2. assessment of the relationship between thyroid disorders/serologic thyroid autoimmunity and pregnancy complications/birth outcomes,
3. evaluation of the relationship between early pregnancy metabolic syndrome and risk for gestational diabetes and preterm term,
4. creation of reference ranges for the normal values of cord blood leptin,
5. evaluation of the effects of maternal weight before and during pregnancy on the levels of cord blood leptin,
6. study of the relationship between cord blood leptin and neonatal anthropometric measurements in the literature and performance of a meta analysis, and
7. assessment of the relationship between cord leptin and fetal/infant and childhood growth

Methods:

The present analysis uses data from the "Rhea" birth cohort. The "Rhea" project is a mother-child study which examines prospectively a population-based cohort of pregnant women and their children at the prefecture of Heraklion, Crete, Greece. Pregnant women (Greek and immigrant) who became

pregnant within a 12-month period, starting in February 2007, were contacted and asked to participate in the study. The first contact was made before 15 weeks' gestation, at the time of the first major ultrasound examination, and participants were invited to provide blood and urine samples and to participate in a face-to-face interview. Women were contacted again at various times during pregnancy, at birth, at 8-10 weeks after delivery and for child follow-up at the 6^{th} and 18^{th} month, and at 4 years of age. Face-to face completed questionnaires together with self-administered questionnaires and medical records were used to obtain information on dietary, environmental and psychosocial exposures during pregnancy and early childhood. The study was approved by the ethical committee of the University hospital of Heraklion, Crete, Greece and all mothers provided written informed consent after complete description of the study.

Analyses of all biological samples (maternal, umbilical cord blood and child serum) were performed in the Laboratory of Experimental Endocrinology, Biochemistry and Immunology of the University Hospital of Heraklion, Crete (Greece).

The conduction of the meta analysis as well as the determination of reference ranges for the levels of maternal thyroid hormones and cord blood leptin for was performed using standard guidelines.

Potential confounders included characteristics that have an established or potential association with the exposure (metabolic status, thyroid status and cord blood leptin) and/or the outcomes of interest (pregnancy complications, birth and growth outcomes).

Univariate associations between dependent and independent variables were studied using Pearson's Chi-square test for categorical variables and ANOVA tests for continuous ones. In cases of non-normally distributed variables, non-parametric Mann-Whitney or Kruskal-Walis tests were used instead.

Associations of exposure with the outcomes of interest were estimated with multivariable log-binomial or log-Poisson regression models, for binary outcomes or, multivariable linear regression models for continuous outcomes after adjusting for confounders. We reported b coefficients and 95% CIs for all continuous outcomes, and relative risks (RRs) with 95% CIs for categorical outcomes. Effect modification was assessed through inclusion of the interaction term in the models and stratified analyses accordingly. All association testing was conducted assuming a 0.05 significance level and a two-sided alternative hypothesis.

Statistical analysis was performed using the statistical package STATA, version 13 (StataCorp, College Station, TX, USA) and SPSS, version 18 (SPSS INC, Chicago, IL).

Results

Laboratory- and geography- specific reference intervals were calculated for thyroid hormones during early pregnancy in Crete (first trimester: TSH: 0.05-2.53 μIU/mL, free T3:2.36-8.01 pmol/L and free T4: 12.22-19.69 pmol/L and second trimester: TSH: 0.18-2.73 μIU/mL, free T3:2.73-8.12 pmol/L and free T4: 11.19-18.66 pmol/L.

The combination of high TSH and thyroid autoimmunity was associated with a 4 fold increased risk for gestational diabetes (RR: 4.3, 95% CI = 2.1, 8.9). High TSH values without the presence of thyroid autoimmunity were associated with 10% increased risk of overall caesarean sections (RR: 1.1, 95% CI = 1.0, 1.2). Thyroid antibodies *per se* increased the risk of spontaneous preterm birth by 70% (RR: 1.7, 95%CI = 1.1, 2.8). The combination of high TSH and thyroid autoimmunity was associated with a 3-fold increased risk for low birth weight neonates (RR: 3.1, 95% CI = 1.2 – 8.0), while high TSH values without thyroid autoimmunity were also associated with increased risk for low birth weight neonates (RR: 2.6, 95% CI = 1.1, 5.9).

Women with metabolic syndrome were in high risk for gestational diabetes (GDM, RR=3.17, 95 %CI: 1.06, 9.50).and preterm birth (relative risk (RR) = 2.93, 95% CI: 1.53, 5.58), whereas among the components of metabolic syndrome, the most significant risk factor for prematurity was hypertension (RR = 2.32, 95% CI: 1.28, 4.20). The risk for medically indicated preterm deliveries was increased in women with metabolic syndrome (RR = 5.13, 95% CI: 1.97, 13.38). Fetal weight growth restriction was associated with elevated levels of insulin in early pregnancy (RR = 1.14, 95% CI: 1.08, 1.20) and elevated levels of diastolic blood pressure (RR = 1.27, 95% CI: 1.00, 1.61).

Regarding the meta analysis, a PubMed search was performed between 1994 and 2009 and manual search of reference lists of retrieved articles. Forty-four studies met the inclusion criteria. All studies reported a positive correlation between leptin levels and birth weight. The combined correlation coefficient (r) was 0.46 [95%CI 0.43, 0.5]. Statistically significant positive correlations were also found for birth length (r=0.29, 0.23-0.34) and ponderal index (r=0.36, 0.31-0.41). There was no indication of publication bias.

The derived reference intervals of cord blood leptin levels for male neonates were 1.4 – 18.2 ng/mL and for females 2.0 – 25.8 ng/mL.

Each 1 kg/m^2 increase in pre-pregnancy BMI was associated with a 10% increased risk for delivering a neonate with high cord blood leptin levels, while maternal pre-pregnancy overweight/obesity increased two fold the risk of giving birth to a neonate with hyperleptinemia (adjusted RR: 2.1 [95% CI: 1.4, 3.2] after adjustment for confounders. Excessive weight gain during pregnancy, i.e. more than recommended, was associated with a 3-fold increased risk for cord blood hyperleptinemia (RR: 3.0, [95% CI: 1.5, 6.3]).

High levels of log leptin were positively associated with birth weight (β-coef: 176.5 [95% CI: 133.0, 220.0]), head circumference (β-coef: 2.5 [95% CI: 0.7, 4.2]) and ponderal index (β-coef: 1.0 [95% CI: 0.6, 1.4]) after adjustment for confounders. In overweight-obese mothers, increased log leptin was associated with increased birth weight β-coef: 219.1g [95% CI: 152.3, 285.9]), while the effect was much lower for mothers with normal weight (β-coef: 150.5 g [95% CI: 93.1, 207.9]).

In a multivariable analysis, higher cord blood leptin was strongly associated with slow weight gain during the first 3 and 6 months of age (RR: 1.23 [95%CI: 1.05, 1.45] and RR: 1.52 [95%CI: 1.09,

2.13] for slow weight gain, respectively). Conversely, low leptin levels at birth conferred an 80% higher risk of a rapid weight gain during the first 3 months of life (RR: 1.83 [95%CI: 1.17, 2.85]). Each SD increase in cord leptin was associated with decreased weight and height in all ages 2 to 4 years. Neonates born with low leptin levels had more than 1 cm increased height in early childhood, while those with higher cord leptin developed lower weight and BMI during this period. Cord blood leptin was not associated with any of the cardiometabolic risk factors measured in early childhood [skinfold thicknesses, blood pressure, lipid levels, CRP and adipose tissue hormones].

Conclusions

The aim of this thesis was the study of the intrauterine programming of neonatal and infant growth and the way this is affected by the maternal metabolic status. Maternal status was evaluated both with pre-pregnancy and gestational metabolic syndrome and obesity, as well as with thyroidal status in the first trimester of pregnancy. Both of these constituents of maternal metabolism proved able to affect the intrauterine milieu, lead to adaptive changes in organs and tissues and ultimately modify the pattern of neonatal growth. Both neonatal and infant growth predispose to the future development of metabolic syndrome and obesity in childhood and adult life. For the study of the in utero environment we used cord blood leptin which proved to be a valid biomarker capable to predict neonatal, infant and childhood growth.

According to our results, metabolic syndrome during the first trimester of pregnancy (3.6% of Rhea population) was associated with preterm birth, while some of its components (insulin and diastolic pressure) correlated with intrauterine growth restriction. Additionally, increased maternal body weight, either pre-pregnancy (33.3% of mothers had an increased BMI) or during gestation (23.4% of mothers gained more than the recommended weight), had an impact on the intrauterine environment, as the latter was reflected on the levels of cord blood leptin. The correlation between maternal undernutrition and restricted fetal growth, low birth weight and ultimately increased risk for metabolic syndrome in adulthood were already known from the late ‘80s. With current data, one can hypothesize a transgenerational obesity cycle, whereby women with high pre-pregnancy BMI give birth to overweight children with a high risk to become obese later in life.

Maternal thyroidal status during the first trimester of pregnancy was associated with an increased risk for the delivery of a low birth weight neonate, as well as with prematurity. The present study is the first study performed in pregnant women in the geographical area of Crete. Although the prevalence of thyroid autoimmunity was comparable to other countries, we observed a two-fold increased frequency of high TSH levels. Moreover, women with high TSH had a twofold higher risk for low birth weight, while the combined presence of high TSH and thyroid autoantibodies tripled this risk. The fundamental role of thyroid hormones in fetal growth and tissue maturation, through the anabolic roles of growth hormone and IGF-1, is well established.

In our study, we assessed the value of cord blood leptin as a biomarker of neonatal and infant growth and its capability to predict childhood obesity. Specifically, leptin showed a potential to modulate intrauterine programming of childhood obesity, through its direct influence of neonatal growth (as the latter is reflected in the anthropometric measurements at birth), but also through its effect on the pattern of growth during early infancy and on early childhood BMI.

In conclusion, both the pre- and the postnatal environment constitute critical periods for the determination of long-term metabolic risk. Leptin, with its pleiotropic actions, participates in the mechanisms of appetite, growth and metabolic rate early in life. Intrauterine exposure to an obesity-prone environment, along with a genetic predisposition, is capable of "programming: the metabolic profile of these children. Additional data on the short- and long-term consequences of the intrauterine exposure to leptin are necessary, in order to delineate the early determinants of obesity and develop preventive strategies to effectively prevent obesity and its metabolic consequences in childhood.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γενικά- Ενδομήτριος προγραμματισμός

Η περίοδος της εγκυμοσύνης αποτελεί αναμφισβήτητα μια περίοδο υψηλού κινδύνου τόσο για την μητέρα όσο και για το αγέννητο παιδί. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) υπολογίζει περί τους 600.000 μητρικούς και 76 εκατομμύρια περιγεννητικούς θανάτους κάθε χρόνο[1]. Στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες, η έρευνα και η παρέμβαση στη δημόσια υγεία εστιάζονται σήμερα τόσο στην μητρική και περιγεννητική θνησιμότητα, όσο και σε προβλήματα υγείας και ανάπτυξης του νεογέννητου.

Ένας αυξανόμενος όγκος ιατρικών μελετών προτείνει την υπόθεση ότι αρκετές ασθένειες της ενήλικης ζωής προγραμματίζονται ενδομήτρια από το περιγεννητικό περιβάλλον (fetal programming). Η υπόθεση του εμβρυικού προγραμματισμού[2] προτάθηκε από τον Barker, την δεκαετία του ’80, μετά από σειρά σημαντικών επιδημιολογικών παρατηρήσεων, οι οποίες συνέδεσαν το χαμηλό βάρος γέννησης με αυξημένο κίνδυνο ασθενειών στην ενήλικη ζωή, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), το σύνδρομο Χ, η υπέρταση και καρδιαγγειακές παθήσεις[3-9]. Τα παραπάνω οδήγησαν στη θεωρία της «Αναπτυξιακής Προέλευσης των Χρόνιων Παθήσεων» (thrifty phenotype hypothesis), σύμφωνα με την οποία ενδομήτριες συνθήκες και πρώιμα γεγονότα της ζωής, όπως η χαμηλή θρέψη, οδηγούν σε προσαρμοστικές μεταβολές του εμβρύου και σε μόνιμες αλλαγές στη δομή και λειτουργία ορισμένων ιστών και οργάνων, με σκοπό την εξοικονόμηση ενέργειας. Οι αλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα το χαμηλό βάρος γέννησης, το οποίο στη συνέχεια προδιαθέτει στην εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου κατά την ενήλικη ζωή, όταν οι συνθήκες θρέψης είναι πιο ευνοϊκές[10]. Εναλλακτικά, το υψηλό βάρος γέννησης έχει παρομοίως ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών[11,12].

Με βάση τα παραπάνω, η μελέτη της ενδομήτριας ζωής και συγκεκριμένων παραμέτρων που αντανακλούν την ποιότητα αυτής, παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης του κινδύνου εκδήλωσης μεταβολικής νόσου, άρα και της έγκαιρης πρόληψής. Το μητρικό μεταβολικό προφίλ με τις συνιστώσες του, καθώς και η μητρική θυρεοειδική λειτουργία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αποτελούν βασικούς παράγοντες για μελέτη, καθώς επηρεάζουν άμεσα το ενδομήτριο περιβάλλον. Ταυτόχρονα, τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανίχνευσης νέων βιολογικών δεικτών για τη μελέτη της ενδομήτριας ζωής. Πολλά υποσχόμενη κατηγορία βιοδεικτών είναι οι ορμόνες που παράγονται από το λιπώδη ιστό (αδιποκίνες), με κυριότερο εκπρόσωπο τη λεπτίνη.

Θυρεοειδική λειτουργία και εγκυμοσύνη

Γενικά

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ένας μικρός ενδοκρινής αδένας που βρίσκεται μπροστά από την τραχεία. Χρησιμοποιεί ιώδιο για την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική αύξηση, την ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη ρύθμιση του μεταβολισμού. Η έλλειψη ιωδίου και, κατά συνέπεια, η στέρηση θυρεοειδικών ορμονών στην παιδική ηλικία οδηγεί σε κρετινισμό, ο οποίος χαρακτηρίζεται από διανοητική καθυστέρηση, αλαλία, σπαστική διπληγία, στραβισμό και χαμηλό ανάστημα[13]. Ευτυχώς, σε πολλές χώρες η έλλειψη ιωδίου δεν αποτελεί πλέον πρόβλημα, ως αποτέλεσμα προγραμμάτων ιωδίωσης.

5-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας μπορεί να πάσχουν από δυσλειτουργία του θυρεοειδούς ή να έχουν κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι συστατικών του θυρεοειδούς. Οι παθήσεις του θυρεοειδούς είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία των γυναικών, καθώς συχνά σχετίζονται με δυσχέρεια σύλληψης ή καθ' έξιν αποβολές[14-16]. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ο επιπολασμός των παθήσεων του θυρεοειδούς είναι υψηλότερος από το γενικό πληθυσμό[17]. Οι συνέπειες της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς στην έκβαση της εγκυμοσύνης και στο αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι σήμερα στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος, με πιο σημαντική παρατήρηση το μειωμένο δείκτη νοημοσύνης των απογόνων[18,19]. Είναι γνωστό ότι το έμβρυο εξαρτάται πλήρως από τη μητρική παροχή θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, το οποίο αποτελεί κρίσιμη περίοδο για την οργανογένεση[20].

Παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και μεταβολισμός

Ο θυρεοειδής αδένας εκκρίνει δύο κύριες ορμόνες, τη θυροξίνη (T4) και την τριιωδοθυρονίνη (T3). Η θυροξίνη παράγεται σε μεγαλύτερη ποσότητα από την T3 (αναλογία 10:1), αλλά η T3 είναι η κύρια βιολογικά δραστική ορμόνη και ως επί το πλείστων προέρχεται από την αποϊωδίωση της T4 στους περιφερικούς ιστούς. Ο θυρεοειδής αδένας χρησιμοποιεί και εξοικονομεί ιώδιο για την παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών. Το ιώδιο λαμβάνεται με τη διατροφή, μετατρέπεται σε ιωδίδιο, μεταφέρεται στο θυρεοειδή και ενσωματώνεται στη θυρεοσφαιρίνη (TG) μέσω του ενζύμου υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (TPO). Αυτό οδηγεί στην παραγωγή μονοϊωδοτυροσίνης και διιωδοτυροσίνης, οι οποίες στη συνέχεια ενώνονται για να σχηματίσουν την T4, την T3 και την αντίστροφη τριιωδοθυρονίνη (rT3). Η αντίστροφη T3 είναι φυσιολογικά ανενεργή. Οι θυρεοειδικές ορμόνες αποθηκεύονται στο κολλοειδές των θυλακίων του θυρεοειδούς, έως ότου αποδεσμευτούν στην κυκλοφορία. Όταν υπάρχει επάρκεια σε ιώδιο, ο θυρεοειδής χρησιμοποιεί περίπου 20% της καθημερινής πρόσληψης ιωδίου και το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα ούρα. Η παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζεται από την υπόφυση μέσω της δράσης της θυρεοτροπίνης (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, TSH). Η TSH περιλαμβάνει δύο υπομονάδες: έχει μία άλφα-υπομονάδα, κοινή με την ωχρινοτρόπο ορμόνη, την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη και την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη

(hCG), και μία ειδική βήτα-υπομονάδα. Η έκκριση της TSH ακολουθεί κιρκαδιανό ρυθμό (κορύφωση έκκρισης στα μεσάνυχτα και μείωση κατά τη διάρκεια της ημέρας). Η λειτουργία της υπόφυσης ελέγχεται από τον υποθάλαμο, ο οποίος εκκρίνει την ορμόνη απελευθέρωσης της θυρεοτροπίνης (TRH). Αυτή διεγείρει την παραγωγή της TSH, ενώ η ντοπαμίνη και η σωματοστατίνη την αναστέλλουν. Οι θυρεοειδικές ορμόνες ασκούν αρνητική ανατροφοδότηση στην υπόφυση και τον υποθάλαμο, η οποία τροποποιείται από τη συγκέντρωση Τ4 στον ορό και τη μετατροπή της Τ4 σε Τ3 τοπικά στον εγκέφαλο[13]. Οι θυρεοειδικές ορμόνες κυκλοφορούν συνδεδεμένες με πρωτεΐνες στον ορό και μόνο το 0.02% της Τ4 και το 0.2% της Τ3 είναι ελεύθερες, βιολογικά δραστικές ορμόνες. Το 99% των θυρεοειδικών ορμονών είναι συνδεδεμένες με την ειδική για τη θυροξίνη σφαιρίνη (TBG) και οι υπόλοιπες με την προαλβουμίνη και την αλβουμίνη[13,21].

Δράσεις θυρεοειδικών ορμονών

Οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν το μεταβολικό ρυθμό, έχουν επίδραση στην καρδιά και το συνδετικό ιστό και επηρεάζουν την ανάπτυξη. Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν αξιοσημείωτη επίδραση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, ειδικά στον εγκεφαλικό φλοιό και τα βασικά γάγγλια. Η έλλειψη ιωδίου και κατ' επέκταση θυρεοειδικών ορμονών, τόσο κατά την εγκυμοσύνη όσο και κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, οδηγεί σε κρετινισμό, ο οποίος μπορεί να προληφθεί με προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και θεραπεία θυροξίνης που ξεκινά στην παιδική ηλικία (Hadley & Levine 2007)

Οι υψηλές συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών, λόγω της αύξησης του μεταβολικού ρυθμού, αυξάνουν και τη θερμοκρασία του σώματος και ενεργοποιούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται λόγω αγγειοδιαστολής και ο όγκος του αίματος και η καρδιακή απόδοση αυξάνονται. Οι θυρεοειδικές ορμόνες οδηγούν επίσης σε καταβολισμό πρωτεϊνών από τους μύες και αυξάνουν την απορρόφηση των υδατανθράκων, επιδρώντας έτσι στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Τέλος, ελαττώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα, αυξάνοντας την ηπατική απομάκρυνση της χοληστερόλης[13,21].

Επιπολασμός παθήσεων του θυρεοειδούς

Υπερθυρεοειδισμός στο γενικό πληθυσμό και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Ο επιπολασμός του υπερθυρεοειδισμού στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1%. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα άγχους, ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, δυσανεξία στη θερμότητα, εφίδρωση, μεταβολές στο δέρμα, απώλεια βάρους, αντίσταση στην ινσουλίνη, κόπωση και ρίγη. Τα συμπτώματα μπορεί να ποικίλλουν μεταξύ των ασθενών. Περίπου το 70% των περιπτώσεων υπερθυρεοειδισμού οφείλεται στη νόσο *Graves*, η οποία είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας, 8–10 φορές πιο συχνή στις γυναίκες και προσβάλλει άτομα ηλικίας 30–40 ετών. Ο υπερθυρεοειδισμός διαγιγνώσκεται με εργαστηριακές αναλύσεις στον ορό: αυξημένες συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών με κατεσταλμένη συγκέντρωση TSH. Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός διαγιγνώσκεται

όταν τα επίπεδα TSH στον ορό είναι χαμηλά, αλλά οι συγκεντρώσεις θυρεοειδικών ορμονών είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Αντιμετωπίζεται με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή με χειρουργική επέμβαση. Στην εγκυμοσύνη, τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα περνούν μέσω του πλακούντα και πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή για την πρόληψη πρόκλησης υποθυρεοειδισμού του εμβρύου. Ο υπερθυρεοειδισμός συνδέεται με ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργία, δυσκολίες σύλληψης και καθ' έξιν αποβολές [16,22]. Ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός επιπλέκει περίπου το 0.05–0.2% των κυήσεων [23] ενώ ο υποκλινικός το 1.7%[24]. Συχνά, συνδέεται με την αύξηση που παρατηρείται στις συγκεντρώσεις ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στα πρώτα στάδια της κύησης και θεωρείται ως ένα φυσιολογικό φαινόμενο.

Υποθυρεοειδισμός στο γενικό πληθυσμό και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Ο επιπολασμός του υποθυρεοειδισμού είναι 2% στις γυναίκες και 0.1–0.2% στους άνδρες[25,26]. Ο επιπολασμός του συγγενούς υποθυρεοειδισμού είναι 1/4000. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να παρουσιαστεί με συμπτώματα όπως κόπωση, ξηρό και τραχύ δέρμα, πρήξιμο, αύξηση σωματικού βάρους, μειωμένη εφίδρωση και μειωμένη ευαισθησία στο ψύχος. Τα συνηθέστερα αίτια του υποθυρεοειδισμού είναι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και η χειρουργική επέμβαση θυρεοειδούς, αλλά τόσο το ιώδιο, όσο και τα φάρμακα ή σπάνιες γενετικές διαταραχές μπορούν επίσης να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό. Ο κλινικός υποθυρεοειδισμός διαγιγνώσκεται εργαστηριακά και παρουσιάζει χαμηλές συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών με αυξημένες συγκεντρώσεις της TSH. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός ορίζεται όταν οι συγκεντρώσεις TSH είναι αυξημένες, αλλά οι συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών παραμένουν φυσιολογικές. Η παρουσία θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων φανερώνει εάν ο υποθυρεοειδισμός προκαλείται από χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Ο κλινικός υποθυρεοειδισμός συχνά εντοπίζεται πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι προκαλεί στειρότητα και καθ' έξιν αποβολές[22]. Ωστόσο, 0.2-0.5% των εγκύων γυναικών εμφανίζονται με κλινικό υποθυρεοειδισμό. Αντίθετα, ο επιπολασμός του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε έγκυες γυναίκες είναι περίπου 2.2-2.5%[27,28]. Κάθε περίπτωση υποθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να αντιμετωπίζεται με αγωγή υποκατάστασης με θυροξίνη. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να ρυθμίζεται, ώστε τα επίπεδα της TSH και της fT4 να παραμένουν εντός των καθορισμένων ορίων αναφοράς για τις έγκυες γυναίκες[29].

Χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα στο γενικό πληθυσμό και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα αποτελεί την πιο συχνή αιτία πρωτογενούς υποθυρεοειδισμού, ενώ υψηλές συγκεντρώσεις αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO-Ab) μπορούν να ανιχνευθούν στις περισσότερες περιπτώσεις αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας· συχνά συνυπάρχουν και αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης (TG-Ab). Οι ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα συχνά πάσχουν και από άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως ο ΣΔ, η νόσος του Addison και η ρευματοειδής

αρθρίτιδα. Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα ανιχνεύεται σε 3.5/1000 γυναίκες και 0.8/1000 άνδρες στις Ηνωμένες Πολιτείες, αλλά το 5-10% του φυσιολογικού πληθυσμού έχουν ανιχνεύσιμα αντισώματα κατά στοιχείων του θυρεοειδούς[25,30]. Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι μια σιωπηλή «ασθένεια», στην οποία ο θυρεοειδής μπορεί να μεγεθυνθεί αρχικά και να ατροφήσει στη συνέχεια, οδηγώντας σε ελάττωση της παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών και υποθυρεοειδισμό. Ο επιπολασμός των θετικών θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων αυξάνεται με την ηλικία, με την υψηλότερη συχνότητα να παρατηρείται στις γυναίκες ηλικίας 40-60 ετών[26,31]. Η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων TPO-Ab και/ή TG-Ab διαπιστώνονται σε περίπου 5% των ευθυρεοειδικών εγκύων γυναικών. Ωστόσο, ένας επιπολασμός θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων έως 15% έχει διαπιστωθεί σε πληθυσμούς εγκύων [32]. Κατά τη διάρκεια της κύησης, ένα σημαντικό ποσοστό των θετικών σε TPO-Ab και/ή TG-Ab γυναικών διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν υποθυρεοειδισμό, δεδομένου ότι έχουν χαμηλότερο απόθεμα λειτουργίας του θυρεοειδούς[33]. Η χρόνια αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι η πιο συχνή αιτία υποθυρεοειδισμού σε έγκυες γυναίκες και έως 90% των γυναικών με υποθυρεοειδισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βρίσκονται θετικές για αντισώματα του θυρεοειδούς[34].

Θυρεοειδική λειτουργία και αναπαραγωγική υγεία

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι σημαντικές για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των ωοθηκών. Έως 24-56% και 22-58% των γυναικών με υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό, αντίστοιχα, έχουν ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργία[22,35,36] και ενδέχεται να πάσχουν από υπογονιμότητα. Στον υποθυρεοειδισμό, οι συγκεντρώσεις των συνδεδεμένων με σφαιρίνες ορμονών του φύλου μειώνονται, ενώ στον υπερθυρεοειδισμό αυξάνονται. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε μεταβολές στις συγκεντρώσεις οιστρογόνων και τεστοστερόνης, οι οποίες τείνουν να είναι χαμηλότερες στον υποθυρεοειδισμό και υψηλότερες στον υπερθυρεοειδισμό[37] Η θεραπεία της θυρεοειδικής νόσου συνήθως ομαλοποιεί τη λειτουργία των ωοθηκών και επιτρέπει τη σύλληψη. Επιπλέον, τα ποσοστά αποβολών φαίνεται να είναι υψηλότερα σε υπο- ή υπερθυρεοειδικές γυναίκες που δεν έλαβαν ή έλαβαν ανεπαρκή θεραπεία[15,16,38,39]. Η θετικότητα σε TPO-Ab και/ή TG-Ab, ως δείκτες αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, σε ευθυρεοειδικές γυναίκες φαίνεται να σχετίζεται επίσης με αποβολές[14,40] και με χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας σε προσπάθειες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής[41-43].

Θυρεοειδική λειτουργία και εγκυμοσύνη

Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης, ο μητρικός θυρεοειδής παράγει έως και 50% μεγαλύτερες ποσότητες θυρεοειδικών ορμονών. Η αύξηση αυτή προκαλείται από φυσιολογικές αλλαγές στην εγκυμοσύνη. Πρώτον, μετά τη σύλληψη οι συγκεντρώσεις οιστρογόνων αυξάνονται σημαντικά[44], οδηγώντας σε αυξημένη σύνθεση της TBG από το ήπαρ και αυξημένη δέσμευση της T4 στην TBG [45]. Η TBG έχει μειωμένο ρυθμό κάθαρσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η αύξηση

της TBG προκαλεί αυξημένη ανάγκη θυρεοειδικών ορμονών, προκειμένου να διατηρηθεί ο ευθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ανάγκες σε θυρεοειδικές ορμονών αυξάνονται, καθώς το έμβρυο χρησιμοποιεί την μητρική παροχή θυρεοειδικών ορμονών και καθώς ο μητρικός όγκος πλάσματος αυξάνεται, αυξάνοντας και τον όγκο κατανομής της Τ4. Δεύτερον, η hCG έχει άμεση θυρεοτρόπο δράση λόγω της δομικής ομοιότητάς της με την TSH[46]. Τα επίπεδα της hCG αυξάνονται σημαντικά στην αρχή της εγκυμοσύνης, κορυφώνονται περί τη 10η εβδομάδα[47] και οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών. Ως αποτέλεσμα ενός μηχανισμού ανάδρασης, τα επίπεδα της TSH στον ορό βρίσκονται σε μια παροδική κατώτατη τιμή στο πρώτο τρίμηνο[48], χαμηλότερη ακόμη και από το κατώτερο όριο αναφοράς του γενικού πληθυσμού. Μετά τη 10η εβδομάδα κύησης, τα επίπεδα της TSH ορού αυξάνονται, καθώς τα επίπεδα της hCG μειώνονται[17,48]. Παράλληλα, στην εγκυμοσύνη παρατηρείται έως και 20% αύξηση του μεγέθους του θυρεοειδούς αδένα της εγκύου, ακόμα και σε περιοχές με επαρκή πρόσληψη ιωδίου[17].
Τα επίπεδα ολικής Τ4 ορού αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, έως και 50% υψηλότερα σε έγκυες απ' ότι σε μη-έγκυες γυναίκες[17,49,50]. Οι συγκεντρώσεις της ολικής Τ4 κορυφώνονται την 20η εβδομάδα κύησης και τα υψηλά επίπεδα ολικής Τ4 διατηρούνται μέχρι το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Η θυροξίνη έχει υψηλή συνάφεια με την TBG και, ως εκ τούτου, τα επίπεδα της ολικής Τ4 ακολουθούν τις αλλαγές στις συγκεντρώσεις της TBG. Η συγκέντρωση της TBG διπλασιάζεται κατά τα πρώτα στάδια της κύησης και σταθεροποιείται περί την 20η εβδομάδα κύησης. Η αύξηση της ολικής Τ3 είναι πιο ομαλή σε όλη την κύηση[17,48].
Τα επίπεδα της fT4 ορού εμφανίζουν παρόμοια αλλά λιγότερο έντονη αύξηση μετά τη διέγερση του θυρεοειδούς από την hCG στην αρχή της κύησης[51-53]. Ωστόσο, τα επίπεδα της fT4 ορού είναι κατά μέσο όρο υψηλότερα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης απ' ότι στις μη έγκυες γυναίκες [17,49,50], αν και σε ορισμένες μελέτες δεν έχει παρατηρηθεί κάτι τέτοιο[53,54]. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, τα επίπεδα της fT4 ορού είναι 20-30% μειωμένα σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις του πρώτου τριμήνου[17,50,53,54]. Στον τοκετό, τα επίπεδα της fT4 ορού είναι περίπου 10-15% χαμηλότερα απ' ότι σε μη έγκυες γυναίκες, αλλά συνήθως εντός των ορίων αναφοράς του γενικού πληθυσμού[17,48].

Εμβρυική ανάπτυξη του θυρεοειδούς αδένα

Κατά τα πρώτα στάδια της κύησης, το έμβρυο εξαρτάται πλήρως από τη μητρική παροχή θυρεοειδικών ορμονών. Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου, ιδιαίτερα του εγκεφάλου, των πνευμόνων και του οστίτη ιστού. Υποδοχείς θυρεοειδικών ορμονών έχουν βρεθεί σε έμβρυα ήδη από τα πολύ πρώιμα στάδια της κύησης. Ο θυρεοειδής αδένας προέρχεται από το ενδόδερμα του πεπτικού σωλήνα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου. Ο εμβρυικός θυρεοειδής αδένας είναι μεταβολικά ανενεργός μέχρι την 9η - 12η εβδομάδα της κύησης. Παρόλα αυτά, είναι σε θέση να παράγει θυρεοσφαιρίνη (TG) από την 4η εβδομάδα της κύησης και συγκεντρώνει ιώδιο από την 11η εβδομάδα και μετά[55]. Περί τη 18η εβδομάδα κύησης, ο εμβρυικός άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς έχει αναπτυχθεί πλήρως,

ο θυρεοειδής αδένας έχει αναπτύξει την τελική δομή του και μπορεί να αρχίσει να παράγει θυρεοειδικές ορμόνες[55]. Κατά το πρώτο τρίμηνο, οι συγκεντρώσεις ολικής εμβρυικής Τ4 αυξάνονται και σχετίζονται άμεσα με τις μητρικές συγκεντρώσεις. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις Τ3 είναι χαμηλότερες στο έμβρυο σε σχέση με τη μητέρα[20]. Το έμβρυο έχει χαμηλότερες ποσότητες πρωτεϊνών δέσμευσης και κατά συνέπεια υψηλά επίπεδα ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών[56]. Είναι γνωστό ότι μόνο μικρή ποσότητα της μητρικής TSH μπορεί να διέλθει μέσω του πλακούντα,[57] κάτι που δεν ισχύει για την TRH, η οποία διαπερνά πλήρως τον πλακούντα, και η εξωγενής χορήγηση της μπορεί να ενεργοποιήσει την έκκριση TSH στο έμβρυο.
Οι φυσιολογικές αλλαγές του θυρεοειδή που συνδέονται με την εγκυμοσύνη απαιτούν 40% ως 100% αυξανόμενη διαθεσιμότητα των θυρεοειδικών ορμονών, για να ικανοποιηθούν οι ανάγκες της μητέρας και του εμβρύου[58]. Η εγκυμοσύνη ασκεί ιδιαίτερη επίδραση στην θυρεοειδική ομοιόσταση και περιπλέκει τη διάγνωση κλινικού και υποκλινικού υποθυρεοειδισμού[27].

Επιπλοκές μητρικής θυρεοειδικής δυσλειτουργίας

Κατά την κύηση

Έγκυες γυναίκες με υποθυρεοειδισμό χωρίς αγωγή αντιμετωπίζουν συχνότερα επιπλοκές, όπως προεκλαμψία, αποκόλληση του πλακούντα και αιμορραγία μετά τον τοκετό[59]. Η καισαρική τομή[60,61] και η πρόκληση τοκετού[61] είναι αντιθέτως συχνότερες στις γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία για υποθυρεοειδισμό. Η λήψη θυροξίνης έχει επίσης συσχετισθεί με την εμφάνιση ΣΔ κύησης[61]
Ταυτόχρονα, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως γυναίκες με όψιμη εμφάνιση προεκλαμψίας είχαν πιο συχνά υποκλινικό υποθυρεοειδισμό στην αρχή της κύησης[62]. Σε μελέτες κοόρτης, μητέρες με αντιθυρεοειδικά αντισώματα στον ορό εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο πρόωρης ρήξης υμένων[32,63]. Τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα έχουν επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ κύησης[64], με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα[65]. Η υποθυροξιναιμία δεν έχει βρεθεί να συνδέεται με επιπλοκές κύησης[66]. Η αποκόλληση του πλακούντα είναι τρεις φορές πιο συχνή σε γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό[27] ή παρουσία TPO-Ab στον ορό[67,68], αλλά η σχέση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί σε άλλες μελέτες[28,32] Από την άλλη, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός δεν έχει βιβλιογραφικά συσχετιστεί με κάποια επιπλοκή κύησης, όπως προεκλαμψία[24], υπέρταση[27,28] ή καισαρική τομή[28].
Ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση κύησης[58] και προεκλαμψία[69,70], ενώ ο υποκλινικός δεν έχει διαπιστωθεί να συνδέεται με κάποια επιπλοκή.

Περιγεννητικά

Συνήθεις περιγεννητικές επιπλοκές του αδιάγνωστου μητρικού υπο- και υπερθυρεοειδισμού είναι η υψηλή συχνότητα εμβρυϊκού θανάτου και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού[59,69]. Υπάρχουν επίσης αναφορές που συνδέουν ποικιλοτρόπως τον υποθυρεοειδισμό με καθυστερημένη νευροανάπτυξη στο έμβρυο[28,71,72] Ταυτόχρονα, κάποιες μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, γέννηση νεογνών μεγάλων για την ηλικία κύησης[61] ή χαμηλού βάρους[73] και σε υποθυρεοειδικές μητέρες που

λάμβαναν αγωγή[61,74]. Ωστόσο, ο *Matalon* και η ομάδα του έδειξαν ότι τα ποσοστά περιγεννητικών επιπλοκών δεν αυξάνονται σε υποθυρεοειδικές μητέρες που λάμβαναν κατάλληλη θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη[60]. Σε συμφωνία με μελέτες που δείχνουν υψηλό ποσοστό αποβολών σε περιπτώσεις με ανεπαρκή θεραπεία του υποθυρεοειδισμού[15], οι μητέρες με TSH 6-10 mU/L ή TSH > 10 mU/L είχαν αυξημένα ποσοστά για εμβρυϊκό θανάτο[28]. Αναφορικά με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (TSH ≥ 2,74 mU/L, φυσιολογικά επίπεδα fT4[32] ή TSH > 4,29 mU/L, fT4 9,27-18,79 pmol/L[27]) δε διαπιστώθηκε αύξηση των εμβρυικών ή νεογνικών θανάτων. Αντίθετα, μια πρόσφατη μελέτη σε γυναίκες με ήπιο υποθυρεοειδισμό (TSH ορού 2,5-5 mIU/L, απουσία TPO-Ab) έδειξε αυξημένο κίνδυνο αποβολών[38], ενώ 5% του συνόλου των αποβολών θα μπορούσε να αποδοθεί στο μητρικό υποθυρεοειδισμό[39].

Σε πολλές μελέτες, ο πρόωρος τοκετός έχει συσχετισθεί με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Οι πρώτες μελέτες ανέφεραν διπλάσιο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό σε γυναίκες με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς κατά την εγκυμοσύνη[33]. Έκτοτε, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό πριν τις 34 εβδομάδες κύησης[27]. Μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων έδειξε ότι τα ποσοστά πρόωρου τοκετού είναι υψηλότερα στις γυναίκες με ανεπαρκή θεραπεία υποθυρεοειδισμού [15]. Σε άλλη μελέτη, η συχνότητα υποκλινικού υποθυρεοειδισμού (TSH ≥ 3 mIU/L) ήταν πολύ υψηλή στις γυναίκες που είχαν σοβαρή προωρότητα (πριν την 32^{η} εβδομάδα κύησης)[75]. Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα, σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης, δε διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ σοβαρού υποκλινικού υποθυρεοειδισμού και περιγεννητικών ή νεογνικών επιπλοκών[32]. Αντίστοιχα, μια πρόσφατη μελέτη δε διαπίστωσε αύξηση στους πρόωρους τοκετούς σε γυναίκες με ήπιο υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και απουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό[56]. Η θεραπεία με λεβοθυροξίνη μειώνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού[76]. Η υποθυροξιναιμία στην αρχή της εγκυμοσύνης έχει επίσης συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό, αυξημένο βάρος γέννησης νεογνού[32] και ισχιακή προβολή[77]. Οι συσχετίσεις αυτές δεν έχουν αποδειχθεί σε άλλες μελέτες[66,78]. Ο υποθυρεοειδισμός κατά το τρίτο τρίμηνο έχει συσχετιστεί με κακή προβολή και αυξημένα ποσοστά υποβοηθούμενου τοκετού[79,80]. Σε μια μεγάλη κοόρτη βρέθηκε ότι ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός δε σχετίζεται με οποιαδήποτε περιγεννητική επιπλοκή[24]. Από την άλλη, αρρύθμιστος υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θυρεοτοξίκωση, πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία, χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης[69], αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και μητρική θνησιμότητα[81].

Κατά την παιδική και ενήλικη ζωή.

Παιδιά μητέρων με κλινικό υποθυρεοειδισμό χωρίς αγωγή έχει βρεθεί να έχουν χαμηλότερο μέσο δείκτη νοημοσύνης στην ηλικία των 7-9 ετών συγκριτικά με παιδιά ευθυρεοειδικών μητέρων[19]. Τα χαμηλά επίπεδα μητρικής fT4 έχουν επίσης συσχετιστεί με κακή ψυχοκινητική ανάπτυξη των απογόνων[72] και υπολειπόμενη ανάπτυξη του νευρικού συστήματος[71]. Η ανεπαρκής νευροανάπτυξη πιστεύεται ότι οφείλεται στις χαμηλές μητρικές συγκεντρώσεις Τ4 στην αρχή της εγκυμοσύνης, όταν

το έμβρυο δε μπορεί να παράγει δικές του θυρεοειδικές ορμόνες, επηρεάζοντας έτσι τη νευρωνική ωρίμανση[18,82]. Η παντελής έλλειψη θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής οδηγεί σε μη αναστρέψιμη, σοβαρού βαθμού διανοητική καθυστέρηση, γεγονός που έχει τεκμηριωθεί σε περιοχές έλλειψης ιωδίου[83].

Οι επιπτώσεις των χαμηλών επιπέδων μητρικής fT4 εκτιμήθηκαν και οι απόγονοι των μητέρων αυτών είχαν πιο συχνά εκφραστική γλωσσική υστέρηση. Οι απόγονοι των μητέρων με σοβαρή υποθυροξιναιμία είχαν επίσης υψηλότερο κίνδυνο μη λεκτικής νοητικής υστέρησης[84]. Αντικρουόμενα αποτελέσματα υπάρχουν επίσης αναφορικά με τη σχέση μητρικής ολικής Τ4 και γνωστικής λειτουργίας των απογόνων[85].

Ως πιθανή εξήγηση για την κακή νευροψυχολογική ανάπτυξη των παιδιών που γεννήθηκαν από μητέρες με υποθυρεοειδισμό, έχει ενοχοποιηθεί ο πρόωρος τοκετός, δεδομένου ότι ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να σχετίζεται με προωρότητα[15,27,32,75]. Τα πρόωρα νεογνά με χαμηλά επίπεδα fT4 στο αίμα ομφαλίου λώρου έχει διαπιστωθεί ότι έχουν σημαντικά γνωσιακή έκπτωση[86].

Αργότερα στη ζωή

Έγκυες γυναίκες με αυξημένα επίπεδα TSH (> 6 mU/L) ή παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό έχουν οκταπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης υποθυρεοειδισμού σε σύγκριση με ευθυρεοειδικές γυναίκες. Αν συνυπάρχουν και οι δυο παράγοντες, τότε ο κίνδυνος γίνεται 32 φορές μεγαλύτερος[26]. Σε άλλη μελέτη, 64% των γυναικών με υποθυρεοειδισμό κατά τη διάρκεια της κύησης είχαν μεταγενέστερο υποθυρεοειδισμό. Η μεγάλη πλειοψηφία των υποθυρεοειδικών γυναικών ήταν θετικές για αντιθυρεοειδικά αντισωμάτα[19]. Ταυτόχρονα, γυναίκες θετικές σε TPO-Ab έχουν 30-52% πιθανότητα ανάπτυξης θυρεοειδίτιδας μετά τον τοκετό[87], ενώ μετά από ένα επεισόδιο θυρεοειδίτιδας μετά από τοκετό, έως και 30% των γυναικών αναπτύσσουν μόνιμο υποθυρεοειδισμό[88].

Η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έχει συνδεθεί με άλλες αυτοάνοσες νόσους, ειδικά στις γυναίκες. Οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν πολύ συχνά αντιθυρεοειδικά αντισώματα στον ορό, καθώς και κάποιου τύπου δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Πιο συγκεκριμένα, έως και 27% των ασθενών με ΣΔ1 έχουν αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και έως 60% από αυτούς είναι υποθυρεοειδικοί[89]. Αναφορικά με τον ΣΔ2, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα φαίνεται να είναι πιο συχνές σε ασθενείς συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα[90,91]. Τόσο ο κλινικός υποθυρεοειδισμός, όσο και ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, με παρόμοιο κίνδυνο[92,93]. Έως 30% των γυναικών άνω των 50 ετών με υποθυρεοειδισμό έχουν υπέρταση. Η επαρκής θεραπεία του υποθυρεοειδισμού μπορεί να μειώσει την επίδραση στην αρτηριακή πίεση[94].

Ο κλινικός υπερθυρεοειδισμός σχετίζεται επίσης με αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας[95]. Τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό διατρέχουν 2-πλάσιο έως 5-πλάσιο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με ευθυρεοειδικά άτομα[96,97], εξηγώντας τον υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε άτομα με υπερθυρεοειδισμό[98]. Ο υποθυρεοειδισμός δε φαίνεται να σχετίζεται με καρδιαγγειακές παθήσεις,

όπως η στεφανιαία νόσος, σε άτομα άνω των 65 ετών[97,99]. Ωστόσο, σε άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης[100], ισχαιμικής καρδιακής νόσου και καρδιαγγειακής θνησιμότητα, ειδικά στις γυναίκες[99]. Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγηθεί από την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δυσλιπιδαιμίας (αυξημένη ολική χοληστερόλη και χαμηλής-πυκνότητας-λιποπρωτεΐνη) και αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό[93,101]. Αναφορικά με τη σύνδεση μεταξύ θυρεοειδικής αυτοανοσίας και καρδιαγγειακών παθήσεων, η βιβλιογραφία παρουσιάζει αντικρουόμενα αποτελέσματα[100,102]. Ωστόσο, γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και αντισώματα του θυρεοειδούς έχουν υψηλό κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και εμφράγματος του μυοκαρδίου[100].

Μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και εγκυμοσύνη

Γενικά

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένας συνδυασμός μεταβολικών διαταραχών, οι οποίες αποτελούν παράγοντες κίνδυνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, στο ΜΣ συμπεριλαμβάνονται νοσηρές καταστάσεις, οι οποίες αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους: παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υψηλή αρτηριακή πίεση και αντίσταση στην ινσουλίνη. Για πρώτη φορά, ο G. Reaven περιέγραψε τη συνάθροιση των διαταραχών αυτών το 1988 και την ονόμασε σύνδρομο Χ.

Σήμερα εκτός των βασικών συνιστωσών του ΜΣ, έχει διαπιστωθεί και μια σειρά άλλων διαταραχών, οι οποίες σχετίζονται με το ΜΣ: Η υπερουριχαιμία, το λιπώδες ήπαρ, η υπνική άπνοια, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η αυξημένη πηκτικότητα του αίματος κλπ[103,104]. Οι διαταραχές αυτές δεν ορίζουν το ΜΣ, εντούτοις όμως συνδέονται με αυτό εξ αιτίας της κοινής μεταβολικής τους αναφοράς, που είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Αρκετοί επιστημονικοί οργανισμοί έχουν θεσπίσει κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Τα αμερικανικά κριτήρια έχουν επικρατήσει [NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Programme – Adult Treatment Panel III)] και έχουν ως εξής:

Για τη διάγνωση απαιτούνται τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω κριτήρια

Κριτήριο	**Απαραίτητη τιμή**
Κεντρική παχυσαρκία	
Άνδρες	> 102 cm
Γυναίκες	> 88cm
Τριγλυκερίδια	≥ 150 mg/dL
HDL χοληστερόλη	
Άνδρες	< 40 mg/dL
Γυναίκες	< 50 mg/dL
Αρτηριακή Πίεση	≥ 130 mmHg (συστολική)/ ≥ 85 mmHg (διαστολική)
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	≥ 110 mg/dL

Επιπολασμός

Για τη δεκαετία 1999- 2010, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στον ενήλικο πληθυσμό των ΗΠΑ κυμάνθηκε από 22 έως 28 %[105], με βάση τα κριτήρια της Joint Scientific Statement 2009[106].

Αντίστοιχα στην Ευρώπη, η ομάδα του Qiao συγκέντρωσε δεδομένα από 8 πληθυσμιακού τύπου προοπτικές μελέτες (δείγμα 4715 άνδρες και 5554 γυναίκες, ηλικίας 30 έως 89 ετών) και υπολόγισε τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τους ορισμούς του ΠΟΥ, του National

Cholesterol Education Program (NCEP), των ανανεωμένων κριτηρίων NCEP και της International Diabetes Federation (IDF) να είναι 27.0%, 25.9%, 32.2% και 35.9% αντίστοιχα στους άνδρες και 19.7%, 23.4%, 28.5% and 34.1% στις γυναίκες[107].

Στις μεσογειακές χώρες της Ευρώπης, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου κυμαίνεται περί το 24%, με χαμηλότερα επίπεδα στη Γαλλία (15-21%)[108] και υψηλότερα στην Τουρκία (29-35%)[109]. Στις υπόλοιπες χώρες, ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 17-20%[110,111].

Στην Ελλάδα δεν είναι γνωστός ο ακριβής επιπολασμός του ΜΣ, ωστόσο φαίνεται να είναι παρόμοιος με τα δεδομένα των ΗΠΑ. Συμφωνά με τη μελέτη ATTICA της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ο επιπολασμός του ΜΣ (κριτήρια ATP III) σε ενήλικα άτομα που ζουν στην Αττική βρέθηκε να είναι 19.8% (25.2% στους άνδρες και 14.6% στις γυναίκες)[112]. Αντίστοιχα, σε μελέτη που έγινε σε όλη την Ελλάδα (δεδομένα 2000-2001) από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης και την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρυνσης, ο επιπολασμός του ΜΣ στον ενήλικο πληθυσμό (κριτήρια ATP III), μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, βρέθηκε 23.6%[113].

Τέλος, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας μεταξύ των εγκύων γυναικών έχει φανεί να κυμαίνεται από 18.5% έως 38.3%[114-118].

Επιπλοκές μεταβολικού συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό

Είναι γνωστό ότι τα άτομα με ΜΣ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη[119] ή καρδιαγγειακής νόσου, συγκριτικά με υγιείς ανθρώπους[120]. Τα ευρήματα αυτά δεν αποτελούν έκπληξη, καθώς τα χαρακτηριστικά του ΜΣ αποτελούν καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Δεν είναι παρομοίως γνωστό αν το ΜΣ αυξάνει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες εκβάσεις περισσότερο απ' ότι θα αναμενόταν από τις επιμέρους συνιστώσες του. Μια πρόσφατη ανάλυση έχει δείξει ότι το σύνολο των χαρακτηριστικών του συνδρόμου αλληλεπιδρούν στην αύξηση της αθηροσκλήρωσης στις καρωτιδικές αρτηρίες σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι θα αναμενόταν για κάθε παράγοντα ξεχωριστά[121]. Ταυτόχρονα, μια προκαταρκτική ανάλυση στα πλαίσια δυο κλινικών μελετών για τη μείωση των λιπιδίων έχει δείξει ότι οι συμμετέχοντες με ΜΣ και Framingham risk score > 20% είχαν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με αυξημένο σκορ κινδύνου αλλά χωρίς ΜΣ[122]. Αντίθετα , οι Resnick *και συνεργάτες* δεν κατάφεραν να βρουν συσχέτιση μεταξύ καρδιαγγειακών νοσημάτων και ΜΣ, όταν αφαιρέθηκε η επίδραση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου[123]**.** Όσο για τις συνέπειες της παχυσαρκίας ως ξεχωριστής νοσολογικής οντότητας, εκτός από τις κοινωνικές και ψυχολογικές επιδράσεις, πιο σημαντικές θεωρούνται η νοσηρότητα και πρόωρη θνησιμότητα που αποδίδονται στον διαβήτη τύπου 2, την υπέρταση, τη στεφανιαία αγγειακή νόσο και πολλές μορφές καρκίνου, καθώς και άλλα λιγότερο σημαντικά συνοδά νοσήματα, όπως η νόσος της χοληδόχου κύστης και η οστεοαρθρίτιδα (που μπορεί ωστόσο να έχουν τεράστιο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και της υγείας των ασθενών).

Μεταβολισμός γλυκόζης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Φυσιολογικά, η εγκυμοσύνη χαρακτηρίζεται από ποικίλες ορμονικές, βιοχημικές και ανατομικές μεταβολές που αποσκοπούν στη σταδιακή προσαρμογή του μητρικού οργανισμού σε από ένα ευρύ φάσμα διατροφικών συνθηκών, προκειμένου να αναπτυχθεί ομαλά το κύημα. Η σημαντικότερη μεταβολική διαταραχή είναι η προοδευτικά μειούμενη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, από το μέσο της κύησης και μετά, η οποία φτάνει στο τρίτο τρίμηνο σε επίπεδα που πλησιάζουν εκείνα του ΣΔ2 (45-70%)[124]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει παράλληλα με την ανάπτυξη της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας και φαίνεται να οφείλεται στη μητρική αντίσταση στην ινσουλίνη προ εγκυμοσύνης, την αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια αυτής, την ινσουλινο-απευαισθητοποιητική δράση μητρικών και πλακουντιακών ορμονών (προλακτίνη, κορτιζόλη, προγεστερόνη, πλακουντιακό γαλακτογόνο), όπως επίσης και στην αύξηση των πλακουντιακών κυτταροκινών (κυρίως του TNF-α[125]). Η αντίσταση ελαττώνεται άμεσα μετά τον τοκετό. Το πάγκρεας ανταποκρίνεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη της εγκυμοσύνης με αντιρροπιστική αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης. Στις φυσιολογικές έγκυες γυναίκες παρατηρείται διπλάσια έως τριπλάσια αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και μεταγευματικά, η οποία αποδίδεται τόσο σε υπερπλασία των β-κυττάρων του παγκρέατος όσο και σε αυξημένη ευαισθησία τους στα εκκριτικά ερεθίσματα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή VLDL από το ήπαρ, την αυξημένη εντερική απορρόφηση και το μειωμένο καταβολισμό των λιπιδίων στο τρίτο τρίμηνο της κύησης συμβάλλουν στη σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων της μητέρας το διάστημα αυτό[126].

Επιπλοκές μητρικού μεταβολικού συνδρόμου

Κύησης

Η εγκυμοσύνη δεν επηρεάζει μόνο τη μελλοντική ζωή του εμβρύου· αποτελεί ένα σοβαρό «μεταβολικό stress» στη ζωή της γυναίκας, μια δοκιμασία για το μεταβολικό και καρδιαγγειακό της σύστημα, η οποία μπορεί να αποκαλύψει μια λανθάνουσα κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, μέσω της εμφάνισης ΣΔ κύησης ή προεκλαμψίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι γυναίκες οι οποίες εμφανίζουν παχυσαρκία πριν την εγκυμοσύνη ή αύξησαν υπερβολικά το βάρος τους κατά τη διάρκεια της, έχουν υψηλότερο κίνδυνο για εκδήλωση ΣΔ κύησης[127], υπέρταση[128-130] ή και προεκλαμψία[131,132], εμβρυϊκό θάνατο[133], καισαρική τομή[133] παρατεταμένο[134] ή πρόωρο τοκετό[135]. Η μελέτη μητέρας-παιδιού Avon (ALSPAC) διαπίστωσε ότι μόνο η αύξηση βάρους στην αρχή της εγκυμοσύνης (πριν τη 18η εβδομάδα) και όχι στη μέση αυτής (18η -29η εβδομάδα) συνδέεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση[136]. Το υψηλό μητρικό βάρος προ εγκυμοσύνης έχει συνδεθεί και με αυξημένο κίνδυνο για τοκετό με καισαρική τομή σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες[129,137,138]. Την ίδια στιγμή, η μητρική δυσλιπιδαιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με κυριότερη την υπερτριγλυκεριδαιμία, έχει θεωρηθεί ότι σχετίζεται τόσο με την εκδήλωση προεκλαμψίας[139], όσο και με τον πρόωρο τοκετό[140].

Περιγεννητικά

Κατά την ενδομήτρια ζωή, το έμβρυο αναπτύσσεται επαρκώς ούτως ώστε να είναι λειτουργικά ώριμο για να αντιμετωπίσει την εξωμήτρια ζωή. Οι κύριοι παράγοντες φυσιολογικής ανάπτυξης είναι η επάρκεια θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου που εξασφαλίζονται μέσω του πλακούντα, ενώ οι κυριότερες ορμόνες για την ενδομήτρια αύξηση είναι η ινσουλίνη και οι αυξητικοί παράγοντες IGF-1 και IGF-2.

Το μητρικό ΜΣ είναι ικανό να τροποποιήσει τους παραπάνω παράγοντες και να επηρεάσει την ενδομήτρια ζωή και ανάπτυξη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η σχέση του μητρικού μεταβολικού προφίλ με την γέννηση ενός μακροσωμικού νεογνού. Πιο συγκεκριμένα, έχει δειχθεί πως η μητρική παχυσαρκία πρώτου τρίμηνου (ακόμη και με φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης) και τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης σε αδύνατες εγκύους αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μακροσωμίας[141]. Ταυτόχρονα, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) πάνω από το φυσιολογικό έχει συνδεθεί με γενετικές ανωμαλίες και μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά[142 143,144]. Από την άλλη πλευρά, ο ΣΔ της μητέρας, είτε ως προϋπάρχων ΣΔ τύπου 1 είτε ως ΣΔ κύησης αποτελεί το κυριότερο αίτιο μακροσωμίας στο έμβρυο στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης[145,146]. Ως συνδετικός κρίκος μεταξύ μητρικής υπεργλυκαιμίας και βάρους γέννησης έχει προταθεί ο IGF-1[147]. Αλλά και οι υψηλοί τίτλοι τριγλυκεριδίων μετά την 28η εβδομάδα κύησης παίζουν σημαντικό και ανεξάρτητο ρόλο στην εμφάνιση μακροσωμίας το διάστημα αυτό[148]. Μεταβολές στις λιποπρωτεΐνες και στα λιπαρά οξέα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν συσχετιστεί τόσο με αυτόματο πρόωρο τοκετό όσο και με ιατρικώς ενδεδειγμένο[149,150]. Ταυτόχρονα, ο υψηλός μητρικός ΔΜΣ έχει δειχθεί να σχετίζεται, εκτός από επιπλοκές κύησης, και με περιγεννητικές εκβάσεις, όπως ο πρόωρος τοκετός, οι συγγενείς ανωμαλίες, η κατάσταση του βάρους μετά τη γέννηση, το Apgar σκορ, η εισαγωγή σε μονάδα αυξημένης φροντίδας, το βάρος γέννησης, τα αναπνευστικά προβλήματα όπως το άσθμα, καθώς και με τη νεογνική θνησιμότητα[151]. Υπάρχουν αναφορές και για το μητρικό καρδιοαγγειακό προφίλ κατά τη διάρκεια του πρώτου τρίμηνου της κύησης, το οποίο φαίνεται να μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη υπερτασικών διαταραχών και την εμφάνιση υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης[152].

Κατά την παιδική και ενήλικη ζωή

Από τα τέλη της δεκαετίας του 80, έγινε σαφής η συσχέτιση μεταξύ μητρικού υποσιτισμού, ανεπαρκούς ενδομήτριας ανάπτυξης και χαμηλού βάρους γέννησης, με τη μετέπειτα εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου στον ενήλικα (the thrifty genotype hypothesis). Το χαμηλό βάρος γέννησης έχει βρεθεί σε αρκετές μελέτες να σχετίζεται με την εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης[153-155] και την ανάπτυξη ΣΔ2[156,157] κατά την ενήλικη ζωή. Πρόσφατες μελέτες και ανασκοπήσεις έδειξαν ότι το χαμηλό βάρος γέννησης επηρεάζει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και συνδέεται με

μεταγενέστερη νεφρική νόσο σε μεσήλικες, χωρίς η σχέση αυτή να αποδίδεται στην ύπαρξη ΣΔ ή υπέρτασης[158].

Ταυτόχρονα, έχει προταθεί ένα μοντέλο διαγενεακού κύκλου της παχυσαρκίας, σύμφωνα με το οποίο οι γυναίκες με υψηλό ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης γεννούν υπέρβαρα παιδιά που είναι επιρρεπή σε παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή[133,159]. Πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του μητρικού υπερσιτισμού στις συγκεντρώσεις λεπτίνης στο εμβρυικό πλάσμα, υποδεικνύουν ότι ο υψηλός μητρικός ΔΜΣ αυξάνει τη γλυκόζη του εμβρυικού πλάσματος και τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης, οι οποίες με τη σειρά τους αυξάνουν τη σύνθεση και την έκκριση της λεπτίνης από τον εμβρυϊκό λιπώδη ιστό. Αυτές οι ορμόνες δρουν συνεργικά στους κεντρικούς νευρώνες, στο σύστημα ρύθμισης της ενεργειακής ισορροπίας, μεταβάλλουν τη ρύθμιση της όρεξης και του μεταβολισμού των λιποκυττάρων και τελικά οδηγούν σε νεογνά που είναι μεγάλα για την ηλικία κύησης ή έχουν υψηλότερο ΔΜΣ και παχυσαρκία[160]. Τα μακροσωμικά έμβρυα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών, παχυσαρκίας, ΣΔ και καρκίνου στην ενήλικο ζωή.

Λεπτίνη ομφαλίου λώρου

Γενικά

Η λεπτίνη, της οποίας το όνομα στα ελληνικά σημαίνει «λεπτός», είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη 16-kDa και 167 αμινοξέων. Το γονίδιο που κωδικοποιεί αυτή την πρωτεΐνη (γονίδιο LEP) βρίσκεται στο μεγάλο (q) βραχίονα του χρωμοσώματος 7 στη θέση 31.3 και αποτελείται από τρία εξόνια που χωρίζονται από δύο ιντρόνια[161]. Η ανθρώπινη λεπτίνη παρουσιάζει μια δίκλωνη ελικοειδή δομή που μοιάζει με το ελικοειδές της οικογένειας κυτταροκινών[162], υποδηλώνοντας ότι η λεπτίνη, όπως οι κυτταροκίνες, παίζει ρυθμιστικό ρόλο στη διαμόρφωση της ανοσολογικής απόκρισης, της φλεγμονής και της αιμοποίησης στους ανθρώπους [163,164].

Ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEP-R ή Ob-R) είναι μια μεγάλη πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο LEPR gene[165], το οποίο ανήκει στην οικογένεια gp130 των υποδοχέων των κυτταροκινών[166]. Διαθέτει ένα μονήρες διαμεμβρανικό τμήμα, ενώ έχουν εντοπιστεί έξι διαφορετικές ισομορφές (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re και Ob-Rf), οι οποίες προέρχονται από εναλλακτικό μάτισμα του mRNA. Όλες οι ισομορφές εμφανίζουν διαφορετική βιολογική δράση και έχουν ταυτόσημη περιοχή δέσμευσης συνδέτη, αλλά διαφέρουν στο καρβοξυτελικό άκρο[167]. Οι συγκεντρώσεις του είναι χαμηλές κατά τη διάρκεια της νηστείας και αυξάνονται αρκετές ώρες μετά τη λήψη τροφής. Η ObRb, που ονομάζεται και μακρά ισομορφή, είναι η κύρια μορφή σηματοδότησης του υποδοχέα και εκφράζεται έντονα στον υποθάλαμο[168,169]. Η έλλειψη υποδοχέα ObRb οδηγεί σε σοβαρή παχυσαρκία με αντίσταση στη λεπτίνη, όπως αποδεικνύεται από το μοντέλο παχυσαρκίας ποντικών db/db. Η μεταφορά της λεπτίνης δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού αποτελεί μια λειτουργία της Ob-Ra σημαντική για την αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας: ο λόγος της λεπτίνης εγκεφαλονωτιαίου υγρού προς τη λεπτίνη πλάσματος είναι μικρότερη στην παχυσαρκία[170].

Ανακάλυψη

Οι δράσεις της λεπτίνης παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά σε μια μελέτη μεταλλαγμένων παχύσαρκων ποντικών στο Εργαστήριο *Jackson* το 1950[171]. Αυτοί οι ποντικοί ήταν παχύσαρκοι και ομόζυγοι στις υπεύθυνες μεταλλάξεις για παχυσαρκία· η ομάδα «Ob/ob» με μεταλλάξεις στο γονίδιο για την πρωτεΐνη λεπτίνη και η ομάδα «db/db» εκείνων με μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα λεπτίνης. Όταν οι ποντικοί ob/ob υποβάλλονταν σε εξωγενή χορήγηση λεπτίνης, έχαναν το περιττό λίπος και επανέρχονταν σε κανονικό βάρος σώματος. Η λεπτίνη ανακαλύφθηκε το 1994 από τους Jeffrey M. Friedman, Rudolph Leibel και τις ερευνητικές ομάδες τους στο Πανεπιστήμιο Rockefeller μαζί με τον Douglas L. Coleman[172].

Ανθρώπινη κυκλοφορία, ρύθμιση και βιοσύνθεση

Στους ανθρώπους, η λεπτίνη κυκλοφορεί στα βιολογικά υγρά, τόσο ως ελεύθερη πρωτεΐνη όσο και σε μια μορφή που είναι συνδεδεμένη με τη διαλυτή ισομορφή του υποδοχέα της (Ob-Re)[173]. Η λεπτίνη

είναι μία από τις πιο σημαντικές ορμόνες προερχόμενες από το λίπος[174]. Παράγεται κυρίως στα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού[175]. Εκτός από τον λευκό λιπώδη ιστό, μπορεί επίσης να παραχθεί, σε μικρότερες ωστόσο ποσότητες, από τον καφέ λιπώδη ιστό, τα μυϊκά κύτταρα, το γαστρικό επιθήλιο, το ήπαρ, τον θυρεοειδή αδένα[176] το μυελό των οστών, την υπόφυση, τον οδοντικό πολφό [177] και τον πλακούντα[178,179]. Στο ανθρώπινο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, mRNA λεπτίνης έχει εντοπιστεί στο ενδομήτριο, τα κοκκιώδη κύτταρα των ωοφόρων και τα ώριμα ωοκύτταρα[180,181].

Τα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα σχετίζονται στενά με τη λιπώδη μάζα[182] και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στη θερμιδική στέρηση, καθώς μειώνονται κατά 50% μετά από μία ημέρα νηστείας[183]. Η ισχύς της έκφρασης του γονιδίου *ob* ανά κύτταρο σχετίζεται με την περιεκτικότητα σε λιπίδια και το αντίστοιχο μέγεθος των επιμέρους λιποκυττάρων[184] (τα μεγαλύτερα λιποκύτταρα περιέχουν περισσότερη λεπτίνη από τα μικρότερα λιποκύτταρα στο ίδιο άτομο[185]). Τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται εντός ωρών μετά από ένα γεύμα στα τρωκτικά και μετά από αρκετές ημέρες υπερσίτισης στους ανθρώπους[186-188]. Αντίθετα, η νηστεία και στα δύο είδη μειώνει τις συγκεντρώσεις λεπτίνης στο πλάσμα [182,187,189-191]. Τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται κατά 30% τη νύχτα[182]. Οι υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις γλυκοζαμίνης αυξάνουν την παραγωγή λεπτίνης στο λιπώδη ιστό και το σκελετικό μυ[192]. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF), η ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, η ιντερλευκίνη-1 και άλλες πρωτεΐνες ρυθμίζουν επίσης τη γονιδιακή έκφραση *ob*[183,186,193-198].

Μονοπάτια σηματοδότησης της λεπτίνης

Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών δράσης της λεπτίνης έναντι της αντίστασης στη λεπτίνη είναι κεντρικής σημασίας για την κατανόηση της ενεργειακής ομοιόστασης και του μεταβολισμού. Η δέσμευση της λεπτίνης με τον λειτουργικό υποδοχέα λεπτίνης ενεργοποιεί διάφορα μονοπάτια μεταγωγής σήματος. Αρκετοί επαγώγιμοι μεταφορείς σήματος που δρουν για τη μεταβολή της σηματοδότησης της λεπτίνης, περιλαμβανομένων του καταστολέα σήματος κυτταροκινών 3, της πρωτεϊνικής φωσφατάσης τυροσίνης 1B και της ομολογίας SRC 2B. Οι πρωτεΐνες αυτές μπορεί να παίζουν παθοφυσιολογικό ρόλο σε ασθένειες ή στην παχυσαρκία[199].

Φυσιολογικοί ρόλοι της λεπτίνης

Λεπτίνη και ενεργειακή ομοιόσταση

Οι μελέτες στα μοντέλα παχυσαρκίας ποντικών ob/ob και db/db πρόσφεραν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη βιολογία της λεπτίνης. Αμφότερα τα ποντίκια γίνονται ακραία παχύσαρκα όταν τους δοθεί ελεύθερη πρόσβαση σε φαγητό. Η χορήγηση λεπτίνης σε ποντικούς ob/ob οδήγησε σε δραματική απώλεια βάρους, ενώ δεν είχε καμία επίδραση σε ποντικούς db/db, υποδεικνύοντας κάποιο ρόλο της λεπτίνης στον κορεσμό και τη διατροφική συμπεριφορά[172,191,200,201].

Στο επίπεδο του υποθαλάμου, η λεπτίνη ρυθμίζει το συνολικό μεταβολισμό (συμπεριλαμβανομένων της πρόσληψης τροφής, της ενεργειακής ισορροπίας και της θερμοκρασίας του σώματος),

σηματοδοτώντας τον κορεσμό, την καταστολή της όρεξης και της πρόσληψης τροφής, καθώς και συντονίζοντας μια σειρά άλλων μεταβολικών αντιδράσεων, όπως η θερμογένεση και η κατανάλωση ενέργειας[202-205]. Οι νευρωνικές ομάδες που βρίσκονται στους πυρήνες του υποθαλάμου και στο εγκεφαλικό στέλεχος ρυθμίζονται από τις εισροές ορμονικών σημάτων, από τα θρεπτικά συστατικά και τις κεντρομόλους νευρικές εισροές. Ελέγχουν την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος μέσω ενός περίπλοκου νευρικού κυκλώματος που περιλαμβάνει ορεξιογόνα και ανορεξιογόνα σήματα[206-209].

Σε περιφερικό επίπεδο[202], η λεπτίνη διεγείρει τη διαδικασία οξείδωσης των λιπαρών οξέων στους μύες, αναστέλλει τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατικά κύτταρα[205] και έχει ισχυρές υπολιπιδαιμικές επιδράσεις στους περιφερικούς ιστούς και το πλάσμα, οι οποίες θεωρούνται απαραίτητες για την πρόληψη της κυτταρικής λιποτοξικότητας και της αντίστασης στην ινσουλίνη[210]. Η λεπτίνη ενεργοποιεί την οξείδωση των λιπιδίων[211] επάγοντας την έκφραση των ενζύμων οξείδωσης των λιπιδίων. Στους αρουραίους, η λεπτίνη διεγείρει επίσης την απόπτωση των λιποκυττάρων[212].

Η λεπτίνη ρυθμίζει την ανθρώπινη φυσιολογία με διττό τρόπο. Όταν το σωματικό βάρος είναι σταθερό, αντανακλώντας την ισορροπία μεταξύ πρόσληψης και κατανάλωσης ενέργειας, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης αποτελούν έναν δείκτη της μάζας σωματικού λίπους· αντιθέτως, κατά την απώλεια βάρους ή σε φάσεις αύξησης του, η λεπτίνη ειδοποιεί για τη διαταραχή της ενεργειακής ισορροπίας[205]. Όσο περισσότερο βάρος παίρνει ένα άτομο, τόσο περισσότερη λεπτίνη εκκρίνεται (μαζί με ινσουλίνη) και δρα ανασταλτικά στον υποθάλαμο, μειώνοντας την όρεξη και την κατανάλωση τροφής και αυξάνοντας την κατανάλωση ενέργειας και το συμπαθητικό τόνο[213]. Η κλασική πεποίθηση ότι η λεπτίνη είναι το σήμα για να σταματήσουμε να τρώμε και να χάσουμε βάρος είναι σωστή· ωστόσο, πιο σημαντικός είναι ο ρόλος της λεπτίνης στην προσαρμογή του οργανισμού στην κατάσταση της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης και της μειωμένης αποθήκευσης λίπους στο σώμα[214-219]. Σε καταστάσεις ασιτίας και στέρησης τροφής, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης μειώνονται δυσανάλογα με τη μείωση του βάρους του σώματος, προκειμένου να σηματοδοτήσουν την αυξημένη ανάγκη για ενέργεια[215,220] (αυξάνουν την όρεξη και τον παρασυμπαθητικό τόνο διατηρώντας την κατανάλωση ενέργειας), γεγονός που επιβεβαιώνεται και από μελέτες στις οποίες η χαμηλή σε θερμίδες δίαιτα προκαλεί μείωση στις συγκεντρώσεις λεπτίνης[221].

Η χορήγηση εξωγενούς λεπτίνης μειώνει την επιθυμία για λήψη τροφής[222] και αρχικά θεωρήθηκε ορμόνη αντι-παχυσαρκίας[223,224]. Ωστόσο, η χορήγηση υψηλών δόσεων λεπτίνης δεν βοήθησε στην πρόληψη της παχυσαρκίας τόσο σε ανθρώπους όσο και άλλα θηλαστικά[182,191,225]. Μια τάση ανάπτυξης αντίστασης στη λεπτίνη μέσω χρόνιας υπερσίτισης φαίνεται από την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων της λεπτίνης σε παχύσαρκους ανθρώπους και ζώα[226,227]. Η έκφραση των γονιδίων λεπτίνης είναι αυξημένη στην ανθρώπινη παχυσαρκία, έχοντας ως αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα λεπτίνης ορού[228,229] αναποτελεσματικών όμως στην καταστολή της όρεξης. Η υπερλεπτιναιμία πιστεύεται ότι είναι ενδεικτική της αντίστασης στη λεπτίνη[223,224,230].

Λεπτίνη και Μεταβολισμός

Πληθυσμιακές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι τα αυξανόμενα επίπεδα λεπτίνης συνδέονται με την αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρότι δεν έχουν ακόμη διεξαχθεί λεπτομερείς παρεμβατικές μελέτες σε ανθρώπους, οι μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι η λεπτίνη μπορεί να έχει τόσο έμμεση επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στο ΜΣ (μέσω της μείωσης του σωματικού βάρους), όσο και άμεση επίδραση στα χαρακτηριστικά του ΜΣ. Στο μοντέλο ποντικών ob/ob, για παράδειγμα, τα αποτελέσματα μείωσης της γλυκόζης αίματος από τη χορήγηση λεπτίνης εμφανίζονται πριν την αναστροφή της παχυσαρκίας[231] και σε δόσεις κάτω από εκείνες που απαιτούνται για την αναστροφή της[232]. Αντιθέτως, η αντίσταση στη λεπτίνη είναι παρούσα στα περισσότερα μοντέλα παχυσαρκίας και διαβήτη. Σε ορισμένα ζωικά μοντέλα, έχει παρατηρηθεί βελτίωση στο βάρος και το μεταβολικό προφίλ ως συνέπεια ενδοκοιλιακής χορήγησης λεπτίνης[233]. Η αντίσταση στη λεπτίνη θα μπορούσε επίσης να συμβάλει σε αντίσταση στην ινσουλίνη και στο ΜΣ σε καταστάσεις παχυσαρκίας. Η σημαντική επικάλυψη μεταξύ μονοπατιών μεταγωγής σήματος λεπτίνης και ινσουλίνης σε ποντικούς υπονοεί κοινή παθογένεση.

Λεπτίνη και νευροενδοκρινική λειτουργία

Αναπαραγωγή

Η λεπτίνη έχει αρκετές κεντρικές και περιφερικές δράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς[234] και συνεπώς θεωρείται μία ορμόνη αναπαραγωγής στον άνθρωπο[235,236]. Οι ποντικοί με απουσία λεπτίνης (ob/ob) και του υποδοχέα της (LepR, db/db) εμφανίζουν χαμηλές συγκεντρώσεις γοναδοτροπίνης, ατελή ανάπτυξη των αναπαραγωγικών οργάνων και απουσία σεξουαλικής ωρίμανσης[237]. Μετά την αποκατάσταση των συγκεντρώσεων λεπτίνης μέσω εξωγενούς χορήγησης, επάγεται η εφηβεία, οι γονάδες ωριμάζουν κανονικά, αποκαθίσταται η έκκριση γοναδοτροπίνης και επιτυγχάνεται η γονιμότητα. Συνεπώς, η λεπτίνη παίζει ρόλο στην κεντρική ωρίμανση του αναπαραγωγικού συστήματος, διασώζοντας τη γονιμότητα των παραπάνω ποντικών[238]. Στους ανθρώπους, μια μελέτη έδειξε ότι η θερμιδική στέρηση αμβλύνει την παλμικότητα της ωχρινοτρόπου ορμόνης και την έκκριση τεστοστερόνης στους υγιείς άπαχους άνδρες, ενώ η υποκατάσταση με λεπτίνη αποκαθιστά αυτές τις ορμόνες στα προ-νηστείας επίπεδα αναφοράς[183]. Η λεπτίνη έχει δείξει ότι εμπλέκεται έντονα στην έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), η οποία αμβλύνεται από παρατεταμένη νηστεία, αναστέλλοντας έτσι τη γονιμότητα[237]. Έχει διαπιστωθεί ότι τιμές λεπτίνης κάτω από 1.85 ng/ml συνδέονται με αμηνόρροια στις λιποβαρείς γυναίκες με διατροφικές διαταραχές[239]. Έχει αποδειχθεί ότι οι συγκεντρώσεις λεπτίνης είναι κρίσιμες για την έναρξη της εφηβείας, καθώς και για την κανονική αναπαραγωγική ζωή, δεδομένου ότι συσχετίζονται θετικά με την ηλικία της εμμηναρχής[240]. Όταν οι συγκεντρώσεις λεπτίνης είναι επαρκείς, η εφηβεία αρχίζει μέσω μιας διέγερσης της GnRH και, κατά συνέπεια, της LH και της FSH[241]. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η έκκριση

της λεπτίνης έχει έναν παλμικό ρυθμό συγχρονισμένο με εκείνον της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της οιστραδιόλης[242].

Η λεπτίνη και ο υποδοχέας της (OB-R) εκφράζονται σε πολλά αναπαραγωγικά όργανα. Η σηματοδότηση της (μακράς) μορφής της LepR (LepRb) εκφράζεται σε διάφορες θέσεις του εγκεφαλικού στελέχους και σε πολλούς πυρήνες του υποθαλάμου[237]. Σε περιφερικό επίπεδο, mRNA λεπτίνης εκφράζεται στη θήκη, τα κοκκιώδη κύτταρα[243], τους ωαγωγούς και το ενδομήτριο[244,245]. Αντίθετα, στην παχυσαρκία οι κεντρικοί υποδοχείς λεπτίνης προστατεύονται από την υπερλεπτιναιμία από το κορέσιμο σύστημα μεταφοράς του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ενώ οι περιφερικοί υποδοχείς λεπτίνης είναι άμεσα εκτεθειμένοι σε υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης με πιθανές αρνητικές συνέπειες στη γοναδική στεροειδογένεση. Στις παχύσαρκες γυναίκες, η έκθεση των ωοθηκών σε υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης αναστέλλει την παραγωγή της οιστραδιόλης από κοκκιώδη κύτταρα, ως απάντηση στην FSH και IGF-1. Αυτό οδηγεί σε διαταραχή της ωρίμανσης των ωοθυλακίων και ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Ομοίως, στους παχύσαρκους άνδρες, οι αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης αναστέλλουν την παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα *Leydig*[246]. Τέλος, οι *Isidori και συνεργάτες* έδειξαν ξεκάθαρα ότι οι συγκεντρώσεις λεπτίνης συσχετίζονται με την ολική και ελεύθερη τεστοστερόνη ακόμη και μετά την προσαρμογή για SHBG, LH και E2, και ότι η λεπτίνη ήταν ένας ισχυρός ορμονικός προγνωστικός δείκτης της μείωσης των συγκεντρώσεων ανδρογόνων στους παχύσαρκους άνδρες[247].

Λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα

Η λεπτίνη έχει διεγερτικό ρόλο στη λειτουργία του θυρεοειδούς, κυρίως αυξάνοντας την έκφραση της ορμόνης απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης (TRH) στον υποθάλαμο[248]. Η ανίχνευση του Ob-R στην υπόφυση ανθρώπων και τρωκτικών[249,250] ενισχύει την άμεση δράση της σε αυτό τον αδένα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η λεπτίνη μπορεί να δρα ως ρυθμιστής της απελευθέρωσης της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Επιπλέον, οι *Nowak και συνεργάτες* έδειξαν ότι ο θυρεοειδής αδένας των αρουραίων εκφράζει την Ob-Rb και ότι η λειτουργία του αδένα διεγείρεται από τη λεπτίνη σε ευθυρεοειδικούς μη νηστικούς θηλυκούς αρουραίους. Ωστόσο, οι μελέτες των επιδράσεων της λεπτίνης σε αυτό τον ιστό είναι μάλλον περιορισμένες και αμφιλεγόμενες[251-254]. Η ανεπάρκεια λεπτίνης έχει συνδεθεί με μια κατάσταση υποθαλαμικού υποθυρεοειδισμού[255]. Η χορήγηση λεπτίνης σε φυσιολογικούς ποντικούς αναστρέφει την επαγόμενη από την ασιτία μείωση της έκκρισης T4[256]. Μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η υποκατάσταση της λεπτίνης σε άτομα με συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης οδηγεί σε κανονικοποίηση των ορμονών που συνδέονται με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς[257]. Παρεμβατικές μελέτες σε υγιείς άνδρες έδειξαν ότι η λεπτίνη αναστρέφει μερικώς τη μειωμένη παλμικότητα της TSH που εμφανίζεται με οξεία απώλεια θερμίδων[242] και σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια, η λεπτίνη αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα της ελεύθερης T3 και T4[258].

Αυξητική ορμόνη

Οι ποντικοί ob/ob έχουν μειωμένη ανάπτυξη, ενώ στους φυσιολογικούς ποντικούς η λεπτίνη αποτρέπει την καταστολή της αυξητικής ορμόνης και των συγκεντρώσεων της IGF1 που εμφανίζεται με τη νηστεία[259,260]. Τα άτομα με ανεπάρκεια λεπτίνης έχουν μειωμένη ανταπόκριση της αυξητικής ορμόνης στην υπογλυκαιμία, αλλά φθάνουν σε φυσιολογικό τελικό ύψος[261]. Η χορήγηση λεπτίνης στα άτομα αυτά έχει φανεί ότι αυξάνει τα επίπεδα των πρωτεϊνών δέσμευσης IGF[261]. Παρά ταύτα, η ακριβής αλληλεπίδραση μεταξύ λεπτίνης και αυξητικής ορμόνης στον άνθρωπο δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί.

Στρες

Ευρήματα από μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι οι ποντικοί ob/ob έχουν υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων γλυκοκορτικοειδών[262]. Σε φυσιολογικούς ποντικούς, η χορήγηση λεπτίνης αναστρέφει τα αυξημένα επίπεδα αδρενοκορτικοτροπίνης που σχετίζονται με την ασιτία[263]. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της λεπτίνης και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων δεν έχει περιγραφεί πλήρως σε ανθρώπους. Σε αντίθεση με τη θυρεοειδική και την αναπαραγωγική λειτουργία, οι άνθρωποι με μεταλλάξεις των γονιδίων λεπτίνης και υποδοχέα της λεπτίνης φαίνεται να έχουν φυσιολογική λειτουργία των επινεφριδίων[255,263]. Τέλος, ενώ μερικές μελέτες παρατήρησης ανέφεραν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ λεπτίνης και επιπέδων αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης, άλλες που περιλάμβαναν ασθενείς με μεταλλάξεις στη λεπτίνη ή στο γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης ανέφεραν φυσιολογική λειτουργία των επινεφριδίων[264].

Λεπτίνη και ανάπλαση οστών

Τα τελευταία λίγα χρόνια, έχει φανεί πως η λεπτίνη παίζει σημαντικό ρόλο και στον μεταβολισμό των οστων[265]. Έχει αποδειχθεί ότι η λεπτίνη αυξάνει την πυκνότητα των οστών σε ζώα με ανεπάρκεια λεπτίνης[266] και ότι η παχυσαρκία (κατάσταση υπερλεπτιναιμίας) προστατεύει από οστεοπόρωση και κατάγματα. Η λεπτίνη ελέγχει την εμβρυϊκή ανάπλαση οστών με την ενίσχυση της διαφοροποίησης των ανθρώπινων στρωματικών κυττάρων του μυελού των οστών σε οστεοβλάστες και μειώνοντας την οστική επαναρρόφηση[267-269]. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις άμεσης επίδρασης της λεπτίνης στην *in vitro* ανάπλαση και ανάπτυξη των οστών[270,271]. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πρώιμης μεταγεννητικής λεπτίνης και της οστικής μάζας, μαζί με μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης και της οστεοκαλσίνης (η οποία αντανακλά τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών)[272]. Αυτά τα ευρήματα από ζωικά μοντέλα μπορεί να μην είναι άμεσα μεταφράσιμα στους ανθρώπους, καθώς η λεπτίνη δεν έχει παρατηρηθεί να ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα σε παρεμβατικές μελέτες σε ανθρώπους[183]. Μη ελεγχόμενες αναφορές θεραπείας με λεπτίνη σε άτομα με συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης[257] και λιποατροφία[273] κατέδειξαν αντικρουόμενες επιδράσεις της λεπτίνης στο μεταβολισμό των οστών στον άνθρωπο.

Αντίθετα, ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων λεπτίνης και της εκτιμώμενης οστικής πυκνότητας έχει βρεθεί σε μία μελέτη που περιλάμβανε ανθρώπινα νεογνά[274].

Λεπτίνη και ανοσοποιητική λειτουργία

Τόσο οι καταστάσεις ενεργειακής πενίας όσο και αυτές με ενεργειακή περίσσεια συνδέονται με αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις. Έχει αποδειχθεί ότι η λεπτίνη έχει άμεσες επιπτώσεις στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος[275]: ρύθμιση φαγοκυτταρικής λειτουργίας στα μακροφάγα[276], διέγερση έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών[277] και διέγερση χημειοταξίας στα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα[278]. Η παρουσία του υποδοχέα της λεπτίνης, ObRb, σε αυτά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος[279] δείχνει ότι ο ρόλος της λεπτίνης είναι άμεσος και δεν διαμεσολαβείται από άλλους ορμονικούς παράγοντες.

Άλλοι ρόλοι

Η λεπτίνη προάγει την αιμοποίηση και τη λεμφοποίηση, διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων του λεκιθικού σάκου, των κυττάρων εμβρυϊκού ήπατος και των αιμοποιητικών πρόδρομων μορφών[280-282]. Στο έντερο, η λεπτίνη εμπλέκεται στην ωρίμανση του εντερικού βλεννογόνου στα πρώιμα στάδια της ζωής και φαίνεται να έχει μια προστατευτική επίδραση έναντι της απόπτωσης των κυττάρων στο νεογνικό επιθήλιο του εντέρου[283]. Τέλος, ορισμένες μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η λεπτίνη φαίνεται να συμβάλλει στην ενδομήτρια πνευμονική ανάπτυξη[284,285]. Υπάρχουν κάποιες κλινικές ενδείξεις υπέρ διαταραγμένης ισορροπίας λεπτίνης μεταξύ ενηλίκων που πάσχουν από μείζονα ψυχιατρικά νοσήματα[286,287].

Μεταβολισμός και παραγωγή λεπτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η λεπτίνη παράγεται στο λιπώδη ιστό του εμβρύου και της μητέρας καθώς και στον πλακούντα, ενώ οι υποδοχείς της εκφράζονται στο ενδομήτριο και στην τροφοβλάστη της μήτρας και στο έμβρυο[288]. Τα μητρικά επίπεδα λεπτίνης ορού είναι σημαντικά αυξημένα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ ο πλακούντας φαίνεται να αποτελεί μια ανεξάρτητη πηγή λεπτίνης[289,290]. Τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης διεγείρουν την παραγωγή λεπτίνης από τα λιποκύτταρα [291]. Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και τα επίπεδα ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται επίσης να εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία. Η λεπτίνη αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες για τη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας της μητέρας και του εμβρύου[289,292]. Μια διπλάσια αύξηση στα επίπεδα της λεπτίνης παρατηρείται στα μέσα της εγκυμοσύνης, η οποία αντιστοιχεί στην ενίσχυση των επιπέδων δεσμευμένης λεπτίνης[289]. Κατά τον τοκετό παρατηρείται μια ακόμη σημαντική αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης. Τέλος, τα μητρικά επίπεδα λεπτίνης φθάνουν εκείνα των φυσιολογικών μη εγκύων γυναικών 3 με 6 ημέρες μετά τον τοκετό[289 293].

Ο εμβρυικός λιπώδης ιστός είναι επίσης μία σημαντική πηγή λεπτίνης. Η λεπτίνη έχει εντοπιστεί σε βιοψίες λίπους από έμβρυα που πέθαναν *in utero* μεταξύ 20ής και 38ης εβδομάδας κύησης[294].

Ωστόσο, η παραγωγή της ορμόνης φαίνεται να ξεκινά νωρίτερα, με την ίδια τη λιπογένεση στις 6 έως 10 εβδομάδες κύησης[295]. Η λεπτίνη παράγεται κυρίως από τα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού, ενώ υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ο εμβρυικός καφέ λιπώδης ιστός επίσης παράγει λεπτίνη[296]. Η δυναμική των επιπέδων εμβρυικής λεπτίνης ακολουθεί την εξέλιξη του εμβρυικού λιπώδους ιστού. Έτσι, η περιορισμένη ανάπτυξη των εμβρυικών λιπωδών κυττάρων πριν από την ηλικία των 32 με 34 εβδομάδων ακολουθείται από μια σημαντική αύξηση της λιπώδους μάζας[297,298]. Ομοίως, τα χαμηλά επίπεδα της εμβρυικής λεπτίνης κατά το πρώτο μισό της κύησης αυξάνονται εντυπωσιακά κατά τη διάρκεια του τελευταίου μέρους του τρίτου τριμήνου[210,298,299].

Ο ανθρώπινος πλακούντας εκφράζει το γονίδιο ob και έχει αποδειχθεί ότι οι συγκυτιοτροφοβλάστες συνθέτουν λεπτίνη[300,301]. Το μεγαλύτερο μέρος της λεπτίνης που παράγεται στον πλακούντα απελευθερώνεται στη μητρική κυκλοφορία και μόνο ένα μικρό ποσοστό απελευθερώνεται στο έμβρυο[302,303]. Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της (16 kDa >> 500 Da: μέγιστο μοριακό βάρος για τη διέλευση του πλακούντα), η λεπτίνη δε μπορεί να διασχίσει τον πλακουντιακό φραγμό. Το γεγονός αυτό εξηγεί την ανεξαρτησία μεταξύ των μητρικών και εμβρυικών επιπέδων λεπτίνης, αντικατοπτρίζοντας το λεγόμενο «μοντέλο δύο διαμερισμάτων» για τη ρύθμιση των ορμονών κατά την εγκυμοσύνη. Η απότομη πτώση των επιπέδων λεπτίνης της μητέρας μετά τον τοκετό ή μετά από μια αυτόματη αποβολή ενδέχεται, στην πραγματικότητα, να αντανακλά την παύση της λειτουργίας του πλακούντα[289,293]. Αρκετοί ερευνητές έχουν τονίσει τη συμβολή του πλακούντα ως μια πρόσθετη πηγή εμβρυϊκής λεπτίνης[296].

Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου

● *Φύλο*. Τα θηλυκά νεογνά έχουν βρεθεί να έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης από τα αρσενικά[304-314]. Ως αιτίες του σεξουαλικού διμορφισμού των επιπέδων λεπτίνης έχουν ενοχοποιηθεί οι διαφορετικές κατανομές λιπώδους ιστού, οι νεογνικές στεροειδείς ορμόνες, πολυμορφισμοί του υποκινητή της λεπτίνης[315] και το μεγαλύτερο βάρος του πλακούντα που παρατηρείται στα θήλεα νεογνά[313,316,317].

● *Οικογενειακό ιστορικό παχυσαρκίας. Τ*ο οικογενειακό ιστορικό παχυσαρκίας από την πλευρά του πατέρα έχει συσχετιστεί με υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης στον ομφάλιο λώρο[318].

● *Εθνικότητα*. Εθνικές διαφορές έχουν επίσης αναφερθεί σε ορισμένες ειδικές πληθυσμιακές ομάδες[312,319]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει υψηλότερα επίπεδα σε γυναίκες από την Ασία, ένα εύρημα που αποδόθηκε σε διατροφικές συνήθειες και τροποποιημένη σύνθεση λεπτίνης[320-323]

● *Τοκετός*. Ο κολπικός τοκετός έχει συσχετισθεί με αυξημένη απελευθέρωση λεπτίνης του πλακούντα σε σύγκριση με την καισαρική τομή[324].

● *Στρες – Σηψαιμία. Σ*ε νεογνά με βακτηριαιμία έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα λεπτίνης[325]

● *Βάρος γέννησης*. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και του νεογνικού βάρους γέννησης[305,316,326-331].

● *Προωρότητα.* Σε σύγκριση με τα υγιή τελειόμηνα βρέφη, τα πρόωρα νεογνά έχουν χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης , τα οποία σχετίζονται τόσο με την ηλικία κύησης όσο και με το βάρος γέννησης[332-335]. Τα επίπεδα αυξάνονται μετά την 33η εβδομάδα κύησης, ως αντανάκλαση της αύξησης του λιπώδους ιστού[336].

● *Διαβήτης.* Τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες που ανέπτυξαν διαβήτη κύησης ή από μητέρες με ΣΔ τύπου 1 έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης κατά τη γέννηση σε σύγκριση με εκείνα των μη διαβητικών μητέρων και έχουν αυξημένο κίνδυνο για μακροσωμία[301,337-339]. Ο ρόλος της ινσουλίνης στη ρύθμιση της έκφρασης της λεπτίνης στον πλακούντα θα μπορούσε να θεωρηθεί ως υπεύθυνος μηχανισμός[340].

● *Προεκλαμψία. Υ*ψηλότερα επίπεδα λεπτίνης αναφέρονται σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με ανεπάρκεια του πλακούντα, υποξία και στρες λόγω προεκλαμψίας[341-344].

● *Κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.* Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι γνωστό ότι σχετίζεται με χαμηλότερο βάρος γέννησης των νεογνών, αλλά τα ευρήματα δεν είναι σαφή όσον αφορά τα επίπεδα της λεπτίνης[309,329,345-350 349,351]. Έχει προταθεί ότι το κάπνισμα βλάπτει την μητροπλακουντιακή ροή αίματος, μπορεί να αυξήσει την παραγωγή κατεχολαμινών στα βρέφη και να οδηγήσει σε λιπόλυση, η οποία μειώνει τα επίπεδα λεπτίνης[348,349]

● *Μητρική διατροφή και μεταβολική κατάσταση.* Τόσο η υπερσίτιση όσο και η νηστεία της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαταράσσουν την ισορροπία της γλυκόζης και της λεπτίνης κι έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο των απογόνων για ανάπτυξη μεταβολικών ασθενειών και άλλων παθολογικών καταστάσεων στην ενήλικη ζωή. Μελέτες σε πειραματόζωα διαπίστωσαν μια συσχέτιση μεταξύ του υποσιτισμού σε όλη την εγκυμοσύνη και της ανάπτυξης παχυσαρκίας, υπερινσουλιναιμίας και της υπερλεπτιναιμίας[352]. Ιστορικές παρατηρήσεις σε απογόνους γυναικών που εκτέθηκαν σε λιμό στην Ολλανδία έδειξαν ότι, απόγονοι γυναικών που εκτέθηκαν στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους είχαν αυξημένη παχυσαρκία, ενώ απόγονοι εκείνων που εκτέθηκαν κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό παχυσαρκίας[353]. Ταυτόχρονα, η μητρική έλλειψη των απαραίτητων λιπαρών οξέων κατά τη διάρκεια της όψιμης κύησης και της γαλουχίας έχει συσχετισθεί με μειωμένα επίπεδα λεπτίνης των νεογνών σε μελέτες σε ζώα. Φαίνεται επομένως πιθανή η ύπαρξη σύνδεσης μεταξύ μητρικού διατροφικού περιεχομένου, μεγέθους βρεφικού λιπώδους ιστού και έκφρασης mRNA λεπτίνης[354]. Από την άλλη πλευρά, έχει προταθεί ένα μοντέλο διαγενεακού κύκλου της παχυσαρκίας, όπου οι γυναίκες με υψηλό ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης γεννούν υπέρβαρα παιδιά που είναι επιρρεπή σε παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή[133,159].Πρόσφατες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του μητρικού υπερσιτισμού στις συγκεντρώσεις λεπτίνης στο εμβρυικό πλάσμα υποδεικνύουν ότι ο υψηλός μητρικός ΔΜΣ αυξάνει τη γλυκόζη του εμβρυικού πλάσματος και τις συγκεντρώσεις ινσουλίνης, οι οποίες με τη σειρά τους αυξάνουν τη σύνθεση και την έκκριση της λεπτίνης από τον εμβρυϊκό λιπώδη ιστό. Αυτές οι ορμόνες δρουν συνεργικά στους κεντρικούς νευρώνες του συστήματος ρύθμισης της ενεργειακής ισορροπίας,

μεταβάλλουν τη ρύθμιση της όρεξης και του μεταβολισμού των λιποκυττάρων και, τελικά, οδηγούν σε νεογνά που είναι μεγάλα για την ηλικία κύησης ή έχουν υψηλότερο ΔΜΣ και παχυσαρκία [160].

Λεπτίνη ομφαλίου λώρου, νεογνική ανάπτυξη και προωρότητα

Η λεπτίνη και ο υποδοχέας της λεπτίνης υπάρχουν σε διάφορους εμβρυϊκούς ιστούς (πνεύμονας, ήπαρ και νεφροί)[355,356]. Η κυκλοφορία σημαντικής ποσότητας αυτής της ορμόνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου έχει δημιουργήσει ένα πρώιμο ενδιαφέρον για τους πιθανούς ρόλους της στην εμβρυϊκή ανάπτυξη *in utero*[357]. Οι πρώτες μελέτες είχαν δείξει ότι τα νεογνά με μακροσωμία έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης αίματος ομφάλιου λώρου από τα φυσιολογικά ή τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά[327], ενώ τα βρέφη με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξης έχουν χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης αίματος ομφάλιου λώρου και μειωμένη έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης σε επίπεδο mRNA[298,358,359]. Πιο πειστικά στοιχεία προήλθαν από μεταγενέστερες μελέτες που έδειξαν το ρόλο της λεπτίνης στην ανάπτυξη των εμβρυικών οστών[269,284], στην ανάπλαση και ωρίμανση του εμβρυϊκού πνεύμονα[284], καθώς επίσης και στην ανάπτυξη του παγκρέατος[360] και του πεπτικού σωλήνα του εμβρύου[361]. Επιπρόσθετα, η λεπτίνη παίζει μια σειρά από γενικούς ρόλους στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, όπως αποδεικνύεται από το μειωμένο βάρος του εγκεφάλου, τη διαταραχή της μυελίνωσης και τις δομικές ανωμαλίες που είναι εμφανείς στους ποντικούς ob/ob[362] Στο σύνολό τους, τα δεδομένα αυτά δείχνουν προς ένα σημαντικό ρόλο της λεπτίνης στην οργανογένεση και την φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου του ανθρώπου και των τρωκτικών[363]. Ακόμη πιο ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η νεογνική θεραπεία με λεπτίνη θα μπορούσε να αντιστρέψει τις προγεννητικές αναπροσαρμογές που προκύπτουν από εμβρυικό υποσιτισμό[364].

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν προσπαθήσει να καθορίσουν τη συμβολή της λεπτίνης στην εμβρυϊκή ανάπτυξη μέσω της εκτίμησης της σχέσης μεταξύ της λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικών ανθρωπομετρικών μετρήσεων κατά τη γέννηση (βάρος γέννησης, μήκος γέννησης, περιφέρεια κεφαλής και κοιλίας, πάχος δερματικών πτυχών και δείκτης παχυσαρκίας). Είναι γενικά παραδεκτό πως υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και του βάρους γέννησης του νεογνού[316 306,309,312-314,335]. Τα διαφορετικά πρότυπα ανάπτυξης *in utero* συνοδεύονται από συγκεκριμένες μεταβολές στα επίπεδα της λεπτίνης[365]. Τα τελειόμηνα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης έχουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης ομφαλίου λώρου κατά τη γέννηση από τα κατάλληλα για την ηλικία κύησης νεογνά [298,358,366,367]. Αντίστοιχα, μεγάλα για την ηλικία κύησης βρέφη έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης κατά τη γέννηση από τα κατάλληλα για ηλικία κύησης νεογνά[368,369], επίπεδα που σχετίζονται θετικά με το δείκτη παχυσαρκίας και με τα επίπεδα ινσουλίνης ομφαλίου λώρου[368,370-373]. Η συσχέτιση της λεπτίνης ομφαλίου λώρου με το βάρος γέννησης θα μπορούσε απλώς να υποδηλώνει ότι η λεπτίνη του ομφαλίου λώρου είναι ένας ισχυρός και αξιόπιστος δείκτης της μάζας λίπους του εμβρύου και όχι ένας ρυθμιστής της εμβρυικής ανάπτυξης[374]. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι οι συγγενείς ελλείψεις της λεπτίνης

και του υποδοχέα της λεπτίνης στον άνθρωπο οδηγούν σε έναν φαινότυπο με φυσιολογικό βάρος γέννησης[255,375]. Ωστόσο, η παρουσία των υποδοχέων λεπτίνης σε πολλαπλούς εμβρυικούς ιστούς [335,355,360,361] συνηγορεί εναντίον του απλού ρόλου της λεπτίνης ως «καθρέφτη» του εμβρυϊκού λιπώδους ιστού και προτείνει την ουσιαστική συμμετοχή της στη ρύθμιση της εμβρυικής ανάπτυξης. Η ηλικία κύησης διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην ωρίμανση και συσσώρευση του λιπώδους ιστού, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την έκκριση λεπτίνης[376]. Σε σύγκριση με τα υγιή τελειόμηνα βρέφη, τα πρόωρα νεογνά έχουν χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης[332-336,377,378], τα οποία σχετίζονται με την ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης και αυξάνονται μετά την 33η εβδομάδα κύησης[336], ως αντανάκλαση των αντίστοιχων αυξήσεων του λιπώδους ιστού. Ως εκ τούτου, είτε η έλλειψη λιπώδους ιστού (πριν την 33η εβδομάδα κύησης) ή ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης στα πρόωρα νεογνά, αποτελούν πιθανούς αιτιολογικούς μηχανισμούς υπεύθυνους για την κατάσταση χαμηλής λεπτίνης σε αυτά τα νεογνά[379].

Λεπτίνη ομφαλίου λώρου και βρεφική ανάπτυξη

Βασικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως η δίψα και η πείνα, έχουν προγραμματιστεί *in utero* και η λεπτίνη φαίνεται να αποτελεί βασικό ρυθμιστή αυτής της διαδικασίας μέσω των νευροτροφικών δράσεών της στο επίπεδο του υποθαλάμου[380-382]. Υπάρχουν στοιχεία από πειραματικές μελέτες που υποδηλώνουν ότι στην πρώιμη νεογνική ζωή η λεπτίνη μπορεί να αποτελεί ένα σήμα εκκίνησης της σίτισης, προάγοντας την υπερφαγία ως μια προσαρμοστική απόκριση, προκειμένου να ξεπεραστεί η φυσιολογική απώλεια βάρους που παρατηρείται κατά τις μεταγεννητικές ημέρες[381,383 296].
Συγκεντρωτικά στοιχεία τόσο από επιδημιολογικές μελέτες όσο και από ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν την ιδέα ότι η λεπτίνη επηρεάζει τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Κατά την προγεννητική περίοδο, η λεπτίνη διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του υποθαλάμου για τη ρύθμιση της μεταγεννητικής ενεργειακής κατανάλωσης, όπως φαίνεται σε ποντικούς με ανεπάρκεια λεπτίνης (ob/ob)[384]. Στην ίδια μελέτη, η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο ήταν σε θέση να μειώσει την πρόσληψη τροφής μέσω των άμεσων νευροτροφικών δράσεων στον υποθάλαμο[384]. Συνεπώς, ο προγραμματισμός της παχυσαρκίας στην πρώιμη ζωή μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από τις επιδράσεις της ανεπάρκειας λεπτίνης στην ομαλή αρχιτεκτονική του νευρωνικού κυκλώματος[385,386]. Επιπλέον, τα τέκνα των μητέρων που υποβάλλονται σε υποσιτισμό γίνονται παχύσαρκα, υπερινσουλιναιμικά και υπερλεπτιναιμικά· αυτά τα επιβλαβή αποτελέσματα του προγραμματισμού μπορεί να προληφθούν με θεραπεία με λεπτίνη στην πρώιμη μεταγεννητική ζωή[364]. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι τα πρότυπα της πρώιμης μεταγεννητικής ανάπτυξης τουλάχιστον εν μέρει διαμορφώνονται από μια προσπάθεια να αντισταθμιστεί η προηγούμενη ενδομήτρια διατροφική κατάσταση, είτε του υποσιτισμού ή του υπερσιτισμού, μέσω της λεπτίνης[364].
Οι *Ong και συνεργάτες* ανέφεραν πρώτοι μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης ομφαλίου λώρου και της επακόλουθης αύξησης του σωματικού βάρους[387], ενώ μια μεταγενέστερη μελέτη

διαπίστωσε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης στον ομφάλιο λώρο και των ποσοστών μεταβολής του ΔΜΣ μετά από 64 εβδομάδες σε βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα[388]. Πιο πρόσφατα, μια μεγάλης κλίμακας μελέτη κοόρτης έδειξε ότι η νεογνική λεπτίνη ήταν σε θέση να προβλέψει την αύξηση του σωματικού βάρους κατά τους πρώτους 6 μήνες ζωής, καθώς τα χαμηλότερα επίπεδα στο αίμα ομφαλίου λώρου συνοδεύονταν από πιο έντονη αύξηση σωματικού βάρους κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής και υψηλότερο ΔΜΣ στην ηλικία των τριών ετών[389]. Πιο συγκεκριμένα, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη οδηγεί σε υπολεπτιναιμικά νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης και μειωμένη μάζα παγκρεατικών β-κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε αυξημένη μεταγεννητική διατροφή (catch up growth, υπερκάλυψη της καθυστέρησης στην ανάπτυξη), μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και τροποποιημένη ενεργειακή ισορροπία[390]. Το τελικό αποτέλεσμα είναι αυξημένη κεντρική παχυσαρκία και, τελικά, το πλήρες φάσμα του ΜΣ. Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, είτε με τη μορφή μικρών για την ηλικία κύησης ή πρόωρων βρεφών, έχει συνδεθεί με το πρότυπο γρήγορης μεταγεννητικής ανάπτυξης[388,391,392], ενώ η συνδυασμένη παρουσία χαμηλού σωματικού βάρους γέννησης και προτύπου catch up growth έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσο και ΣΔ2[153,393,394]. Το γεγονός ότι τα επίπεδα λεπτίνης συσχετίζονται θετικά με τη μεταγεννητική αύξηση του σωματικού βάρους είναι σε συμφωνία με την ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους μετά τον τοκετό σε βρέφη με συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης[375] ή μεταλλάξεις του υποδοχέα της λεπτίνης[395].

Λεπτίνη ομφαλίου λώρου και παιδική ανάπτυξη / παχυσαρκία

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία φθάνει το 17% στις ΗΠΑ και παρόμοια ποσοστά έχουν αναφερθεί και σε άλλες χώρες. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο επιπολασμός των παχύσαρκων παιδιών ηλικίας 6 έως 11 ετών έχει υπερδιπλασιαστεί από τη δεκαετία του 1960. Το πρόβλημα είναι παγκόσμιο και μεγενθύνεται όλο και περισσότερο· στην Ελλάδα, ο επιπολασμός του υπερβολικού σωματικού βάρους μεταξύ των 13χρονων είναι 12% για τα κορίτσια και 20% για τα αγόρια (2001/2002), ενώ τα τελευταία στοιχεία από παιδιά προσχολικής ηλικίας δείχνουν ότι ένα ποσοστό 16% χαρακτηρίζονται ως υπέρβαρα[396]. Στην Κρήτη περίπου 15% των παιδιών είναι παχύσαρκα και το 30% υπέρβαρα στην ηλικία των 12 ετών[397,398].

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν την ενδομήτρια ζωή σαν μια κρίσιμη περίοδο, κατά την οποία η έκθεση στη λεπτίνη ωριμάζει τους υπεύθυνους για την όρεξη νευρώνες του υποθαλάμου, ορίζοντας τη μετέπειτα ενεργειακή ισορροπία και την αύξηση βάρους[175]. Η χορήγηση λεπτίνης σε αρουραίους σε προχωρημένη εγκυμοσύνη μειώνει την αύξηση βάρους των αρσενικών απογόνων που προκαλείται από την υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφή και την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ και η νεογνική θεραπεία με λεπτίνη αναστρέφει τα λιπογόνα αποτελέσματα του προγεννητικού υποσιτισμού[364,399]. Ωστόσο, αργότερα στη ζωή, μερικά ζώα αναπτύσσουν αντίσταση στη λεπτίνη, η οποία αντικατοπτρίζει την αδυναμία των υψηλότερων επιπέδων λεπτίνης να ρυθμίσουν την ομοιόσταση της ενέργειας[400,401]. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η περιγεννητική έκθεση στη λεπτίνη

μειώνει την όρεξη και την επακόλουθη αύξηση του σωματικού βάρους, ενώ λόγω της ανοχής, η μετέπειτα έκθεση στη λεπτίνη δεν έχει τα ίδια αποτελέσματα στη μείωση του βάρους[380].
Στους ανθρώπους φαίνεται επίσης να υπάρχει μια περίοδος ευαισθησίας στη λεπτίνη νωρίς στη ζωή. Ο πλακούντας αντλεί μεγάλες ποσότητες λεπτίνης στο έμβρυο και στην κυκλοφορία της μητέρας, κάτι που μπορεί να διεγείρει το αίσθημα κορεσμού και, κατά συνέπεια, την κατάλληλη ρύθμιση του βάρους[374]. Οι *Mantzoros και συνεργάτες* βρήκαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα ομφαλίου λώρου κατά τον τοκετό προβλέπουν βραδύτερη αύξηση του σωματικού βάρους σε σχέση με το μήκος των παιδιών κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής τους και μικρότερη τιμή-z ΔΜΣ στα παιδιά ηλικίας 3 ετών, ενώ το ίδιο έδειξαν και άλλες μελέτες [388,402-406]

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Μελέτη Μητέρας-Παιδιού «Ρέα», Ηράκλειο, Κρήτη

Η παρούσα μελέτη χρησιμοποιεί τα στοιχεία της μελέτης μητέρας-παιδιού «Ρέα». Η «Ρέα» αποτελεί μια προοπτική μελέτη που μελετά ένα δείγμα πληθυσμού εγκύων γυναικών (Ελληνίδων και αλλοδαπών) και των παιδιών τους στο νομό Ηρακλείου. Έχει σκοπό την πρώιμη ταυτοποίηση των περιβαλλοντικών κινδύνων και την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης αναφορικά με πρώιμα προβλήματα υγείας και ανάπτυξης των παιδιών, τα οποία πιθανώς να σχετίζονται με την ανάπτυξη ασθενειών κατά την ενήλικη ζωή. Γυναίκες κάτοικοι της περιοχής, οι οποίες συνέλαβαν κατά τη διάρκεια ενός έτους (Φεβρουάριος 2007 - Φεβρουάριος 2008) προσεγγίστηκαν και κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Τα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: κάτοικοι νομού Ηρακλείου, ηλικία άνω των 16 ετών, πρώτη επίσκεψη σε δημόσιο ή ιδιωτικό νοσοκομείο για την πρώτη μείζονα υπερηχογραφική εξέταση (10-13^{η} εβδομάδα κύησης) και απουσία οποιουδήποτε περιορισμού στην επικοινωνία. Κατά τη διάρκεια αυτής τη περιόδου, 1765 γυναίκες προσεγγίστηκαν, 1610 (91%) συμφώνησαν να συμμετάσχουν και 1317 (82%) παρακολουθήθηκαν μέχρι τον τοκετό. Κατά την πρώτη συνάντηση (πριν τη συμπλήρωση της 15^{ης} εβδομάδας κύησης), οι συμμετέχουσες κλήθηκαν να δώσουν δείγματα αίματος και ούρων και να συμμετέχουν στη συμπλήρωση ερωτηματολογίων με συνέντευξη. Στη συνέχεια, νέες συναντήσεις πραγματοποιήθηκαν τον 6^{ο} μήνα της εγκυμοσύνης και τον τοκετό.

Αναφορικά με την παρακολούθηση των παιδιών, ακολούθησε συνάντηση στους έξι, δεκαοκτώ μήνες και τέσσερα έτη μετά τη γέννηση. Η συλλογή δεδομένων έγινε από ερωτηματολόγια συμπληρωμένα από τις συμμετέχουσες ή από συνεντευκτή, τον ιατρικό φάκελο και την κλινική εξέταση μητέρων και παιδιών.

Οι πληροφορίες που συλλέχτηκαν αφορούσαν πλήθος παραγόντων, όπως κοινωνικό-δημογραφικά στοιχεία, διατροφή, εκθέσεις σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, τρόπο ζωής, ιατρικό ιστορικό, πορεία κύησης, νοσηρότητες, ανθρωπομετρικές μετρήσεις και άλλα (Βλέπε Παράρτημα Ι: Ερωτηματολόγιο 12^{ης} και 30^{ης} εβδομάδας).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συλλέχτηκαν δείγματα αίματος και ούρων από τη μητέρα και δείγμα αίματος ομφαλίου λώρου κατά τον τοκετό, τα οποία αποθηκεύτηκαν σε καταψύκτες στους -80^{ο} C εντός 2 ωρών από τη συλλογή. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συλλέχθηκαν επίσης πληροφορίες από τις υπερηχογραφικές εξετάσεις της 12^{ης} και 30^{ης} εβδομάδας κύησης, καθώς και δεδομένα από τους ιατρικούς φακέλους.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Νοσοκομείου Ηρακλείου (96/6-2-2007 και 9153/7-7-2011) και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση μετά από πλήρη περιγραφή της μελέτης (Βλέπε Παράρτημα ΙΙ).

Από τη μελέτη «Ρέα» επελέγη ένα υποσύνολο γυναικών για να απαντήσει στα ερωτήματα της παρούσης μελέτης, ως ακολούθως:

1. *Πληθυσμός μελέτης για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ μητρικού θυρεοειδικού προφίλ και επιπλοκών κύησης /περιγεννητικών αποτελεσμάτων.*

Για την παρούσα ανάλυση ήταν διαθέσιμη μια ομάδα από 1170 γυναίκες. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: (1) απουσία αποθηκευμένου μητρικού δείγματος ορού αίματος ή αιμοληψία μετά τη 18η εβδομάδα κύησης, (2) ελλείπεις πληροφορίες αναφορικά με τις μελετώμενες εκβάσεις, (3) πολύδυμες κυήσεις και (4) αποβολές / εμβρυϊκοί θάνατοι.

2. *Πληθυσμός μελέτης για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ μητρικού μεταβολικού προφίλ και επιπλοκών κύησης /περιγεννητικών αποτελεσμάτων.*

Για την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ μητρικού μεταβολικού συνδρόμου και διαβήτη κύησης ήταν διαθέσιμος ένας πληθυσμός 508 εγκύων γυναικών. Κριτήρια αποκλεισμού από τον πληθυσμό μελέτης αποτέλεσαν: (1) απουσία μητρικού αίματος νηστείας στην αρχή της εγκυμοσύνης, (2) γυναίκες τον όποιων η κύηση οδήγησε σε αυτόματη αποβολή ή θνησιγενές έμβρυο, (3) γυναίκες με ελλείπεις διαγνωστικές πληροφορίες και (4) γυναίκες με διαγνωσμένο διαβήτη κύησης σε προηγούμενη κύηση ή προϋπάρχων διαβήτης.

Αντίστοιχα για την διερεύνηση της σχέσης μητρικού μεταβολικού συνδρόμου και πρόωρου τοκετού ή υπολειπόμενης ενδομήτρια ανάπτυξης ήταν διαθέσιμος ένας πληθυσμός 833 εγκύων γυναικών. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: (1) απουσία αποθηκευμένου μητρικού ορού αίματος νηστείας στην αρχή της εγκυμοσύνης, (2) αποβολές / εμβρυϊκοί θάνατοι, (3) ελλείπεις διαγνωστικές πληροφορίες και (4) προεκλαμψία.

3. *Πληθυσμός μελέτης για τη μελέτη της σχέσης μητρικού σωματικού βάρους στη λεπτίνη ομφαλίου λώρου καθώς και για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ ομφαλικής λεπτίνης και νεογνικής ανάπτυξης / προωρότητας.*

Στην παρούσα ανάλυση συμμετείχαν 638 ζεύγη μητέρας-παιδιού. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: (1) μη επαρκής αποθηκευμένη ποσότητα (< 1 κ. εκ.) ορού αίματος ομφαλίου λώρου, (2) ελλείπεις πληροφορίες ως προς το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης, (3) πολύδυμες κυήσεις και (4) αποβολές / εμβρυϊκοί θάνατοι.

4. *Πληθυσμός μελέτης για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ ομφαλικής λεπτίνης και βρεφικής / παιδικής ανάπτυξης.*

Στην παρούσα ανάλυση συμμετείχαν 578 ζεύγη μητέρας-παιδιού. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: (1) μη επαρκής αποθηκευμένη ποσότητα (< 1 κ. εκ.) ορού αίματος ομφαλίου λώρου, (2) ελλείπεις πληροφορίες ως προς το βρεφική και παιδική ανάπτυξη, (3) πολύδυμες κυήσεις και (4) αποβολές / εμβρυϊκοί θάνατοι.

2. Μεθοδολογία

Μετα-ανάλυση

Στρατηγική αναζήτησης

Ακολουθώντας πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διεξαγωγή μέτα-αναλύσης[407], δύο ανεξάρτητοι ερευνητές (ιατροί) πραγματοποίησαν αναζήτηση στο MEDLINE με ημερολογιακή οριοθέτηση από τον Ιανουάριο του 1994 (ανακάλυψη του γονιδίου της λεπτίνης) μέχρι τον Οκτώβριο του 2009 χρησιμοποιώντας τους όρους: leptin AND cord blood AND (birth weight OR birth length OR ponderal index). Τα αποτελέσματα της αναζήτησης περιορίστηκαν από τα ακόλουθα κριτήρια: άρθρα στα αγγλικά, μελέτες σε ανθρώπους και ηλικιακή ομάδα νεογνών (γέννηση - 1 μήνα). Στις αναφορές για τις οποίες δεν υπήρχε πρόσβαση σε πλήρες κείμενο, έγινε αναζήτηση των άρθρων των αντίστοιχων περιοδικών σε βιβλιοθήκες ή μέσω διαδικτυακής επικοινωνίας με τους συγγραφείς. Στη βιβλιογραφία των επιλεγμένων άρθρων αναζητήθηκαν επιπρόσθετα άρθρα που πιθανώς να είχαν αρχικά διαφύγει. Σε περίπτωση πολλαπλών άρθρων από τον ίδιο πληθυσμό μελέτης, συμπεριλήφθηκε μόνο η πιο πρόσφατη δημοσίευση. Δεν έγινε προσπάθεια να εντοπιστούν και να συμπεριληφθούν αδημοσίευτες μελέτες .

Επιλογή άρθρων

Όλες οι μελέτες που προέκυψαν από την προαναφερθείσα στρατηγική αναζήτησης αξιολογηθήκαν με τα ακόλουθα κριτήρια για την ένταξη στην μετα-ανάλυση: (α) τύπος μελέτης: αποδεκτές για ένταξη θεωρήθηκαν οι προοπτικές, οι συγχρονικές και αυτές των ασθενών-μαρτύρων, (β) πληθυσμός αναφοράς: μονήρεις κυήσεις, τελειόμηνα νεογνά (> 37 εβδομάδες κύησης), (γ) μελετώμενο «αποτέλεσμα»: συγκεκριμένες νεογνικές ανθρωπομετρικές μετρήσεις και δείκτες: βάρος και μήκος γέννησης, δείκτης ponderal index (βάρος γέννησης/μήκος γέννησης^3), (δ) μελετώμενη «έκθεση»: λεπτίνη σε αίμα ομφαλίου λώρου προσδιορισμένη ποσοτικά με τις μεθόδους: ραδιοανοσολογική-RIA, ELISA ή IRMA και υπολογισμένη σε ng/ml, (ε) στατιστική ανάλυση: εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης και της στατιστικής σημαντικότητας της σχέσης μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και των ανθρωπομετρικών μετρήσεων, (στ) απουσία μειζόνων μητρικών παθήσεων, όπως: διαβήτης (προϋπάρχων ή κύησης), υπερτασικές, μεταβολικές ή ενδοκρινικές διαταραχές, λήψη φαρμακευτικής αγωγής (εκτός από βιταμίνες και συμπληρώματα), (ζ) απουσία μειζόνων νεογνικών ανωμαλιών: συγγενείς λοιμώξεις, χρωμοσωμικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο, (η) απουσία επιπλοκών τοκετού (κολπικός τοκετός ή καισαρική τομή).

Συλλογή δεδομένων

Τα δεδομένα που προέκυψαν από τα άρθρα αξιολογήθηκαν μέσω μιας συγκεκριμένης φόρμας συλλογής πληροφοριών, η οποία περιλάμβανε στοιχεία αναφορικά με το σχεδιασμό της μελέτης, την γεωγραφική περιοχή συλλογής των στοιχείων, το έτος, τον αριθμό και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των νεογνών, τη μεθοδολογία μέτρησης της λεπτίνης, τους συγχυτικούς παράγοντες που εξετάστηκαν, το συντελεστή συσχέτισης και τη στατιστική ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε. Η μελέτη ήταν τυφλή για συγγραφείς και περιοδικά από ένα τρίτο πρόσωπο. Αρχικά, κάθε ερευνητής συμπλήρωσε την προαναφερθείσα φόρμα δεδομένων και στη συνέχεια οι φόρμες διασταυρώθηκαν για την επίλυση τυχόν διαφορών και τη διαμόρφωση των τελικών πινάκων.

Θέσπιση εύρους φυσιολογικών τιμών

Σύμφωνα με τις οδηγίες της National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)[408], για τη δημιουργία εύρους φυσιολογικών τιμών είναι αρχικά απαραίτητος ο ορισμός ενός φυσιολογικού, υγιούς πληθυσμού αναφοράς.

Για τον ορισμό του πληθυσμού αναφοράς, από τον οποίο θεσπίσαμε το εύρος φυσιολογικών τιμών των επίπεδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου, εφαρμόσθηκαν τα εξής κριτήρια αποκλεισμού: πρόωρα (<37η εβδομάδα κύησης) και υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης νεογνά, νεογνά που χρειάστηκαν εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας μετά τον τοκετό, νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες με επιπλοκές κύησης (διαβήτης και υπέρταση) και νεογνά για τα οποία υπήρχαν ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με τα παραπάνω δεδομένα ή τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου.

Για τον ορισμό του πληθυσμού αναφοράς, από τον οποίο θεσπίσαμε το εύρος φυσιολογικών τιμών των επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών στο μητρικό αίμα, εφαρμόσθηκαν τα εξής κριτήρια αποκλεισμού: γυναίκες με αυτοαναφερόμενη θυρεοειδική δυσλειτουργία (βρογχοκήλη, κακοήθεια, υπέρ- και υπόθυρεοειδισμό), γυναίκες με εργαστηριακή διάγνωση νόσου θυρεοειδούς (μη φυσιολογικές τιμές TSH και FT4 με βάση τις φυσιολογικές τιμές της κατασκευαστικής εταιρίας των αντιδραστηρίων) ή αυτοανοσίας του θυρεοειδούς (θετικά TPO-Ab ή/και TG-Ab), γυναίκες που ανέφεραν λήψη φαρμάκων για κάποια θυρεοειδική νόσο, αυτές με οικογενειακό ιστορικό νόσου θυρεοειδούς, γυναίκες με ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με τα παραπάνω δεδομένα, γυναίκες με πολύδυμες κυήσεις, γυναίκες με επιπλοκές κύησης (διαβήτης, υπέρταση, περιγεννητικές λοιμώξεις και αποβολές), γυναίκες με χρόνιο ή αυτοάνοσο νόσημα (διαβήτης, υπέρταση, άσθμα, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, κακοήθειες και άλλες) και με ιστορικό αυτόματων αποβολών.

Κατηγοριοποίηση των υπό μελέτη «εκθέσεων» και «αποτελεσμάτων»

Μητρικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το βάρος προ εγκυμοσύνης καταχωρήθηκε με βάση την ατομική δήλωση των γυναικών στη μαία κατά την πρώτη συνέντευξη. Το ύψος μετρήθηκε κατά την ίδια προγεννητική επίσκεψη, ενώ ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) υπολογίσθηκε με τον τύπο: [βάρος (kg) / ύψος $(m)^2$]. Οι γυναίκες κατηγοριοποιήθηκαν περαιτέρω με βάση το ΔΜΣ, σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) ως εξής : ελλιποβαρείς / κανονικού ΔΜΣ όταν ο ΔΜΣ ήταν < $25k/m^2$ και υπέρβαρες / παχύσαρκες όταν ο ΔΜΣ ήταν > $25\ kg/m^2$. Η αύξηση βάρους κατά την κύηση καταγράφηκε μέσω συνεντεύξεων κατά τη διάρκεια του $1^{ου}$ και $3^{ου}$ τρίμηνου και από ιατρικά αρχεία, ενώ υπολογίσθηκε ως εξής: σωματικό βάρος στον τοκετό - βάρος προ εγκυμοσύνης. Οι έγκυες γυναίκες κατατάχτηκαν στη συνέχεια σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την αύξηση του σωματικού βάρους κατά την κύηση: σύμφωνα με, πάνω και κάτω από τις διεθνείς συστάσεις (οδηγίες του 2009 Institute of Medicine guidelines: για ΔΜΣ < $18.5\ kg/m^2$: συνιστώμενη αύξηση του σωματικού βάρους 12.5 – 18.0 kg , για ΔΜΣ: 18.5-24.9 kg/m^2: αύξηση σωματικού βάρους 11.5 – 16.0 kg , για

ΔΜΣ: 25.0 – 29.9 kg/m^2 αύξηση σωματικού βάρους 7.0 – 11.5 kg και για ΔΜΣ > 30.0 kg/m^2 : αύξηση σωματικού βάρους 5.0-9.0 kg)[409].

Μεταβολικό σύνδρομο

Όλες οι συμμετέχουσες ταξινομήθηκαν ως έχουσες ή όχι μεταβολικό σύνδρομο, σύμφωνα με τα κριτήρια του προγράμματος National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, criteria[410], με ορισμένες προσαρμογές αναφορικά με τις εγκυμονούσες. Η κοιλιακή περιφέρεια δεν θεωρήθηκε ως κριτήριο της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία τεκμηριώθηκε όταν ο δείκτης μάζας σώματος πριν από την κύηση ήταν μεγαλύτερος από 30 kg/m^2. Διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου τέθηκε σε παρουσία ≥ 3 παραγόντων κινδύνου: ΔΜΣ προ εγκυμοσύνης > 30 kg/m^2, επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού > 150 mg / dL, επίπεδα HDL χοληστερόλης ορού <50 mg / dL, γλυκόζη νηστείας > 100 mg / dL, και αρτηριακή πίεση> 130 / 85 mm Hg.

Κατηγοριοποίηση ανάλογα με το μητρικό θυρεοειδικό προφίλ

Η λειτουργία του θυρεοειδούς αξιολογήθηκε στην αρχή της εγκυμοσύνης (μέση ηλικία κύησης 14.1 εβδομάδες, SD 3.6). Οι συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών στον ορό κατηγοριοποιήθηκαν ως χαμηλές, κανονικές και υψηλές μετά την εφαρμογή των φυσιολογικών διαστημάτων αναφοράς για το συγκεκριμένο πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, έγκυες με επίπεδα TSH εντός του εύρους φυσιολογικών τιμών αναφοράς θεωρήθηκαν ότι έχουν κανονική TSH, ενώ οι μητέρες με TSH υψηλότερες ή χαμηλότερες από τις φυσιολογικές τιμές αναφοράς θεωρούνταν ότι είχαν υψηλή ή χαμηλή TSH, αντίστοιχα. Τα αντισώματα TPO-Ab και TG-Ab θεωρήθηκαν θετικά, όταν τα επίπεδά τους ήταν ≥ 35 IU / ml και > 40 IU / ml, αντίστοιχα. Γυναίκες θετικές για αυτοαντισώματα έναντι του θυρεοειδούς συγκρίθηκαν με μητέρες αρνητικές για αντισώματα.

Κατηγοριοποίηση ανάλογα με τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου

Στις αναλύσεις, η λεπτίνη ομφαλίου λώρου χρησιμοποιήθηκε ως i) συνεχής μεταβλητή και ii) κατηγορική μεταβλητή με βάση τα εκατοστημόρια της κατανομής της. Πιο συγκεκριμένα, στην ανάλυση συσχέτισης λεπτίνης με την ανάπτυξη των νεογνών κατά τον τοκετό, τα νεογνά με τιμές λεπτίνης αίματος ομφάλιου λώρου ανάμεσα στο $10^ο$ και $90^ο$ εκατοστημόριο θεωρήθηκαν φυσιολογικά (ομάδα αναφοράς). Τα υπόλοιπα νεογνά διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες: 1) Ομάδα Α, με επίπεδα λεπτίνης ομφάλιου λώρου πάνω από το $90^ο$ εκατοστημόριο (υπερλεπτιναιμία) 2) ομάδα Β, με επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου κάτω από το $10^ο$ εκατοστημόριο (υπόλεπτιναιμία). Τόσο τα υπό-, όσο και τα υπέρ- λεπτιναιμικά νεογνά συγκρίθηκαν με την ομάδα αναφοράς και στις δύο αναλύσεις.

Σακχαρώδης διαβήτης κύησης

Οι συμμετέχουσες στη μελέτη εξετάστηκαν για την εμφάνιση διαβήτη κύησης στις 24-28 εβδομάδες κύησης και ορίστηκαν ως πάσχουσες από διαβήτη κύησης όταν δύο ή περισσότερες από τις τέσσερις τιμές γλυκόζης ορού που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια της 3ωρης δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (100g) ήταν παθολογικές, σύμφωνα με τα κριτήρια που προτείνουν οι Carpenter και Coustan[411]: γλυκόζη νηστείας ≥ 95 mg / dl , 1 h ≥ 180 mg / dl , 2 ώρες ≥155 mg / dl, και 3 ώρες ≥ 140 mg / dl.

Αρτηριακή πίεση

Η συστολική και διαστολική πίεση αίματος μετρήθηκαν στο πρώτο μείζον υπερηχογράφημα πριν την 15η εβδομάδα κύησης. Οι μετρήσεις έγιναν με τη χρήση ενός ηλεκτρονικού πιεσόμετρου μετά από 10 λεπτά ανάπαυσης σε καθιστή θέση. Όλες οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν 3 φορές στο δεξιό βραχίονα για κάθε γυναίκα. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή που προήλθε από τη δεύτερη και την τρίτη μέτρηση.

Υπέρταση κύησης και προεκλαμψία

Πληροφορίες σχετικά με την υπέρταση κύησης / προεκλαμψία προήλθαν από τα ερωτηματολόγια και τον ιατρικό φάκελο.

Καισαρική τομή

Πληροφορίες σχετικά με τον τοκετό προήλθαν από τα νοσοκομειακά ιατρικά αρχεία.

Ηλικία κύησης

Η ηλικία κύησης υπολογίστηκε ως το διάστημα μεταξύ της ημερομηνίας τελευταίας έμμηνου ρύσεως και της ημερομηνίας τοκετού για το 84% των κυήσεων. Όταν αυτή η ηλικία κύησης δε συμφωνούσε με την υπερηχογραφική ηλικία κύησης που υπολογίζεται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης κατά την υπερηχογραφική εξέταση (n=187, 16%) (απόκλιση μεγαλύτερη από 7 ημέρες), τότε χρησιμοποιήθηκε εναλλακτικά ένας τύπος παλινδρόμησης που περιγράφει τη σχέση μεταξύ κεφαλουραίου μήκους και ηλικίας κύησης[412].

Πρόωρος τοκετός

Πρόωρος τοκετός ορίστηκε κάθε τοκετός που πραγματοποιήθηκε πριν από την 37η εβδομάδα κύησης. Αυτόματος πρόωρος τοκετός ορίστηκε κάθε επείγων κολπικός τοκετός ή επείγουσα καισαρική τομή, ενώ ιατρικά ενδεδειγμένος πρόωρος τοκετός ορίστηκε κάθε προγραμματισμένος προκλητός κολπικός τοκετός ή προγραμματισμένη καισαρική τομή.

Νεογνικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Οι μετρήσεις βάρους και μήκους σώματος, περιμέτρου κεφαλής και κοιλιακής χώρας έγιναν στα νοσοκομεία μετά τον τοκετό και καταγράφηκαν σε g και mm, αντίστοιχα. Ο δείκτης παχυσαρκίας (ponderal index) αποτελεί ένα δείκτη μέτρησης λιπώδους ιστού και υπολογίστηκε ως εξής: βάρος γέννησης (kg) / μήκος γέννησης (m) ^{3}.

Χαμηλό βάρος γέννησης

Χαμηλό βάρος γέννησης ορίστηκε το βάρος γέννησης κάτω από τα 2500 g.

Μικρό (SGA) και μεγάλο (LGA) για την ηλικία κύησης νεογνό

Μικρά και μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά ορίστηκαν αντίστοιχα τα ζώντα νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από τη 10η ή πάνω από την 90η εκατοστιαία θέση της αντίστοιχης ηλικίας κύησης στον πληθυσμό αναφοράς[413]. Στην παρούσα ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν ισπανικές καμπύλες ανάπτυξης για τον υπολογισμό αυτών των νεογνών, εξαιτίας της έλλειψης αντίστοιχων ελληνικών καμπυλών[414].

Υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης νεογνό

Νεογνά με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη ορίστηκαν τα ζώντα νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από τη 10η εκατοστιαία θέση της αναμενόμενης κατανομής του βάρους γέννησης. Για τον υπολογισμό του αναμενόμενου βάρους γέννησης εφαρμόστηκε μια προσαρμοσμένη εξίσωση λαμβάνοντας υπόψη νεογνικά και μητρικά χαρακτηριστικά[415,416]. Τα μητρικά και νεογνικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιηθήκαν ήταν: η ηλικία κύησης (GA), το φύλο του βρέφους (άρρεν=1, θήλυ=0), το μητρικό (MH) και πατρικό (PH) ύψος, το βάρος πριν από την κύηση (MW) , καθώς και η αλληλεπίδραση της ηλικίας κύησης με το βάρος της μητέρας (MW X GA) . Το αναμενόμενο βάρος γέννησης (BW) που προβλέπεται από το παρακάτω μοντέλο παλινδρόμησης εξηγεί το 32% της διακύμανσης βάρος γέννησης και υπολογίζεται με βάση την εξίσωση:

$$\begin{aligned}\mathrm{BW} = {} & 96.48(\mathrm{GA}-38.44)+150\ \mathrm{male}-32.94(\mathrm{MW}-64.59)\\ & +3{,}083.8\left(\sqrt{(\mathrm{MW}\times\mathrm{GA}/1{,}000)-1.58}\right)\\ & +7.92(\mathrm{MH}-163.5)+4.2(\mathrm{PH}-177.08)+3{,}136.0.\end{aligned}$$

Ανθρωπομετρικές μετρήσεις και κλινική εξέταση στην παιδική ηλικία

Μετρήσεις του βάρος, ύψους και ΔΜΣ μετατράπηκαν σε SD scores ανάλογα με το φύλο και την ηλικία, χρησιμοποιώντας εσωτερικά παραγόμενων καμπυλών ανάπτυξης. Λόγω μεταβολής της ηλικίας του παιδιού κατά τη μέτρηση, εκτιμήσαμε ΔΜΣ SDS ακριβώς στους 3 και 6 μήνες χρησιμοποιώντας ένα στατιστικό μοντέλο[417]. Για να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση των παιδιών με ασύμβατες «τροχιές» ανάπτυξης, αποκλείσαμε εκ των προτέρων παιδιά των οποίων οι μετρήσεις ήταν <-5 SD ή> 5 SD από το μέσο όρο για κάθε ηλικία. Το πρότυπο ταχείας και βραδείας ανάπτυξης από τη γέννηση έως τους 3 και 6 μήνες ζωής ορίστηκε σαν την αύξηση του σωματικού βάρους z-score μεγαλύτερη από 0,67 ή μικρότερη από -0,67 SD, αντίστοιχα[418].

Οι παιδικές ανθρωπομετρικές μετρήσεις στην ηλικία των 4 ετών έγιναν από ειδικά εκπαιδευμένους ερευνητές, σύμφωνα με τυποποιημένες διαδικασίες. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε μια φορά από μια ψηφιακή ζυγαριά (Seca Bellisima 841) μέχρι το πλησιέστερο 0,1kg με το εξεταζόμενο παιδί να στέκεται όρθιο χωρίς παπούτσια και φορώντας ελαφριά ρούχα. Το ύψος μετρήθηκε με ακρίβεια 0,1 cm με τη χρήση ενός εμπορικού σταδιόμετρου (Seca 213). Η μέτρηση του ύψους έγινε χωρίς παπούτσια και σε όρθια θέση, κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και με το κεφάλι ευθυγραμμισμένο στο οριζόντιο επίπεδο. Ο δείκτης μάζας σώματος παιδιών [ΔΜΣ, (βάρος / ύψος) 2] χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του zscore μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο, χρησιμοποιώντας το μέσο όρο του υπό μελέτη πληθυσμού. Επιπλέον, αξιολογήθηκε σύμφωνα με τους ορισμούς της Cole-International Obesity Task Force (IOTF) [419]

Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε εις διπλούν με ακρίβεια 0,1 cm σε όρθια θέση, στο υψηλότερο σημείο της λαγόνιας ακρολοφίας στο τέλος μιας ήπιας εκπνοής χρησιμοποιώντας μια ευέλικτη μεζούρα (Seca 201). Το πάχος των δερματικών πτυχών μετρήθηκε στο πλησιέστερο 0,1 χιλιοστό σε τέσσερις ανατομικές θέσεις [τρικέφαλο (TR), μηρό, ωμοπλάτη (SS) και λαγόνια χώρα] στη δεξιά

πλευρά του σώματος, χρησιμοποιώντας ένα ειδικά βαθμονομημένο εργαλείο (Harpenden). Τρεις σειρές μετρήσεων ελήφθησαν και ο μέσος όρος των δυο πρώτων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε ως αντιπροσωπευτικός για κάθε δερματική πτυχή. Το άθροισμα των δερματικών πτυχών (SS) και (TR) και ο λόγος SS / TR χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η συνολική και κεντρική παχυσαρκία, αντίστοιχα[420] . Η συστολική και διαστολική πίεση του αίματος μετρήθηκαν μετά από ανάπαυση 5 λεπτών σε καθήμενη θέση, στο δεξί χέρι του παιδιού με περιχειρίδα κατάλληλου μεγέθους για την περιφέρεια του βραχίονα χρησιμοποιώντας μια αυτόματη συσκευή μέτρησης αρτηριακής πίεσης (Dinamap, Pro Care 400). Πέντε μετρήσεις έγιναν σε διαστήματα 1 λεπτού και η μέση τιμή όλων των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση[421].

Εργαστηριακές αναλύσεις

Τα δείγματα αίματος (μητρικά, ομφάλιου λώρου και παιδικά) συλλέχθηκαν σε σωληνάρια με διαχωριστικό gel που επιτρέπει τον καλύτερο διαχωρισμό του ορού. Διατηρήθηκαν σε ψύξη (2-8^0 C) και φυγοκεντρήθηκαν εντός 2 ωρών από τη συλλογή στις 2500 στροφές για 10 λεπτά. Μετά τη φυγοκέντρηση, ο ορός διαχωρίστηκε και αποθηκεύτηκε σε πολλαπλά δείγματα στους - 80^{o}C μέχρι την ανάλυση. Η ανάλυση των δειγμάτων της μελέτης έγινε στο Βιοχημικό, Ενδοκρινολογικό και Ανοσολογικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Μεταβολικό προφίλ της μητέρας

Μητρικός ορός αίματος νηστείας συλλέχθηκε στην πρώτη υπερηχογραφική εξέταση πριν την 15^η εβδομάδα κύησης. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, ολικής χοληστερόλης, υψηλής (HDL) και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (LDL), πραγματοποιήθηκε με τυποποιημένες ενζυματικές διαδικασίες (AU5400 High-Volume Chemistry Analyzer, Olympus America, Inc., Melville, New York) με αντιδραστήρια της ίδιας εταιρείας. Η συγκέντρωση ινσουλίνης μετρήθηκε με ξηρής φάσης χημειοφωταυγή ανοσομετρική εξέταση (IMMULITE 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc, Deerfield, Illinois). Η ευαισθησία στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό ενός μοντέλου ομοιόστασης (HOMA-IR), σύμφωνα με το οποίο: HOMA-IR = Γλυκόζη νηστείας (mg / dL) x ινσουλίνη νηστείας / 405)[422].

Μητρική λειτουργία του θυρεοειδούς

Η θυρεοειδική λειτουργία αξιολογήθηκε στο πρώτο τρίμηνο της κύησης μέσω ποσοτικής ανάλυσης των επιπέδων TSH, free T4 (ελεύθερη T4), free T3 (ελεύθερη T3) καθώς και των αντισωμάτων κατά της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (TPO-Ab) και θυρεοσφαιρίνης (TG-Ab) με τη μέθοδο της ξηρής φάσης χημειοφωταυγούς ανοσομετρικής εξέτασης (IMMULITE 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc, Deerfield, Illinois).

Λεπτίνη ομφαλίου λώρου

Τα δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου συλλέχθηκαν κατά τον τοκετό. Η λεπτίνη προσδιορίστηκε ποσοτικά στον ορό με ανοσοενζυμική προσροφητική μέθοδο (ELISA) [R & D Systems, Minneapolis, USA]. Όλα τα δείγματα μετρήθηκαν εις διπλούν και σε περίπτωση ενός συντελεστή μεταβλητότητας

> 5% διεξήχθη μια τρίτη μέτρηση. Υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές και όλες οι καμπύλες ομαλοποιήθηκαν σε μια καμπύλη αναφοράς. Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση λεπτίνης του αντιδραστηρίου που χρησιμοποιήθηκε ήταν μικρότερη από 7.8 pg / ml. Η μέση ανάκτηση της λεπτίνης μελετημένη σε τέσσερα διαφορετικά επίπεδα από δύο δείγματα αξιολογήθηκε στο εργαστήριο μας σε δείγμα ορού αίματος ομφάλιου λώρου και ήταν 88% .

Καρδιομεταβολικός κίνδυνος στην ηλικία των 4 ετών.

Δείγματα αίματος μη νηστείας συλλέχθηκαν από τα παιδιά στην ηλικία των 4 ετών. Τα τριγλυκερίδια, η ολικής χοληστερόλης και η HDL-χοληστερόλης μετρήθηκαν στον ορό με τη χρήση τυποποιημένων ενζυματικών μεθόδων (Medicon Hellas SA, 15344, Ελλάδα) σε αυτοματοποιημένο αναλυτή χημείας (olympus AU5400 Beckman Coulter Inc, Miami, FL). Οι συντελεστές διακύμανσης (inter- and intra-assay coefficients of variation) ήταν λιγότερο από 2,11% σε όλες τις περιπτώσεις. Η συγκέντρωση της LD χοληστερόλης υπολογίσθηκε σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση: LDL = TTC-(TG / 5 + HDL). Οι συγκεντρώσεις των ορμονών μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μια άμεση ένζυμο-συνδεδεμένη ανοσορροφητική δοκιμασία (ELISA) στον αναλυτή MAGO Plus (Diamedix, Miami, FL), ως εξής: Αδιπονεκτίνη [Invitrogen, Life Technologies Corp, Frederick, MD, ευαισθησία: 100 pg / mL, δια- και ενδο-δοκιμασίας συντελεστές διακύμανσης 2.97- 3.84% και 2,84 - 5,15%] και λεπτίνη (R & D Systems, Inc. Minneapolis, USA, ευαισθησία, 7.8pg / mL, δια- και ενδο-δοκιμασίας συντελεστές διακύμανσης 3.0-3.3% και 3.5 - 5.4%). Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μετρήθηκε με μία δοκιμασία υψηλής ευαισθησίας (CRP Latex, OSR 6199, η Olympus Diagnostics, Μέλβιλ, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ) στον αυτόματο αναλυτή χημείας Olympus AU5400 (Beckman Coulter Inc , Miami, FL) και οι δια- και ενδο-δοκιμασίας συντελεστές διακύμανσης ήταν λιγότερο από 2%.

Συγχυτικοί παράγοντες

Ως συγχυτικοί παράγοντες ελέγχθηκαν οι μεταβλητές που έχουν τεκμηριωμένη ή δυνητική συσχέτιση με τις υπό μελέτη «εκθέσεις» (μεταβολικό και θυρεοειδικό προφίλ και λεπτίνη ομφαλίου λώρου) ή/και με τα υπό μελέτη «αποτελέσματα» (επιπλοκές κύησης, περιγεννητικά αποτελέσματα και ανάπτυξη νεογνών). Συγκεκριμένα, οι μεταβλητές που ελέγχθηκαν ως συγχυτικοί παράγοντες ήταν οι εξής ανά θεματική ενότητα:

Μητρικό μεταβολικό προφίλ

Ηλικία μητέρας, εκπαιδευτικό επίπεδο (χαμηλό: 6 έτη σχολείου, μέσο: 12 έτη σχολείου, υψηλό: Α.Ε.Ι. ή Τ.Ε.Ι. πτυχίο κολεγίου), οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένη / άλλο), εθνικότητα (ελληνική / άλλη), κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι / όχι), οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης (ναι / όχι), οικογενειακό ιστορικό διαβήτη (ναι / όχι), σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι / όχι).

Μητρικό βάρος, λεπτίνη ομφαλίου λώρου και νεογνική/βρεφική ανάπτυξη

Ηλικία μητέρας, εκπαιδευτικό επίπεδο (χαμηλό: 6 έτη σχολείου, μέσο επίπεδο: 12 έτη σχολείο, υψηλό: Α.Ε.Ι. ή Τ.Ε.Ι. πτυχίο κολεγίου), οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένη / άλλο), εθνικότητα

(ελληνική / άλλη), αριθμός προηγούμενων τοκετών (πρωτότοκος / πολύτοκος), εργασία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι / όχι), σωματική δραστηριότητα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι / όχι), λήψη φυλλικού οξέος και συμπληρωμάτων σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι / όχι) , κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (<2.5 / > 2.5 g / ημέρα), τοκετός (κολπικός / καισαρική τομή), ώρα τοκετού (7:30-19:29 h / 19 :30-07:29 h) , φύλο βρέφους (άρρεν / θήλυ).

Μητρικό θυρεοειδικό προφίλ

Ηλικία μητέρας, εκπαιδευτικό επίπεδο (χαμηλό: 6 έτη σχολείου, μέσο επίπεδο: 12 έτη σχολείο, υψηλό: A.E.I. ή T.E.I. πτυχίο κολεγίου), οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένη / άλλο), εθνικότητα (ελληνική / άλλη), αριθμός προηγούμενων τοκετών (πρωτότοκος / πολύτοκος), δείκτης μάζας σώματος προ εγκυμοσύνης (kg/m^2), αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη (κιλά), σωματική δραστηριότητα σύμφωνα με αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι / όχι), κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι / όχι), κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (γραμμάρια την ημέρα), εργασία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ναι / όχι), διάρκεια ύπνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (8 h / 6-7 h/ <5 h), λήψη φαρμάκων για νόσο θυρεοειδούς (ναι / όχι), οικογενειακό ιστορικό νόσου θυρεοειδούς (ναι / όχι), φύλο βρέφους (άρρεν / θήλυ).

Οι συγχυτικοί παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στα τελικά πολυπαραγοντικά μοντέλα αποτελούνταν από μεταβλητές, οι οποίες είναι τεκμηριωμένη ή δυνητική σχέση με τις μεταβλητές αποτελέσματος και/ή τις μεταβλητές έκθεσης.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση των στατιστικών πακέτων STATA, έκδοση 10.0 (StataCorp LP, College Station, Texas) και SPSS, έκδοση 18 (SPSS INC., Chicago, IL).

Μετα-ανάλυση

Η μετα-ανάλυση των συντελεστών συσχέτισης έγινε με τη μέθοδο που περιγράφεται από την ομάδα του Hedges[423,424], χρησιμοποιώντας τόσο το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects model), όσο και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model). Συνοπτικά, η μέθοδος αυτή στηρίζεται στο συνδυασμό των συντελεστών συσχέτισης κανονικοποιημένων μέσω του μετασχηματισμού του Fisher

$Z_{ri} = \frac{1}{2}\ln\left(\frac{1+r_i}{1-r_i}\right)$ με διακύμανση $V_{Zri} = \frac{1}{n_i - 3}$ για το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων και

$V_{Zri} = \frac{1}{n_i - 3} + \tau^2$ για το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων.

Όπου Z_{ri} : η τιμή που προκύπτει από τον μετασχηματισμό του r (Fishers r to Z transformation), r_i : συντελεστής συσχέτισης εκάστοτε μελέτης, V_{Zri} : διακύμανση του Z_{ri}, n_i :το μέγεθος δείγματος, και τ^2: η διακύμανση μεταξύ των μελετών.

Στις μελέτες που ανέφεραν πολλαπλές συσχετίσεις μεταξύ υποομάδων, υπολογίστηκε ένας συνολικός συντελεστής συσχέτισης (r). Για να υπολογίσουμε το συνολικό συντελεστή συσχέτισης (pooled correlation coefficient) μετασχηματίσαμε ξανά το Zr με τα 95% CI ως r = tanh (Z). Ο συνολικός συντελεστής συσχέτισης (r) αξιολογήθηκε ως πολύ αδύναμος για τιμές μηδέν έως 0.19, ως αδύναμος για τιμές 0.2 – 0.39, ως μέτριος για τιμές 0.40 – 0.59, ως ισχυρός για τιμές 0,6 - 0,79 και ως πολύ ισχυρός για τιμές 0,8-1. Το τετράγωνο του συνολικού συντελεστή συσχέτισης (R^2) μπορεί να προβλέψει το ποσοστό εξάρτησης της μιας μεταβλητής από την άλλη.

Για την αξιολόγηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών χρησιμοποιήθηκε το Q-statistic (Cochran's Q test) και θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική η ύπαρξη ετερογένειας όταν $p \leq 0.10$. Σχεδιάστηκαν forest plots διαγράμματα για κάθε αποτέλεσμα, τα οποία αποτελούν γραφική απεικόνιση της διακύμανσης, μεταξύ των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών καθώς και μια εκτίμηση του συνολικού αποτελέσματος όλων των μελετών μαζί.

Για τη διερεύνηση πιθανών αιτίων ύπαρξης ετερογένειας μεταξύ των μελετών, επαναλήφθηκε η μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης χωρισμένη σε υποομάδες, ανάλογα με το φύλο, την εθνικότητα και την ενδομήτρια ανάπτυξη [μικρά (SGA), φυσιολογικά (AGA) και μεγάλα (LGA) για την ηλικία κύησης νεογνά].

Η εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης ελέγχθηκε οπτικά με ένα διάγραμμα δίκην «καπνοδόχου» (funnel plot), στον οριζόντιο άξονα (x) του οποίου παρουσιάζεται ο εκτιμώμενος συντελεστής συσχέτισης που έχει υπολογιστεί από τις επιμέρους μελέτες και στον κάθετο άξονα (y) το μέγεθος του δείγματος κάθε μελέτης[425]. Για να αξιολογηθεί η συμμετρία του χοανοειδούς, χρησιμοποιήθηκε επιπλέον, η μέθοδος παλινδρόμησης του Egger[426]. Σημαντική ασυμμετρία (p- value < 0,05) υποδηλώνει την παρουσία σφάλματος δημοσίευσης (δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις μελέτες που αναλύθηκαν).

Θέσπιση εύρους φυσιολογικών τιμών

Η φύση των υποκείμενων κατανομών των μεταβλητών ομφαλικής λεπτίνης, free T3, free T4 και TSH του πληθυσμού αναφοράς εξετάστηκε με δοκιμές κανονικότητας, ιστογράμματα και P-plots. Σε περίπτωση απόκλισης από την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός (ln), με σκοπό της επίτευξη της κανονικότητας. Οι ακραίες τιμές προσδιορίστηκαν με box plots και απορρίφθηκαν. Στη συνέχεια, αν τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή (ή μετά το μετασχηματισμό τους σε κανονική κατανομή), το εύρος φυσιολογικών τιμών υπολογίστηκε ως εξής : μέση τιμή ± 1.96 × τυπική απόκλιση. Στις περιπτώσεις μη επίτευξης κανονικότητας ακόμη και μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό ή τη διαγραφή των ακραίων τιμών, εφαρμόστηκε μη παραμετρική μέθοδος για την εκτίμηση των φυσιολογικών διαστημάτων αναφοράς, με το 2.5^o και 97.5^o

εκατοστημόριο να αναπαριστά το χαμηλότερο και υψηλότερο όριο των φυσιολογικών τιμών, αντίστοιχα.

Προοπτικές και συγχρονικές αναλύσεις

Οι συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν ως μέσες τιμές (mean) και τυπικές αποκλίσεις (SD: standard deviation) και οι κατηγορικές ως συχνότητες (frequencies) και ποσοστά (percentages). Για τον έλεγχο της κανονικότητας της κατανομής των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov. Για τις μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson chi-square ή το Fisher's exact test (ύπαρξη κελιών με αναμενόμενη συχνότητα <5), ανάλογα με τα δεδομένα. Για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες T-test και one way ANOVA για τους παραμετρικούς ελέγχους και οι δοκιμασίες Kruskal-Wallis και Mann-Whitney για τους μη παραμετρικούς.

Οι ακραίες τιμές λεπτίνης που προέκυψαν από τη δοκιμασία του Tukey[427] (MedCalc Version 12.4.0 MedCalc Software, Mariakerke, Βέλγιο) αποκλείστηκαν από περαιτέρω αναλύσεις. Οι τιμές λεπτίνης ομφαλίου λώρου απέτυχαν τη δοκιμή κανονικότητας κατά Kolmogorov-Smirnov και χρησιμοποιήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός ($\log_{10}$ κλίμακα) για την κανονικοποίηση της κατανομής.

Για να μελετηθούν η επίδραση του μητρικού μεταβολικού και θυρεοειδικού προφίλ στις επιπλοκές κύησης/εμβρυική ανάπτυξη καθώς και για την μελέτη της σχέσης μεταξύ μητρικού βάρους προ / κατά την εγκυμοσύνη και λεπτίνης ομφαλίου λώρου, εφαρμόστηκαν μοντέλα λογαριθμικής δυωνυμικής παλινδρόμησης (log binomial regression) ή λογαριθμικής παλινδρόμησης κατά Poisson λαμβάνοντας υπόψη την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων. Οι εκτιμώμενες συσχετίσεις εκφράστηκαν σαν αδρός (crude relative risk) και προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (adjusted relative risk) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Οι συσχετίσεις των επιπέδων λεπτίνης ομφάλιου λώρου με την εμβρυική ανάπτυξη και την προωρότητα υπολογίστηκαν με πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για δυαδικές μεταβλητές (πρόωρος τοκετός, SGA και LGA) ή πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για συνεχείς μεταβλητές (ηλικία κύησης, βάρος γέννησης, δείκτης παχυσαρκίας ponderal index), μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Οι εκτιμώμενες συσχετίσεις εκφράστηκαν: i) στα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, σαν αδροί (crude odds ratio) και προσαρμοσμένοι (adjusted odds ratio) λόγοι πιθανοτήτων με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, ii) στα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, σαν αδροί (crude β-coefficient) και προσαρμοσμένοι (adjusted β-coefficient) συντελεστές συσχέτισης β με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Οι συσχετίσεις των επιπέδων λεπτίνης ομφάλιου λώρου με την βρεφική και παιδική ανάπτυξη υπολογίστηκαν με πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για συνεχείς μεταβλητές (βάρος γέννησης, μήκος, ΔΜΣ) και με μοντέλα λογαριθμικής δυωνυμικής παλινδρόμησης (log binomial regression) ή λογαριθμικής παλινδρόμησης κατά Poisson (προτυπα μεταγεννητικής

ανάπτυξης, παιδική παχυσαρκία), λαμβάνοντας υπόψη την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων. Οι εκτιμώμενες συσχετίσεις εκφράστηκαν: i) στα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, σαν αδροί (crude β-coefficient) και προσαρμοσμένοι (adjusted β-coefficient) συντελεστές συσχέτισης β με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και ii) στα μοντέλα λογαριθμικής δυωνυμικής παλινδρόμησης ή λογαριθμικής παλινδρόμησης κατά Poisson, σαν αδρός (crude relative risk) και προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (adjusted relative risk) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.
Η τροποποίηση αποτελέσματος (effect modification) εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία του λόγου πιθανοφάνειας [likelihood ratio test (a = 0.10]. Σε όλες τις αναλύσεις, ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p<0.05$, ενώ υπολογίστηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence intervals) στο 95%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΜΗΤΡΙΚΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Εισαγωγή

Μελέτες σε ανθρώπινα και ζωικά μοντέλα έχουν επιβεβαιώσει ότι η εγκυμοσύνη αποτελεί μια κατάσταση ικανή να τροποποιήσει τη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς[428]. Χαρακτηριστικά, έχουν παρατηρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις της ειδικής θυρεοδεσμευτικής σφαιρίνης (TBG), των θυρεοειδικών ορμονών και της θυρεοσφαιρίνης, αυξημένη κάθαρση ιωδίου από τα νεφρά, καθώς και ήπια μείωση της θυρεοτροπίνης (TSH) λόγω της θυρεοτρόπου δράσης της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης[429]. Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας κυμαίνεται μεταξύ 2 % και 4 % και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με αυτοανοσία του θυρεοειδούς[430], ενώ αντιθυρεοειδικά αντισώματα απαντώνται σε 1 στις 10 γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας[34]. Πιο σημαντικά, ένα μεγάλο ποσοστό εγκύων γυναικών με διαταραχές του θυρεοειδούς παραμένουν αδιάγνωστες ή αντιμετωπίζονται ανεπαρκώς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης[431,432]. Διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης, είναι ικανές να οδηγήσουν σε σοβαρές μαιευτικές επιπλοκές και να επηρεάσουν άμεσα την υγεία των εμβρυων[24,28,29,59,63,67,70,433-437]. Ο μητρικός κλινικός υποθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για αναιμία[59], αιμορραγία μετά τον τοκετό[59], αυτόματη αποβολή[59], εμβρυϊκό θάνατο[28] και πιθανώς χαμηλό βάρος γέννησης[433]. Αναφορικά με τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι λιγότερο πειστικά για αντίστοιχους κινδύνους[29]. Από την άλλη μεριά, ο υπερθυρεοειδισμός λόγω νόσου Graves έχει συσχετιστεί με προεκλαμψία[434], θνησιγενή εμβρυα[434], αποβολές[434], πρόωρο τοκετό[435], συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια[434] και γέννηση νεογνού χαμηλού βάρους[70]. Ο υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει συσχετισθεί με κάποια επιπλοκή της εγκυμοσύνης ή περιγεννητικά αποτελέσματα[24]. Η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων έχει συσχετιστεί σε μελέτες παρατηρήσεις με αυξημένο κίνδυνο αποβολής σε διάφορους πληθυσμούς εγκύων γυναικών[436], αποκόλληση του πλακούντα[67], πρόωρη ρήξη υμένων[63], περιγεννητική θνησιμότητα[437] και πρόωρο τοκετό[436]. Η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε γυναίκες με φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς έχει συνδεθεί με μια ήπια ανεπάρκεια στη διαθεσιμότητα των θυρεοειδικών ορμονών[438] ή χαμηλή ικανότητα του θυρεοειδούς για αυξημένη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών σύμφωνη με τις αυξημένες ανάγκες της κύησης και κατά συνέπεια με πιθανές δυσμενείς εκβάσεις εγκυμοσύνης. Επίσης η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων θα μπορούσε να αποτελέσει ένδειξη μιας υποκείμενης συνολικής αυτοάνοσης διαταραχής[439,440] με άμεσες δυσμενείς επιπτώσεις στον πλακούντα ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Παρά τη γενική συμφωνία που υπάρχει αναφορικά με τις αρνητικές επιπτώσεις της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της κύησης, διαφορές μεταξύ των υπαρχουσών μελετών σχετικά με το σχεδιασμό, τη διαθεσιμότητα εργαστηριακών εξετάσεων, και τις τοπογραφικές διαφορές στις συγκεντρώσεις της

TSH εμποδίζουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν το συνδυασμένο αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς και της ύπαρξης θυρεοειδικής αυτοανοσίας στις μαιευτικές επιπλοκές και τα περιγεννητικά αποτελέσματα σε μεγάλης κλίμακας πληθυσμιακές μελέτες.

Με βάση τα παραπάνω, ο γενικός στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η μέτρηση των επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σε έγκυες γυναίκες στην αρχή της εγκυμοσύνης σε μια -επαρκή σε ιώδιο- περιοχή της Μεσογείου, την Κρήτη, στο πλαίσιο της πληθυσμιακού τύπου μελέτης «Ρέα», καθώς και η εκτίμηση της σχέσης αυτών με επιπλοκές της εγκυμοσύνης και περιγεννητικά αποτελέσματα.

Οι ειδικοί στόχοι της μελέτης περιλαμβάνουν:

1. τη θέσπιση εύρους φυσιολογικών τιμών για τα επίπεδα της TSH, της ελεύθερης T3 και T4, που να αφορά τον πληθυσμό υγιών εγκύων του Ηρακλείου Κρήτης ανάλογα με την ηλικία κύησης
2. την καταγραφή του επιπολασμού νόσων του θυρεοειδούς (υψηλή και χαμηλή TSH) και ορολογικής παρουσίας αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (TPO-Ab και TG-Ab) σε έγκυες γυναίκες στην Κρήτη
3. την εκτίμηση της επίδρασης της μητρικής θυρεοειδικής κατάστασης ή αντιθυρεοειδικής αυτοανοσίας στην αρχή της κύηση σε επιπλοκές εγκυμοσύνης
4. την εκτίμηση της επίδρασης της μητρικής θυρεοειδικής κατάστασης ή αντιθυρεοειδικής αυτοανοσίας στην αρχή της κύηση σε περιγεννητικά αποτελέσματα
5. την εκτίμηση της συνδυασμένης επίδρασης υψηλής TSH και θετικών αντί-θυρεοειδικών αντισωμάτων σε επιπλοκές εγκυμοσύνης και περιγεννητικά αποτελέσματα

Αποτελέσματα

Ειδικός στόχος 1

Συμφωνά με τις διεθνείς οδηγίες[441], δημιουργήσαμε έναν πληθυσμός αναφοράς (για κριτήρια αποκλεισμού δες μεθοδολογία θέσπισης εύρους φυσιολογικών τιμών, σελίδα 44) που συμπεριλάμβανε 425 υγιείς μητέρες (1ο τρίμηνο: 143, 2ο τρίμηνο: 260 και 3ο τρίμηνο: 22). Οι γυναίκες τρίτου τρίμηνου (n = 22) εξαιρέθηκαν από την ανάλυση, καθώς το μέγεθος του δείγματος δεν ήταν επαρκές για τον υπολογισμό διαστημάτων αναφοράς με ακρίβεια. Ο τελικός πληθυσμός (403 γυναίκες: 141 πρώτου τριμήνου και 257 δευτέρου τριμήνου) χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί το εύρος αναφοράς και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης για την TSH, την ελεύθερη T4 και T3, για το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

- Για το πρώτο τρίμηνο της κύησης, το εύρος φυσιολογικών τιμών για την TSH ήταν 0.05 έως 2.53 μIU/mL, για την ελεύθερη T3 1.54 έως 5.22 pg / mL (2.37 - 8.02 pmol/L) και για την ελεύθερη T4 0.95 έως 1.53 ng/dL (12.23 – 19.69 pmol/L).
- Για το δεύτερο τρίμηνο, τα αντίστοιχα διαστήματα αναφοράς ήταν: 0.18 – 2.73 μIU/mL για την TSH, 1.78 έως 5.29 pg / mL (2.73 – 8.13 pmol / L) για την ελεύθερη T3, και 0.87 έως 1.45 ng / dL (11.20 - 18.66 pmol / L) για την ελεύθερη T4.
- Η διάμεσος των κατανομών της TSH και ελεύθερης T3 τιμές έδειξε μια πολύ μικρή αύξηση των αντίστοιχων ορμονών κατά τη διάρκεια του 2ου τρίμηνου, ενώ η ελεύθερη T4 μειώθηκε με την πρόοδο της ηλικίας κύησης.

Table 2: Thyroid hormones according to gestational age, Rhea mother-child cohort, Crete, Greece.

	N	Distribution	2.5th percentiles	97.5th percentile	Median	Mean	SD	Reference range
1st trimester								
TSH[a] μIU/mL	141	Not normal	0.05	2.53	1.02	1.08	0.61	0.05–2.53
free T3[b] pg/mL (pmol/L)	141	Normal[d]	1.84 (2.83)	5.39 (8.28)	3.21 (4.93)	3.38 (5.19)	0.94 (1.44)	1.54–5.22 (2.37–8.02)
free T4[c] ng/dL (pmol/L)	139	Normal[e]	0.96 (12.36)	1.60 (20.59)	1.24 (15.96)	1.24 (15.96)	0.15 (1.93)	0.95–1.53 (12.23–19.69)
2nd trimester								
TSH[a] μIU/mL	257	Not normal	0.18	2.73	1.14	1.23	0.65	0.18–2.73
free T3[b] pg/mL (pmol/L)	256	Normal	1.99 (3.06)	5.30 (8.14)	3.52 (5.41)	3.55 (5.45)	0.87 (1.34)	1.78–5.29 (2.73–8.13)
free T4[c] ng/dL (pmol/L)	258	Normal	0.84 (10.81)	1.44 (18.53)	1.16 (14.93)	1.16 (14.93)	0.15 (1.93)	0.87–1.45 (11.20–18.66)

TSH: thyroid-stimulating hormone; free T3: free triiodothyronine; free T4: free thyroxine.
[a]Difference between first and second trimester: $P = 0.058$.
[b]Difference between first and second trimester: $P = 0.054$.
[c]Difference between first and second trimester: $P < 0.001$.
[d]After outlier deletion and log transformation.
[e]After outlier deletion.

Ειδικός στόχος 2

Για την παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από 1170 γυναίκες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μητέρων σύμφωνα με τις τιμές της TSH και την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Table 1. Demographical and Clinical Characteristics by thyroid function in early pregnancy, Rhea Birth Cohort, Crete Greece 2007-2009

	TSH status			Thyroid autoantibo	
	Normal TSH [a] (n = 1062)	Low TSH [b] (n = 29)	High TSH [c] (n = 79)	Negative (n = 987)	P (n
Maternal age (years); mean (SD)	29.3 (5.1)	30.4 (4.5)	29.6 (5.2)	29.2 (5.0)	30
Maternal origin; n (%)					
Greek	953 (90.9)	22 (75.9)	76 (96.2)	885 (90.9)	16
Other	95 (9.1)	7 (24.1)	3 (3.8)	89 (9.1)	1
Marital status; n (%)					
Married	890 (87.7)	26 (89.7)	62 (80.5)	821 (87.2)	15
Other	125 (12.3)	3 (10.3)	15 (19.5)	120 (12.8)	23
Maternal education; n (%)					
Low	215 (21.2)	9 (31.0)	16 (20.5)	205 (21.8)	35
Medium	510 (50.3)	15 (51.7)	33 (42.3)	469 (49.8)	89
High	288 (28.4)	5 (17.2)	29 (37.2)	267 (28.4)	55
BMI before pregnancy (kg / m^2); mean (SD)	24.3 (4.9)	22.7 (2.5)	24.3 (4.7)	24.2 (4.8)	24
Physical activity before pregnancy; n (%)					
Yes	207 (21.1)	7 (24.1)	14 (18.9)	189 (20.7)	39
No	776 (78.9)	22 (75.9)	60 (81.1)	724 (79.3)	13
Smoking during pregnancy; n (%)					
Yes	246 (24.3)	3 (10.3)	22 (28.2)	236 (25.1)	35
No	766 (75.7)	26 (89.7)	56 (71.8)	705 (74.9)	14
Alcohol during pregnancy (gr/day) ; n (%)					
≤ 2.5	681 (92.5)	18 (100.0)	50 (98.0)	636 (92.7)	11
>2.5	55 (7.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	50 (7.3)	6
Working during pregnancy; n (%)					
Yes	499 (49.4)	15 (51.7)	27 (34.6)	450 (47.9)	91
No	512 (50.6)	14 (48.3)	51 (65.4)	490 (52.1)	87
Sleep duration during pregnancy; n (%)					
≥ 8 hours	600 (65.6)	19 (70.4)	35 (54.7)	557 (65.1)	97
6 – 7 hours	254 (27.8)	6 (22.2)	22 (34.4)	238 (27.8)	44
≤ 5 hours	61 (6.7)	2 (7.4)	7 (10.9)	61 (7.1)	9
Obstetrical characteristics; n (%)					
Parity					
Multiparous	608 (60.7)	19 (67.9)	37 (48.7)	558 (60.3)	10
Primiparous	393 (39.3)	9 (32.1)	39 (51.3)	368 (39.7)	73
Gestational Age at birth; mean (SD)	38.22 ± 1.57	38.69 ± 1.26	38.25 ± 1.27	38.26 ± 1.55	38.(
Delivery type; n (%)					
Normal	537 (51.4)	14 (48.3)	30 (38.5)	498 (51.3)	83
Cesarean	508 (48.6)	15 (51.7)	48 (61.5)	472 (48.7)	99
Thyroid disease					
Oral treatment; n (%)					
Yes	104 (10.3)	2 (6.9)	25 (32.9)	71 (7.6)	60
No	907 (89.7)	27 (93.1)	51 (67.1)	868 (92.4)	11
Family history of thyroid disease; n (%)					
Yes	326 (33.6)	7 (28.0)	31 (39.7)	300 (33.1)	64
No	645 (66.4)	18 (72.0)	47 (60.3)	606 (66.9)	10

SD indicates standard deviation.

[a] TSH between reference limits.

[b] TSH under the lower limit of reference limits.

[c] TSH over the upper limit of reference limits.

[d] Thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies.

- Ο επιπολασμός της υψηλής TSH (κλινικός και υποκλινικός υποθυρεοειδισμός) στον πληθυσμό μελέτης ήταν 6.8%
- Ο επιπολασμός της χαμηλής TSH (κλινικός και υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός) στον πληθυσμό μελέτης ήταν 2.5%.
- Ο επιπολασμός της ύπαρξης αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον πληθυσμό μελέτης ήταν 15.6%. Πιο συγκεκριμένα, 13% των γυναικών είχαν θετικά TPO-Ab και 7% TG-Ab Ab.

Ειδικός στόχος 3

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει την πολυπαραγοντική ανάλυση των επιπέδων TSH και της θυρεοειδικής αυτοανοσίας στην αρχή της εγκυμοσύνης με τις επιπλοκές της κύησης.

- Ο επιπολασμός του διαβήτη κύησης, της υπέρτασης / προεκλαμψίας, και της καισαρικής τομής ήταν 8.8% (n = 88), 4.8% (n = 47) και 49.6% (n = 571), αντίστοιχα.

- Η αύξηση μιας μονάδας TSH συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη κύησης (RR: 1.1, 95% CI: 1.0, 1.2) και προγραμματισμένη καισαρική τομή (RR: 1.1, 95% CI: 1.1, 1.2).
- Γυναίκες με υψηλά επίπεδα TSH στην αρχή της εγκυμοσύνης είχαν δύο φορές αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη κύησης (RR: 2.2, 95% CI: 1.2, 4.2).
- Αντίθετα γυναίκες με χαμηλά επίπεδα TSH δεν παρουσίασαν κίνδυνο για κάποια από τις υπό μελέτη επιπλοκές κύησης.
- Η παρουσία αντισωμάτων έναντι της TPO, και όχι έναντι της TG, συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη κύησης (RR: 1.8, 95% CI: 1.1, 3.0).
- Τα επίπεδα ελεύθερης T3 και T4 δε σχετίστηκαν με οποιαδήποτε από τις μελετώμενες επιπλοκές.

Table 2: Associations of thyroid function in early pregnancy with gestational diabetes, gestational hypertension and caesarean delivery (n=1170), Rhea Birth Cohort, Crete 2007-2009

	Gestational diabetes (n = 88) RR[a] 95% CI	Gestational Hypertension/ Preeclampsia (n = 47) RR[b] 95% CI	Caesarean delivery All (n = 571) RR[a] 95% CI	Caesarean delivery Urgent (n = 194) RR[a] 95% CI	Caesarean delivery Programmed (n = 316) RR[a] 95% CI
Hormones					
TSH (mIU/L)	**1.1 (1.0 - 1.2)**	0.9 (0.7 - 1.2)	**1.0 (1.0 - 1.0)**	1.1 (0.9 - 1.2)	**1.1 (1.1 - 1.2)**
Free T3 (pg/mL)	1.1 (0.9 - 1.3)	1.2 (0.9 - 1.6)	1.0 (1.0 - 1.0)	0.9 (0.8 - 1.1)	1.1 (1.0 - 1.2)
Free T4 (ng/dL)	0.8 (0.3 – 1.9)	0.8 (0.3 – 2.6)	1.0 (0.9 - 1.1)	1.0 (0.6 - 1.7)	0.8 (0.5 - 1.3)
TSH status [c]					
Normal TSH (n = 1062)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low TSH (n = 29)	1.3 (0.3 – 4.8)	1.9 (0.5 – 7.4)	1.1 (0.9 - 1.2)	1.3 (0.6 - 2.9)	1.2 (0.7 - 2.2)
High TSH (n = 79)	**2.2 (1.2 - 4.2)**	0.7 (0.2 - 2.8)	**1.1 (1.0 - 1.1)**	1.1 (0.7 - 1.7)	1.3 (0.9 - 1.7)
Free T3 status [d]					
Normal FT3 (n = 1110)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low FT3 (n = 18)	1.9 (0.5 – 7.5)	1.7 (0.3 – 9.0)	0.9 (0.8 - 1.1)	0.4 (0.1 - 2.6)	0.7 (0.3 – 1.7)
High FT3 (n = 36)	0.5 (0.1 – 3.4)	NA	1.1 (1.0 - 1.2)	1.5 (0.8 – 2.7)	1.4 (0.9 – 2.3)
Free T4 status [e]					
Normal FT4 (n = 1060)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low FT4 (n = 19)	2.0 (0.7 – 6.1)	1.9 (0.6 – 6.8)	0.9 (0.8 - 1.0)	0.3 (0.0 -2.1)	0.7 (0.3 – 1.6)
High FT4 (n = 89)	0.8 (0.4 – 2.0)	0.9 (0.4 - 2.3)	0.9 (0.9 - 1.0)	1.0 (0.6 - 1.6)	0.7 (0.5 - 1.0)
Thyroid Autoantibodies [d]					
TPO-Ab positive [f] (n = 153)	**1.8 (1.1 – 3.0)**	0.5 (0.1 - 1.5)	**1.0 (1.0 - 1.1)**	1.2 (0.8 - 1.7)	1.0 (0.8 - 1.3)
TG-Ab positive [g] (n = 83)	1.1 (0.5 - 2.4)	0.3 (0.0 - 1.9)	**1.0 (1.0 - 1.1)**	1.4 (0.9 - 2.1)	1.0 (0.7 - 1.4)

Abbreviations: RR: relative risk; CI: confidence interval; TSH: thyroid stimulating hormone; free T3: free triiodothyronine; free T4: free thyroxine; TPO-Ab: thyroid peroxidase antibodies; TG-Ab: thyroglobulin antibodies.
All models are adjusted for maternal age, maternal education, and pre-pregnancy BMI.
[a] Also adjusted for parity, family history of thyroid disease, and smoking during pregnancy.
[b] Also adjusted for smoking during pregnancy.
[c] Normal TSH: TSH between reference limits (0.05–2.53 μIU/mL and for the 1st and 0.18–2.73 μIU/mL for the 2nd trimester); Low TSH: TSH under the lower limit of reference limits (0.05 μIU/mL for the 1st and 0.18 μIU/mL for the 2nd trimester); High TSH: TSH over the upper limit of reference limits (2.53 μIU/mL for the 1st and 2.73 μIU/mL for the 2nd trimester);
[d] Normal FT3: FT3 between reference limits (1.54–5.22 pg/mL for the 1st and 1.78–5.29 pg/mL for the 2nd trimester);…
[e] Normal FT4: FT4 between reference limits (0.95–1.53 ng/dL for the 1st and 0.87–1.45 ng/dL for the 2nd trimester); …
[d] Thyroid autoantibodies: TPO-Ab ≥ 35 IU/mL; TG-Ab > 40 IU/mL.

Ειδικός στόχος 4

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει την πολυπαραγοντική ανάλυση των επιπέδων TSH και της θυρεοειδικής αυτοανοσίας στην αρχή της εγκυμοσύνης με τα περιγεννητικά αποτελέσματα.

- Ο επιπολασμός του πρόωρου τοκετού, της γέννησης χαμηλού βάρους νεογνών και της γέννησης μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών ήταν 11.6 % (n = 133), 5.4 % (n = 60) και 5.1 % (n = 56), αντιστοίχως.
- Η αύξηση μιας μονάδας TSH συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για ιατρικά ενδεδειγμένο πρόωρο τοκετό (RR: 1.2, 95% CI: 1.1, 1.3), γέννηση χαμηλού βάρους (RR: 1.2, 95% CI: 1.2, 1.3) και μικρού για την ηλικία κύησης νεογνού (RR: 1.1, 95% CI: 1.0, 1.3).
- Γυναίκες με υψηλά επίπεδα TSH στην αρχή της εγκυμοσύνης είχαν τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο για τη γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού (RR: 2.8, 95% CI: 1.5, 5.4).
- Αντίθετα, γυναίκες με χαμηλά επίπεδα TSH δεν παρουσίασαν κίνδυνο για κάποια από τα υπό μελέτη περιγεννητικά αποτελέσματα.
- Η ύπαρξη αυξημένων τίτλων μόνο έναντι της TG συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό (RR: 2.1, 95% CI: 1.2, 3.6).
- Τα επίπεδα ελεύθερης T3 και T4 δεν σχετίστηκαν με οποιαδήποτε από τις μελετώμενες εκβάσεις, εκτός από τη σύνδεση της χαμηλής free T4 με αυξημένο κίνδυνο για γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού (RR: 6.1, 95% CI: 2.5, 14.6).

Table 3 Associations of thyroid function in early pregnancy with preterm birth, low birth weight and small for gestational age neonates (n=1170), Rhea Birth Cohort, Crete 2007-2009

	Preterm			Low Birth Weight		Small for Gestational Age	
	All (n =133)	Spontaneous (n =99)	Medically Indicated (n =34)	All (n=60)	Preterm excluded (n=25)	All (n=56)	Preterm excluded (n=48)
	RR[a] 95% CI	RR[a] 95% CI	RR[a] 95% CI	RR[b] 95% CI	RR[b] 95% CI	RR[c] 95% CI	RR[c] 95% CI
Hormones							
TSH (mIU/L)	1.0 (0.9 - 1.2)	0.9 (0.7 - 1.1)	**1.2 (1.1 - 1.3)**	**1.2 (1.2 - 1.3)**	**1.2 (1.2 - 1.3)**	**1.1 (1.0 - 1.3)**	**1.1 (1.0 - 1.3)**
Free T3 (pg/mL)	1.0 (0.8 - 1.2)	1.0 (0.8 - 1.2)	0.9 (0.6 - 1.5)	1.0 (0.7 - 1.4)	0.8 (0.5 - 1.5)	0.9 (0.7 - 1.3)	1.0 (0.8 - 1.4)
Free T4 (ng/dL)	1.5 (0.9 - 2.5)	1.6 (0.9 - 2.8)	1.0 (0.2 - 4.0)	0.9 (0.3 - 2.8)	0.4 (0.1 - 3.5)	1.0 (0.3 - 3.3)	0.9 (0.3 - 3.3)
TSH status [d]							
Normal TSH (n=1062)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low TSH (n = 29)	0.3 (0.1 - 1.7)	NA	1.6 (0.2 – 10.0)	1.1 (0.3 - 4.0)	NA	1.8 (0.4 – 7.1)	1.9 (0.5 - 7.5)
High TSH (n = 79)	0.7 (0.3 - 1.6)	0.4 (0.9 - 1.5)	1.7 (0.5 – 5.9)	**2.8 (1.5 - 5.4)**	**3.4 (1.6 – 7.2)**	1.2 (0.5 – 3.1)	1.0 (0.3 - 2.9)
Free T3 status [e]							
Normal FT3 (n = 1110)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low FT3 (n = 18)	2.4 (0.9 – 6.6)	2.2 (0.6 – 8.1)	3.5 (0.4 – 28.2)	1.8 (0.2 – 15.0)	5.4 (0.9 – 34.4)	2.0 (0.3 – 13.0)	2.4 (0.4 – 15.0)
High FT3 (n = 36)	0.4 (0.1 – 2.6)	0.5 (0.1 – 3.2)	NA	1.0 (0.2 – 6.3)	1.5 (0.2 – 9.3)	2.0 (0.7 – 5.6)	2.3 (0.8 – 6.3)
Free T4 status [f]							
Normal FT4 (n = 1060)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low FT4 (n = 19)	NA	NA	NA	**6.1 (2.5 -14.6)**	**5.6 (1.7 -18.7)**	**3.7 (1.2 – 11.3)**	2.5 (0.7 – 9.1)
High FT4 (n = 89)	1.1 (0.6 – 1.9)	1.2 (0.6 - 2.3)	0.8 (0.2 – 3.3)	1.2 (0.6 – 2.2)	0.5 (0.1 – 3.2)	1.1 (0.4 – 2.9)	1.0 (0.3 -3.0)
Thyroid Autoantibodies [g]							
TPO-Ab positive (n=153)	1.2 (0.8 - 2.0)	**1.6 (1.0 - 2.6)**	0.3 (0.0 - 1.9)	1.2 (0.6 - 2.2)	1.4 (0.5 – 3.7)	1.0 (0.4 - 2.3)	1.2 (0.5 - 2.8)
TG-Ab positive (n=83)	1.5 (0.9 - 2.6)	**2.1 (1.2 - 3.6)**	NA	0.8 (0.3 - 2.1)	0.6 (0.1 – 3.4)	1.2 (0.4 - 3.3)	1.5 (0.6 - 4.1)

Abbreviations: RR: relative risk; CI: confidence interval; NA: not applicable; TSH: thyroid stimulating hormone; free T3: free triiodothyronine; free T4: free thyroxine; TPO-Ab: thyroid peroxidase antibodies; TG-Ab: thyroglobulin antibodies.

All models are adjusted for maternal age, maternal education, and parity.

[a] Also adjusted for pre-pregnancy BMI, and sleep duration during pregnancy.

[b] Also adjusted for smoking during pregnancy, physical activity before pregnancy, and gestational age at birth.

[c] Also adjusted for smoking during pregnancy, and physical activity before pregnancy.

[d] Normal TSH: TSH between reference limits (0.05–2.53 μIU/mL and for the 1st and 0.18–2.73 μIU/mL for the 2nd trimester); Low TSH: TSH under the lower limit of reference limits (0.05 μIU/mL for the 1st and 0.18 μIU/mL for the 2nd trimester); High TSH: TSH over the upper limit of reference limits (2.53 μIU/mL for the 1st and 2.73 μIU/mL for the 2nd trimester); [e] Normal FT3: FT3 between reference limits (1.54–5.22 pg/mL for the 1st and 1.78–5.29 pg/mL for the 2nd trimester); [f] Normal FT4: FT4 between reference limits (0.95–1.53 ng/dL for the 1st and 0.87–1.45 ng/dL for the 2nd trimester); [g] Thyroid autoantibodies: TPO-Ab ≥ 35 IU/mL; TG-Ab > 40 IU/mL.

Ειδικός στόχος 5:

Οι παρακάτω πίνακες εμφανίζουν την πολυπαραγοντική ανάλυση του συνδυασμού υψηλών επιπέδων TSH και θυρεοειδικής αυτοανοσίας στην αρχή της εγκυμοσύνης με επιπλοκές κύησης και περιγεννητικά αποτελέσματα.

- Ο συνδυασμός υψηλής TSH και αντιθυρεοειδικής αυτοανοσίας συσχετίστηκε με αυξημένο κατά τέσσερις φορές κίνδυνο για διαβήτη κύησης (RR: 4.3, 95% CI: 2.1, 8.9), ενώ μόνο η παρουσία αυτοαντισωμάτων σε ευθυρεοειδικές γυναίκες δεν εμφάνισε τέτοια συσχέτιση (RR: 1.4, 95% CI: 0.7, 2.4).
- Υψηλές τιμές TSH χωρίς την παρουσία αυτοαντισωμάτων συσχετίστηκε με 10 % αυξημένο κίνδυνο για προγραμματισμένη καισαρική τομή (Προσαρμοσμένο RR: 1.1, 95% CI: 1.0, 1.2).
- Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των ορμονών του θυρεοειδούς ή/και της θυρεοειδικής αυτοανοσίας στην αρχή της εγκυμοσύνης με εμφάνιση υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας.

TABLE 2. Associations of thyroid autoimmunity and high TSH values in early pregnancy with gestational diabetes, gestational hypertension/preeclampsia and caesarean delivery (n = 1170), Rhea Birth Cohort, Crete, 2007–2009

	Gestational diabetes (n = 88)		Gestational hypertension/ preeclampsia (n = 47)		Cesarean section					
					All (n = 571)		Urgent (n = 194)		Programmed (n = 316)	
	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[b]	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[a]
Clinical entities[c]										
Normal TSH/Abs (−) (n = 914)	60	Reference	38	Reference	440	Reference	149	Reference	247	Reference
Normal TSH/Abs (+) (n = 148)	15	1.4 (0.7, 2.4)	6	0.6 (0.2, 1.7)	82	1.0 (1.0, 1.1)	32	**1.3 (1.0, 1.9)**	42	1.0 (0.8, 1.3)
High TSH/Abs (−) (n = 47)	7	1.4 (0.5, 3.8)	3	1.1 (0.3, 4.1)	32	**1.1 (1.0, 1.2)**	9	1.3 (0.7, 2.4)	16	**1.4 (1.0, 2.1)**
High TSH/Abs (+) (n = 32)	6	**4.3 (2.1, 8.9)**	0	NA	17	1.0 (0.9, 1.2)	4	0.9 (0.4, 2.0)	11	1.1 (0.6, 1.8)

All models are adjusted for maternal age, maternal education, and prepregnancy BMI. Abs, Antibodies. *Bold* indicates statistically significant difference ($P < 0.05$).

[a] Also adjusted for parity, family history of thyroid disease, and smoking during pregnancy.

[b] Also adjusted for smoking during pregnancy.

[c] TSH reference limits: 0.05–2.53 μIU/ml for the first trimester and 0.18–2.73 μIU/ml for the second trimester; Abs(+): TPO-Ab, 35 IU/ml or greater and/or TG-Ab greater than 40 IU/ml.

- Η ύπαρξη υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς αύξησε τον κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό κατά 70% (RR: 1.7, 95% CI: 1.1 με 2.8), ενώ ο συνδυασμός υψηλής TSH και θετικών αντισωμάτων δεν φάνηκε να σχετίζεται με προωωρότητα.
- Ο συνδυασμός υψηλής TSH και θυρεοειδικής αυτοανοσίας σχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο για γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού (RR: 3.1 , 95% CI: 1.2, 8.0).
- Υψηλές τιμές TSH χωρίς αντιθυρεοειδικά αντισώματα αύξησαν τον κίνδυνο για γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού (RR: 2.6, 95% CI: 1.1, 5.9), ενώ η παρουσία μόνο θυρεοειδικών αντισωμάτων δε σχετίστηκε με περιορισμένη ανάπτυξη εμβρύων.

TABLE 3. Associations of thyroid autoimmunity and high TSH values in early pregnancy with preterm birth, low birth weight, and SGA neonates (n = 1170), Rhea birth cohort, Crete, 2007–2009

	Preterm birth						Low birth weight				SGA			
	All (n = 133)		Spontaneous (n = 99)		Medically indicated (n = 34)		All (n = 60)		Preterm excluded (n = 25)		All (n = 56)		Preterm excluded (n = 48)	
	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[b]	n	RR (95% CI)[b]	n	RR (95% CI)[c]	n	RR (95% CI)[c]
Clinical entities[d]														
Normal TSH/Abs (−) (n = 914)	103	Reference	75	Reference	28	Reference	44	Reference	16	Reference	44	Reference	38	Reference
Normal TSH/Abs (+) (n = 148)	24	1.3 (0.8, 2.1)	22	**1.7 (1.1, 2.8)**	2	NA	7	0.9 (0.5, 1.9)	2	0.4 (0.1, 2.7)	7	0.9 (0.3, 2.2)	6	1.1 (0.4, 2.7)
High TSH/Abs (−) (n = 47)	3	0.7 (0.2, 2.1)	1	0.3 (0.1, 2.4)	2	1.6 (0.4, 7.0)	4	**2.6 (1.1, 5.9)**	3	**2.7 (1.0, 7.3)**	3	1.5 (0.5, 4.4)	3	1.1 (0.3, 4.1)
High TSH/Abs (+) (n = 32)	3	0.8 (0.2, 3.0)	1	0.5 (0.9, 3.4)	2	1.6 (0.2, 10.9)	5	**3.1 (1.2, 8.0)**	4	**3.7 (1.4, 9.7)**	2	0.7 (0.1, 4.9)	1	0.9 (0.1, 5.5)

All models are adjusted for maternal age, maternal education, and parity. NA, Not applicable; Abs, antibodies. *Bold* indicates statistically significant difference ($P < 0.05$).

[a] Also adjusted for prepregnancy BMI and sleeping duration.

[b] Also adjusted for smoking during pregnancy, physical activity before pregnancy, and gestational age.

[c] Also adjusted for smoking during pregnancy and physical activity before pregnancy.

[d] TSH reference limits: 0.05–2.53 μIU/ml for the first trimester and 0.18–2.73 μIU/ml for the second trimester; Abs(+): TPO-Ab 35 IU/ml or greater and/or TG-Ab greater than 40 IU/ml.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη μέτρησης μητρικών θυρεοειδικών ορμονών και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στην αρχή της εγκυμοσύνης στην Κρήτη. Στα πλαίσιά της θεσπίστηκαν φυσιολογικές τιμές για τα επίπεδα των μητρικών θυρεοειδικών ορμονών και αποκαλύφθηκε η επίδραση της συνδυασμένης επίδρασης μητρικής θυρεοειδικής κατάστασης και αντιθυρεοειδικής αυτοανοσίας σε επιπλοκές εγκυμοσύνης και περιγεννητικά αποτελέσματα. Η παρουσία υψηλών επιπέδων TSH σε έγκυες γυναίκες ήταν σχεδόν δύο φορές πιο συχνή στον πληθυσμό μελέτης σε σύγκριση με τα αποτελέσματα από μελέτες άλλων χωρών[27,28], καθιστώντας απαραίτητη την αποσαφήνιση των υπεύθυνων αιτιών από μελλοντικές μελέτες. Σε συμφωνία με άλλες μελέτες, αυτοανοσία του θυρεοειδούς καταγράφηκε στο 15.6 % των εγκύων γυναικών, με επικρατέστερα τα αντισώματα έναντι της TPO απ' ότι έναντι της TG[442,443].

Λόγω φυσιολογικών μεταβολών που διαδραματίζονται κατά τη διάρκεια της κύησης[29,444] οι συγκεντρώσεις της TSH και των θυρεοειδικών ορμονών δεν είναι συγκρίσιμες σε εγκύους και μη. Συνεπώς, δεν είναι δυνατό να εφαρμοστούν οι φυσιολογικές τιμές του γενικού πληθυσμού στην εγκυμοσύνη. Σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, το εύρος φυσιολογικών τιμών της TSH στον ορό είναι 0.4 έως 4.0 mIU / L[445], παρόμοιο με αυτό του κατασκευαστή της δοκιμασίας που έχει χρησιμοποιηθεί στην παρούσα μελέτη (Siemens diagnostics). Αντίστοιχα, το εύρος φυσιολογικών τιμών για τα επίπεδα της free T4 στον ορό έχει δειχθεί να είναι 9-19 pmol / L (Siemens diagnostics). Στον πληθυσμό της μελέτης Ρέα και για το πρώτο τρίμηνο της κύησης οι φυσιολογικές τιμές για την TSH ήταν 0.05 έως 2.53 μIU/mL και για την ελεύθερη T4 12.23 - 19,69 pmol / L, ενώ για το δεύτερο τρίμηνο τα αντίστοιχα διαστήματα αναφοράς ήταν: 0.18 – 2.73 μIU/mL για την TSH και 11.20 - 18.66 pmol / L για την ελεύθερη T4. Κατά συνέπεια, αν εφαρμοστούν τα διαστήματα αναφοράς του κατασκευαστή στον πληθυσμό εγκύων γυναικών, υποτιμάται σημαντικά η παρουσία υποθυρεοειδισμού, δεδομένου ότι τα επίπεδα της TSH είναι χαμηλότερα και της fT4 υψηλότερα σε εγκύους απ' ότι στο γενικό πληθυσμό. Επίσης, καθώς το κατώτερο όριο αναφοράς της TSH είναι 0.05 mIU / L στο πρώτο τρίμηνο, σημαντικά χαμηλότερο από το γενικό πληθυσμό, πολλές γυναίκες θα χαρακτηριστούν λανθασμένα ως πάσχουσες από υπερθυρεοειδισμό. Ταυτόχρονα, έχει δειχθεί πως η εθνικότητα και η τοποθεσία διαμονής διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην λειτουργία του θυρεοειδούς και στην ύπαρξη θυρεοειδικών αντισωμάτων[31,446]. Διαφορετικοί πληθυσμοί μπορεί να έχουν διαφορές στην πρόσληψη ιωδίου, η οποία ως γνωστόν επηρεάζει τη λειτουργία του θυρεοειδούς. Είναι συνεπώς απαραίτητο, για την αξιολόγηση των επιπέδων θυρεοειδικών ορμονών να εφαρμόζονται οι φυσιολογικές τιμές όχι μόνο για εγκυμονούσες, αλλά και της αντίστοιχης ηλικίας κύησης και της αντίστοιχης πληθυσμιακής ομάδας/εθνικότητας. Πράγματι, ο καθορισμός των τιμών αναφοράς του Εργαστηρίου Ενδοκρινολογίας για τον πληθυσμό του Νομού Ηρακλείου έδειξε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα fT3 και ως εκ τούτου οι τιμές αναφοράς καθορίστηκαν ανάλογα. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου για διαβήτη κύησης σε γυναίκες με υψηλά επίπεδα TSH και παρουσία θυρεοειδικών αντισωμάτων στην αρχή της εγκυμοσύνης. Αυτή

είναι η πρώτη μελέτη αξιολόγησης του συνδυασμένου αποτελέσματος υψηλής TSH/θυρεοειδικής αυτοανοσίας στην αρχή της εγκυμοσύνης με αποτέλεσμα ένα σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη κύησης. Έχει παρατηρηθεί πως ευθυρεοειδικές γυναίκες με παρουσία αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς στον ορό συχνά εμφανίζουν υποθυρεοειδισμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς οι απαιτήσεις του οργανισμού αυξάνονται[430]. Ο υποθυρεοειδισμός δηλαδή εκδηλώνεται ή επιδεινώνεται συχνά κατά τη διάρκεια της κύησης[33], πιθανώς λόγω ανοσολογικής «αποδόμησης» του αδένα, συνάρτηση της ανοσολογικής μεταβολής στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Προηγούμενες μελέτες παρατήρησης έχουν υπολογίσει την επίδραση του υποθυρεοειδισμού στο διαβήτη κύησης. Οι περισσότερες απέτυχαν να δείξουν μια τέτοια σχέση[32,447,448], ενώ μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος για διαβήτη κύησης αυξάνει συμφωνά με τα επίπεδα της TSH[449]. Η ομάδα της Mannisto[450] φανέρωσε μια σχέση μεταξύ κλινικού υποθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επακόλουθης νοσηρότητας από διαβήτη αργότερα στη ζωή, ενώ άλλες μελέτες έχουν συνδέσει το διαβήτη (τύπου 1 και 2) με την δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και την ύπαρξη αντίστοιχης αυτοανοσίας σε ενήλικες[90,451]. Επιπλέον, μελέτη από τη Σουηδία έδειξε ότι οι γυναίκες που λάμβαναν θυροξίνη κατά τη διάρκεια της κύησης είχαν αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη (προϋπάρχοντα ή κύησης) σε σύγκριση με γυναίκες που δεν ανέφεραν αντίστοιχη χρήση κατά την εγκυμοσύνη[61]. Η συχνή παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα μη θυρεοειδικής φύσης υποστηρίζει την ύπαρξη μιας γενικευμένης αυτοάνοσης κατάστασης και δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος[452]. Η ομάδα της Μαράτου[453] βρήκε μειωμένη την επαγόμενη από την ινσουλίνη μεταφορά γλυκόζης στα κύτταρα ασθενών με υποθυρεοειδισμό, σε μια προσπάθεια να εξηγήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη που συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό. Περαιτέρω μελέτες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των ειδικών δεικτών που σχετίζονται με αυτοανοσία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσαν να διερευνήσουν κατά πόσον η σχέση μεταξύ υψηλής TSH/θυρεοειδικής αυτοανοσίας και διαβήτη κύησης αποτελεί συνέπεια μιας ευρύτερης αυτοάνοσης διαταραχής ή όχι[454].

Οι γυναίκες με αντιθυρεοειδικά αντισώματα είχαν επίσης αυξημένο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό. Η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων του θυρεοειδούς θα μπορούσε να συνδέεται με ήπια ελάττωση της λειτουργίας του αδένα, οφειλόμενη στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω της εγκυμοσύνης[455]. Καθώς η εγκυμοσύνη αντιπροσωπεύει μια φλεγμονώδη κατάσταση με μεταβολές στη ρύθμιση των κυτταροκινών στο τοπικό περιβάλλον πλακούντα-εμβρύου, η απορρύθμιση των τοπικών φλεγμονωδών διεργασιών μπορεί να συσχετιστεί με αποβολή και πρόωρο τοκετό[455-457]. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματά της παρούσας μελέτης, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η μητρική αυτοανοσία του θυρεοειδούς αυξάνει δύο φορές τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε ευθυρεοειδικές γυναίκες[436].

Στην παρούσα μελέτη, φάνηκε πως γυναίκες με υψηλά επίπεδα TSH είχαν δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο να γεννήσουν ένα νεογνό χαμηλού βάρους, ενώ ο συνδυασμός υψηλής TSH και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σχετίστηκε με τριπλάσια αύξηση αυτού του κινδύνου. Δυστυχώς, δεν

ήταν εφικτό να γίνει διάκριση του κίνδυνου για τις διαφορές κατηγορίες χαμηλού βάρους γέννησης (< 1000g , 1000 - 1500g , 1500 - 2500g) λόγω μικρού μεγέθους του αντίστοιχου δείγματος. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με άλλες προοπτικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση του υποθυρεοειδισμού στον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό και ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης[27,433], ενώ αρκετοί είναι και οι πιθανοί υπεύθυνοι μηχανισμοί. Συγκεκριμένα, οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του βρέφους και την ωρίμανση πολλών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, των οστών και του σκελετού, μέσω των δράσεων της αυξητικής ορμόνης και του IGF - 1[458]. Η ανεπαρκής παροχή θυροξίνης στο έμβρυο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανάπτυξη του άξονα θυρεοειδούς-υπόφυσης του νεογέννητου και να παρέμβει στην αγγειακή απόκριση και καρδιαγγειακή ομοιόσταση κατά την ενδομήτρια ζωή[459,460]. Η παρούσα μελέτη ανέδειξε 10% αυξημένο κίνδυνο καισαρικών τομών σε γυναίκες με υψηλές τιμές TSH στην αρχή της εγκυμοσύνης. Η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί σε συνυπάρχουσες επιπλοκές της κύησης (π.χ. διαβήτης κύησης) ή υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, όπως υποστηρίζεται και από τα αποτελέσματα της μελέτης.

Τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης περιλαμβάνουν τον πληθυσμιακού τύπου σχεδιασμό, το μεγάλο αριθμό των διαθέσιμων βιολογικών δειγμάτων και νεογνικών μετρήσεων κατά τη γέννηση, καθώς και το υψηλό ποσοστό συμμετοχής (82%). Καθώς μέχρι σήμερα δεν είχαν καθοριστεί πεδία αναφοράς που να μπορούν να εφαρμοστούν με αξιοπιστία στον πληθυσμό εγκύων της Ρέα, ήταν πολύ σημαντική η θέσπιση και χρήση εύρους φυσιολογικών τιμών προερχόμενων από τον ίδιο πληθυσμό και ανάλογα με την ηλικία κύησης. Το εύρος που χρησιμοποιήθηκε ήταν σε συμφωνία με αυτό που προτείνει και η American Thyroid Association[461]. Η εφαρμογή των τιμών αυτών στον πληθυσμό μελέτης επιτρέπει τη σωστή ερμηνεία των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και την ακριβή ταξινόμηση των διαταραχών του θυρεοειδούς. Επιπλέον, μπορεί ο πρόωρος τοκετός να αποτελεί μια ετερογενή και όχι ομοιογενή οντότητα, αλλά υπήρχε δυνατότητα διάκρισης μεταξύ αυτόματων και ιατρικώς ενδεδειγμένων πρόωρων τοκετών. Ο αποκλεισμός των διδύμων, καθώς και η εξουδετέρωση ποικίλων συγχυτικών παραγόντων μείωσε την πιθανότητα σφαλμάτων. Επιπλέον, δεν παρατηρήσαμε καμία ουσιαστική διαφορά μεταξύ των αδρών μοντέλων και της πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Έτσι, είναι απίθανο η υπερβολική εξουδετέρωση παραγόντων να επηρεάζει τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Ένα σφάλμα επιλογής θα μπορούσε να θεωρηθεί η εισαγωγή στον πληθυσμό μελέτης μόνο γυναικών οι οποίες έκαναν υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου. Ωστόσο, όλες οι έγκυες γυναίκες στην Ελλάδα κάνουν υποχρεωτικά αρκετές προγεννητικές επισκέψεις, η πρώτη εκ των οποίων γίνεται μεταξύ της 12ης και 15ης εβδομάδα κύησης (περίοδος εγγραφής στη μελέτη Ρέα). Τέλος, καθώς ο πληθυσμός μελέτης της «Ρέα» περιλαμβάνει τις έγκυες γυναίκες που επισκέφθηκαν τα δύο δημόσια νοσοκομεία και ιδιωτικά μαιευτήρια, ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικός του συνολικού πληθυσμού των εγκύων γυναικών στο νομό Ηρακλείου.

Κάποιοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη αξίζει να αναφερθούν. Οι έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες έχουν υψηλότερες ανάγκες αναφορικά με την πρόσληψη ιωδίου. Δυστυχώς, δεν έχουμε διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με λήψη συμπληρωμάτων που να περιέχουν ιώδιο, ούτε με μετρήσεις απέκκρισης του ιωδίου. Εντούτοις, η μέση απέκκριση ιωδίου από τα ούρα (η καλύτερη παράμετρος για την αξιολόγηση της λήψης ιωδίου σε έναν πληθυσμό) κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών έχει εκτιμηθεί στην Ελλάδα να είναι πάνω από 200 μg/g Cr[462], τιμή που θεωρείται εντός των φυσιολογικών ορίων. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η Ελλάδα μπορεί επί του παρόντος να θεωρηθεί σαν μια ιώδιο-επαρκής χώρα. Επιπλέον, δεν είχαμε καμία πληροφορία σχετικά με ενδεχόμενη χρήση ουσιών που μπορεί να έχουν επιπτώσεις στη λειτουργία του θυρεοειδούς (π.χ. φάρμακα, όπως αμιοδαρόνη ή κορτικοστεροειδή, έκθεση σε υπερχλωρικό ή ιώδιο από σκιαγραφικές ουσίες). Αν και υπήρχαν αναλυτικά διατροφικά δεδομένα στη μελέτη Ρέα, στην παρούσα μελέτη δεν αναλύθηκαν καθώς μια τέτοια ανάλυση απείχε από την αρχική μας υπόθεση. Λόγω του μικρού αριθμού, δεν ήταν δυνατό να διερευνηθεί η επίδραση της μη φυσιολογικής λειτουργίας του θυρεοειδούς ή/και της θυρεοειδικής αυτοανοσίας στην αρχή της εγκυμοσύνης σχετικά με τον κίνδυνο των αποβολών. Στην παρούσα μελέτη, έχουν χρησιμοποιηθεί ισπανικές καμπύλες ανάπτυξης για τον υπολογισμό των μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών, καθώς δεν είναι διαθέσιμες αντίστοιχες Ελληνικές καμπύλες ανάπτυξης. Τέλος, παρά το γεγονός ότι έχουν ληφθεί υπόψη εκτενή στοιχεία σχετικά με πιθανούς κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που συνδέονται με την υπό μελέτη έκθεση και αποτέλεσμα, δεν αποκλείεται να υπάρχουν και άλλοι άγνωστοι παράγοντες που να συνδέονται τόσο με τη λειτουργία του θυρεοειδούς όσο και με τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης και περιγεννητικά αποτελέσματα, ώστε να εξηγήσουν αυτήν τη συσχέτιση συσχέτιση.
Συμπερασματικά, οι γυναίκες με αντιθυρεοειδικά αντισώματα είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αυτόματο πρόωρο τοκετό, ενώ ο συνδυασμός υψηλών επιπέδων TSH και θετικών αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σχετίσθηκε με τετραπλάσια αύξηση του κίνδυνου για διαβήτη κύησης και τριπλάσια αύξηση για γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού. Η ανάγκη εφαρμογής καθολικού προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου και λεπτομερούς διαλογής αναφορικά με τη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι επιτακτική. Καθώς ο μητρικός υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με δυσμενείς επιπλοκές, ένας τέτοιος έλεγχος θα ήταν πολλαπλά επωφελής[29]. Από την άλλη, η θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει ευεργετικές συνέπειες σε επιπλοκές κύησης και περιγεννητικά αποτελέσματα[463]**.** Μελλοντικές, μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες απαιτούνται για να αναλυθεί λεπτομερέστερα η φυσιολογία του θυρεοειδούς κατά την κύηση και, σε συνδυασμό με αποτελεσματικές προληπτικές στρατηγικές, να ανασταλούν οι αρνητικές επιπτώσεις της νόσου του θυρεοειδούς σε μητέρα και παιδί.

Δημοσιεύσεις

1. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, Boumpas D, Castanas E, Kogevinas M, Chatzi L. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Dec;97(12):4464-72
2. First- and Second-Trimester Reference Intervals for Thyroid Hormones during Pregnancy in "Rhea" Mother-Child Cohort, Crete, Greece. Karakosta P, Chatzi L, Bagkeris E, Daraki V, Alegakis D, Castanas E, Kogevinas M, Kampa M. J Thyroid Res. 2011;2011

ΜΗΤΡΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Εισαγωγή

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα συνδυασμό μεταβολικών διαταραχών που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και χαρακτηρίζεται από χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή[410,464-466]. Έχει συνδεθεί με την ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας στις αναπτυγμένες χώρες και έχει αποκτήσει διαστάσεις επιδημίας, επηρεάζοντας το 24% έως 34% του πληθυσμού των ΗΠΑ[467] και έως 36% των Ευρωπαίων ηλικίας 40-55 ετών[468]. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ανέρχεται στο 25% του ανδρικού και 15% του γυναικείου πληθυσμού, σύμφωνα με το ορισμό του National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III[469]. Η παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Εμπλέκονται πολλαπλοί παθογενετικοί παράγοντες μεταξύ των οποίων κυρίαρχο ρόλο φαίνεται ότι κατέχουν η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Παράλληλα, ενοχοποιούνται ανοσολογικοί, φλεγμονώδεις, ορμονικοί, αγγειακοί και γενετικοί παράγοντες[470].

Επιδημιολογικά στοιχεία έχουν δείξει πως το φτωχό σε θρεπτικές ουσίες ενδομήτριο περιβάλλον είναι ικανό να "προγραμματίσει" κάποιου τύπου ευαισθησία στο έμβρυο αναφορικά με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών και μεταβολικών παθήσεων κατά την παιδική και ενήλικη ζωή. Την ίδια στιγμή, αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει τη σχέση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη κύησης και κινδύνου για μεταγενέστερη εκδήλωση διαβήτη τύπου 2 ή μεταβολικού συνδρόμου[471-473]. Επιπλέον, γυναίκες που γεννούν πρόωρα[474,475] ή χαμηλού βάρους νεογνά[476,477] διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου αργότερα στη ζωή τους. Το μητρικό μεταβολικό σύνδρομο θα μπορούσε να θεωρηθεί υπεύθυνος αιτιολογικός παράγοντας, ωστόσο δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς το μεταβολικό προφίλ των γυναικών αυτών τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παλαιότερα, έχουν αναφερθεί συσχετισμοί μεταξύ της ύπαρξης μητρικής παχυσαρκίας προ εγκυμοσύνης[478,479], της χρόνιας υπέρτασης[480-482] και δυσλιπιδαιμίας[483,484] και του κίνδυνου για πρόωρο τοκετό και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να διερευνούν τη σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της εγκυμοσύνης και των επιπλοκών της κύησης και της περιγεννητικής περιόδου.

Στόχο της παρούσας μελέτης αποτελούσε η διερεύνηση:

1. της σχέσης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της κύησης και κίνδυνου για ανάπτυξη διαβήτη κύησης
2. της σχέσης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της κύησης και κίνδυνου για γέννηση πρόωρου ή υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης νεογνού.

Αποτελέσματα

Στόχος 1

Για τη διερεύνηση του στόχου αυτού ήταν διαθέσιμος ένας πληθυσμός 508 εγκύων γυναικών.
Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τις συσχετίσεις μεταξύ των επιμέρους συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της εγκυμοσύνης και του διαβήτη κύησης. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μας δείχνει ότι:

- Οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη διαβήτη κύησης (RR: 3.17, 95% CI: 1.06 - 9.50)
- Μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου ήταν η υψηλή γλυκόζη νηστείας (RR: 4.92, 95% CI: 1.41 - 17.23) και η παχυσαρκία πριν από την σύλληψη (RR: 2.65, 95% CI: 1.23 - 5.70).
- Αύξηση 10mmHg στη συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση αύξανε το σχετικό κίνδυνο για διαβήτη κύησης κατά 49% (RR: 1.49, 95% CI: 1.10 - 2.02) και 34% (RR: 1.34, 95% CI: 1.04 – 1.73), αντίστοιχα
- Η ανά μονάδα αύξηση του δείκτη μάζας σώματος πριν την εγκυμοσύνη προκάλεσε αύξηση του σχετικού κινδύνου για διαβήτη κύησης κατά 6% (RR: 1,06, 95% CI: 1.01, 1.12).

Table 1. Association of Metabolic Syndrome* in Early Pregnancy with Gestational Diabetes, Rhea Birth Cohort, Crete 2007-2009

	Gestational Diabetes				Gestational Diabetes		
	Non diseased N=476		Diseased N=32				
	N (%)		N (%)		RR†	95% CI‡	p-value
Metabolic syndrome	16	3.3%	3	9.4%	3.17	(1.06-9.50)	0.039
BMI pre-pregnancy§ > 30	56	11.8%	9	28.1%	2.65	(1.23-5.70)	0.013
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	82	17.2%	10	31.3%	2.01	(0.96-4.21)	0.064
HDL cholesterol < 50 mg/dL	110	23.1%	10	31.3%	1.73	(0.89-3.34)	0.106
Blood pressure ≥130/85 mmHg	31	6.5%	4	12.5%	1.60	(0.68-3.78)	0.283
Fasting glucose ≥100 mg/dL	4	0.8%	1	3.1%	4.92	(1.41-17.23)	0.013
	Mean (SD)		Mean (SD)				
Number of metabolic syndrome components	0.60	(0.8)	1.06	(1.0)	1.82	(1.32-2.49)	<0.001
Maternal pre-pregnancy BMI§	24.0	(4.5)	32.4	(4.7)	1.06	(1.01-1.12)	0.026
Triglycerides (per increase in 50 mg/dL)	112.2	(44.1)	182.9	(40.6)	1.28	(0.95-1.71)	0.101
Ratio LDL/HDL	2.03	(0.7)	3.49	(1.1)	1.03	(0.69-1.55)	0.876
SBP‖ (per increase in 10 mmHg)	106.1	(9.5)	118.6	(12.1)	1.49	(1.10-2.02)	0.010
DBP‖ (per increase in 10 mmHg)	69.9	(9.6)	80.8	(12.8)	1.34	(1.04-1.73)	0.025
HOMA¶ (log transformed)	75.4	(10.8)	80.4	(18.9)	1.39	(0.98-1.96)	0.064
Glucose (per increase in 10 mg/dL)	2.05	(3.2)	4.06	(5.3)	1.28	(0.94-1.74)	0.112
Insulin (per increase in 20 mU/ml)	10.4	(14.7)	17.0	(16.1)	1.15	(0.76-1.76)	0.505

* Definition of Metabolic syndrome according to the NHLBI/AHA criteria slightly modified to adapt to our population of pregnant women
† RR: Risk Ratios adjusted for maternal age, maternal education, maternal smoking during pregnancy, and family history of diabetes
‡ 95% CI: 95% Confidence Interval
§ BMI: Body Mass Index
‖ SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure
¶ HOMA: Homeostasis model assessment

Στόχος 2

Για τον έλεγχο του στόχου αυτού, ήταν διαθέσιμος ένας πληθυσμός 833 εγκύων γυναικών.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις συσχετίσεις μεταξύ μητρικού μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους συνιστωσών αυτού στην αρχή της εγκυμοσύνης και της γέννησης πρόωρου ή υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης νεογνού. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μας δείχνει ότι:

- Οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν υψηλό κίνδυνο για ιατρικώς ενδεδειγμένο πρόωρο τοκετό (RR: 5.13, 95% CI: 1.97, 13.38), ενώ μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου ήταν η υπέρταση (RR: 3.92, 95% CI: 1.57, 9.77).
- Σε μία εναλλακτική ανάλυση, αφαιρέθηκαν όλα τα νεογνά με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, ώστε να αξιολογηθεί κατά πόσον τα αποτελέσματα σχετίζονταν με τον πρόωρο τοκετό ή με τις συνυπάρχουσες διαταραχές αυτού. Στις γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο, ο σχετικός κίνδυνος για πρόωρο τοκετό αυξήθηκε από 2.93 σε 3.79 (95% CI: 2.07, 6.95) και για τις γυναίκες με υπέρταση από 2.32 σε 2.64 (95% CI: 1.42, 4.90).

Table 3. Association of Metabolic Syndrome[a] in Early Pregnancy With Preterm Birth and Fetal Weight Growth Restriction, Rhea Birth Cohort, Crete, Greece, 2007–2009

	Preterm Births								Neonates With Fetal Weight Growth Restriction (*N* = 52)	
	All Preterm (*N* = 74)		Spontaneous Preterm (*N* = 45)		Medically Indicated Preterm (*N* = 29)		Preterm Excluding Neonates With Fetal Weight Growth Restriction (*N* = 66)			
	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval
Metabolic syndrome (*n* = 22)	2.93[c]	1.53, 5.58	2.24	0.75, 6.68	5.13[c]	1.97, 13.38	3.79[c]	2.07, 6.95	1.23	0.41, 3.67
Maternal body mass index prepregnancy, >30 (*n* = 76)	0.93	0.48, 1.79	0.97	0.42, 2.21	0.85	0.26, 2.79	1.11	0.57, 2.14	1.12	0.55, 2.29
Triglycerides, ≥150 mg/dL (*n* = 108)	1.26	0.74, 2.15	1.09	0.52, 2.29	1.64	0.71, 3.80	1.39	0.80, 2.42	0.85	0.43, 1.69
HDL cholesterol, <50 mg/dL (*n* = 145)	1.27	0.79, 2.05	1.54	0.84, 2.82	0.93	0.38, 2.24	1.49	0.91, 2.45	1.70	1.00, 2.89
Blood pressure, ≥130/≥85 mm Hg (*n* = 40)	2.32[c]	1.28, 4.20	1.87	0.78, 4.52	3.92[c]	1.57, 9.77	2.64[c]	1.42, 4.90	1.92	0.88, 4.16
Fasting glucose, ≥100 mg/dL (*n* = 8)	0.88	0.23, 3.42			2.21	0.53, 9.14	0.52	0.07, 3.56	1.64	0.47, 5.69
No. of metabolic syndrome components	1.22	0.96, 1.54	1.17	0.85, 1.63	1.34	0.90, 1.97	1.33[c]	1.05, 1.69	1.21	0.92, 1.59

Abbreviation: HDL, high density lipoprotein.

[a] Definition of *metabolic syndrome* according to the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, criteria slightly modified to adapt to our population of pregnant women.

[b] Adjusted for maternal age, maternal education, and maternal smoking during pregnancy.

[c] Confidence interval does not include 1.00.

Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ των επιμέρους συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου με τα υπό μελέτη περιγεννητικά αποτελέσματα:

- Αύξηση 10 mm Hg στη διαστολική αρτηριακή πίεση αύξησε κατά 29% το σχετικό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (RR: 1.29, 95% CI: 1.08, 1.53) και 67 % για ιατρικώς ενδεδειγμένο πρόωρο τοκετό (RR: 1.67, 95% CI: 1.12, 2.49). Αύξηση της ολικής χοληστερόλης κατά 40 mg/dL αύξησε κατά 24% το σχετικό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (RR 1.24, 95% CI: 0.99, 1.56) και 52 % για ιατρικώς ενδεδειγμένο πρόωρο τοκετό (RR 1.52, 95% CI: 1.04, 2.24), ενώ αύξηση στο λόγο LDL /

HDL κατά μία μονάδα προκάλεσε 19% αύξηση του σχετικού κίνδυνου για γέννηση πρόωρου νεογνού (RR: 1.19 , 95% CI: 1.02 – 1.39).

- Η γέννηση νεογνού με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στην αρχή της κύησης (RR: 1.14, 95% CI: 1.08 , 1.20) και αυξημένα επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης (RR: 1.27, 95% CI: 1.00 – 1.61).

Table 4. Association of Maternal Body Mass Index Prepregnancy, Fasting Lipid Concentrations, and Glucose Metabolism in Early Pregnancy With Preterm Birth and Fetal Weight Growth Restriction, Rhea Birth Cohort, Crete, Greece, 2007–2009[a]

	Preterm Births									
	All Preterm (*N* = 74)		Spontaneous Preterm (*N* = 45)		Medically Indicated Preterm (*N* = 29)		Preterm Excluding Neonates With Fetal Weight Growth Restriction (*N* = 66)		Neonates With Fetal Weight Growth Restriction (*N* = 52)	
	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval
Maternal body mass index prepregnancy	1.00	0.96, 1.04	0.99	0.93, 1.06	1.03	0.96, 1.10	1.02	0.98, 1.07	0.99	0.94, 1.04
Triglycerides (per increase in 50 mg/dL)	1.13	0.91, 1.40	1.05	0.78, 1.41	1.24	0.89, 1.73	1.17	0.93, 1.46	0.92	0.69, 1.23
HDL cholesterol (per increase in 15 mg/dL)	1.08	0.88, 1.33	1.08	0.82, 1.42	1.13	0.78, 1.63	0.93	0.71, 1.21	0.86	0.66, 1.13
LDL cholesterol (per increase in 30 mg/dL)	1.17	0.77, 1.78	1.16	0.67, 2.02	1.27	0.61, 2.65	0.86	0.50, 1.46	0.75	0.44, 1.27
Cholesterol (per increase in 40 mg/dL)	1.24	0.99, 1.56	1.12	0.83, 1.51	1.52[c]	1.04, 2.24	1.13	0.87, 1.46	0.90	0.69, 1.17
LDL/HDL cholesterol ratio	1.19[c]	1.02, 1.39	1.19	0.97, 1.46	1.22	0.83, 1.79	1.19[c]	1.01, 1.41	1.02	0.77, 1.36
Systolic blood pressure (per increase in 10 mm Hg)	1.16	0.92, 1.46	1.01	0.75, 1.36	1.59[c]	1.07, 2.35	1.18	0.90, 1.56	1.06	0.80, 1.41
Diastolic blood pressure (per increase in 10 mm Hg)	1.29[c]	1.08, 1.53	1.23	0.94, 1.61	1.67[c]	1.12, 2.49	1.23	0.96, 1.59	1.27	1.00, 1.61
HOMA (log transformed)	1.10	0.90, 1.35	0.96	0.73, 1.28	1.34	0.98, 1.82	1.05	0.85, 1.30	1.09	0.86, 1.39
Glucose (per increase in 10 mg/dL)	0.96	0.81, 1.14	0.85	0.66, 1.09	1.07	0.88, 1.30	0.90	0.73, 1.12	1.03	0.85, 1.24
Insulin (per increase in 20 mU/mL)	1.01	0.82, 1.25	0.73	0.45, 1.18	1.09	0.86, 1.39	1.01	0.80, 1.28	1.14[c]	1.08, 1.20

Abbreviations: HDL, high density lipoprotein; HOMA, homeostasis model assessment; LDL, low density lipoprotein.

[a] Definition of *metabolic syndrome* according to the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, criteria slightly modified to adapt to our population of pregnant women.

[b] Adjusted for maternal age, maternal education, and maternal smoking during pregnancy.

[c] Confidence interval does not include 1.00.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη παρέχει στοιχεία που αποδεικνύουν ότι γυναίκες που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο στην αρχή της κύησης έχουν περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν διαβήτη κύησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να γεννήσουν πρόωρα ή υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης νεογνά.

Το μεταβολικό σύνδρομο απαρτίζεται από ένα σύμπλεγμα παραγόντων καρδιαγγειακού κίνδυνου[467,485] και μοιράζεται κοινά παθοφυσιολογικά «μονοπάτια» με το διαβήτη κύησης. Χαρακτηριστικά έχει αναφερθεί πως η αντίσταση στην ινσουλίνη[471], η δυσανεξία στη γλυκόζη[471], η υπερλιπιδαιμία[486] και η ελαττωματική λειτουργία του ενδοθηλίου[487] συνυπάρχουν και στις δυο νοσολογικές οντότητες. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η παρούσα μελέτη δείχνει πως η αύξηση του αριθμού των επιμέρους συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη κύηση και η ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της εγκυμοσύνης συνδέεται στενά με την εκδήλωση διαβήτη αργότερα κατά την κύηση. Μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνουν τα ευρήματα αυτά έχοντας αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ μητρικής υπέρτασης[488,489] και παχυσαρκίας[490] στην αρχή της εγκυμοσύνης και εμφάνισης διαβήτη κύησης.

Αξιοσημείωτο εύρημα της παρούσας ανάλυσης είναι ότι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο στην αρχή της εγκυμοσύνης είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για ιατρικώς ενδεδειγμένο πρόωρο τοκετό. Ο πρόωρος τοκετός περιπλέκει 12,5% του συνόλου των τοκετών στις ΗΠΑ, και παραμένει η κυριότερη αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας[491]. Μελέτες από τις ΗΠΑ έχουν επισημάνει μια πρόσφατη αύξηση της συχνότητας του, η οποία έχει αποδοθεί στην ταυτόχρονη αύξηση των ιατρικώς ενδεδειγμένων πρόωρων τοκετών[491]. Αναφορικά με την αιτιολογία του, τόσο μητρικοί όσο και εμβρυικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι. Πιο συχνά αναφερόμενοι είναι η αποκόλληση πλακούντα, η εμβρυϊκή δυσχέρεια, ο διαβήτης κύησης, η προεκλαμψία, η νεφρική νόσος και ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης, καταστάσεις οι οποίες έχουν την αφετηρία τους σε μηχανισμούς φλεγμονής ή λοίμωξης, μητροπλακουντιακής ισχαιμίας, στρες, ή ανοσολογικούς[492]. Καθώς πολλές από τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου συνδέονται με χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή[465,466,493], μπορεί να υποτεθεί πως οι διαταραχές αυτές σε γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο στην αρχή της εγκυμοσύνης, προκαλούν κάποιου τύπου ανοσολογική απορρύθμιση ικανή να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.

Η ύπαρξη μητρικής υπέρτασης στα πρώιμα στάδια της κύησης φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, ακόμα και μετά την αφαίρεση από την ανάλυση των νεογνών με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη. Τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με μελέτες που αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ χρόνιας υπέρτασης και πρόωρου τοκετού ή καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης[480-482]. Έχει αναφερθεί πως γυναίκες με υπέρταση εμφανίζουν βλάβη στη λειτουργία του ενδοθηλίου σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες, ανεξάρτητα με την παρουσία άλλων παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου[494].

Έχει δειχθεί πως η μητρική υπερλιπιδαιμία μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες στο έμβρυο, οδηγώντας όχι μόνο σε βλάβη στο τοίχωμα των αγγείων, αλλά και σε διαταραχή στη φυσιολογική λειτουργία του πλακούντα. Σε συμφωνία με αντίστοιχες μελέτες[422,483,495], ο υψηλός λόγος LDL / HDL χοληστερόλης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης με αυξημένο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό, ενώ τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης με αυξημένο κίνδυνο για γέννηση νεογνού με υπολειπόμενη ανάπτυξη.
Καθώς αυτή είναι η πρώτη φορά που αξιολογείται η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου σε πρώιμα στάδια της κύησης σε σχέση με περιγεννητικά αποτελέσματα, ποικίλα ερωτήματα προκύπτουν αναφορικά με την εφαρμογή του ορισμού του σε πληθυσμό εγκύων γυναικών. Η συλλογή μητρικού αίματος νωρίς κατά την εγκυμοσύνη (μέση ηλικία κύησης 12 εβδομάδες) πιθανότατα παρακάμπτει την περίοδο διαταραχής των λιπιδίων, της γλυκόζης και ινσουλίνης που παρατηρούνται κατά την κύηση. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η διακύμανση των τιμών χοληστερόλης και τα ποσοστά των γυναικών με παθολογικές τιμές (σύμφωνα με το National Cholesterol Education Program) ήταν παρόμοια μεταξύ εγκύων πρώτου τριμήνου και μη εγκύων γυναικών[496]. Ωστόσο, εξακολουθεί να παραμένει ασαφές αν οι μικρές αυξήσεις στα επίπεδα των λιπιδίων που ανιχνεύθηκαν νωρίς στην εγκυμοσύνη υπήρχαν πριν από τη σύλληψη ή ήταν ένα πρώιμο φαινόμενο σχετιζόμενο με την εμφύτευση[497]. Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε πως γυναίκες με φυσιολογικό βάρος πριν από την κύηση είχαν πάρει περισσότερο βάρος στην 12^{η} εβδομάδα κύησης (3.8 % του αρχικού βάρους) σε σύγκριση με τις υπέρβαρες (2.7 %) ή παχύσαρκες (2.0 %) γυναίκες. Ως εκ τούτου, αποφασίσθηκε να μη χρησιμοποιηθεί ο δείκτης μάζας σώματος του πρώτου τρίμηνου, καθώς είναι ευαίσθητος σε μεταβολές λόγω εγκυμοσύνης. Τέλος, ο ορισμός των νεογνών με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη παραμένει προβληματικός. Προσαρμοσμένα εκατοστημόρια αναφορικά με το βάρος γέννησης έχουν σχεδιαστεί για το διαχωρισμό των βρεφών που είναι μικρά λόγω περιορισμένης ενδομήτριας ανάπτυξης και αυτών που είναι μικρά αλλά πληρούν τις ατομικές δυνατότητες ανάπτυξής τους[498]. Μια πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι καμπύλες ανάπτυξης υπολογισμένες από ενδομήτριες μετρήσεις έχουν παρόμοια ικανότητα να προβλέψουν τον κίνδυνο για νεογνική θνησιμότητα[499].
Τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης περιλαμβάνουν τον πληθυσμιακού τύπου σχεδιασμό, το μεγάλο αριθμό διαθέσιμων βιολογικών δειγμάτων και νεογνικών μετρήσεων κατά τη γέννηση, καθώς και τα λεπτομερή και έγκυρα στοιχεία σχετικά με το μεταβολικό σύνδρομο. Σε αντίθεση με προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες, στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ακριβείς και αντικειμενικές μετρήσεις (όχι αυτοαναφερόμενες) για την αρτηριακή πίεση και τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων, της γλυκόζης και της ινσουλίνης στα πρώιμα στάδια της κύησης. Επιπλέον, υπήρχαν διαθέσιμα για ανάλυση μητρικά δείγματα αίματος νηστείας, η συλλογή των οποίων αποτέλεσε ένα δύσκολο επίτευγμα για μια ομάδα εγκύων γυναικών. Ως δυνητικοί συγχυτικοί παράγοντες, αξιολογήθηκαν αρκετοί παράγοντες που πιθανώς σχετίζονται με το μητρικό μεταβολικό σύνδρομο, τον πρόωρο τοκετό, καθώς και τη γέννηση νεογνού υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης, όπως

όπως η ηλικία της μητέρας, το εκπαιδευτικό επίπεδο, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης και τέλος το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Επιπρόσθετα, αν και ο πρόωρος τοκετός αποτελεί μια ετερογενή οντότητα, υπήρχε η δυνατότητα διάκρισης μεταξύ αυτόματων και ιατρικώς ενδεδειγμένων πρόωρων τοκετών. Δυστυχώς, δεν ήταν δυνατό να διακριθούν οι γεννήσεις σε πρόωρες (<37 εβδομάδων) και πολύ πρόωρες (<34 εβδομάδες) λόγω του μικρού αριθμού δείγματος. Ο αποκλεισμός των γυναικών με πολύδυμη κύηση ή διάγνωση προεκλαμψίας στην παρούσα κύηση, καθώς και η εξουδετέρωση ποικίλων κοινωνικό-δημογραφικών παραγόντων, μείωσε την πιθανότητα σφαλμάτων. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική διαφορά μεταξύ των αδρών μοντέλων και πολυπαραγοντικών μοντέλων ανάλυσης. Είναι συνεπώς απίθανο η υπερβολική εξουδετέρωση παραγόντων να επηρέασε τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Περιληπτικά, τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο στην αρχή της εγκυμοσύνης διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση διαβήτη κύησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για πρόωρο τοκετό. Μακροχρόνια παρακολούθηση της κοορτής θα δώσει απαντήσεις σχετικά με το βαθμό στον οποίο το μεταβολικό σύνδρομο στην αρχή της εγκυμοσύνης έχει, επιπλέον επίδραση στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην παιδική ηλικία αλλά και σε μακροπρόθεσμους κινδύνους για την υγεία της μητέρας.

Δημοσιεύσεις

1. The metabolic syndrome in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Chatzi L, Plana E, Pappas A, Alegkakis D, Karakosta P, Daraki V, Vassilaki M, Tsatsanis C, Kafatos A, Koutis A, Kogevinas M. Diabetes Metab. 2009 Dec;35(6):490-4
2. Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alegkakis D, Tsatsanis C, Kafatos A, Koutis A, Kogevinas M. Am J Epidemiol. 2009 Oct 1;170(7):829-36.

ΛΕΠΤΙΝΗ ΟΜΦΑΛΙΟΥ ΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΙΚΗ/ΒΡΕΦΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Εισαγωγή

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η παχυσαρκία και οι επιπλοκές της έχουν εξελιχθεί σε μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, κυρίως στις προηγμένες δυτικές κοινωνίες. Το πρόβλημα μεγεθύνεται αν αναλογιστεί κανείς την εμφάνιση της νόσου σε ολοένα μικρότερες ηλικίες. Σύμφωνα με μελέτες, υπολογίζεται ότι στην Ελλάδα ένα ποσοστό περίπου 16% των παιδιών προσχολικής ηλικίας είναι υπέρβαρα, με βάση τα κριτήρια του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ[396], ενώ στην Κρήτη περίπου 15% των παιδιών είναι παχύσαρκα και 30% υπέρβαρα στην ηλικία των 12 ετών[397,398].

Η παραδοσιακή αιτιοπαθογενετική άποψη για την παχυσαρκία και τις παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με αυτή (μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτης κ.α.) θεωρεί τις διαταραχές αυτές ως απότοκες του δυτικού τρόπου διαβίωσης στην ενήλικη ζωή. Παρότι η άποψη αυτή δεν αμφισβητείται, τα τελευταία χρόνια κερδίζει σημαντικό έδαφος ο ρόλος του ενδομήτριου περιβάλλοντος στη μετέπειτα εκδήλωση ποικίλων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια της παιδικής όσο και της ενήλικης ζωής (fetal programming). Σύμφωνα με τη θεωρία του εμβρυικού προγραμματισμού, δυσχερείς συνθήκες κατά την εμβρυική περίοδο (πχ. ανεπαρκής ή υπερβολική παροχή θρεπτικών ουσιών) μπορούν να οδηγήσουν σε μόνιμες αλλαγές στη δομή και λειτουργία ορισμένων ιστών και οργάνων, καθώς και στην αναδιάταξη του νευροενδοκρινικού συστήματος που ρυθμίζει την ομοιόσταση της ενέργειας[2]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της θεωρίας αποτελεί η υπόθεση του «thrifty phenotype», με βάση την οποία η ελλειμματική θρέψη κατά την ενδομήτρια ζωή οδηγεί σε προσαρμοστικές μεταβολές του εμβρύου για την εξοικονόμηση ενέργειας και κατ' επέκταση σε χαμηλό βάρος γέννησης, προδιαθέτοντας στη συνέχεια στην εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου κατά την ενήλικη ζωή[10]. Αντίστροφα, γυναίκες με υψηλό δείκτη μάζας σώματος πριν την εγκυμοσύνη έχουν αυξημένες πιθανότητες να γεννήσουν υπέρβαρα παιδιά, με παρόμοια αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή[133,159].

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανίχνευσης νέων βιολογικών δεικτών για τη μελέτη της ενδομήτριας ζωής. Πολλά υποσχόμενη κατηγορία ορμονών είναι αυτές που παράγονται από το λιπώδη ιστό, οι αδιποκίνες, με κυριότερο εκπρόσωπο τη λεπτίνη. Η λεπτίνη είναι η πρώτη αδιποκίνη που ανακαλύφθηκε[172] ως προϊόν του γονιδίου *ob*. Θεωρείται ότι έχει κομβικό ρόλο στην ομοιόσταση της ενέργειας του οργανισμού, καθώς δρα σε συγκεκριμένους νευρώνες του υποθαλάμου, ρυθμίζοντας την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας[500]. Εκφράζεται κυρίως στα λιποκύτταρα[210] και μεταφέρει πληροφορίες σχετικά με τα ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού στον υποθάλαμο και άλλους ιστούς[501]. Επιπρόσθετα, έχει δειχτεί ότι η λεπτίνη ασκεί πλειοτροπικές δράσεις σε μεταβολικές, καρδιαγγειακές και ανοσολογικές λειτουργίες, όπως η μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η προαγωγή αγγειακής φλεγμονής και δυσλιπιδαιμίας κα[501]. Η λεπτίνη ανιχνεύεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα ομφαλίου λώρου και η συνεισφορά της στην εμβρυική και βρεφική ανάπτυξη αποτελεί αντικείμενο μεγάλου ερευνητικού

ενδιαφέροντος[357,502]. Μειωμένα[364] ή αυξημένα[503] επίπεδα λεπτίνης στον υποθάλαμο κατά τη νεογνική περίοδο μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μόνιμες δομικές ή/και λειτουργικές βλάβες. Ο ρόλος της στην εμβρυική ανάπτυξη υποστηρίζεται από την ανεύρεση της λεπτίνης και του υποδοχέα της σε πλήθος εμβρυικών ιστών (πνεύμονες, ήπαρ, νεφροί)[355], καθώς και από μελέτες που χρησιμοποιούν ανθρωπομετρικές μετρήσεις κατά τον τοκετό (βάρος και μήκος γέννησης, σωματικές περίμετροι κτλ). Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου έχουν βρεθεί να σχετίζονται θετικά με το βάρος γέννησης του νεογνού, τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε νεογνά μικρά ή μεγάλα για την ηλικία κύησης[310,316,330,331,402,504,505]. Εκτός από την ενδομήτρια δράση τους, οι αδιποκίνες έχουν πιθανώς ενοχοποιηθεί και για συμμετοχή στο μοντέλο της ανάπτυξης κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη βάρους μετά τον τοκετό βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με τη λεπτίνη ομφαλίου λώρου, καθώς βρέφη με χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης τείνουν να προσλαμβάνουν περισσότερο βάρος κατά τους πρώτους μήνες ζωής, σε σύγκριση με παιδιά με υψηλότερα επίπεδα της ορμόνης[387,402]. Χωρίς να αποδεικνύουν αιτιότητα, τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με την ταχεία αύξηση βάρους μετά τη γέννηση σε βρέφη με συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης[375,395] ή μεταλλάξεις στον υποδοχέα της λεπτίνης[255].

Παράλληλα, η συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας σε έγκυες γυναίκες κυμαίνεται από 18.5% έως 38.3%, ενώ οι υπέρβαρες γυναίκες αντιπροσωπεύουν μια ομάδα υψηλού κινδύνου στο χώρο της μαιευτικής[114,115]. Η μητρική παχυσαρκία τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να «προγραμματίσει» εμβρυικά την παιδική παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, η παχυσαρκία, εκτός από την αύξηση των λιπιδίων στο αίμα (ιδιαίτερα κορεσμένων λιπαρών οξέων), αποτελεί μια κατάσταση υποκλινικής φλεγμονής, με σοβαρές επιπτώσεις τόσο στην ανάπτυξη του εμβρύου όσο και στη μετέπειτα απόκρισή του στο μεταγεννητικό περιβάλλον[506]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα ομφάλιου λώρου εμβρύων που γεννιούνται από παχύσαρκες μητέρες[402,507], ενώ ζωικά μοντέλα έχουν επιβεβαιώσει πως η πλούσια σε λιπαρά μητρική διατροφή είναι ικανή να «προγραμματίσει» αντίσταση στη λεπτίνη κατά την ενήλικη ζωή[508]. Ωστόσο, δεν είναι μέχρι σήμερα σαφές αν η μητρική παχυσαρκία έχει επίδραση στα επίπεδα λεπτίνης ή στην αντίσταση σε αυτήν κατά τη νεογνική περίοδο[509], όπως έχει αποδειχθεί για την επίδραση της στον προγραμματισμό της παχυσαρκίας[503,510]. Με βάση τα παραπάνω, το μητρικό σωματικό βάρος - πιθανόν μέσω της λεπτίνης- θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει ένα μηχανισμό «ενδομήτριου προγραμματισμού» τόσο του βάρους και του ποσοστού λιπώδους ιστού κατά τη γέννηση, όσο και της πρόσληψης βάρους μετά τη γέννηση (βρεφική ζωή), καθορίζοντας έτσι τον κίνδυνο για τη μετέπειτα εμφάνιση παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου[387].

Η αλληλεπίδραση μεταξύ προγεννητικού περιβάλλοντος και λεπτίνης στην εμβρυϊκή και νεογνική ανάπτυξη δεν είναι εύκολο να διαλευκανθεί με τις υπάρχουσες ανθρώπινες μελέτες, λόγω ποικίλων δυσκολιών. Αρχικά, οι υπάρχουσες μελέτες συσχέτισης που διαπραγματεύονται τη σχέση λεπτίνης με τις νεογνικές ανθρωπομετρικές μετρήσεις έχουν αντιφατικά αποτελέσματα και χαρακτηρίζονται από αρκετές αδυναμίες (μικρό μέγεθος δείγματος, απουσίας εξουδετέρωσης του συνόλου των πιθανών

συγχυτικών παραγόντων κτλ.). Επίσης, δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο πλαίσιο φυσιολογικών τιμών για τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου και, πιο σημαντικά, δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες πληθυσμιακού τύπου που να διαθέτουν στοιχεία από εκτενή παρακολούθηση τόσο των μητέρων όσο και των παιδιών τους, ώστε να οδηγούν σε εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο γενικός στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η μέτρηση της λεπτίνης ομφαλίου λώρου σε μια πληθυσμιακού τύπου μελέτη μητέρας-παιδιού, η εκτίμηση της σχέσης της με το μητρικό σωματικό βάρος και η αξιολόγηση της χρήσης της ως βιοδείκτη που σχετίζεται με την ανάπτυξη και παχυσαρκία στην παιδική ηλικία.

Οι ειδικοί στόχοι περιλαμβάνουν:

1. τη μελέτη της σχέσης μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικών ανθρωπομετρικών μετρήσεων κατά τη γέννηση στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και την εκτίμηση του συνόλου των αποτελεσμάτων μέσω συγγραφής μιας μετα-ανάλυσης,
2. τη δημιουργία ενός εύρους φυσιολογικών τιμών λεπτίνης ομφαλίου λώρου που να αφορά υγιή τελειόμηνα βρέφη,
3. την αξιολόγηση της επίδρασης του μητρικού σωματικού βάρους πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στα επίπεδα λεπτίνης ομφάλιου λώρου,
4. την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικής ανάπτυξης / προωρότητας,
5. την αξιολόγηση της επίδρασης του μητρικού βάρους στη σχέση λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικής ανάπτυξης / προωρότητας,
6. την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου και βρεφικής ανάπτυξης, και
7. την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου και ανάπτυξης κατά την πρώιμη παιδική ηλικία.

Αποτελέσματα

Ειδικός στόχος 1:

Σαράντα-τέσσερις μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια για εισαγωγή στη μετα-ανάλυση.

• Όλες οι μελέτες ανέφεραν μια σαφή αλλά μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου και βάρους γέννησης, ενώ ο συνολικός συντελεστής συσχέτισης (r) ήταν 0.46, 95% CI: 0.43, 0.50.

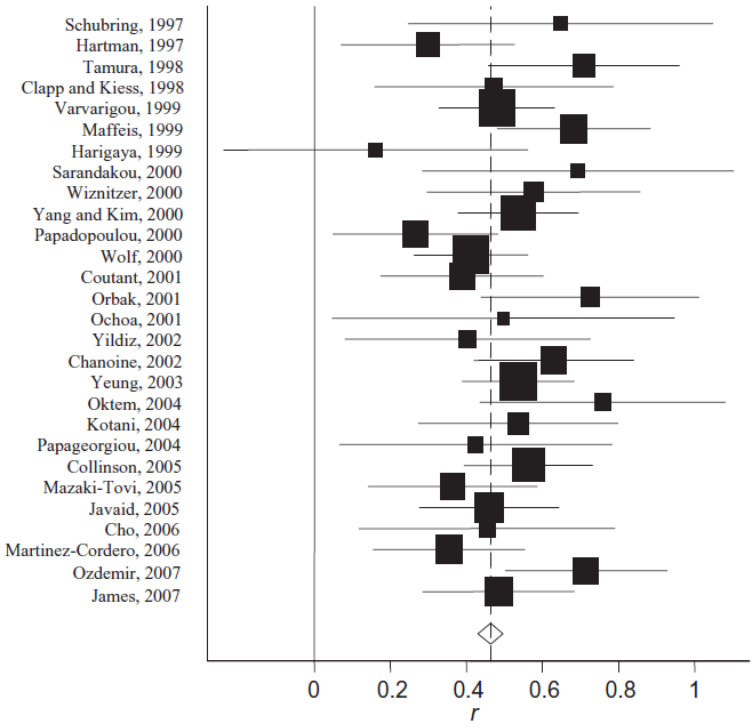
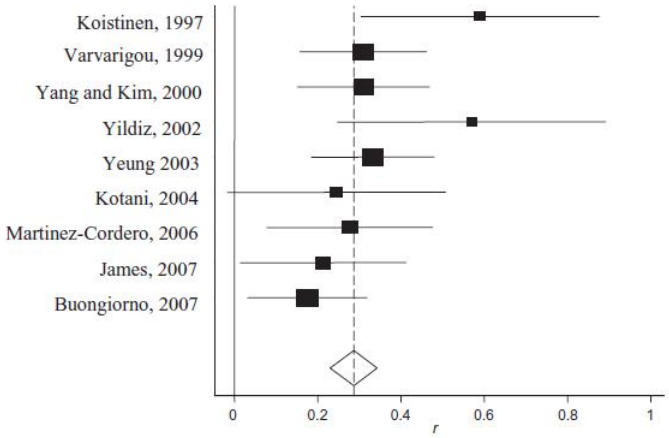


Figure 3. Forest plot indicating the pooled correlation coefficient between leptin levels in cord blood and birthweight in 28 studies without heterogeneity. Squares indicate the correlation coefficient in each study and the size of each square reflects the study-specific statistical weight; Horizontal lines indicate 95% CIs; Diamond indicates pooled correlation coefficient with its corresponding 95% CI.

- Τα αποτελέσματα για τη σχέση λεπτίνης με το βάρος γέννησης ήταν παρόμοια τόσο μεταξύ αρρένων (r: 0.55, 95% CI: 0.40, 0.68) και θήλεων νεογνών (r: 0.60, 95% CI: 0.50, 0.69), όσο και μεταξύ Καυκάσιων (r: 0.45, 95% CI: 0.39, 0.51) και ανατολικών Ασιατικών πληθυσμών (r: 0.47, 95% CI: 0.37, 0.55).
- Θετική συσχέτιση βρέθηκε και μεταξύ της λεπτίνης και του μήκους γέννησης (r: 0.29, 95% CI: 0.23, 0.34), όπως επίσης και με το δείκτη παχυσαρκίας ponderal index (r: 0.36, 95% CI: 0.31,0.41).

(a) Birth length



(b) Ponderal index [a]

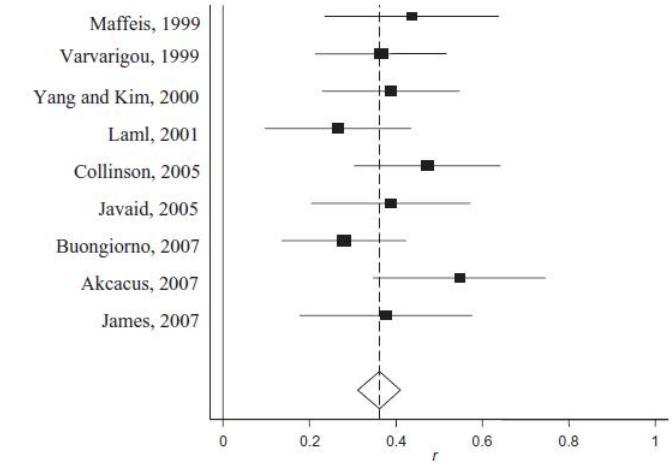
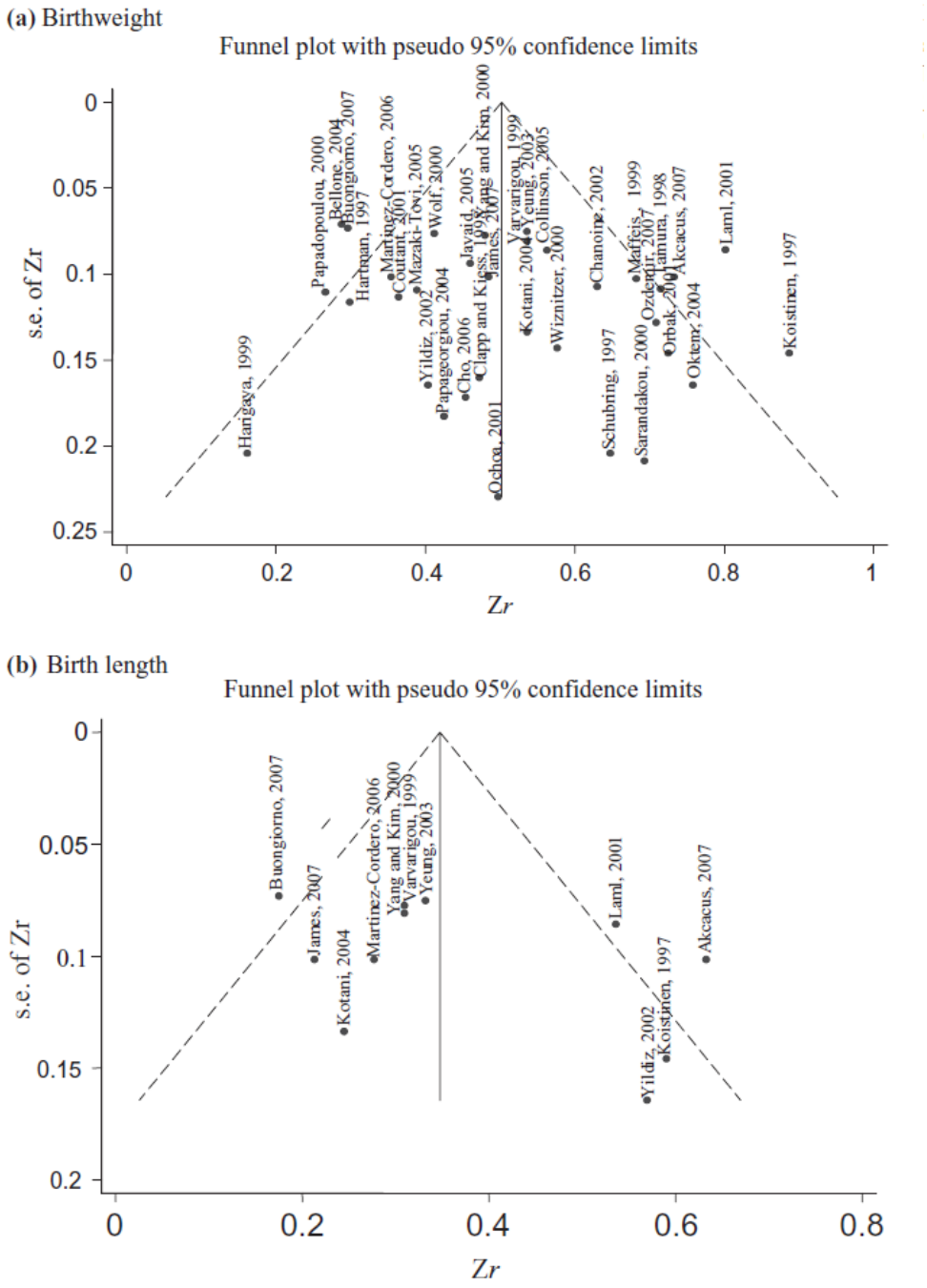


Figure 4. Pooled correlation coefficient between leptin levels in cord blood and (a) birth length in nine studies without heterogeneity and (b) ponderal index in all studies. [a]Ponderal index: birthweight/length^3. Squares indicate the correlation coefficient in each study and the size of each square reflects the study-specific statistical weight; Horizontal lines indicate 95% CIs; Diamond indicates pooled correlation coefficient with its corresponding 95% CI.

- Δεν υπήρξε καμία ένδειξη για σφάλμα δημοσίευσης (δοκιμή Egger: P-value = 0.23).



Ειδικός στόχος 2:

398 νεογνά (208 άρρενα και 190 θήλεα βρέφη) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για εισαγωγή στον πληθυσμό αναφοράς, από τον οποίο υπολογίσαμε το εύρος φυσιολογικών τιμών ομφαλικής λεπτίνης (για κριτήρια αποκλεισμού δες Μεθοδολογία θέσπισης εύρους φυσιολογικών τιμών, σελίδα 44). Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται κάποια βασικά χαρακτηριστικά των νεογνών του πληθυσμού αναφοράς.

Table 1 Neonatal characteristics of the reference population

	N	Mean±SD
Neonatal characteristics		
Gestational age (weeks)	398	38.6 (1.0)
Birth weight (g)	397	3,313.0 (392.1)
Birth length (cm)	382	50.9 (2.0)
Birth weight SDS	307	0.2 (1.0)
Body mass index (kg/m^2)	382	12.7 (1.2)
Ponderal index (kg/m^3)	382	25.0 (2.6)
Cord leptin (ng/mL)	398	7.7 (6.0)

Birth weight SDS: (measurement–population mean) / population SD, using reference data of Rhea Birth Cohort;

Body mass index: birth weight (kg) / birth length (m)^2

Ponderal index: birth weight (kg) / birth length (m)^3

- Τα θήλεα νεογνά είχαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης (Median: 7.4, IQR: 4.07 - 10.09) σε σύγκριση με τα άρρενα (Median: 4.9, IQR: 3.02 - 7.06) (p <0.001). Τα επίπεδα λεπτίνης ακολουθούσαν κανονική κατανομή μετά το λογαριθμικό μετασχηματισμό των τιμών της. Για τον πληθυσμό αυτό, υπολογίστηκε η μέση τιμή και το γινόμενο 1.96*SD και στη συνέχεια όλα τα δεδομένα μετασχηματίστηκαν ξανά στις αρχικές μονάδες.

Table 2 Leptin in cord blood according to gender, Crete, Greece

	N	Distribution	Untransformed[a]				Log Transformed[b]	Back Transformed[a]	
			Median	IQR	Percentiles		Mean (SD)	Reference intervals	
					2.5th	97.5th		Min[c]	Max[c]
Leptin (ng/mL)									
Males[d]	190	LogNormal	4.9	3.2–7.6	1.4	21.5	8.52 (0.66)	1.4	18.2
Females[d]	208	LogNormal	7.4	4.7–10.9	2.1	30.6	8.89 (0.65)	2.0	25.8

[a] Original scale

[b] Logarithmic scale

[c] Min=Mean−1.96SD; Max=Mean+1.96SD

[d] Difference between males and females: $p<0.001$

- Τα διαστήματα αναφοράς που προέκυψαν για τα επίπεδα λεπτίνης ήταν 1.4 – 18.2 ng / mL για τα άρρενα και 2.0 – 25.8 ng / mL για τα θήλεα νεογνά.

Ειδικός στόχος 3:

Στην ανάλυση αυτή συμμετείχαν 638 γυναίκες. Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται οι συσχετίσεις μεταξύ του μητρικού βάρους πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με τη λεπτίνη ομφάλιου λώρου, μετά την εξουδετέρωση πιθανών συγχυτικών παραγόντων.

- Οι υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες είχαν, κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη, αυξημένα επίπεδα βιοχημικών δεικτών μεταβολικού συνδρόμου (υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης, δείκτη HOMA, LDL και τριγλυκεριδίων καθώς και χαμηλότερα επίπεδα HDL), καθώς και υψηλότερο ποσοστό καισαρικών τομών σε σύγκριση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους.
- Κάθε 1 kg/m^2 αύξηση του ΔΜΣ προ-εγκυμοσύνης συσχετίστηκε με 10% αυξημένη λεπτίνη ομφάλιου λώρου (υπερλεπτιναιμία), ενώ οι μητέρες που ήταν υπέρβαρες/παχύσαρκες πριν από την εγκυμοσύνη είχαν διπλάσια λεπτίνη ομφάλιου λώρου (υπερλεπτιναιμία) (RR: 2.1, 95% CI: 1.4, 3.2).
- Η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πάνω από τις ευρωπαϊκές συστάσεις, συνδέθηκε με τρεις φορές αυξημένη λεπτίνη ομφάλιου λώρου (υπερλεπτιναιμία) (RR: 3.0, 95% CI: 1.5, 6.3).

Table 2. Associations of maternal pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy with cord blood leptin levels in the mother–child cohort, 'Rhea' study in Crete, Greece

			Total weight gain during pregnancy (kg)[b]		
	Pre-pregnancy BMI (kg/m^2)[a] (n = 595)	Pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m^2[a] (n = 198)	Within recommendations (n = 155)	Above recommendations (n = 116)	Below recommendations (n = 224)
	Adjusted β-coef. [95% CI]				
Cord blood leptin (ng/mL)	0.1* [0.0, 0.3]	1.9* [0.8, 3.0]	Reference	1.5* [0.2, 2.9]	−0.9 [−2.1, 0.2]
	Adjusted RR [95% CI]				
Leptin status according to percentiles[c]					
Reference group (n = 512)	Reference	Reference			
Hypoleptinaemia (n = 63)	1.0 [0.9, 1.0]	1.0 [0.9, 1.0]	Reference	0.7 [0.2, 1.8]	1.2 [0.6, 2.5]
Hyperleptinaemia (n = 63)	1.1* [1.0, 1.1]	2.1* [1.4, 3.2]	Reference	3.0* [1.5, 6.3]	0.4* [0.2, 1.0]

β-coef., beta coefficient; 95% CI, 95% confidence interval; RR, risk ratio. *P value <0.05.
All models are adjusted for maternal age, maternal education, gestational age at birth and parity.
[a]Also adjusted for delivery type and origin.
[b]Also adjusted for infant sex and birthweight.
[c]Reference group: cord blood leptin levels between 10th and 90th percentile (2.1–14.6 ng/mL); Hypoleptinaemia: cord blood leptin levels under the 10th percentile (<2.1 ng/mL); Hyperleptinaemia: cord blood leptin levels over the 90th percentile (>14.6 ng/mL).

Ειδικός στόχος 4:

Στην ανάλυση αυτή συμμετείχαν 638 γυναίκες. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και νεογνικής ανάπτυξης και προωρότητας, μετά την αφαίρεση της επίδρασης συγχυτικών παραγόντων.

- Τα επίπεδα λεπτίνης συσχετίστηκαν θετικά με το βάρος γέννησης (β- coef: 176.5, 95% CI: 133.0, 220.0), την περίμετρο κεφαλής (β-coef: 2.5, 95% CI: 0.7, 4.2) και το δείκτη παχυσαρκίας ponderal index, (β - coef: 1.0, 95% CI: 0.6, 1.4).
- Όταν η λεπτίνη εξετάστηκε σε εκατοστημόρια, η υπερλεπτιναιμία συσχετίστηκε επίσης θετικά με το βάρος γέννησης (β- coef: 208.9, 95% CI: 102.3, 315.5, το δείκτη ponderal index (β- coef: 1.0, 95% CI: 0.0, 1.9) και τα μεγάλα για την ηλικία κύησης νεογνά (OR: 2.5, 95% CI: 1.3, 4.6).

- Αντίθετα , η υπολεπτιναιμία βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τον πρόωρο τοκετό (OR: 6.9, 95% CI: 3.6, 13.2) και αρνητικά με το βάρος γέννησης (β - συντελεστή: -183.7, 95% CI: -295.5, -71.9 και το δείκτη ponderal index (β- coef: -1.3, 95% CI: -2.4, -0.3).

Table 3. Associations of cord blood leptin with birth outcomes in the mother–child cohort, 'Rhea' study in Crete, Greece

	Birthweight (g)	Ponderal index (kg/m^3)	Gestational age (weeks)	Preterm		Small for gestational age	Large for gestational age
	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[b] [95% CI]	Adjusted OR[b] [95% CI]	Adjusted OR[c] [95% CI]	Adjusted OR[b][95% CI]	
Cord blood leptin (ng/mL, $\log_{10}$ scale)	176.5* [133.0, 220.0]	1.0* [0.6, 1.4]	0.7* [0.5, 0.8]	0.3* [0.2, 0.4]	0.4* [0.3, 0.7]	0.9 [0.5, 1.4]	1.7* [1.2, 2.2]
Leptin status according to percentiles[d]							
Reference group ($n = 512$)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Hypoleptinaemia ($n = 63$)	−183.7* [−295.5, −71.9]	−1.3* [−2.4, −0.3]	−1.3* [−1.7, −0.9]	6.9* [3.6, 13.2]	4.4* [2.1, 9.1]	0.5 [0.1, 2.4]	1.1 [0.5, 2.3]
Hyperleptinaemia ($n = 63$)	208.9* [102.3, 315.5]	1.0* [0.0, 1.9]	0.7* [0.4, 1.1]	0.2 [0.0, 1.5]	0.3 [0.0, 2.7]	0.7 [0.2, 3.1]	2.5* [1.3, 4.6]

β-coef., beta coefficient; 95% CI, 95% confidence interval; RR, risk ratio. *P value <0.05.
All models are adjusted for maternal age, maternal education, pre-pregnancy body mass index, smoking during pregnancy and delivery type;
[a]Also adjusted for gestational age and infant sex.
[b]Also adjusted for origin.
[c]Also adjusted for birthweight.
[d]Reference group: cord blood leptin levels between 10th and 90th percentile (2.1–14.6 ng/mL); hypoleptinaemia: cord blood leptin levels under the 10th percentile(<2.1 ng/mL); hyperleptinaemia: cord blood leptin levels over the 90th percentile (>14.6 ng/mL).

Ειδικός στόχος 5:

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης, στρωματοποιημένης με βάση το μητρικό ΔΜΣ πριν από την εγκυμοσύνη, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

- Στην ομάδα των υπέρβαρων/παχύσαρκων μητέρων, η λεπτίνη σχετίζεται με το βάρος γέννησης σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι στις μητέρες με φυσιολογικό βάρος (β-συντελεστή: 219.1g, 95% CI : 152.3, 285.9 vs. β-coef: 150.5 g ,95% CI : 93.1, 207.9)

Table 4. Associations of cord blood leptin with birth outcomes according to maternal pre-pregnancy BMI, in the mother–child cohort, 'Rhea' study in Crete, Greece

	Maternal pre-pregnancy BMI <25 kg/m^2 (n = 397)			Maternal pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m^2 (n = 198)		
	Birthweight (g)	Ponderal index (kg/m^3)	Gestational age (weeks)	Birthweight (g)	Ponderal index (kg/m^3)	Gestational age (weeks)
	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[b] [95% CI]	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[b] [95% CI]
Cord blood leptin (ng/mL, $\log_{10}$ scale)	150.5* [93.1, 207.9]	1.0* [0.5, 1.5]	0.7* [0.5, 0.9]	219.1* [152.3, 285.9]	1.1* [0.3, 1.8]	0.6* [0.4, 0.9]
Leptin status according to percentiles[c]						
Reference group (n = 512)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Hypoleptinaemia (n = 63)	−171.6* [−310.5, −32.8]	−1.1 [−2.2, 0.0]	−1.2* [−1.7, −0.7]	−216.0* [−407.4, −24.7]	−1.8 [−4.1, 0.4]	−1.4* [−2.1, −0.8]
Hyperleptinaemia (n = 63)	133.4 [−10.3, 277.0]	0.5 [−0.7, 1.6]	0.9* [0.4, 1.4]	316.4* [159.3, 473.6]	1.9* [0.2, 3.6]	0.6 [0.0, 1.2]

β-coef., beta coefficient; 95% CI, 95% confidence interval; RR, risk ratio. *P value <0.05.
All models are adjusted for maternal age, maternal education, smoking during pregnancy and delivery type.
[a]Also adjusted for gestational age and infant sex.
[b]Also adjusted for origin.
[c]Reference group: cord blood lesptin levels between 10th and 90th percentile (2.1–14.6 ng/mL); hypoleptinaemia: cord blood leptin levels under the 10th percentile(<2.1 ng/mL); hyperleptinaemia: cord blood leptin levels over the 90th percentile (>14.6 ng/mL).

Ειδικός στόχος 6:

Στην ανάλυση αυτή συμμετείχαν 578 ζεύγη μητέρων παιδιών. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και βρεφικής ανάπτυξης, μετά την αφαίρεση της επίδρασης συγχυτικών παραγόντων.

- Τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου συσχετίστηκαν με τα πρότυπα αύξησης του σωματικού βάρους κατά τους πρώτους μήνες ζωής. Πιο συγκεκριμένα, τα νεογνά που γεννήθηκαν με χαμηλά επίπεδα λεπτίνης ομφάλιου λώρου είχαν σχεδόν 80% αυξημένο κίνδυνο για ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους κατά τους πρώτους 3 μήνες της ζωής (RR: 1.83, 95% CI: 1.17, 2.85). Αντίθετα, η αύξηση της λεπτίνης κατά μια σταθερά απόκλιση, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για αργή αύξηση του βάρους τόσο κατά τους 3 όσο και κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής (RR: 1.23, 95% CI: 1.05, 1.45 και RR: 1.52, 95% CI: 1.09, 2.13).

	Cord blood leptin (per SD; ng/ml) (N=578)	**Cord blood leptin status[1]**	
		Hypoleptinemia (N=122)	**Hyperleptinemia (N=118)**
	Adj. RR / β-Coef. [95% CI]	**Adj. RR / β-Coef. [95% CI]**	**Adj. RR / β-Coef. [95% CI]**
Patterns of postnatal weight gain during the first 6 months			
Slow weight gain; 0-3 months[2] (N = 91)	**1.23 [1.05, 1.45]**	0.61 [0.25, 1.46]	1.50 [0.92, 2.45]
Slow weight gain; 3-6 months (N=14)	**1.52 [1.09, 2.13]**	1.36 [0.26, 6.98]	2.35 [0.80, 6.90]
Rapid weight gain; 0-3 months[2] (N = 114)	0.83 [0.62, 1.10]	**1.83 [1.17, 2.85]**	0.64 [0.31, 1.30]
Rapid weight gain; 3-6 months (N =65)	**0.66 [0.45, 0.99]**	1.20 [0.73, 2.00]	0.64 [0.29, 1.38]

Abbreviations: RR: Risk Ratio; β-coef: β-coefficient; 95% CI: Confidence Intervals; BMI: body mass index.
[1]Reference group: cord leptin between 20th and 80th percentile; Hypoleptinemia: cord leptin under the 20th percentile; Hyperleptinemia: cord leptin over the 80th percentile.
All models were adjusted for maternal age, maternal education, parity, BMI pre-pregnancy, birthweight for gestational age z-score, gender and breastfeeding duration.
[2]Models were estimated using Poisson regression in order to obtain convergence.

Ειδικός στόχος 7:

Στην ανάλυση αυτή συμμετείχαν 578 ζεύγη μητέρων παιδιών. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και ανάπτυξης κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 ετών της παιδικής ηλικίας, μετά την αφαίρεση της επίδρασης συγχυτικών παραγόντων.

Table 2: Associations of cord blood leptin with patterns of postnatal weight gain during the first 6 months of age and anthropometric measurements during early childhood in the mother-child cohort "Rhea" in Crete, Greece (N = 578).

	Cord blood leptin (per SD; ng/ml) (N=578)	**Cord blood leptin status[1]**	
		Hypoleptinemia (N=122)	**Hyperleptinemia (N=118)**
	β-Coef. [95% CI]	**β-Coef. [95% CI]**	**β-Coef. [95% CI]**
Anthropometric measurements at the age of 2 years			
Weight (kg)	**-0.17 [-0.29, -0.05]**	0.30 [-0.01, 0.62]	**-0.41 [-0.72, -0.10]**
Height (cm)	**-0.41 [-0.66, -0.17]**	**1.03 [0.41, 1.65]**	-0.60 [-1.21, 0.02]
BMI (kg/m^2)	-0.09 [-0.20, 0.03]	0.06 [-0.24, 0.36]	**-0.31 [-0.61, -0.02]**
Anthropometric measurements at the age of 3 years			
Weight (kg)	**-0.21 [-0.36, -0.06]**	0.37 [-0.01, 0.76]	**-0.50 [-0.88, -0.13]**
Height (cm)	**-0.44 [-0.70, -0.18]**	**1.25 [0.58, 1.92]**	-0.56 [-1.22, 0.10]
BMI (kg/m^2)	-0.09 [-0.20, 0.03]	0.06 [-0.24, 0.37]	**-0.32 [-0.62, -0.02]**
Anthropometric measurements at the age of 4 years			
Weight (kg)	**-0.24 [-0.42, -0.07]**	0.43 [-0.02, 0.88]	**-0.58 [-1.02, -0.14]**
Height (cm)	**-0.40 [-0.68, -0.13]**	**1.36 [0.65, 2.07]**	-0.42 [-1.12, 0.28]
BMI (kg/m^2)	-0.09 [-0.21, 0.03]	0.07 [-0.24, 0.38]	**-0.32 [-0.62, -0.02]**
Sum of skinfold thicknesses (mm)	0.16 [-1.43, 1.74]	-0.73 [-4.38, 2.93]	2.50 [-1.21, 6.21]
Waist circumference (per SD; cm)	0.06 [-0.05, 0.16]	0.06 [-0.21, 0.33]	0.11 [-0.17, 0.39]

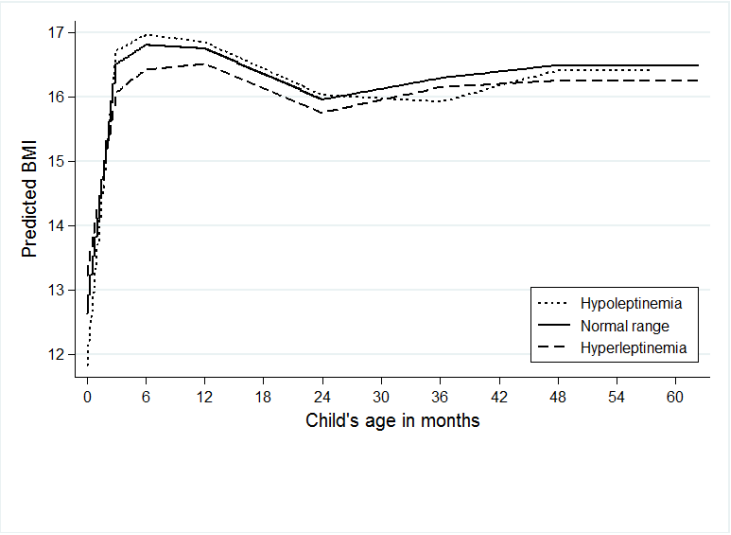
Abbreviations: RR: Risk Ratio; β-coef: β-coefficient; 95% CI: Confidence Intervals; BMI: body mass index.

[1]Reference group: cord leptin between 20th and 80th percentile; Hypoleptinemia: cord leptin under the 20th percentile; Hyperleptinemia: cord leptin over the 80th percentile.

All models were adjusted for maternal age, maternal education, parity, BMI pre-pregnancy, birthweight for gestational age z-score, gender and breastfeeding duration.

[2]Models were estimated using Poisson regression in order to obtain convergence.

- Τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου συσχετίστηκαν με ελαττωμένο ύψος και βάρος σε όλες τις ηλικίες έως τα 4 έτη. Η έκθεση σε χαμηλή λεπτίνη ομφαλίου λώρου φάνηκε να σχετίζεται με περισσότερο από 1 εκατοστό αυξημένο ύψος σε όλη τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας (β-coef για 2 έτη: 1.03, 95%CI: [0.41, 1.65], για τα 3 έτη: 1.25, 95%CI: [0.58, 1.92] και για τα 4 έτη: 1.36, 95%CI: [0.65, 2.07]). Αντίθετα, τα παιδιά με υπερλεπτιναιμία ομφαλίου λώρου ανάπτυξαν χαμηλότερο βάρος και ΔΜΣ στην περίοδο αυτή (ΔΜΣ β-coef για τα 2 έτη: -0.31, 95%CI: [-0.61, -0.02], για τα 3 έτη: -0.32 95%CI: [-0.62, -0.02] και για τα 4 έτη: -0.32, 95%CI: [-0.62, -0.02]. Στο παρακάτω γράφημα αποτυπώνεται οπτικά η σχέση μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και ΔΜΣ σε όλες τις ηλικίες από τη γέννηση έως τα 4 έτη ζωής των παιδιών.



- Η ομφαλική λεπτίνη δεν σχετίστηκε με την κοιλιακή περίμετρο, τις δερματικές πτυχές αλλά ούτε και με κανέναν από τους δείκτες μεταβολικού συνδρόμου (αρτηριακή πίεση, επίπεδα λιποπρωτεινών, CRP και αδιποκίνες) που μετρήθηκαν στα 4 έτη ζωής των παιδιών αυτών (βλέπε παρακάτω πίνακα).

Table 3: Associations of cord blood leptin with components of metabolic syndrome at the age of 4 years in the mother-child cohort "Rhea" in Crete, Greece.

		Cord blood leptin (per SD; ng/ml)	Cord blood leptin status	
			Hypoleptinemia (N=122)	Hyperleptinemia (N=118)
	N	Adj. β-Coef. [95% CI]	Adj. β-Coef. [95% CI]	Adj. β-Coef. [95% CI]
Components of metabolic syndrome at the age of 4 years				
Total cholesterol (per SD; mg/dL)	322	0.05 [-0.09, 0.18]	0.11 [-0.19, 0.40]	0.11 [-0.19, 0.41]
HDL cholesterol (per SD; mg/dL)	322	0.02 [-0.13, 0.18]	0.11 [-0.24, 0.45]	0.13 [-0.21, 0.48]
LDL cholesterol (per SD; mg/dL)	322	0.03 [-0.10, 0.16]	0.10 [-0.19, 0.40]	0.07 [-0.23, 0.37]
Triglycerides (per SD; mg/dL)	322	0.07 [-0.07, 0.22]	-0.12 [-0.44, 0.19]	-0.03 [-0.34, 0.29]
Systolic bl. Pressure (per SD; mm Hg)	286	-0.09 [-0.23, 0.06]	0.20 [-0.11, 0.51]	0.16 [-0.15, 0.48]
Diastolic bl. Pressure (per SD; mmHg)	286	-0.09 [-0.24, 0.06]	0.10 [-0.21, 0.41]	-0.01 [-0.33, 0.30]
CRP (per SD; mg/L)	296	0.04 [-0.05, 0.14]	-0.12 [-0.34, 0.09]	-0.02 [-0.23, 0.19]
Leptin (per SD; ng/ml)	318	0.09 [-0.04, 0.23]	-0.01 [-0.32, 0.30]	0.27 [-0.03, 0.58]
Adiponectin (per SD; pg/ml)	319	-0.05 [-0.18, 0.08]	-0.17 [-0.46, 0.12]	0.02 [-0.27, 0.31]

Abbreviations: β-coef: β-coefficient; 95% CI: Confidence Intervals; BMI: body mass index.

[1] Reference group: cord leptin between 20th and 80th percentile; Hypoleptinemia: cord leptin under the 20th percentile; Hyperleptinemia: cord leptin over the 80th percentile.

All models were adjusted for maternal age, maternal education, parity, BMI pre-pregnancy, birthweight for gestational age z-score, gender and breastfeeding duration.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αρχικά μέσω μιας μετα-ανάλυσης παρέχει μια εκτίμηση της υπάρχουσας γνώσης αναφορικά με τη σχέση λεπτίνης και νεογνικής ανάπτυξης, στη συνέχεια θεσπίζει φυσιολογικές τιμές για τα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου στον πληθυσμό μελέτης της «Ρέα», αποκαλύπτει την επίδραση του μητρικού βάρους στα επίπεδα λεπτίνης και, πιο σημαντικά, εκτιμά τη σχέση λεπτίνης με την προωρότητα, καθώς και τη νεογνική και βρεφική ανάπτυξη.

Η διενεργηθείσα μετα-ανάλυση υποστηρίζει μια μέτρια συσχέτιση μεταξύ των επίπεδων λεπτίνης ομφάλιου λώρου και του βάρους, μήκους και δείκτη παχυσαρκίας ponderal index κατά τη στιγμή της γέννησης, σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, η λεπτίνη ομφάλιου λώρου ήταν ικανή να προβλέψει το ένα πέμπτο της διακύμανσης του βάρους γέννησης. Η ποσοτική αυτή εκτίμηση ήταν παρόμοια μεταξύ διαφορετικών φύλων (άρρενα και θήλεα νεογνά) και φυλών (Καυκάσιοι και Ασιάτες) και είναι σε συμφωνία τόσο με μελέτες παρατήρησης και πειραματικές μελέτες όσο και με την ανάλυση στον πληθυσμό της μελέτης «Ρέα», οι οποίες υποστηρίξουν το ρόλο της λεπτίνης στην εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Στην παρούσα ανάλυση επίσης αποκαλύφθηκε μια θετική σχέση μεταξύ λεπτίνης ομφαλίου λώρου και βάρους γέννησης, περιμέτρου κεφαλής, λιπώδους ιστού και προωρότητας, επαληθεύοντας το ρόλο της λεπτίνης ως σημαντικού βιοδείκτη του ενδομήτριου περιβάλλοντος. Η ύπαρξη υψηλών επίπεδων λεπτίνης στο αίμα ομφάλιου λώρου έχει κινήσει το ενδιαφέρον σχετικά με τον ρόλο της στην ανάπτυξη *in utero*[357]. Ο ρόλος αυτός φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από την ινσουλίνη και τον άξονα της, παρά το γεγονός ότι σε μελέτες παρατήρησης τα επίπεδα λεπτίνης έχουν συσχετιστεί με αυτά της ινσουλίνης και του IGF -1[371]. Μακροσωμικά νεογνά έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου[327] και αυξημένη έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης σε επίπεδο mRNA, όταν συγκρίνονται με νεογνά μικρά για την ηλικία κύησης ή με καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης[511-513]. Μεταγενέστερες μελέτες έχουν επίσης σημάνει το ρόλο της λεπτίνης στην ανάπτυξη και αναδιαμόρφωση των οστών κατά την εμβρυϊκή ζωή[269,514], στην ωρίμανση των εμβρυικών πνευμόνων με την ενίσχυση της παραγωγής επιφανειοδραστικού παράγοντα[284] καθώς και στην ανάπτυξη του παγκρέατος[515] και του πεπτικού συστήματος[516]. Επιπρόσθετα, η λεπτίνη διαδραματίζει μια σειρά από νευροενδοκρινικούς και δομικούς ρόλους στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως αποδεικνύεται από το μειωμένο βάρος, την ελλιπή μυελίνωση και τις δομικές ανωμαλίες στο μοντέλο παχυσαρκίας ob / ob[8]. Συμπερασματικά, τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ένα σημαντικό ρόλο της λεπτίνης στην οργανογένεση και σαν δείκτης ανάπτυξης[517]. Ακόμη περισσότερο ενδιαφέρον προκαλεί η αντιστροφή των προσαρμοστικών εμβρυικών μεταβολών που έχουν προκύψει από τον εμβρυικό υποσιτισμό με την εξωγενή χορήγηση λεπτίνης[364].

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η λεπτίνη αποτελεί έναν ισχυρό βιοδείκτη του ενδομήτριου περιβάλλοντος που αντικατοπτρίζει τόσο την εμβρυϊκή ανάπτυξη όσο και το λιπώδη ιστό, στοιχεία ικανά να προβλέψουν την εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας[402]. Ωστόσο, η μέτρησή της στην καθημερινή κλινική πρακτική παρεμποδίζεται από την έλλειψη διαστημάτων αναφοράς για τα

φυσιολογικά επίπεδα της ορμόνης στο αίμα ομφάλιου λώρου. Για το λόγο αυτό, θεσπίσαμε ένα πλαίσιο φυσιολογικών τιμών λεπτίνης ομφαλίου λώρου σε υγιή νεογνά στην Κρήτη ανάλογα με το νεογνικό φύλο. Πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης αποτελούν η προοπτική μελέτη πληθυσμιακού τύπου από την οποία προήλθε ο πληθυσμός αναφοράς, ο μεγάλος αριθμός των διαθέσιμων βιολογικών δειγμάτων, το ικανοποιητικό μέγεθος του πληθυσμού αναφοράς, η καταγραφή ποικίλων δεδομένων αναφορικά με την κύηση και τον τοκετό, η εφαρμογή κατάλληλου στατιστικού μοντέλου ανάλογου της κατανομής των τιμών λεπτίνης και, πιο σημαντικά, η εφαρμογή ειδικών κριτηρίων αποκλεισμού για τον ορισμό του πληθυσμού αναφοράς, σύμφωνα με τις οδηγίες της National Committee For Clinical Laboratory Standards[441]. Δυστυχώς, λόγω του μικρού αριθμού δείγματος, δεν υπήρχε η δυνατότητα διαστρωματικής ανάλυσης ανάλογα με το νεογνικό πρότυπο ανάπτυξης ή την εθνικότητα. Τα δεδομένα από τη μελέτη αυτή μπορούν να χρησιμοποιηθούν μελλοντικά σε παρεμβάσεις για την πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας και των μεταβολικών συνεπειών της.
Στη συνέχεια, στην προοπτική μελέτη μητέρας-παιδιού πληθυσμιακού τύπου, φάνηκε για πρώτη φορά ότι ο υψηλός μητρικός ΔΜΣ πριν από την εγκυμοσύνη αποτελεί καθοριστικό παράγοντα των επιπέδων λεπτίνης ομφαλίου λώρου, ο οποίος ενισχύει τις επιπτώσεις της τελευταίας στην ανάπτυξη του εμβρύου. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες[379], διαπιστώσαμε πως οι υπέρβαρες / παχύσαρκες γυναίκες πριν από τη σύλληψη είχαν αυξημένα επίπεδα βιοχημικών δεικτών μεταβολικού συνδρόμου στην αρχή της εγκυμοσύνης. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες φέρουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ η ευεργετική επίδραση του πλεονάζοντος μητρικού βάρους στην γέννηση νεογνών με χαμηλό βάρος ήταν μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες[518]. Τα επιμέρους συστατικά του ενδομήτριου περιβάλλοντος που σχετίζονται με τον προγραμματισμό της παχυσαρκίας καθώς και η εμπλοκή της νευροτροφικής δράσης της λεπτίνης σε αυτά δεν είναι απόλυτα εδραιωμένα μέχρι σήμερα[519]. Μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της υπερβολικής μητρικής διατροφής στις εμβρυϊκές συγκεντρώσεις λεπτίνης έχουν προτείνει ότι ο υψηλός μητρικός ΔΜΣ αυξάνει τη γλυκόζη και την ινσουλίνη του εμβρύου, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν θετικά τη σύνθεση λεπτίνης και την έκκρισή της από τον εμβρυϊκό λιπώδη ιστό[160]. Το σύνολο των ορμονών αυτών δρα συνεργικά στους κεντρικούς νευρώνες, ρυθμίζοντας το ενεργειακό ισοζύγιο, τροποποιώντας τον κορεσμό και επηρεάζοντας το μεταβολισμό των λιποκυττάρων και έχει σαν αποτέλεσμα νεογνά με αυξημένο βάρος και λιπώδη ιστό[160] Μελέτες σε ζωικά μοντέλα επιβεβαιώνουν ότι η υπερβολική μητρική διατροφή στο τέλος της κύησης οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης του mRNA της λεπτίνης στο εμβρυϊκό σπλαχνικό λίπος και σε αύξηση του λιπώδους ιστού κατά την μεταγεννητική περιοδο[520-522], μολονότι δεν γίνεται διάκριση μεταξύ υπερτροφίας ή υπερπλασίας του. Σε μια άλλη μελέτη, νεογνά αρουραίων τρεφόμενων με διατροφή που προκαλεί παχυσαρκία εμφανίζουν παρατεταμένα υψηλά επίπεδα λεπτίνης, υποδηλώνοντας ότι η υπερλεπτιναιμία κατά τη μεταγεννητική περίοδο, στην οποία αναπτύσσεται το κεντρικό νευρικό

σύστημα, οδηγεί σε «προγραμματισμό» αντίστασης στην λεπτίνη και κατά συνέπεια σε παχυσαρκία[503,519].

Πιο σημαντικά, στην παρούσα μελέτη φάνηκε πως η λεπτίνη ομφαλίου λώρου είναι σε θέση να προβλέψει τη σωματική ανάπτυξη κατά τους πρώτους μήνες ζωής. Συγκεντρωτικά στοιχεία τόσο από επιδημιολογικές μελέτες όσο και από ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν την ιδέα ότι η λεπτίνη επηρεάζει τη μεταγεννητική ανάπτυξη και τον προγραμματισμό της παχυσαρκίας στην πρώιμη ζωή. Κατά την προγεννητική περίοδο, η λεπτίνη διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του υποθαλάμου για τη ρύθμιση της μεταγεννητικής ενεργειακής κατανάλωσης, όπως φαίνεται από τα διαρρηγμένα νευρωνικά μονοπάτια του τοξοειδούς πυρήνα σε ποντικούς με ανεπάρκεια λεπτίνης (ob/ob)[384]. Στην ίδια μελέτη, η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο ήταν σε θέση να μειώσει την πρόσληψη τροφής μέσω των άμεσων νευροτροφικών δράσεων στον υποθάλαμο[384]. Συνεπώς, ο προγραμματισμός της παχυσαρκίας στην πρώιμη ζωή μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από τις επιδράσεις της ανεπάρκειας λεπτίνης στην ομαλή αρχιτεκτονική του νευρωνικού κυκλώματος[385,386]. Επιπλέον, τα τέκνα των μητέρων που υποβάλλονται σε υποσιτισμό γίνονται παχύσαρκα, υπερινσουλιναιμικά και υπερλεπτιναιμικά· αυτά τα επιβλαβή αποτελέσματα μπορεί να προληφθούν με θεραπεία με λεπτίνη στην πρώιμη μεταγεννητική ζωή[364]. Ο προγεννητικός περιορισμός της ανάπτυξης οδηγεί σε υπολεπτιναιμικά νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης και μειωμένη μάζα παγκρεατικών *β*-κυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε αυξημένη μεταγεννητική διατροφή, μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και τροποποιημένη ενεργειακή ισορροπία[390]. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι αυξημένη κεντρική παχυσαρκία και τελικά μεταβολικό σύνδρομο. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει πως βρέφη με συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης[375,395] ή μεταλλάξεις του υποδοχέα της λεπτίνης[255] παρουσιάζουν ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους μετά τον τοκετό. Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, είτε με τη μορφή μικρών για την ηλικία κύησης ή πρόωρων βρεφών, έχει επίσης συνδεθεί με τα αυξημένα ποσοστά μεταγεννητικής ανάπτυξης[391,392]. Στον χώρο της επιδημιολογίας, οι *Ong και συνεργάτες* ανέφεραν πρώτοι μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης του ομφάλιου λώρου και της επακόλουθης αύξησης του σωματικού βάρους[387]. Μια μεταγενέστερη μελέτη διαπίστωσε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης στον ομφάλιο λώρο και των ποσοστών μεταβολής του ΔΜΣ μετά από 64 εβδομάδες σε βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα[388]. Σε συμφωνία, μια μεγάλης κλίμακας μελέτη κοόρτη έδειξε ότι η νεογνική λεπτίνη ήταν σε θέση να προβλέψει την αύξηση του σωματικού βάρους κατά τους πρώτους 6 μήνες ζωής, καθώς τα χαμηλότερα επίπεδα στο αίμα του ομφάλιου λώρου συνοδεύονταν από πιο έντονη αύξηση του σωματικού βάρους κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής[389].

Στο αντίθετα άκρο του φάσματος, η ενδομήτρια έκθεση σε υψηλά επίπεδα λεπτίνης μπορεί να μειώσει τη συσσώρευση του λίπους μετά τη γέννηση μέσω της διαμόρφωσης του κορεσμού και αύξησης του μεταβολικού ρυθμού κατά τη βρεφική ηλικία. Ο Parker και η ομάδα του έδειξαν βραδύτερη αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη βρεφική ηλικία σε νεογνά που γεννήθηκαν με υψηλά επίπεδα λεπτίνης ομφαλίου λώρου[403]. Συμπερασματικά, οι μεταβολές στα επίπεδα της

λεπτίνης ρυθμίζουν τον προγραμματισμό του κορεσμού και οδηγούν σε μεταβολές στην πρόσληψη τροφής από το βρέφος με σκοπό την αντιστάθμιση της προηγούμενης ενδομήτριας διατροφικής κατάστασης. Κατά τον τρόπο αυτό διαμορφώνονται τα πρότυπα της πρώιμης μεταγεννητικής ανάπτυξης[364].

Εκτείνεται άραγε η ευαισθησία στη λεπτίνη, πέρα από τη βρεφική, και στην πρώιμη παιδική ηλικία; Για τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης, χρησιμοποιήσαμε τη δυναμική του βελησνεκούς ανάπτυξης (growth trajectories), καλύπτοντας τη χρονική περίοδο από τη γέννηση έως τα 4 έτη ζωής. Η έννοια της αντίστασης στη λεπτίνη στην ενήλικη ζωή είναι καλά τεκμηριωμένη[225]. Η ανάπτυξη αντίστασης στη λεπτίνη έχει προοπτικά μελετηθεί στα πλαίσια της κοορτής Viva, στην οποία υψηλά επίπεδα ομφαλικής λεπτίνης σχετίστηκαν με χαμηλότερο ποσοστό λιπώδους ιστού στα 3 έτη και χαμηλότερο ΔΜΣ στην ηλικία των 7 ετών[402,523]. Ομοίως, βρήκαμε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ομφαλικής υπερλεπτιναιμίας και βάρους/ΔΜΣ σε όλες τις ηλικίες έως τα 4 έτη. Επιπλέον, η έκθεση σε χαμηλά επίπεδα ομφαλικής λεπτίνης είχε θετική επίδραση στο ύψος κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας. Παρά το γεγονός ότι η ποντίκια με πλήρη έλλειψη λεπτίνης έχουν μειωμένη ανάπτυξη, οι άνθρωποι με συγγενή έλλειψη λεπτίνης δεν εμφανίζουν καθυστερημένη ανάπτυξη[524] και τελικά αποκτούν φυσιολογικό ύψος[261]. Σε μια μελέτη παρατήρησης μεταξύ πρόωρων παιδιών, οι Fonseca και συνεργάτες έδειξαν ότι χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης κατά τη γέννηση συσχετίζονται με μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης ύψους από τη γέννηση μέχρι τις 64 εβδομάδες[388].

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης περιλαμβάνονται ο πληθυσμιακού τύπου σχεδιασμός της μελέτης, ο μεγάλος αριθμός βρεφών με διαθέσιμες μετρήσεις λεπτίνης ομφαλίου λώρου και η συνολική αξιολόγηση των πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Στον πληθυσμό της μελέτης συμμετείχαν γυναίκες από την αρχή της δημιουργίας της κοορτής, δίνοντάς τη δυνατότητα να αξιολογηθεί προοπτικά ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων. Στη στατιστική ανάλυση δεν παρατηρήσαμε ιδιαίτερες διαφορές στην μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση. Έτσι, είναι απίθανο η εξουδετέρωση των συγχυτικών παραγόντων να επηρέασε σημαντικά τα ευρήματά μας. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματά μας πρέπει να ερμηνευθούν στο πλαίσιο των περιορισμών της μελέτης. Συγκεκριμένα, το βάρος προ εγκυμοσύνης ήταν αναφερόμενο από τις εγκύους. Συνεπώς, είναι πιθανό να υπάρχει σφάλμα μέτρησης στον υπολογισμό του ΔΜΣ προ-εγκυμοσύνης, υποτιμώντας τον πραγματικό ΔΜΣ και οδηγώντας στην ταξινόμηση ενός ποσοστού παχύσαρκων γυναικών ως φυσιολογικών[525,526]. Ωστόσο, επειδή η δήλωση του βάρους έγινε πριν τη γέννηση του παιδιού, η εσφαλμένη αυτή κατάταξη είναι απίθανο να σχετίζεται με κάποια έκβαση της κύησης και ως εκ τούτου, το πιθανότερο θα ήταν να υπό- (και όχι να υπέρ-) εκτιμηθεί το πραγματικό μέγεθος της σχέσης. Λόγω της απουσίας έγκυρων ελληνικών καμπυλών ανάπτυξης, επιλέξαμε να χρησιμοποιηθούν ισπανικές καμπύλες ανάπτυξης αυτόχθονων, λόγω του ότι και οι δύο πληθυσμοί ζουν στη Μεσόγειο και έχουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά στον τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες. Ένα σφάλμα επιλογής θα μπορούσε να θεωρηθεί η εισαγωγή στον πληθυσμό μελέτης μόνο των γυναικών οι οποίες έκαναν υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου. Ωστόσο, όλες οι έγκυες

γυναίκες στην Ελλάδα κάνουν υποχρεωτικά αρκετές προγεννητικές επισκέψεις, η πρώτη εκ των οποίων γίνεται μεταξύ της 12ης και 15ης εβδομάδας κύησης (φάση εγγραφής στη μελέτη «Ρέα»). Επιπλέον, καθώς ο πληθυσμός μελέτης της "Ρέα" περιλαμβάνει τις έγκυες γυναίκες που επισκέφθηκαν τα δύο δημόσια νοσοκομεία και τα ιδιωτικά μαιευτήρια της περιοχής, ο πληθυσμός της μελέτης μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικός του συνολικού πληθυσμού των εγκύων γυναικών στο νομό Ηρακλείου. Τέλος, παρά το γεγονός ότι έχουν ληφθεί υπόψη εκτενείς πληροφορίες σχετικά με τους πιθανούς κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη του εμβρύου, δεν αποκλείεται να υπάρχουν και άλλοι άγνωστοι παράγοντες που να συνδέονται με τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης, τη λεπτίνη ομφάλιου λώρου αλλά και με τη νεογνική και βρεφική ανάπτυξη και οι οποίοι να μπορούν να εξηγήσουν τις μελετώμενες συσχετίσεις, όπως διατροφικές συνήθειες κλπ.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα από αυτήν την πληθυσμιακού τύπου προοπτική μελέτη αποδεικνύουν ότι τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης ομφαλοπλακουντιακού αίματος σχετίζονται με τη νεογνική και βρεφική ανάπτυξη. Ο μητρικός ΔΜΣ πριν από την εγκυμοσύνη και η αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια αυτής αποτελούν σημαντικούς «δείκτες» της λεπτίνης ομφαλίου λώρου, ενώ στις γυναίκες που ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες πριν την εγκυμοσύνη η επίδραση της λεπτίνης ομφαλίου λώρου στο βάρος των νεογέννητων βρέθηκε να είναι σχεδόν διπλάσια. Η αυξημένη έκκριση λεπτίνης ομφαλίου λώρου ως αποτέλεσμα της μητρικής παχυσαρκίας μπορεί να είναι ένα γεγονός-κλειδί στην επακόλουθη εκδήλωση αντίστασης στη λεπτίνη κατά την παιδική και ενήλικη ζωή. Η ενδομήτρια έκθεση σε ένα περιβάλλον που προκαλεί παχυσαρκία, σε συνδυασμό με την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης, είναι ικανή για «προγραμματισμό» του μεταβολικού προφίλ των παιδιών αυτών. Πρόσθετα στοιχεία για βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της ενδομήτριας έκθεσης στη λεπτίνη είναι απαραίτητα, προκειμένου να διευκρινιστούν οι πρώιμοι καθοριστικοί παράγοντες της παχυσαρκίας και να αναπτυχθούν στρατηγικές παρέμβασης με στόχο τη μείωση της επίπτωσης των μεταβολικών επακόλουθων αυτής κατά την παιδική ηλικία.

Δημοσιεύσεις

- Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M.Paediatr Perinat Epidemiol. 2011 Mar;25(2):150-63
- Gender-specific reference intervals for cord blood leptin in Crete, Greece. Karakosta P, Georgiou V, Fthenou E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M, Kampa M, Chatzi L.Eur J Pediatr. 2012 Oct;171(10):1563-6
- Maternal weight status, cord blood leptin and fetal growth: a prospective mother-child cohort study (Rhea study). Karakosta P, Georgiou V, Fthenou E, Papadopoulou E, Roumeliotaki T, Margioris A, Castanas E, Kampa M, Kogevinas M, Chatzi L. Paediatr Perinat Epidemiol. 2013 Sep;27(5):461-71
- Cord blood leptin levels affects growth trajectories during early childhood. P Karakosta, T Roumeliotaki, G Chalkiadaki, K Sarri, M Vassilaki, M Venihaki, A Margioris, E Castanas, M. Kampa, M Kogevinas, C Mantzoros, L Chatzi (in preparation)

ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αντικείμενο αυτής της διατριβής ήταν η μελέτη του ενδομήτριου προγραμματισμού της νεογνικής και βρεφικής ανάπτυξης, όπως η σχέση αυτή διαμορφώνεται από την επίδραση του μητρικού μεταβολικού προφίλ. Το μεταβολικό προφίλ των μητέρων μελετήθηκε τόσο με τη μορφή του μεταβολικού συνδρόμου και της παχυσαρκίας πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και με τη μορφή του θυρεοειδικού προφίλ στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Και οι δυο αυτές συνιστώσες του μητρικού μεταβολικού προφίλ φάνηκαν ικανές να επηρεάσουν ενδομήτριες συνθήκες, να οδηγήσουν σε προσαρμοστικές μεταβολές και αλλαγές στη λειτουργία οργάνων και ιστών προκαλώντας αναπτυξιακό προγραμματισμό, και τελικά να επηρεάσουν τη νεογνική ανάπτυξη. Τόσο η νεογνική όσο και η βρεφική ανάπτυξη προδιαθέτουν για τη μελλοντική εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου[10] και παχυσαρκίας στην παιδική και ενήλικη ζωή. Για τη μελέτη της ενδομήτριας ζωής χρησιμοποησαμε ως βιοδείκτη τη λεπτίνη ομφαλίου λώρου.

Από τα αποτελέσματά μας, το μεταβολικό σύνδρομο κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (3.6% του πληθυσμού της μελέτης Ρέα) φάνηκε να συνδέεται με την νεογνική προωρότητα, ενώ κάποιες από τις συνιστώσες του (ινσουλίνη και διαστολική πίεση) σχετίστηκαν με τη γέννηση υπολειπόμενης ανάπτυξης νεογνού. Επιπλέον, το ίδιο το σωματικό βάρος της μητέρας, είτε πριν την εγκυμοσύνη (33.3% των μητέρων είχαν αυξημένο ΔΜΣ) είτε κατά τη διάρκεια αυτής (23.4% των μητέρων πήραν περισσότερο από το συνιστώμενο βάρος), φάνηκε να επηρεάζει το ενδομήτριο περιβάλλον, όπως αντανακλάται από τη λεπτίνη ομφαλίου λώρου. Η συσχέτιση μεταξύ μητρικού υποσιτισμού και ανεπαρκούς ενδομήτριας ανάπτυξης, χαμηλού βάρους γέννησης και τελικά αυξημένου κίνδυνου για μεταβολικό σύνδρομο στην ενήλικη ζωή ήταν γνωστά από τα τέλη της δεκαετίας του 80. Με τα τωρινά δεδομένα σχηματίζεται ένα μοντέλο διαγενεακού κύκλου της παχυσαρκίας, στο οποίο οι γυναίκες με υψηλό ΔΜΣ προ-εγκυμοσύνης γεννούν υπέρβαρα παιδιά, επιρρεπή στη συνέχεια σε εκδήλωση παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή[133,159].

Το μητρικό θυρεοειδικό προφίλ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για γέννηση χαμηλού βάρους νεογνού, αλλά και με νεογνική προωρότητα. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στη διεθνή βιβλιογραφία που αφορά εγκύους στη γεωγραφική περιοχή της Κρήτης. Παρότι ο επιπολασμός θυρεοειδικής αυτοανοσίας σε σχέση με άλλες χώρες ήταν παρόμοιος (15.6%)[442,443], η συχνότητα υψηλών επιπέδων TSH ήταν διπλάσια[27,28]. Παράλληλα, γυναίκες με υψηλά επίπεδα TSH είχαν δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο να γεννήσουν ένα νεογνό χαμηλού βάρους, ενώ ο συνδυασμός υψηλής TSH και αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων σχετίστηκε με τριπλάσια αύξηση του ίδιου κινδύνου. Είναι βιβλιογραφικά γνωστό ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι απαραίτητες κατά την ενδομήτρια ζωή για την ανάπτυξη του βρέφους και την ωρίμανση πολλών ιστών, μέσω των δράσεων της αυξητικής ορμόνης και του IGF – 1[458].

Στη μελέτη μας αξιολογήθηκε η χρησιμότητα της λεπτίνης ομφαλίου λώρου ως βιοδείκτη νεογνικής και βρεφικής ανάπτυξης, ικανού να προβλέψει την παχυσαρκία στην παιδική ηλικία. Τα

αποτελέσματα ήταν θετικά. Συγκεκριμένα, η λεπτίνη φάνηκε να συμβάλει στον ενδομήτριο προγραμματισμό της παιδικής παχυσαρκίας μέσω άμεσης επίδρασης στη νεογνική ανάπτυξη (όπως η τελευταία αντικατοπτρίζεται στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του νεογνού κατά τη στιγμή της γέννησης), αλλά και μέσω της επίδρασής της τόσο στο ρυθμό ανάπτυξης κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία όσο και στο δείκτη μάζας σώματος κατά τη πρώιμη παιδική ηλικία.

Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τόσο η προωρότητα όσο και η νεογνική και βρεφική ανάπτυξη αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εκδήλωση μερικών από τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου κατά την παιδική και ενήλικη ζωή. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει σχέση μεταξύ πρόωρου τοκετού και υψηλότερης αρτηριακής πίεσης κατά την ενήλικη ζωή[527], καθώς και ότι τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά διατηρούν αυξημένη ευαισθησία για την εκδήλωση παχυσαρκίας, ΣΔ τύπου 2, αρτηριακής υπέρτασης, ή στεφανιαίας νόσου κατά την ενήλικη ζωή[528]. Ταυτόχρονα, τόσο το χαμηλό[153-157] όσο και το υψηλό βάρος γέννησης έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη των ίδιων μεταβολικών διαταραχών[11,12]. Η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, είτε με τη μορφή μικρών για την ηλικία κύησης ή πρόωρων βρεφών, έχει συνδεθεί με το πρότυπο γρήγορης μεταγεννητικής ανάπτυξης (catch-up growth)[388,391,392], ενώ η συνδυασμένη παρουσία του χαμηλού σωματικού βάρους γέννησης και του προτύπου γρήγορης ανάπτυξης έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη, αρτηριακή πίεση, καρδιαγγειακή νόσο και ΣΔ τύπου 2[153,393,394].

Βασιζόμενοι στη σημασία του ενδομήτριου προγραμματισμού της νεογνικής ανάπτυξης και των μεταβολικών διαταραχών της παιδικής ηλικίας, είναι φρόνιμο να προταθούν κάποιες συστάσεις στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αναφορικά με το μεταβολικό τους προφίλ:

Θεωρείται ύψιστης σημασίας όλες οι γυναίκες να υποβάλλονται σε έλεγχο του μεταβολικού τους προφίλ πριν από τη σύλληψη, τόσο κλινικά (έλεγχος αρτηριακής πίεσης, μέτρηση ΔΜΣ) όσο και ορολογικά [μέτρηση των επιπέδων χοληστερόλης (ολικής, LDL, HDL) και τριγλυκεριδίων]. Γυναίκες υπέρβαρες ή με διαγνωσμένο μεταβολικό σύνδρομο θα πρέπει να ενημερώνονται λεπτομερώς πριν από τη σύλληψη σχετικά με τους μαιευτικούς και εμβρυικούς κινδύνους της παχυσαρκίας στην εγκυμοσύνη και να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε προγράμματα μείωσης του σωματικού βάρους. Κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη, είναι σημαντικό να καταγράφεται το ύψος και βάρος για τον υπολογισμό του ΔΜΣ και να γίνονται συστάσεις για τη συνιστώμενη αύξηση του σωματικού βάρους. Καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να δίδονται διατροφικές συμβουλές και να εξετάζονται κλινικά το σωματικό βάρος και η αρτηριακή πίεση. Τέλος, θα πρέπει πάντοτε να γίνεται έλεγχος για παρουσία διαβήτη κύησης και να εφαρμόζεται άμεσα θεραπευτική αγωγή κατόπιν ενδοκρινολογικής εκτίμησης.

Αναφορικά με τον έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας των γυναικών, θα πρέπει να εφαρμοστούν ευρέως στον Ελλαδικό χώρο τα διαστήματα αναφοράς φυσιολογικών τιμών των θυρεοειδικών ορμονών, ανάλογα με την ηλικία κύησης της μητέρας. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας μπορούν να παρέχουν ένα τέτοιο πλαίσιο αναφοράς τουλάχιστον για την Κρήτη, ώστε οι κλινικοί ιατροί να είναι

σε θέση να αξιολογήσουν αξιόπιστα τη θυρεοειδική λειτουργία και να παρακολουθήσουν τη θεραπεία υποκατάστασης σε εγκύους. Γυναίκες με αυξημένα επίπεδα TSH προ εγκυμοσύνης, ειδικά αυτές που έχουν αντισώματα έναντι της TPO, αποτελούν μια ομάδα υψηλού κινδύνου, η οποία πρέπει να αντιμετωπίζεται προσεκτικά με στόχο την ομαλοποίηση και διατήρηση των επιπέδων TSH εντός των διαστημάτων αναφοράς εγκύων γυναικών, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος δυσμενών επιπλοκών. Αντίστοιχα, αν διαπιστωθεί ότι μια μητέρα έχει υποκλινικό ή κλινικό υποθυρεοειδισμό κατά τη διάρκεια της κύησης, θα πρέπει να λάβει θεραπεία με θυροξίνη. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για δυσλειτουργία του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι: οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό διαταραχών του θυρεοειδούς, οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (πχ ΣΔ τύπου Ι), επαναλαμβανόμενες αποβολές ή στειρότητα, καθώς και χολοκυστοπάθεια[29,529]. Γυναίκες με συμπτώματα ή ευρήματα που υποδηλώνουν πιθανή δυσλειτουργία του θυρεοειδούς πρέπει να μετρούν την TSH και τις συγκεντρώσεις των TPO-Ab, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αναφορικά με την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και τον αυξημένο κίνδυνο για αυτόματο πρόωρο τοκετό, η μοναδική τυχαιοποιημένη μελέτη έχει δείξει ότι η επίδραση της θεραπείας με θυροξίνη σε TPO-Ab θετικές μητέρες ήταν ευεργετική στη μείωση των αποβολών και πρόωρων γεννήσεων. Κατά συνέπεια, με την έγκαιρη εξέταση και αναγνώριση της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας πριν τη σύλληψη, οι αποβολές και πρόωρες γεννήσεις θα μπορούσαν να αποφευχθούν. Έγκυες θετικές για TPO-Ab θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν υποκλινικό και κλινικό υποθυρεοειδισμό. Αναφορικά με τον ορισμό του πληθυσμού που θα πρέπει να ελέγχεται, έχει φανεί ότι η εξέταση μόνο των εγκύων υψηλού κινδύνου οδηγεί σε απώλεια σχεδόν 30% του συνόλου των εγκύων με νόσο του θυρεοειδή[530,531], ενώ το αυξημένο της καθολικής εξέτασης μπορεί να δικαιολογηθεί κόστος μέσω της πρόληψης των δυνητικών επιπλοκών (cost-effective)[532,533]. Οι έγκυες γυναίκες στη Ελλάδα έχουν την πρώτη τους επίσκεψη στο γυναικολόγο στις 10-14 εβδομάδες κύησης, οπότε και λαμβάνεται συνήθως το πρώτο δείγμα αίματος για τον προγεννητικό έλεγχο. Η εκτίμηση θυρεοειδικής λειτουργίας και αυτοανοσίας στο συγκεκριμένο χρονικό σημείο, σε συνδυασμό με τον προληπτικό έλεγχο και πριν την κύηση συνιστάται ως η βέλτιστη προσέγγιση. Συμπερασματικά, τόσο το προ- όσο και το μεταγεννητικό περιβάλλον αποτελούν κρίσιμες χρονικές περιόδους για τον προσδιορισμό του μακροχρόνιου μεταβολικού κίνδυνου. Η λεπτίνη εμπλέκεται με τις δράσεις της στα μονοπάτια της όρεξης, της σωματικής ανάπτυξης και του μεταβολικού ρυθμού νωρίς στη ζωή. Η ενδομήτρια έκθεση σε ένα περιβάλλον που προκαλεί παχυσαρκία, σε συνδυασμό με την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης, είναι ικανή για «προγραμματισμό» του μεταβολικού προφίλ των παιδιών αυτών. Πρόσθετα στοιχεία για βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της ενδομήτριας έκθεσης στη λεπτίνη είναι απαραίτητα, προκειμένου να διευκρινιστούν οι πρώιμοι καθοριστικοί παράγοντες της παχυσαρκίας και να αναπτυχθούν στρατηγικές παρέμβασης, με στόχο την αποτελεσματική πρόληψη της παχυσαρκίας και των μεταβολικών συνεπειών της κατά την παιδική ηλικία.

Χρηματοδότηση

Η μελέτη αυτή έλαβε χρηματοδότηση από:

- Ειδικό Λογαριασμό Κονδυλίων Έρευνας του Πανεπιστημίου Κρήτης, Ελλάδα (321/10-09-2010), για την ερευνητική πρόταση 'CORLEP: Leptin in cord blood as a predictor of early development of childhood obesity' (ΚΑ 3000, Επιστ. Υπεύθυνη Λήδα Χατζή)
- ΕΣΠΑ 2007-2013: Πρόγραμμα Πρόληψης και Πρώιμης Διάγνωσης Παχυσαρκίας σε Παιδιά Προσχολικής Ηλικίας (MIS 349580, Επιστ. Υπεύθυνη Λήδα Χατζή)
- European Union-funded project New Generis, 6th Framework Program (contract Food-CT-2006-036224).

Βιβλιογραφία

1. Olsen J. The Danish National Birth Cohort - a data source for studying preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; **84**(6): 539-40.
2. Langley-Evans SC. Fetal nutrition and adult disease : programming of chronic disease through fetal exposure to undernutrition. Cambridge, MA: CABI Pub. in association with The Nutrition Society; 2004.
3. Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res* 2005; **64 Suppl 3**: 2-7.
4. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; **36**(1): 62-7.
5. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Bmj* 1989; **298**(6673): 564-7.
6. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989; **43**(3): 237-40.
7. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; **35**(7): 595-601.
8. Cottrell EC, Ozanne SE. Early life programming of obesity and metabolic disease. *Physiol Behav* 2008; **94**(1): 17-28.
9. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. *J Intern Med* 2007; **261**(5): 461-71.
10. Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; **22**(1): 155-71.
11. Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJ. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**(11): 3006-10.
12. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *Bmj* 1994; **308**(6934): 942-5.
13. Ganong W. The thyroid gland: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2005.
14. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990; **264**(11): 1422-5.
15. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; **12**(1): 63-8.
16. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; **292**(6): 691-5.
17. Glinoer D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**(2): 276-87.

18. Liu D, Teng W, Shan Z, et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring. *Thyroid* 2010; **20**(8): 909-15.
19. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; **341**(8): 549-55.
20. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**(4): 1768-77.
21. Marshall W. Clinical Chemistry. Third edition ed. London,UK: Mosby; 1998.
22. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **40**(5): 641-4.
23. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993; **14**(2): 194-202.
24. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; **107**(2 Pt 1): 337-41.
25. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; **7**(6): 481-93.
26. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; **43**(1): 55-68.
27. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; **105**(2): 239-45.
28. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; **7**(3): 127-30.
29. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**(8 Suppl): S1-47.
30. Gordin A, Lamberg BA. Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis. A long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; **15**(6): 537-43.
31. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**(2): 489-99.
32. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; **112**(1): 85-92.
33. Glinoer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**(1): 197-204.

34. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; **35**(1): 41-6.
35. Benson RC, Dailey ME. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 1955; **100**(1): 19-26.
36. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; **50**(5): 655-9.
37. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997; **816**: 280-4.
38. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(9): E44-8.
39. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death. *Thyroid* 2010; **20**(9): 989-93.
40. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoer D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; **100**(7): 669-72.
41. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011; **66**(2): 108-14.
42. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**(6): 751-5.
43. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010; **162**(4): 643-52.
44. Lindberg BS, Johansson ED, Nilsson BA. Plasma levels of nonconjugated oestrone, oestradiol-17beta and oestriol during uncomplicated pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1974; **32**(0): 21-36.
45. Robbins J, Nelson JH. Thyroxinebinding by serum protein in pregnancy and in the newborn. *J Clin Invest* 1958; **37**(2): 153-9.
46. Pekonen F, Alfthan H, Stenman UH, Ylikorkala O. Human chorionic gonadotropin (hCG) and thyroid function in early human pregnancy: circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity of hCG. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **66**(4): 853-6.
47. Hay DL. Placental histology and the production of human choriogonadotrophin and its subunits in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; **95**(12): 1268-75.
48. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; **18**(3): 404-33.
49. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during

gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004; **14**(12): 1084-90.

50. Kahric-Janicic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid* 2007; **17**(4): 303-11.

51. Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Flisi M. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest* 1991; **14**(1): 1-9.

52. Keffer JH. Thyroid function testing: toward efficiency and effectiveness. *Arch Pathol Lab Med* 1996; **120**(10): 913-4.

53. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**(3): 260 e1-6.

54. Anckaert E, Poppe K, Van Uytfanghe K, Schiettecatte J, Foulon W, Thienpont LM. FT4 immunoassays may display a pattern during pregnancy similar to the equilibrium dialysis ID-LC/tandem MS candidate reference measurement procedure in spite of susceptibility towards binding protein alterations. *Clin Chim Acta* 2010; **411**(17-18): 1348-53.

55. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; **331**(16): 1072-8.

56. !!! INVALID CITATION !!!

57. Bajoria R, Peek MJ, Fisk NM. Maternal-to-fetal transfer of thyrotropin-releasing hormone in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **178**(2): 264-9.

58. Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit* 2006; **28**(1): 8-11.

59. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; **72**(1): 108-12.

60. Matalon S, Sheiner E, Levy A, Mazor M, Wiznitzer A. Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome. *J Reprod Med* 2006; **51**(1): 59-63.

61. Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, Kallen B, Asker C. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; **87**(6): 617-27.

62. Ashoor G, Kametas NA, Akolekar R, Guisado J, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2010; **27**(3): 156-63.

63. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2010; **116**(1): 58-62.

64. Olivieri A, Valensise H, Magnani F, et al. High frequency of antithyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2000; **143**(6): 741-7.

65. Montaner P, Juan L, Campos R, Gil L, Corcoy R. Is thyroid autoimmunity associated with gestational diabetes mellitus? *Metabolism* 2008; **57**(4): 522-5.
66. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; **109**(5): 1129-35.
67. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol* 2010; **116**(2 Pt 1): 381-6.
68. Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2011; **117**(2 Pt 1): 287-92.
69. Kriplani A, Buckshee K, Bhargava VL, Takkar D, Ammini AC. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; **54**(3): 159-63.
70. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; **18**(2): 267-88.
71. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **59**(3): 282-8.
72. Pop VJ, Kuijpens JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; **50**(2): 149-55.
73. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol* 2003; **102**(2): 232-41.
74. Antolic B, Gersak K, Verdenik I, Novak-Antolic Z. Adverse effects of thyroid dysfunction on pregnancy and pregnancy outcome: epidemiologic study in Slovenia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; **19**(10): 651-4.
75. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; **15**(4): 351-7.
76. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**(7): 2587-91.
77. Pop VJ, Brouwers EP, Wijnen H, Oei G, Essed GG, Vader HL. Low concentrations of maternal thyroxin during early gestation: a risk factor of breech presentation? *BJOG* 2004; **111**(9): 925-30.
78. Hamm MP, Cherry NM, Martin JW, Bamforth F, Burstyn I. The impact of isolated maternal hypothyroxinemia on perinatal morbidity. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; **31**(11): 1015-21.

79. Wijnen HA, Kooistra L, Vader HL, Essed GG, Mol BW, Pop VJ. Maternal thyroid hormone concentration during late gestation is associated with foetal position at birth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; **71**(5): 746-51.
80. Kuppens SM, Kooistra L, Wijnen HA, et al. Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; **72**(6): 820-4.
81. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; **17**(2): 123-7.
82. de Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregon MJ, del Rey FE. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol* 2008; **32**(6): 380-6.
83. Kapil U. Health consequences of iodine deficiency. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2007; **7**(3): 267-72.
84. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(9): 4227-34.
85. Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN. Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**(2): 497-503.
86. Delahunty C, Falconer S, Hume R, et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(11): 4898-908.
87. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001; **22**(5): 605-30.
88. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmarti A. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. *Thyroid* 2005; **15**(10): 1177-81.
89. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**(5): 1548-51.
90. Akbar DH, Ahmed MM, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetol* 2006; **43**(1): 14-8.
91. Schroner Z, Lazurova I, Petrovicova J. Autoimmune thyroid diseases in patients with diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy* 2008; **109**(3): 125-9.
92. Dimitriadis JC, Paoloni R. Emergency cricothyroidotomy: a randomised crossover study of four methods. *Anaesthesia* 2008; **63**(11): 1204-8.
93. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; **160**(5): 785-90.
94. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension* 1983; **5**(1): 112-5.

95. Bauer DC, Rodondi N, Stone KL, Hillier TA. Thyroid hormone use, hyperthyroidism and mortality in older women. *Am J Med* 2007; **120**(4): 343-9.
96. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; **142**(5): 838-42.
97. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; **295**(9): 1033-41.
98. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; **358**(9285): 861-5.
99. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**(8): 2998-3007.
100. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; **132**(4): 270-8.
101. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**(9): 5317-20.
102. Aho K, Gordin A, Palosuo T, et al. Thyroid autoimmunity and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1984; **5**(1): 43-6.
103. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ* 2003; **327**(7406): 61-2.
104. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**(9468): 1415-28.
105. Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**(8): 697-703.
106. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; **120**(16): 1640-5.
107. Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diab tologia* 2006; **49**(12): 2837-46.
108. Vernay M, Salanave B, de Peretti C, et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int J Public Health* 2013; **58**(6): 855-64.

109. Gundogan K, Bayram F, Capak M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; **7**(5): 427-34.
110. Millan S, Samaniego-Sanchez C, Romero A, Quesada-Granados JJ, Lopez-Garcia de la Serrana H. Metabolic syndrome and nutrition in a Granada's tropical coast population. *Nutricion Hospitalaria* 2013; **28**(4): 1190-4.
111. Corbaton-Anchuelo A, Martinez-Larrad MT, Fernandez-Perez C, Vega-Quiroga S, Ibarra-Rueda JM, Serrano-Rios M. Metabolic syndrome, adiponectin, and cardiovascular risk in Spain (the Segovia study): impact of consensus societies criteria. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; **11**(5): 309-18.
112. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *American Heart Journal* 2004; **147**(1): 106-12.
113. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab* 2005; **7**(4): 397-405.
114. Taffel SM, Keppel KG, Jones GK. Medical advice on maternal weight gain and actual weight gain. Results from the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Ann N Y Acad Sci* 1993; **678**: 293-305.
115. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obesity Reviews* 2008; **9**(2): 140-50.
116. Wataba K, Mizutani T, Wasada K, Morine M, Sugiyama T, Suehara N. Impact of prepregnant body mass index and maternal weight gain on the risk of pregnancy complications in Japanese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; **85**(3): 269-76.
117. Garbaciak JA, Jr., Richter M, Miller S, Barton JJ. Maternal weight and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **152**(2): 238-45.
118. Abrams BF, Laros RK, Jr. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; **154**(3): 503-9.
119. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**(10): 3120-7.
120. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; **288**(21): 2709-16.
121. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002; **51**(10): 3069-76.
122. Girman C, Rhodes T, Clearfield M, Beere P, Mercuri M. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular outcomes in the placebo groups of two large clinical trials. .

123. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; **26**(3): 861-7.
124. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; **165**(6 Pt 1): 1667-72.
125. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; **51**(7): 2207-13.
126. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res* 1996; **37**(2): 299-308.
127. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; **278**(13): 1078-83.
128. Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; **191**(3): 928-32.
129. Li N, Liu E, Guo J, et al. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. *PLoS One* 2013; **8**(12): e82310.
130. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; **94**(4): 543-50.
131. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sorensen T, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; **87**(6): 1750-9.
132. Tsai IH, Chen CP, Sun FJ, Wu CH, Yeh SL. Associations of the pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in Taiwanese women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; **21**(1): 82-7.
133. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; **338**(3): 147-52.
134. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2004; **104**(5 Pt 1): 943-51.
135. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; **21**(1): 5-14.
136. Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA. Gestational weight gain as a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013; **209**(4): 327 e1-17.

137. Murakami M, Ohmichi M, Takahashi T, et al. Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2005; **271**(4): 311-5.
138. Leung TY, Leung TN, Sahota DS, et al. Trends in maternal obesity and associated risks of adverse pregnancy outcomes in a population of Chinese women. *BJOG* 2008; **115**(12): 1529-37.
139. Gallos ID, Sivakumar K, Kilby MD, Coomarasamy A, Thangaratinam S, Vatish M. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. *BJOG* 2013; **120**(11): 1321-32.
140. Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Advances in Clinical Chemistry* 2011; **55**: 133-53.
141. Catalano PM. Obesity and pregnancy--the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**(8): 3505-6.
142. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology* 2005; **16**(1): 87-92.
143. Sukalich S, Mingione MJ, Glantz JC. Obstetric outcomes in overweight and obese adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**(3): 851-5.
144. Larsen CE, Serdula MK, Sullivan KM. Macrosomia: influence of maternal overweight among a low-income population. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**(2): 490-4.
145. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; **115**(3): e290-6.
146. Clausen T, Burski TK, Oyen N, Godang K, Bollerslev J, Henriksen T. Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**(6): 887-94.
147. Regnault N, Botton J, Heude B, et al. Higher cord C-peptide concentrations are associated with slower growth rate in the 1st year of life in girls but not in boys. *Diabetes* 2011; **60**(8): 2152-9.
148. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2005; **22**(1): 21-5.
149. Mudd LM, Holzman CB, Catov JM, Senagore PK, Evans RW. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; **91**(6): 726-35.
150. Chen X, Scholl TO. Association of elevated free fatty acids during late pregnancy with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008; **112**(2 Pt 1): 297-303.
151. Papachatzi E, Dimitriou G, Dimitropoulos K, Vantarakis A. Pre-pregnancy obesity: maternal, neonatal and childhood outcomes. *J Neonatal Perinatal Med* 2013; **6**(3): 203-16.

152. Oben J, Tomsin K, Mesens T, Staelens A, Molenberghs G, Gyselaers W. Maternal cardiovascular profiling in the first trimester of pregnancies complicated with gestation-induced hypertension or fetal growth retardation: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014.
153. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *Journal of Hypertension* 2000; **18**(7): 815-31.
154. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; **360**(9334): 659-65.
155. Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; **105**(2): 99-113.
156. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; **303**(6809): 1019-22.
157. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; **300**(24): 2886-97.
158. Silverwood RJ, Pierce M, Hardy R, et al. Low birth weight, later renal function, and the roles of adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort. *Kidney International* 2013; **84**(6): 1262-70.
159. Kral JG. Preventing and treating obesity in girls and young women to curb the epidemic. *Obes Res* 2004; **12**(10): 1539-46.
160. McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction* 2006; **131**(3): 415-27.
161. Green ED, Maffei M, Braden VV, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995; **5**(1): 5-12.
162. Madej T, Boguski MS, Bryant SH. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Letters* 1995; **373**(1): 13-8.
163. Flier JS. Lowered leptin slims immune response. *Nature Medicine* 1998; **4**(10): 1124-5.
164. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of Leukocyte Biology* 2000; **68**(4): 437-46.
165. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; **84**(3): 491-5.
166. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; **83**(7): 1263-71.

167. Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; **379**(6566): 632-5.
168. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 1998; **395**(4): 535-47.
169. Fei H, Okano HJ, Li C, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; **94**(13): 7001-5.
170. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Medicine* 1996; **2**(5): 589-93.
171. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950; **41**(12): 317-8.
172. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**(6505): 425-32.
173. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *Journal of Clinical Investigation* 1996; **98**(6): 1277-82.
174. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004; **89**(6): 2548-56.
175. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; **2**(6): 318-27.
176. Fan YL, Li XQ. Expression of leptin and its receptor in thyroid carcinoma: distinctive prognostic significance in different subtypes. *Clinical endocrinology* 2014.
177. Martin-Gonzalez J, Perez-Perez A, Sanchez-Jimenez F, et al. Leptin receptor is up-regulated in inflamed human dental pulp. *Journal of endodontics* 2013; **39**(12): 1567-71.
178. Diamond FB, Jr., Eichler DC. Leptin: molecular biology, physiology, and relevance to pediatric practice. *Advances in Pediatrics* 1999; **46**: 151-87.
179. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**(11): 1407-33.
180. Gonzalez RR, Simon C, Caballero-Campo P, et al. Leptin and reproduction. *Human Reproduction Update* 2000; **6**(3): 290-300.
181. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clinical endocrinology* 1997; **46**(6): 727-33.
182. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine* 1996; **334**(5): 292-5.

183. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *Journal of Clinical Investigation* 2003; **111**(9): 1409-21.
184. Maffei M, Fei H, Lee GH, et al. Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995; **92**(15): 6957-60.
185. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nature Medicine* 1995; **1**(9): 953-6.
186. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; **377**(6549): 527-9.
187. Harris RB, Ramsay TG, Smith SR, Bruch RC. Early and late stimulation of ob mRNA expression in meal-fed and overfed rats. *Journal of Clinical Investigation* 1996; **97**(9): 2020-6.
188. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996; **45**(11): 1511-5.
189. Frederich RC, Lollmann B, Hamann A, et al. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. *Journal of Clinical Investigation* 1995; **96**(3): 1658-63.
190. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; **81**(9): 3419-23.
191. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1995; **1**(11): 1155-61.
192. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; **393**(6686): 684-8.
193. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; **179**(5): 1128-32.
194. Messinis IE, Milingos SD, Alexandris E, Kariotis I, Kollios G, Seferiadis K. Leptin concentrations in normal women following bilateral ovariectomy. *Human Reproduction* 1999; **14**(4): 913-8.
195. Messinis IE, Kariotis I, Milingos S, Kollios G, Seferiadis K. Treatment of normal women with oestradiol plus progesterone prevents the decrease of leptin concentrations induced by ovariectomy. *Human Reproduction* 2000; **15**(11): 2383-7.
196. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; **45**(5): 699-701.
197. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nature Medicine* 1997; **3**(5): 575-9.

198. Kiess W, Englaro P, Hanitsch S, Rascher W, Attanasio A, Blum WF. High leptin concentrations in serum of very obese children are further stimulated by dexamethasone. *Hormone and Metabolic Research* 1996; **28**(12): 708-10.
199. Ren D, Li M, Duan C, Rui L. Identification of SH2-B as a key regulator of leptin sensitivity, energy balance, and body weight in mice. *Cell Metab* 2005; **2**(2): 95-104.
200. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; **269**(5223): 540-3.
201. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; **269**(5223): 546-9.
202. Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism: clinical and experimental* 2015; **64**(1): 35-46.
203. Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *Journal of Nutrition* 2004; **134**(2): 295-8.
204. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual Review of Physiology* 2000; **62**: 413-37.
205. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; **50**(9): 1511-25.
206. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2003; **24**(4): 225-53.
207. Schwartz MW, Porte D, Jr. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005; **307**(5708): 375-9.
208. Sawchenko PE. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: the anatomists weigh in. *Journal of Comparative Neurology* 1998; **402**(4): 435-41.
209. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; **22**(2): 221-32.
210. Mostyn A, Keisler DH, Webb R, Stephenson T, Symonds ME. The role of leptin in the transition from fetus to neonate. *Proc Nutr Soc* 2001; **60**(2): 187-94.
211. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; **94**(9): 4637-41.
212. Qian H, Azain MJ, Compton MM, Hartzell DL, Hausman GJ, Baile CA. Brain administration of leptin causes deletion of adipocytes by apoptosis. *Endocrinology* 1998; **139**(2): 791-4.
213. Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic beta-cell function. *Metabolism: clinical and experimental* 2011; **60**(12): 1664-72.

214. Brinkoetter M, Magkos F, Vamvini M, Mantzoros CS. Leptin treatment reduces body fat but does not affect lean body mass or the myostatin-follistatin-activin axis in lean hypoleptinemic women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; **301**(1): E99-E104.
215. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; **226**(11): 963-77.
216. Lee JH, Chan JL, Sourlas E, Raptopoulos V, Mantzoros CS. Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipoatrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; **91**(7): 2605-11.
217. Magkos F, Mantzoros CS. Body fat redistribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: novel insights into pathophysiology and emerging opportunities for treatment. *Metabolism: clinical and experimental* 2011; **60**(6): 749-53.
218. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; **301**(4): E567-84.
219. Mantzoros CS. Leptin in relation to the lipodystrophy-associated metabolic syndrome. *Diabetes Metab J* 2012; **36**(3): 181-9.
220. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; **68**(4): 794-801.
221. Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clinical endocrinology* 2004; **61**(3): 332-8.
222. Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Hukshorn CJ, Campfield LA. Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB protein on appetite profile and energy metabolism in obese men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001; **74**(4): 426-34.
223. Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**(5): 1407-13.
224. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; **87**(3): 377-89.
225. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Medicine* 1995; **1**(12): 1311-4.
226. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; **282**(16): 1568-75.
227. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; **296**(6): E1230-8.

228. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *Journal of Clinical Investigation* 1995; **95**(6): 2986-8.
229. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Medicine* 1995; **1**(9): 950-3.
230. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; **395**(6704): 763-70.
231. Harris RB, Zhou J, Redmann SM, Jr., et al. A leptin dose-response study in obese (ob/ob) and lean (+/?) mice. *Endocrinology* 1998; **139**(1): 8-19.
232. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996; **45**(4): 531-5.
233. al-Barazanji KA, Buckingham RE, Arch JR, et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obesity Research* 1997; **5**(5): 387-94.
234. Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM, Aversa A, Fabbri A. Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 2001; **12**(2): 65-72.
235. Chou SH, Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol* 2014; **223**(1): T49-62.
236. Vazquez MJ, Romero-Ruiz A, Tena-Sempere M. Roles of Leptin in Reproduction, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome: Consensus Knowledge and Recent Developments. *Metabolism: clinical and experimental* 2015; **64**(1): 79-91.
237. Donato J, Jr., Cravo RM, Frazao R, Elias CF. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology* 2011; **93**(1): 9-18.
238. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genetics* 1996; **12**(3): 318-20.
239. Kopp W, Blum WF, von Prittwitz S, et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Molecular Psychiatry* 1997; **2**(4): 335-40.
240. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**(10): 3239-45.
241. Nagatani S, Guthikonda P, Thompson RC, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL. Evidence for GnRH regulation by leptin: leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting. *Neuroendocrinology* 1998; **67**(6): 370-6.
242. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; **95**(5): 2541-6.

243. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Molecular Human Reproduction* 1997; **3**(6): 467-72.
244. Cervero A, Horcajadas JA, Dominguez F, Pellicer A, Simon C. Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reprod Biomed Online* 2005; **10**(2): 217-23.
245. Craig JA, Zhu H, Dyce PW, Wen L, Li J. Leptin enhances porcine preimplantation embryo development in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2005; **229**(1-2): 141-7.
246. Goulis DG, Tarlatzis BC. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function. *Gynecological Endocrinology* 2008; **24**(1): 33-9.
247. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**(10): 3673-80.
248. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; **138**(6): 2569-76.
249. Knerr I, Schuster S, Nomikos P, et al. Gene expression of adrenomedullin, leptin, their receptors and neuropeptide Y in hormone-secreting and non-functioning pituitary adenomas, meningiomas and malignant intracranial tumours in humans. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2001; **27**(3): 215-22.
250. Vicente LL, de Moura EG, Lisboa PC, et al. Malnutrition during lactation in rats is associated with higher expression of leptin receptor in the pituitary of adult offspring. *Nutrition* 2004; **20**(10): 924-8.
251. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Hormone and Metabolic Research* 1998; **30**(5): 231-5.
252. Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, et al. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clinical endocrinology* 1998; **49**(5): 583-8.
253. Isozaki O, Tsushima T, Nozoe Y, Miyakawa M, Takano K. Leptin regulation of the thyroids: negative regulation on thyroid hormone levels in euthyroid subjects and inhibitory effects on iodide uptake and Na+/I- symporter mRNA expression in rat FRTL-5 cells. *Endocrine Journal* 2004; **51**(4): 415-23.
254. de Oliveira E, Teixeira Silva Fagundes A, Teixeira Bonomo I, et al. Acute and chronic leptin effect upon in vivo and in vitro rat thyroid iodide uptake. *Life Sciences* 2007; **81**(15): 1241-6.
255. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; **392**(6674): 398-401.

256. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; **382**(6588): 250-2.
257. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *Journal of Clinical Investigation* 2002; **110**(8): 1093-103.
258. Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *New England Journal of Medicine* 2004; **351**(10): 987-97.
259. Ohtake M, Bray GA, Azukizawa M. Studies on hypothermia and thyroid function in the obese (ob/ob) mouse. *American Journal of Physiology* 1977; **233**(3): R110-5.
260. LaPaglia N, Steiner J, Kirsteins L, Emanuele M, Emanuele N. Leptin alters the response of the growth hormone releasing factor- growth hormone--insulin-like growth factor-I axis to fasting. *Journal of Endocrinology* 1998; **159**(1): 79-83.
261. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New England Journal of Medicine* 1999; **341**(12): 879-84.
262. Dubuc PU. Basal corticosterone levels of young og/ob mice. *Hormone and Metabolic Research* 1977; **9**(1): 95-7.
263. Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Schoner B, Stephens TW, Flier JS. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 1997; **138**(9): 3859-63.
264. Kelesidis T, Mantzoros CS. The emerging role of leptin in humans. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; **3**(3): 239-48.
265. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism: clinical and experimental* 2015; **64**(1): 105-13.
266. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides* 2000; **92**(1-3): 73-8.
267. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; **434**(7032): 514-20.
268. Ogueh O, Sooranna S, Nicolaides KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**(5): 1997-9.
269. Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2005; **122**(5): 803-15.
270. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *Journal of Cellular Biochemistry* 2002; **85**(4): 825-36.
271. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *Journal of Endocrinology* 2002; **175**(2): 405-15.

272. Weiler HA, Kovacs H, Murdock C, Adolphe J, Fitzpatrick-Wong S. Leptin predicts bone and fat mass after accounting for the effects of diet and glucocorticoid treatment in piglets. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; **227**(8): 639-44.
273. Moran SA, Patten N, Young JR, et al. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism: clinical and experimental* 2004; **53**(4): 513-9.
274. Javaid MK, Godfrey KM, Taylor P, et al. Umbilical cord leptin predicts neonatal bone mass. *Calcif Tissue Int* 2005; **76**(5): 341-7.
275. Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabolism: clinical and experimental* 2015; **64**(1): 92-104.
276. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. *Journal of Immunology* 2002; **168**(8): 4018-24.
277. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB Journal* 1998; **12**(1): 57-65.
278. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radical Research* 2003; **37**(8): 809-14.
279. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; **394**(6696): 897-901.
280. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Current Biology* 1996; **6**(9): 1170-80.
281. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997; **89**(5): 1507-12.
282. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical endocrinology* 1998; **49**(5): 551-67.
283. Godlewski MM, Slupecka M, Wolinski J, et al. Into the unknown--the death pathways in the neonatal gut epithelium. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2005; **56 Suppl 3**: 7-24.
284. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; **282**(3): L405-10.
285. Henson MC, Swan KF, Edwards DE, Hoyle GW, Purcell J, Castracane VD. Leptin receptor expression in fetal lung increases in late gestation in the baboon: a model for human pregnancy. *Reproduction* 2004; **127**(1): 87-94.
286. Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *Journal of Affective Disorders* 2006; **90**(1): 21-7.

287. Farr OM, Tsoukas MA, Mantzoros CS. Leptin and the brain: Influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders. *Metabolism: clinical and experimental* 2015; **64**(1): 114-30.
288. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biology of Reproduction* 2006; **74**(2): 218-29.
289. Lewandowski K, Horn R, O'Callaghan CJ, et al. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**(1): 300-6.
290. Yang MJ. Interrelationships of maternal serum leptin, body mass index and gestational age. *J Chin Med Assoc* 2005; **68**(10): 452-7.
291. Moitra J, Mason MM, Olive M, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes and Development* 1998; **12**(20): 3168-81.
292. Christou H, Serdy S, Mantzoros CS. Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus. *Semin Reprod Med* 2002; **20**(2): 123-30.
293. Nuamah MA, Yura S, Sagawa N, et al. Significant increase in maternal plasma leptin concentration in induced delivery: a possible contribution of pro-inflammatory cytokines to placental leptin secretion. *Endocrine Journal* 2004; **51**(2): 177-87.
294. Lepercq J, Challier J, Guerre-Millo… M. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *Journal of Clinical …* 2001; (322821da-6784-bb42-9450-641a5d4e5868).
295. Atanassova P, Popova L. Leptin expression during the differentiation of subcutaneous adipose cells of human embryos in situ. *Cells Tissues Organs* 2000; **166**(1): 15-9.
296. Mostyn A, Keisler DH, Webb R, Stephenson T, Symonds ME. The role of leptin in the transition from fetus to neonate. *Proceedings of the Nutrition Society* 2001; **60**(2): 187-94.
297. White DR, Widdowson EM, Woodard HQ, Dickerson JW. The composition of body tissues (II). Fetus to young adult. *British Journal of Radiology* 1991; **64**(758): 149-59.
298. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; **83**(4): 1243-6.
299. Geary M, Herschkovitz R, Pringle… P. Ontogeny of serum leptin concentrations in the human. *Clinical …* 1999; (c01d311f-3a7d-f8b4-e8f7-641a5d4a21ab).
300. Mostyn A, Pearce S, Stephenson T, Symonds ME. Hormonal and nutritional regulation of adipose tissue mitochondrial development and function in the newborn. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2004; **112**(1): 2-9.
301. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; **138**(10): 4501-4.

302. Linnemann K, Malek A, Sager R, Blum WF, Schneider H, Fusch C. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; **85**(11): 4298-301.
303. Alexe DM, Syridou G, Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. *Clinical Medicine & Research* 2006; **4**(4): 326-35.
304. Laml T, Hartmann BW, Ruecklinger E, Preyer O, Soeregi G, Wagenbichler P. Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord blood leptin concentrations in normal pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2001; **8**(1): 43-7.
305. Matsuda J, Yokota I, Iida M, et al. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**(5): 1642-4.
306. Yang SW, Kim SY. The relationship of the levels of leptin, insulin-like growth factor-I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; **13**(3): 289-96.
307. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Pereira JL, Barros Filho AA. [Leptin as a marker of sexual dimorphism in newborn infants]. *J Pediatr (Rio J)* 2004; **80**(4): 305-8.
308. Maffeis C, Moghetti P, Vettor R, Lombardi AM, Vecchini S, Tato L. Leptin concentration in newborns' cord blood: relationship to gender and growth-regulating hormones. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; **23**(9): 943-7.
309. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegard RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002; **109**(6): 1131-5.
310. Bellone S, Rapa A, Petri A, et al. Leptin levels as function of age, gender, auxological and hormonal parameters in 202 healthy neonates at birth and during the first month of life. *J Endocrinol Invest* 2004; **27**(1): 18-23.
311. Okereke N, Uvenacelebrezze J, Hutsonpresley L, Amini S, Catalano P. The effect of gender and gestational diabetes mellitus on cord leptin concentration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; **187**(0a01cdf0-4059-18f5-c222-641a5dd50401).
312. Yeung LP, Wong AC, Wang X, Birmingham CL, Lewicka S, Chanoine JP. Different relationship between anthropometric markers and umbilical cord plasma leptin in Asian and Caucasian neonates. *Pediatric Research* 2003; **53**(6): 1019-24.
313. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, et al. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clinical endocrinology* 2004; **61**(1): 88-93.
314. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**(2): 579-84.
315. Le Stunff C, Le Bihan C, Schork NJ, Bougneres P. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes* 2000; **49**(12): 2196-200.

316. Petridou E, Mantzoros CS, Belechri M, et al. Neonatal leptin levels are strongly associated with female gender, birth length, IGF-I levels and formula feeding. *Clinical endocrinology* 2005; **62**(3): 366-71.
317. Watanobe H, Habu S. Manipulation of neonatal gonadal steroid milieu and leptin secretion in later life in male and female rats. *Regul Pept* 2003; **110**(3): 219-24.
318. Tarquini B, Tarquini R, Perfetto F, Cornelissen G, Halberg F. Genetic and environmental influences on human cord blood leptin concentration. *Pediatrics* 1999; **103**(5 Pt 1): 998-1006.
319. Yajnik CS. Adiposity and Hyperinsulinemia in Indians Are Present at Birth. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; **87**(c4332549-99cf-87ee-9993-641a5d5958c2).
320. Simmons D, Yapa M. Association between twin pregnancy and hyperglycemia in a multiethnic community in New Zealand. *Diabetes Care* 2002; **25**(5): 934-5.
321. Yeung LP, Wong AC, Wang X, Birmingham CL, Lewicka S, Chanoine JP. Different relationship between anthropometric markers and umbilical cord plasma leptin in Asian and Caucasian neonates. *Pediatr Res* 2003; **53**(6): 1019-24.
322. Yajnik CS, Lubree HG, Rege SS, et al. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**(12): 5575-80.
323. Simmons D, Breier BH. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinsular axis in offspring. *Diabetes Care* 2002; **25**(9): 1539-44.
324. Yoshimitsu N, Douchi T, Kamio M, Nagata Y. Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. *Obstet Gynecol* 2000; **96**(3): 342-5.
325. Hytinantti T, Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Andersson S. Changes in leptin concentration during the early postnatal period: adjustment to extrauterine life? *Pediatr Res* 1999; **45**(2): 197-201.
326. Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; **82**(10): 3328-30.
327. Marchini G, Fried G, Ostlund E, Hagenas L. Plasma leptin in infants: relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics* 1998; **101**(3 Pt 1): 429-32.
328. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; **91**(3): 389-95.
329. Kayemba-Kay's S, Geary MP, Pringle J, Rodeck CH, Kingdom JC, Hindmarsh PC. Gender, smoking during pregnancy and gestational age influence cord leptin concentrations in newborn infants. *Eur J Endocrinol* 2008; **159**(3): 217-24.
330. Ozdemir U, Gulturk S, Aker A, Guvenal T, Imir G, Erselcan T. Correlation between birth weight, leptin, zinc and copper levels in maternal and cord blood. *J Physiol Biochem* 2007; **63**(2): 121-8.

331. Lakho GR, Haq Z, Chundrigar T, Nazir K, Qureshi MA. Cord blood leptin levels in Pakistani newborns: relationship with birth weight, length and occipitofrontal circumference. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; **16**(6): 393-5.
332. Stoll-Becker S, Kreuder J, Reiss I, Etspuler J, Blum WF, Gortner L. Influence of gestational age and intrauterine growth on leptin concentrations in venous cord blood of human newborns. *Klinische Padiatrie* 2003; **215**(1): 3-8.
333. Lindsay R, Hamilton B, Calder A, Johnstone F, Walker J, Scottish Multicentre Study of Diabetes in P. The relation of insulin, leptin and IGF-1 to birthweight in offspring of women with type 1 diabetes. *Clinical endocrinology* 2004; **61**(e34d8ed5-1317-e0c6-abd4-641a5fb47809): 353-62.
334. Gomez L, Carrascosa A, Yeste… D. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30–42 weeks of gestation. *Hormone Research …* 1999; (d24dc0fe-862c-2f97-9551-641a5dcf101c).
335. Matsuda J, Yokota I, Iida M, et al. Dynamic changes in serum leptin concentrations during the fetal and neonatal periods. *Pediatr Res* 1999; **45**(1): 71-5.
336. Takahashi Y, Yokoyama Y, Kawabata I, Iwasa S, Tamaya T. Leptin as an acute stress-related hormone in the fetoplacental circulation. *Obstetrics and Gynecology* 2002; **100**(4): 655-8.
337. Gross GA, Solenberger T, Philpott T, Holcomb WL, Jr., Landt M. Plasma leptin concentrations in newborns of diabetic and nondiabetic mothers. *American Journal of Perinatology* 1998; **15**(4): 243-7.
338. Persson B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Ortqvist E. Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. *Hormone and Metabolic Research* 1999; **31**(8): 467-71.
339. Tapanainen P, Leinonen… E. Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers. *Hormone Research in …* 2001; (4edacc80-63c4-8c30-d449-641a5fb77c43).
340. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. *Diabetes* 1998; **47**(5): 847-50.
341. Hytinantti T, Koistinen H, Koivisto… V. Increased leptin concentration in preterm infants of pre-eclamptic mothers. *Archives of Disease in …* 2000; (a4c94cb8-6831-8578-9c18-641a5dd03c2e).
342. Díaz E, Halhali A, Luna C, Díaz L, Avila… E. Newborn birth weight correlates with placental zinc, umbilical insulin-like growth factor I, and leptin levels in preeclampsia. *Archives of medical …* 2002; (5c589ba0-7282-b0f5-1ebb-641a5d4a90f3).
343. Shekhawat PS, Garland JS, Alex C, Sasidharan P, Mick G, McCormick KL. Cord blood and postnatal serum leptin and its relationship to steroid use and growth in sick preterm infants. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000; **13**(9): 1571-6.
344. Ng PC, Lam CW, Lee CH, et al. Changes of leptin and metabolic hormones in preterm infants: a longitudinal study in early postnatal life. *Clinical endocrinology* 2001; **54**(5): 673-80.

345. Grove KL, Sekhon HS, Brogan RS, Keller JA, Smith MS, Spindel ER. Chronic maternal nicotine exposure alters neuronal systems in the arcuate nucleus that regulate feeding behavior in the newborn rhesus macaque. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; **86**(11): 5420-6.

346. Coutant R, Boux de Casson F, Douay O, et al. Relationships between placental GH concentration and maternal smoking, newborn gender, and maternal leptin: possible implications for birth weight. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; **86**(10): 4854-9.

347. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA. Smoking related to plasma leptin concentration in pregnant women and their newborn infants. *Acta Paediatr* 2001; **90**(3): 282-7.

348. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997; **82**(9): 2856-61.

349. Ozkan B, Ermis B, Tastekin A, Doneray H, Yildirim A, Ors R. Effect of smoking on neonatal and maternal serum and breast milk leptin levels. *Endocr Res* 2005; **31**(3): 177-83.

350. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-Filho AA. Does maternal smoking influence leptin levels in term, appropriate-for-gestational-age newborns? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; **15**(6): 408-10.

351. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**(4): 1066-70.

352. Yura S, Sagawa N, Mise H, et al. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; **178**(5): 926-30.

353. Jackson AA, Langley-Evans SC, McCarthy HD. Nutritional influences in early life upon obesity and body proportions. *Ciba Foundation Symposium* 1996; **201**: 118-29; discussion 29-37, 88-93.

354. Korotkova M, Gabrielsson B, Hanson LA, Strandvik B. Maternal dietary intake of essential fatty acids affects adipose tissue growth and leptin mRNA expression in suckling rat pups. *Pediatric Research* 2002; **52**(1): 78-84.

355. Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans* 2001; **29**(Pt 2): 57-63.

356. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, et al. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005; **90**(4): 2397-402.

357. Sivan E, Lin WM, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes* 1997; **46**(5): 917-9.

358. Pighetti M. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstetrics & Gynecology* 2003; **102**(a75e5b2b-5e09-62c6-2ed3-641a5d510053).
359. Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, et al. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27**(2): 173-80.
360. Islam MS, Sjoholm A, Emilsson V. Fetal pancreatic islets express functional leptin receptors and leptin stimulates proliferation of fetal islet cells. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000; **24**(10): 1246-53.
361. Aparicio T, Kermorgant S, Darmoul D, et al. Leptin and Ob-Rb receptor isoform in the human digestive tract during fetal development. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; **90**(11): 6177-84.
362. Cottrell EC, Ozanne SE. Early life programming of obesity and metabolic disease. *Physiology and Behavior* 2008; **94**(1): 17-28.
363. Grisaru-Granovsky S, Samueloff A, Elstein D. The role of leptin in fetal growth: a short review from conception to delivery. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2008; **136**(2): 146-50.
364. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; **146**(10): 4211-6.
365. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics* 1997; **100**(1): E1.
366. Yildiz L, Avci B, Ingec M. Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2002; **40**(11): 1114-7.
367. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, et al. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatric Research* 2000; **48**(5): 646-51.
368. Ben X, Qin Y, Wu S, Zhang W, Cai W. Placental leptin correlates with intrauterine fetal growth and development. *Chinese Medical Journal* 2001; **114**(6): 636-9.
369. Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Programming of appetite and type 2 diabetes. *Early Human Development* 2005; **81**(12): 981-8.
370. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Schiff E, Sivan E. Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**(3 Pt 2): 1238-42.
371. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, et al. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; **86**(2): 935-8.
372. Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany… S. Cord leptin level and fetal macrosomia. *Obstetrics & …* 2000; (a0cc3e7e-0c78-fa0a-29ef-641a5d58b0f2).
373. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clinical endocrinology* 1999; **50**(2): 177-83.

374. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; **194**(6): 1537-45.
375. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; **387**(6636): 903-8.
376. Martos-Moreno GA, Barrios V, Saenz de Pipaon M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2009; **161**(3): 381-9.
377. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; **290**(2): E326-33.
378. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2005; **65**(1): 65-75.
379. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010; **140**(3): 365-71.
380. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; **304**(5667): 108-10.
381. El-Haddad MA, Desai M, Gayle D, Ross MG. In utero development of fetal thirst and appetite: potential for programming. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2004; **11**(3): 123-30.
382. McMillen IC, Muhlhausler BS, Duffield JA, Yuen BS. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proceedings of the Nutrition Society* 2004; **63**(3): 405-12.
383. Roberts TJ, Nijland MJ, Caston-Balderrama A, Ross MG. Central leptin stimulates ingestive behavior and urine flow in the near term ovine fetus. *Hormone and Metabolic Research* 2001; **33**(3): 144-50.
384. Bouret S, Draper S, Simerly R. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science (New York, NY)* 2004; **304**(5667): 108-10.
385. Bouret SG, Simerly RB. Development of leptin-sensitive circuits. *Journal of Neuroendocrinology* 2007; **19**(8): 575-82.
386. Udagawa J, Hashimoto R, Suzuki H, et al. The role of leptin in the development of the cerebral cortex in mouse embryos. *Endocrinology* 2006; **147**(2): 647-58.
387. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**(3): 1145-8.
388. Fonseca VM, Sichieri R, Moreira ME, Moura AS. Early postnatal growth in preterm infants and cord blood leptin. *J Perinatol* 2004; **24**(12): 751-6.

389. Mantzoros C, Rifas-Shiman S, Williams C, Fargnoli J, Kelesidis T, Gillman M. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2009; **123**(2): 682-9.
390. Cottrell EC, Ozanne SE. Developmental programming of energy balance and the metabolic syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007; **66**(2): 198-206.
391. Ounsted M, Sleigh G. The infant's self-regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. *Lancet* 1975; **1**(7922): 1393-7.
392. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics* 2006; **117**(4): e793-5.
393. Khuc K, Blanco E, Burrows R, et al. Adolescent metabolic syndrome risk is increased with higher infancy weight gain and decreased with longer breast feeding. *Int J Pediatr* 2012; **2012**: 478610.
394. Vaag A. Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2009; **104 Suppl 1**: S32-4.
395. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; **18**(3): 213-5.
396. Manios Y, Costarelli V, Kolotourou M, Kondakis K, Tzavara C, Moschonis G. Prevalence of obesity in preschool Greek children, in relation to parental characteristics and region of residence. *BMC Public Health* 2007; **7**: 178.
397. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity* 2006; **1**(1): 11-25.
398. Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, Anagnostopoulou T, Apostolaki I. Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**(6): 765-71.
399. Stocker C, O'Dowd J, Morton NM, et al. Modulation of susceptibility to weight gain and insulin resistance in low birthweight rats by treatment of their mothers with leptin during pregnancy and lactation. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2004; **28**(1): 129-36.
400. Krechowec SO, Vickers M, Gertler A, Breier BH. Prenatal influences on leptin sensitivity and susceptibility to diet-induced obesity. *Journal of Endocrinology* 2006; **189**(2): 355-63.
401. Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; **94**(16): 8878-83.
402. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2009; **123**(2): 682-9.

403. Parker M, Rifas-Shiman S, Belfort… M. Gestational Glucose Tolerance and Cord Blood Leptin Levels Predict Slower Weight Gain in Early Infancy. *The Journal of …* 2011.
404. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**(3): 1145-8.
405. Byrnes SE, Baur LA, Bermingham M, Brock K, Steinbeck K. Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in pre-pubertal children. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1999; **23**(2): 146-50.
406. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; **84**(3): 899-905.
407. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; **283**(15): 2008-12.
408. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; **13**(1): 3-126.
409. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, DC 2009.
410. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; **112**(17): 2735-52.
411. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982; **144**(7): 768-73.
412. Westerway SC, Davison A, Cowell S. Ultrasonic fetal measurements: new Australian standards for the new millennium. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; **40**(3): 297-302.
413. Goldenberg RL, Patterson ET, Freese MP. Maternal demographic, situational and psychosocial factors and their relationship to enrollment in prenatal care: a review of the literature. *Women Health* 1992; **19**(2-3): 133-51.
414. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, et al. Fetal growth regulation and intrauterine growth retardation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2004; **17 Suppl 3**: 435-43.
415. Blair EM, Liu Y, de Klerk NH, Lawrence DM. Optimal fetal growth for the Caucasian singleton and assessment of appropriateness of fetal growth: an analysis of a total population perinatal database. *BMC Pediatr* 2005; **5**(1): 13.
416. Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biology of the Neonate* 2001; **80**(4): 277-85.
417. Royston P, Wright EM. A method for estimating age-specific reference intervals ('normal ranges') based on fractional polynomials and exponential transformation. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 1998; **161**(1): 79-101.

418. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev* 2005; **6**(2): 143-54.

419. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012; **7**(4): 284-94.

420. Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assessing body composition among 3- to 8-year-old children: anthropometry, BIA, and DXA. *Obes Res* 2004; **12**(10): 1633-40.

421. Gillman MW, Cook NR. Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. *Circulation* 1995; **92**(4): 1049-57.

422. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**(7): 412-9.

423. Hedges LV, Olkin, I. Statistical methods for meta-analysis. . Orlando FL.: Academic press; 1985.

424. Hedges LV, Vevea, J. L. Fixed- and random-effects models in metaanalysis. *Psychological Methods* 1998; **3**: 486-504.

425. J.Light DBPR. Summing up: the science of reviewing research. Boston; 1984.

426. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; **315**(7109): 629-34.

427. Tukey J. Explanatory data analysis: Addison-Wesley Pub. Co.; 1977.

428. Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 2010; **6**(6): 311-8.

429. Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; **100**(4): 504-11.

430. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; **4**(7): 394-405.

431. Wang W, Teng W, Shan Z, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2011; **164**(2): 263-8.

432. Kourtis A, Makedou K, Giomisi A, et al. Prevalence of undiagnosed thyroid disease in pregnancy. European Congress of Endocrinology 2010; 2010 24 April 2010 - 28 April 2010; Prague, Czech Republic; 2010.

433. Su PY, Huang K, Hao JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**(10): 3234-41.

434. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; **84**(6): 946-9.

435. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; **343**(17): 1236-48.

436. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; **342**: d2616.

437. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**(3): 772-9.

438. Glinoer D. Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**(7): 2500-2.

439. Nakamura H, Usa T, Motomura M, et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest* 2008; **31**(10): 861-5.

440. Colin IM, Isaac J, Dupret P, Ledant T, D'Hautcourt JL. Functional lymphocyte subset assessment of the Th1/Th2 profile in patients with autoimmune thyroiditis by flowcytometric analysis of peripheral lymphocytes. *J Biol Regul Homeost Agents* 2004; **18**(1): 72-6.

441. NCCLS. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline, NCCLS document C28-A and C28-A2. Villanova, PA, 2002.

442. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; **12**(10): 839-47.

443. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 2003; **13**(5): 485-9.

444. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005; **106**(4): 753-7.

445. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**(11): 4236-40.

446. La'ulu SL, Roberts WL. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clin Chem* 2007; **53**(9): 1658-64.

447. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Bishawi B, Zayed R. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006; **22**(5): 261-6.

448. Feki M, Omar S, Menif O, et al. Thyroid disorders in pregnancy: frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women. *Clin Biochem* 2008; **41**(12): 927-31.

449. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2012; **119**(5): 983-8.
450. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(3): 1084-94.
451. Araujo J, Brandao LA, Guimaraes RL, et al. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; **9**(4 Pt 1): 272-6.
452. Nakamura H, Usa T, Motomura M, et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest* 2008; **31**(10): 861-5.
453. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine* 2011; **39**(1): 28-32.
454. Nilsson C, Ursing D, Torn C, Aberg A, Landin-Olsson M. Presence of GAD antibodies during gestational diabetes mellitus predicts type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**(8): 1968-71.
455. Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? *J Thyroid Res* 2011; **2011**: 841949.
456. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, 3rd, Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; **16**(2): 206-15.
457. Stagnaro-Green A. Maternal thyroid disease and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**(1): 21-5.
458. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; **318**(10): 599-602.
459. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; **88**(6): 631-7.
460. Gardner DG, Gertz BJ, Hane S. Thyroid hormone increases rat atrial natriuretic peptide messenger ribonucleic acid accumulation in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol* 1987; **1**(3): 260-5.
461. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; **21**(10): 1081-125.
462. Doufas AG, Mastorakos G, Chatziioannou S, et al. The predominant form of non-toxic goiter in Greece is now autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 1999; **140**(6): 505-11.
463. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(4): 1699-707.
464. Das UN. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med (Maywood)* 2002; **227**(11): 989-97.
465. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology* 2006; **97**(2A): 3A-11A.

466. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; **444**(7121): 860-7.
467. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 2003; **108**(12): 1422-4.
468. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes and Metabolism* 2002; **28**(5): 364-76.
469. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Skoumas Y, Stefanadis C. The implications of anthropometric, inflammatory and glycaemic control indices in the epidemiology of the metabolic syndrome given by different definitions: a classification analysis. *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**(5): 660-8.
470. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**(9): 2289-304.
471. Clark CM, Jr., Qiu C, Amerman B, et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 1997; **20**(5): 867-71.
472. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**(7): 4004-10.
473. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**(7): 3227-35.
474. Catov JM, Newman AB, Roberts JM, et al. Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiology* 2007; **18**(6): 733-9.
475. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001; **357**(9273): 2002-6.
476. Catov JM, Newman AB, Roberts JM, et al. Association between infant birth weight and maternal cardiovascular risk factors in the health, aging, and body composition study. *Annals of Epidemiology* 2007; **17**(1): 36-43.
477. Smith GD, Sterne J, Tynelius P, Lawlor DA, Rasmussen F. Birth weight of offspring and subsequent cardiovascular mortality of the parents. *Epidemiology* 2005; **16**(4): 563-9.
478. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, et al. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology* 2009; **113**(1): 48-52.
479. Johnson TS, Rottier KJ, Luellwitz A, Kirby RS. Maternal prepregnancy body mass index and delivery of a preterm infant in missouri 1998-2000. *Public Health Nursing* 2009; **26**(1): 3-13.
480. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; **171**(2): 410-6.
481. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *Journal of Reproductive Medicine* 2007; **52**(11): 1046-51.

482. Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstetrics and Gynecology* 2008; **112**(2 Pt 1): 290-6.
483. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; **197**(6): 610 e1-7.
484. Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Barron SJ, Roberts JM. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *American Journal of Epidemiology* 2007; **166**(11): 1312-9.
485. Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007; **33**(6): 405-13.
486. Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992; **41**(12): 1651-9.
487. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21**(12): 2111-5.
488. Hedderson MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; **31**(12): 2362-7.
489. Lao TT, Ho LF. First-trimester blood pressure and gestational diabetes in high-risk Chinese women. *J Soc Gynecol Investig* 2003; **10**(2): 94-8.
490. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; **30**(8): 2070-6.
491. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; **19**(12): 773-82.
492. Thomson AJ, Telfer JF, Young A, et al. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Human Reproduction* 1999; **14**(1): 229-36.
493. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; **168**(2): 351-8.
494. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; **285**(12): 1607-12.
495. Khoury J, Henriksen T, Christophersen B, Tonstad S. Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal, cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; **193**(4): 1292-301.
496. Lippi G, Albiero A, Montagnana M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clinica y Laboratorio* 2007; **53**(3-4): 173-7.

497. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1979; **133**(2): 165-70.
498. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; **339**(8788): 283-7.
499. Hutcheon JA, Zhang X, Cnattingius S, Kramer MS, Platt RW. Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG* 2008; **115**(11): 1397-404.
500. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; **94**(3): 1023-8.
501. Korner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res* 2007; **61**(6): 640-5.
502. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, et al. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; **88**(12): 5656-60.
503. Kirk SL, Samuelsson AM, Argenton M, et al. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS One* 2009; **4**(6): e5870.
504. Papadopoulou FG, Mamopoulos AM, Triantos A, et al. Leptin levels in maternal and cord serum: relationship with fetal development and placental weight. *J Matern Fetal Med* 2000; **9**(5): 298-302.
505. Hartmann BW, Wagenbichler P, Soregi G. Maternal and umbilical-cord serum leptin concentrations in normal, full-term pregnancies. *N Engl J Med* 1997; **337**(12): 863.
506. Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; **299**(3): R711-22.
507. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care* 2009; **32**(6): 1076-80.
508. Ozanne SE. Sugaring appetite development: mechanisms of neuroendocrine programming. *Endocrinology* 2011; **152**(11): 4007-9.
509. Bouret SG. Leptin, nutrition, and the programming of hypothalamic feeding circuits. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series Pediatric Program* 2010; **65**: 25-35; discussion -9.
510. Glavas MM, Kirigiti MA, Xiao XQ, et al. Early overnutrition results in early-onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high-fat diet. *Endocrinology* 2010; **151**(4): 1598-610.
511. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**(4): 1243-6.
512. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, et al. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2003; **102**(3): 535-43.

513. Yildiz L, Avci B, Ingec M. Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med* 2002; **40**(11): 1114-7.
514. Ogueh O, Sooranna S, Nicolaides KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**(5): 1997-9.
515. Islam MS, Sjoholm A, Emilsson V. Fetal pancreatic islets express functional leptin receptors and leptin stimulates proliferation of fetal islet cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**(10): 1246-53.
516. Aparicio T, Kermorgant S, Darmoul D, et al. Leptin and Ob-Rb receptor isoform in the human digestive tract during fetal development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**(11): 6177-84.
517. Grisaru-Granovsky S, Samueloff A, Elstein D. The role of leptin in fetal growth: a short review from conception to delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **136**(2): 146-50.
518. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; **341**: c3428.
519. Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Frontiers in Genetics* 2011; **2**: 27.
520. Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition increases leptin expression in perirenal and subcutaneous adipose tissue in the postnatal lamb. *Endocrinology* 2007; **148**(12): 6157-63.
521. Muhlhausler BS, Roberts CT, Yuen BS, et al. Determinants of fetal leptin synthesis, fat mass, and circulating leptin concentrations in well-nourished ewes in late pregnancy. *Endocrinology* 2003; **144**(11): 4947-54.
522. Muhlhausler BS, Roberts CT, McFarlane JR, Kauter KG, McMillen IC. Fetal leptin is a signal of fat mass independent of maternal nutrition in ewes fed at or above maintenance energy requirements. *Biol Reprod* 2002; **67**(2): 493-9.
523. Boeke CE, Mantzoros CS, Hughes MD, et al. Differential associations of leptin with adiposity across early childhood. *Obesity (Silver Spring)* 2013; **21**(7): 1430-7.
524. Dubuc PU. The development of obesity, hyperinsulinemia, and hyperglycemia in ob/ob mice. *Metabolism: clinical and experimental* 1976; **25**(12): 1567-74.
525. Guerra S, Sartini C, Mendez M, et al. Maternal Prepregnancy Obesity is an Independent Risk Factor for Frequent Wheezing in Infants by Age 14 Months. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2013; **27**(1): 100-8.
526. Visscher TL, Viet AL, Kroesbergen IH, Seidell JC. Underreporting of BMI in adults and its effect on obesity prevalence estimations in the period 1998 to 2001. *Obesity (Silver Spring)* 2006; **14**(11): 2054-63.

527. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013; **131**(4): e1240-63.
528. Hofman PL, Cutfield WS. Insulin sensitivity in people born pre-term, with low or very low birth weight and small for gestational age. *J Endocrinol Invest* 2006; **29**(1 Suppl): 2-8.
529. Laukkarinen J, Kiudelis G, Lempinen M, et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in common bile duct stone patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**(11): 4260-4.
530. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**(1): 203-7.
531. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010; **163**(4): 645-50.
532. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008; **158**(6): 841-51.
533. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**(3): 267 e1-7.

Παράρτημα Ι

Ερωτηματολόγιο 12ης εβδομάδας

- Ερωτηματολόγιο 30ης εβδομάδας

Παράρτημα ΙΙ

- Έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης εγκύων γυναικών
- Έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης γυναικών για την εξέταση των παιδιών στα 4 έτη

Δημοσιεύσεις

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

UNIVERSITY OF CRETE
FACULTY OF MEDICINE

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Tel.: +30 2810 394600

DEPARTMENT OF SOCIAL MEDICINE
FAX : +30 2810 394606

Τ.Θ. 2208, 71003 Ηράκλειο, Κρήτη

P.O. Box 2208, 71003 Heraklion, Crete, Greece

ΜΕΛΕΤΗ ΜΗΤΕΡΑ – ΠΑΙΔΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
ΜΕΛΕΤΗ «ΡΕΑ»

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΜΗΤΕΡΑΣ 12ης ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΚΥΗΣΗΣ

Αρ. ερωτηματολογίου

Μαιευτήριο 1. ΠΑΓΝΗ
2. Βενιζέλειο
3. Ασκληπιείο
4. Μητέρα

Ημερομηνία συνέντευξης | | | | | | | | |

ημέρα *μήνας* *έτος*

1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ μητέρας
<u>Θα ήθελα στην αρχή να μου δώσετε κάποια στοιχεία σας:</u>
(όπου δεν γνωρίζει βάζετε 999)

1.1. Ποιο είναι το επώνυμό σας_____
1.2..Ποιο είναι το όνομά σας _____
1.3. Ποιο είναι το όνομα του πατέρα σας _____

1.4. Πότε γεννηθήκατε _____/_____/_____

1.5. Που μένετε;
1.5.1. ΝΟΜΟΣ : 1. Ηράκλειο
2. Άλλο
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ
1.5.2. Διεύθυνση_____
1.5.3. Γειτονιά/Περιοχή/Συνοικία _____
1.5.4. Κοινότητα/Πόλη_____
1.5.5. Επαρχία_____
(Εάν ο νομός δεν είναι Ηράκλειο <u>σταματήστε</u> τη συνέντευξη <u>εδώ</u>)

1.6. Ποιο είναι το τηλέφωνο του σπιτιού σας _____
1.7. Αν έχετε κινητό τηλέφωνο, ποιο είναι το νούμερο του;.
_____

1.8. Θα μπορούσατε να μου δώσετε το τηλέφωνο ενός συγγενή ή φίλου σας με τον οποίο θα μπορούσαμε να επικοινωνήσουμε αν δεν βρίσκουμε εσάς;
1.8.1.Σχέση με το άτομο_____
1.8.2.τηλέφωνο_____

1.9. Πως θα περιγράφατε καλύτερα την εθνική σας καταγωγή ;
1. Ελληνική
2. Αλβανική
3. Βουλγάρικη
4. Ρουμάνικη
5. Γεωργιανή
6. Ρωσική
7. Άλλο _____
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ
(Αν η καταγωγή είναι Ελληνική συνεχίζετε στην ερώτηση 1.12)

1.10. Αν η καταγωγή σας δεν είναι Ελληνική, πόσο καιρό μένετε στην Ελλάδα;
1. Γεννήθηκα στην Ελλάδα / Μένω εδώ από παιδί
2.....χρόνια
3……μήνες
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.11. Αν η μητρική σας γλώσσα δεν είναι η Ελληνική, πως θα περιγράφατε την ικανότητά σας να καταλαβαίνετε Ελληνικά;
1. Άριστη
2. Πολύ καλή
3. Μέτρια
4. Κακή
5. Δε μπορώ να εκτιμήσω
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ
(Εάν η κατανόηση της Ελληνικής γλώσσας είναι κακή, σταματήστε τη συνέντευξη εδώ)

1.12. Πόσο καιρό μένετε στην Κρήτη;
1. Γεννήθηκα στην Κρήτη / Μένω εδώ από παιδί
2.....χρόνια
3……μήνες
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.13. Πόσα κιλά ζυγίζετε αυτή τη στιγμή;
1._____ kg
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.14. Weight-interview time-measurement [1.14] – None
1.15. Weight-interview time-measurement/complete [1.15] – None
1.16. BMI at interview time [1.16] – None

1.17. Γνωρίζετε πόσα κιλά ήσασταν πριν μείνετε έγκυος;
1._____kg
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.18. BMI before pregnancy [1.18] – None
1.19. Τι ύψος έχετε ;
1. _____cm
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.20. Height measurement [1.20] – None
1.21. Height measurement/complete [1.21] – None
1.22. Είστε :
1. Έγγαμη
2. Αρραβωνιασμένη
3. Άγαμη
4. Διαζευγμένη
5. Χήρα
6. Άλλο
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.23. Have or not siblings [1.23] -

0. No
1.Yes
999. Don't know / don't answer

1.24. No of Sibling [1.24] – None

1.25. Educational Status of mother-3variables [1.25] –

0. Not Educated
1. Elementary education
2. High educated
999. Don't know / don't answer

1.26. Ποια είναι η πιο υψηλή βαθμίδα εκπαίδευσης που έχετε συμπληρώσει ;

0. Δεν πήγα σχολείο
1. Δημοτικό σχολείο χωρίς να το ολοκληρώσω, αλλά μπορώ να διαβάσω και να γράψω
2. Τελείωσα το δημοτικό σχολείο
3. Ολοκλήρωσα την ----------τάξη του Γυμνασίου
4. Τελείωσα γυμνάσιο
5. Ολοκλήρωσα την ----------τάξη του Λυκείου
6.Τελείωσα λύκειο
7. Φοίτησα ----------χρόνια σε ανώτερη σχολή
8.Τελειωσα Ανωτέρα Σχολή (ΚΑΤΕΕ/ ΣΕΛΕΤΕ)
9. Φοίτησα ----------χρόνια σε πανεπιστημιακή σχολή
10.Τελειωσα πανεπιστήμιο (ΑΕΙ/ ΤΕΙ)
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

Θα θέλαμε τώρα να σας κάνουμε μερικές ερωτήσεις για την εργασία σας

1.27. Εργάζεστε, τώρα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας;

0. Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.28. Τι δουλειά κάνετε/ κάνατε πριν την εγκυμοσύνη ;

0. Δεν εργαζόμουν
1. Μισθωτή
2. Ελεύθερη επαγγελματίας
3. Αγρότισσα
4. Ήμουν άνεργη αλλά έψαχνα εργασία
5. Άνεργη λόγω προβλημάτων υγείας
6.Φοιτήτρια
7. Συνταξιούχος
8. Άλλο (διευκρινίστε)_____
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.29. Θα θέλαμε τώρα να μιλήσουμε συγκεκριμένα για το είδος της εργασίας σας. Επίσης αν κάνατε περισσότερες από μία εργασίες συγχρόνως θα θέλαμε να μιλήσουμε για αυτές ξεχωριστά. ***(Όπου «Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ» βάζουμε 999)***
(Εάν <u>είναι αγρότισσα</u> πηγαίνετε στην ερώτηση 1.30. Εάν <u>δεν είναι αγρότισσα</u> πηγαίνετε στην ερώτηση 1…)

ΕΡΓΑΣΙΑ							
ΕΡΓΑΣΙΑ	**1.29.1** Τι ***δουλειά*** κάνετε;	**1.29.2** Πόσα ***χρόνια*** κάνετε τη συγκεκριμένη εργασία;	**1.29.3** Σε ποια ***εταιρία/ υπηρεσία*** εργάζεστε;	**1.29.4** ***Τι,*** ακριβώς, κάνετε στη δουλειά σας;	**1.29.5** ***Το ωράριό σας είναι:*** 1. Σταθερό ημερήσιο 2. Σπαστό ημερήσιο 3. Σταθερό νυχτερινό 4. Κυκλικό χωρίς να περιλαμβάνει νυχτερινή εργασία 5. Κυκλικό που περιλαμβάνει νυχτερινή εργασία	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΙΣ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΠΟΥ ΔΟΥΛΕΥΑΤΕ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ **1.29.6** ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ **1.29.7** ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
	ΟΝΟΜΑ	**ΧΡΟΝΟΣ**	**ΥΠΗΡΕΣΙΑ**	**ΔΡΑΣ/ΤΗΤΑ**	**ΩΡΑΡΙΟ**		
1						12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
2						12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
3						12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Αν είστε αγρότισσα θα θέλαμε να μιλήσουμε λίγο περισσότερο για τις αγροτικές σας εργασίες

1.30.Τους τελευταίους 6 μήνες έχετε ασχοληθεί με :

1. Αγροτικές-γεωργικές εργασίες
2. Κτηνοτροφικές εργασίες
3. Αγροτικές και Κτηνοτροφικές εργασίες
4. Άλλο……
5. Τίποτα από τα παραπάνω

999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.31. Η εργασία σας περιλαμβάνει; [πολλαπλές απαντήσεις]

1. Καλλιέργεια ελιών
2. Καλλιέργεια αμπελιού
3. Καλλιέργεια οπωροκηπευτικών
4. Εκτροφή μεσαίων ζώων (κατσίκες, πρόβατα)
5. Εκτροφή μικρών ζώων (κουνέλια)
6. Εκτροφή πτηνών (κοτόπουλα)
7. Άλλο _____

999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.32.Τους τελευταίους 6 μήνες έχετε εργασθεί σε θερμοκήπια;

0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.33.Τους τελευταίους 6 μήνες έχετε χρησιμοποιήσει φυτοφάρμακα στις καλλιέργειές σας;

0.Όχι ***(Εάν όχι τότε πηγαίνετε στην ερώτηση 1.27)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.34. Αν ναι, τι φυτοφάρμακα χρησιμοποιήσατε;

(Δώστε κάρτα με λίστα ονομάτων φυτοφαρμάκων)

1._____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.35. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών πόσες μέρες χρησιμοποιήσατε φυτοφάρμακα;

1. <5
2. 5-9
3. 10-19
4. >20

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.36. Μήπως τους τελευταίους 6 μήνες έχετε εργασθεί σε θερμοκήπια ή ανοιχτές καλλιέργειες όπου έχουν μόλις ψεκάσει;

0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.37. Αν δεν είστε αγρότισσα ασχολείστε με αγροτικές εργασίες στον ελεύθερό σας χρόνο;
0. Δεν ασχολούμαι
1. Ναι, ασχολούμαι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

<u>Αν ναι, θα θέλαμε να μιλήσουμε λίγο περισσότερο για τις αγροτικές εργασίες που κάνετε στον ελεύθερο χρόνο σας.</u>

1.38. Τους τελευταίους 6 μήνες έχετε ασχοληθεί στον ελεύθερό σας χρόνο με :
1. Αγροτικές- γεωργικές εργασίες
2. Κτηνοτροφικές εργασίες
3. Αγροτικές και Κτηνοτροφικές εργασίες
4. Άλλο……
5. Τίποτα από τα παραπάνω
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.39. Η εργασία σας αυτή περιλάμβανε; [πολλαπλές απαντήσεις]
1. Καλλιέργεια ελιών
2. Καλλιέργεια αμπελιού
3. Καλλιέργεια οπωροκηπευτικών
4. Εκτροφή μεσαίων ζώων (κατσίκες, πρόβατα)
5. Εκτροφή μικρών ζώων (κουνέλια)
6. Εκτροφή πτηνών (κοτόπουλα)
7. Άλλο _____
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.40.Τους τελευταίους 6 μήνες έχετε εργασθεί σε θερμοκήπια;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.41.Τους τελευταίους 6 μήνες έχετε χρησιμοποιήσει φυτοφάρμακα στις καλλιέργειές σας;
0.Όχι ***(Εάν όχι τότε πηγαίνετε στην ερώτηση 1.35)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.42. Αν ναι, τι φυτοφάρμακα χρησιμοποιήσατε;
(Δώστε κάρτα με λίστα ονομάτων φυτοφαρμάκων)
1._____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.43. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών πόσες μέρες χρησιμοποιήσατε φυτοφάρμακα;
1. <5
2. 5-9
3. 10-19
4. >20
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.44. Τους τελευταίους 6 μήνες έχετε εργασθεί σε θερμοκήπια ή ανοιχτές καλλιέργειες όπου έχουν μόλις ψεκάσει;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

Ερωτήσεις για τον πατέρα
<u>Τώρα θα θέλαμε να μιλήσουμε λίγο για τον πατέρα του παιδιού που περιμένετε</u>
1.45. Ημ./ νια γέννησης πατέρα
1._____/_____/_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
1.46. Fathers' Age at interview time [1.46] – None
1.47. Πως θα περιγράφατε καλύτερα την εθνική του καταγωγή ;
1. Ελληνική
2. Αλβανική
3. Βουλγάρικη
4. Ρουμάνικη
5. Γεωργιανή
6. Ρωσική
7. Άλλο _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
1.48. Fathers' BMI [1.48] – None
1.49. Πόσα κιλά ζυγίζει ο πατέρας;
1._____kg
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
1.50. Τι ύψος έχει ο πατέρας ;
1. _____cm
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
1.51. Father's educational status-3 variables [1.51] –
0. Not Educated
1.Elementary education
2.High educated
999. Don't know / don't answer

1.52. Ποια είναι η πιο υψηλή βαθμίδα εκπαίδευσης που έχει συμπληρώσει ;
0. Δεν πήγε σχολείο
1. Δημοτικό σχολείο χωρίς να το ολοκληρώσει, αλλά μπορεί να διαβάσει και να γράψει
2.Τελείωσε το δημοτικό σχολείο
3.Ολοκλήρωσε την ---------τάξη του Γυμνασίου
4.Τελείωσε γυμνάσιο
5.Ολοκλήρωσε την ----------τάξη του Λυκείου
6.Τελείωσε λύκειο
7.Φοίτησε --------χρόνια σε ανώτερη Σχολή
8.Τελείωσε Ανωτέρα Σχολή (ΚΑΤΕΕ/ ΣΕΛΕΤΕ)
9.Φοίτησε ---------χρόνια σε πανεπιστημιακή σχολή
10.Τελείωσε πανεπιστήμιο (ΑΕΙ/ ΤΕΙ)
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

<u>Θα θέλαμε τώρα να σας κάνουμε μερικές ερωτήσεις για την εργασία του</u>

1.53. Τι δουλεία κάνει;
0. Δεν εργάζεται γιατί δεν έχει βρει ικανοποιητική εργασία
1. Μισθωτός
2.Ελεύθερος επαγγελματίας
3.Αγρότης
4.Άνεργος, που ψάχνει για εργασία
5.Άνεργος λόγω προβλημάτων υγείας
6. Φοιτητής
7. Συνταξιούχος
8. Έχει εξασφαλισμένο εισόδημα και δεν χρειάζεται να εργάζεται.
9. Άλλο (διευκρινίστε)_____
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.54. Θα θέλαμε τώρα να μιλήσουμε συγκεκριμένα για το είδος της εργασίας του. Επίσης αν κάνει περισσότερες από μία εργασίες συγχρόνως, ή σταμάτησε κάποια από αυτές κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών θα θέλαμε να μιλήσουμε ***(Οπου «Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ» βάζουμε 999)***

ΕΡΓΑΣΙΑ							
ΕΡΓΑΣΙΑ	**1.54.1** Τι ***δουλειά*** κάνει;	**1.54.2** Πόσα ***χρόνια*** κάνει τη συγκεκριμένη εργασία;	**1.54.3** Σε ποια ***εταιρία/ υπηρεσία*** εργάζεται;	**1.54.4** ***Τι,*** ακριβώς, κάνει στη δουλεία του;	**1.54.5** ***Το ωράριό του είναι:*** 1. Σταθερό ημερήσιο 2. Σπαστό ημερήσιο 3. Σταθερό νυχτερινό 4. Κυκλικό χωρίς να περιλαμβάνει νυχτερινή εργασία 5. Κυκλικό που περιλαμβάνει νυχτερινή εργασία	**1.54.6** Ποιόν μήνα και ποιο έτος άρχισε την απασχόληση σε αυτήν την εταιρία;	**1.54.7** Ποιόν μήνα και ποιο έτος σταμάτησε την απασχόληση σε αυτήν την εταιρία
	ΟΝΟΜΑ	**ΧΡΟΝΟΣ**	**ΥΠΗΡΕΣΙΑ**	**ΔΡΑΣ/ΤΗΤΑ**	**ΩΡΑΡΙΟ**	**ΜΗΝΑΣ ΕΤΟΣ**	**ΜΗΝΑΣ ΕΤΟΣ**
1						/	/
2						/	/
3						/	/

(Εάν <u>είναι αγρότης</u> πηγαίνετε στην ερώτηση 1.55. Εάν <u>δεν είναι αγρότης</u> πηγαίνετε στην ερώτηση 1…)

<u>Αν είναι αγρότης θα θέλαμε να μιλήσουμε λίγο περισσότερο για τις αγροτικές του εργασίες</u>

1.55.Τους τελευταίους 6 μήνες έχει ασχοληθεί με :

1. Αγροτικές-γεωργικές εργασίες
2. Κτηνοτροφικές εργασίες
3. Αγροτικές και Κτηνοτροφικές εργασίες
4. Άλλο……
5. Τίποτα από τα παραπάνω

999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.56. Η εργασία του περιλαμβάνει; [πολλαπλές απαντήσεις]

1. Καλλιέργεια ελιών
2. Καλλιέργεια αμπελιού
3. Καλλιέργεια οπωροκηπευτικών
4. Εκτροφή μεσαίων ζώων (κατσίκες, πρόβατα)
5. Εκτροφή μικρών ζώων (κουνέλια)
6. Εκτροφή πτηνών (κοτόπουλα)
7. Άλλο _____

999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.57.Τους τελευταίους 6 μήνες έχει εργασθεί σε θερμοκήπια;

0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.58.Τους τελευταίους 6 μήνες έχει χρησιμοποιήσει φυτοφάρμακα στις καλλιέργειές σας;

0.Όχι ***(Εάν όχι τότε πηγαίνετε στην ερώτηση 1.49)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.59. Αν ναι, τι φυτοφάρμακα χρησιμοποίησε;

(Δώστε κάρτα με λίστα ονομάτων φυτοφαρμάκων)

1._____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.60. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών πόσες μέρες χρησιμοποίησε φυτοφάρμακα;

1. <5
2. 5-9
3. 10-19
4. >20

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.61. Τους τελευταίους 6 μήνες έχει εργασθεί σε θερμοκήπια ή ανοιχτές καλλιέργειες όπου έχουν μόλις ψεκάσει;

0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.62. Αν δεν είναι αγρότης ασχολείται με αγροτικές εργασίες στον ελεύθερο χρόνο του;
0. Δεν ασχολείται ***(Αν όχι προχωρήστε στο επόμενο κεφάλαιο)***
1. Ναι, ασχολείται
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

<u>Αν ναι, θα θέλαμε να μιλήσουμε λίγο περισσότερο για τις αγροτικές εργασίες που κάνει στον ελεύθερο χρόνο του.</u>
1.63. Τους τελευταίους 6 μήνες έχει ασχοληθεί με :
1. Αγροτικές- γεωργικές εργασίες
2. Κτηνοτροφικές εργασίες
3. Αγροτικές και Κτηνοτροφικές εργασίες
4. Άλλο……
5. Τίποτα από τα παραπάνω
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ
1.64. Η εργασία του περιλαμβάνει; [πολλαπλές απαντήσεις]
1. Καλλιέργεια ελιών
2. Καλλιέργεια αμπελιού
3. Καλλιέργεια οπωροκηπευτικών
4. Εκτροφή μεσαίων ζώων (κατσίκες, πρόβατα)
5. Εκτροφή μικρών ζώων (κουνέλια)
6. Εκτροφή πτηνών (κοτόπουλα)
7. Άλλο _____
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ
1.65.Τους τελευταίους 6 μήνες έχει εργασθεί σε θερμοκήπια;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
1.66.Τους τελευταίους 6 μήνες έχει χρησιμοποιήσει φυτοφάρμακα στις καλλιέργειές του;
0.Όχι ***(Εάν όχι τότε πηγαίνετε στην ερώτηση 1.57)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
1.67. Αν ναι, τι φυτοφάρμακα χρησιμοποίησε;
(Δώστε κάρτα με λίστα ονομάτων φυτοφαρμάκων)
1._____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
1.67. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών πόσες μέρες χρησιμοποίησε φυτοφάρμακα;
1. <5
2. 5-9
3. 10-19
4. >20
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
1.68. Τους τελευταίους 6 μήνες έχει εργασθεί σε θερμοκήπια ή ανοιχτές καλλιέργειες όπου έχουν μόλις ψεκάσει;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

<u>Τώρα θα ήθελα να μιλήσουμε για την τωρινή σας εγκυμοσύνη</u>

2.1. Πότε μείνατε έγκυος – πιθανή ημερομηνία σύλληψης;
1. __ __ __ __ __ __
Μήνας Έτος
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.2. Σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας βρίσκεστε τώρα;
1.____ εβδομ.
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.2.1Current Pregnancy week-due fertilization date - None

2.3. Πότε περιμένετε να γεννήσετε;
1.__ __ __ __ __ __ __ __
ημέρα μήνας έτος
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.4. Για πόσο καιρό προσπαθούσατε να μείνετε έγκυος αυτήν τη φορά;
1. Δεν προσπαθούσα να μείνω έγκυο, έμεινα έγκυος τυχαία
2. Δεν προσπάθησα καθόλου, έμεινα έγκυος αμέσως
3. 1-2 μήνες
4. 3-5 μήνες
5. 6-12 μήνες
6. πάνω από χρόνο
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.5. Είχατε προγραμματίσει αυτήν την εγκυμοσύνη;
1. Ναι βέβαια,
2. Όχι αυτήν την χρονική περίοδο,
3. Όχι καθόλου
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.6. Κάνατε κάποια θεραπεία για να μείνετε έγκυος;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 2.9)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.7. Εάν κάνατε θεραπεία, τι είδους ήταν;
1. χειρουργική
2. φαρμακευτική για ενδομητρίωση (διευκρινίστε) _____
3. ορμονική
4. σπερματέγχυση
5. εξωσωματική γονιμοποίηση
6. άλλο……..
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.8. Εάν κάνατε θεραπεία, πόσο καιρό σας πήρε για να μείνετε έγκυος, μετά που αρχίσατε τη θεραπεία;
1. ____ μήνες
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.9. Έχετε κάνει προγεννητικό έλεγχο;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 2.12)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.10. Αν ναι, ποιους; [πολλαπλές απαντήσεις]
1.Τοξοπλάσμωση
2. Δρεπανοκυτταρική Νόσος
3. Μεσογειακή Αναιμία
4. Δείκτες Ηπατίτιδας
5. Αντισώματα Ερυθράς
6. Μεγαλοκυτταροιός (CMV)
7. Ιός του έρπητα (HSV)
8. HIV-AIDS
9. Λιστέρια
10. Σύφιλη
11.Άλλο…….
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.11. Αν όχι, γιατί;
1. δεν γνώριζα ποιους ελέγχους έπρεπε να κάνω
2. Δεν είχα την οικονομική δυνατότητα
3. θρησκευτικούς (πιστεύω ότι ο Θεός που στέλνει τα παιδιά φροντίζει και για την υγεία τους
4. Θεωρώ τους προγεννητικούς ελέγχους περιττούς εφόσον όπως και να ήταν το μωρό εγώ θα το δεχόμουν.
5. Πιστεύω ότι δεν χρειάζεται αν όλα πάνε καλά
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

<u>Τώρα θα συζητήσουμε για προβλήματα από την ίδια την εγκυμοσύνη</u>

2.12. Από την αρχή της εγκυμοσύνης σας μέχρι σήμερα εμφανίσατε πυρετό (θερμοκρασία>37.5) ;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 2.15)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.13. Εάν ναι,
2.13.1 Σε ποια εβδομάδα της κύησης εμφανίστηκε ; _____
2.13.2 Ποια ήταν η πιο ψηλή θερμοκρασία που ανεβάσατε ; _____
2.13.3 Πόσες μέρες διήρκησε συνολικά ο πυρετός ; _____

2.14.Ο πυρετός σας συνοδευόταν από κάποιο(α) από τα παρακάτω συμπτώματα ;

	ΝΑΙ	**ΟΧΙ**	**Δεν Ξέρω**
1. βήχα	☐	☐	☐
2. πονόλαιμο	☐	☐	☐
3. συνάχι	☐	☐	☐
4. πόνους στους μυς ή στα κόκαλα (μυαλγίες, αρθραλγίες)	☐	☐	☐
5. έντονο πονοκέφαλο	☐	☐	☐
6. αίσθημα έντονης κούρασης	☐	☐	☐
7. ρίγος	☐	☐	☐

2.15. Από την αρχή της εγκυμοσύνης σας μέχρι σήμερα εμφανίσατε γρίπη, κρύωμα ή ίωση;

0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 2.17)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.16. Εάν ΝΑΙ,

-Σε ποια εβδομάδα της κύησης ; 2.16.1.1 1η φορά_____
2.16.1.2 2η φορά_____
-Πόσες μέρες διήρκησε ; 2.16.2.1 1η φορά_____
2.16.2.2 2η φορά_____

2.17. Από την αρχή της εγκυμοσύνης σας μέχρι σήμερα είχε κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (όπως ο σύζυγος σας ή τα παιδιά σας) γρίπη, κρύωμα ή ίωση;

0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.18. Από την αρχή της εγκυμοσύνης σας μέχρι σήμερα παρουσιάσατε κάτι από τα παρακάτω ;

	ΝΑΙ	**ΟΧΙ**	**Δεν Ξέρω**
1. Ουρολοίμωξη	☐	☐	☐
2. Διάρροια ή γαστρεντερίτιδα	☐	☐	☐
3. Ιλαρά	☐	☐	☐
4. Ερυθρά	☐	☐	☐
5. Ανεμοβλογιά	☐	☐	☐
6. Μυκητίαση	☐	☐	☐
7. Ίκτερο ή χρυσή	☐	☐	☐
8. Άλλη αρρώστια (μόλυνση) από μικρόβιο ή ιό (παρακαλώ περιγράψτε)……	☐	☐	☐

2.19. Από την αρχή της εγκυμοσύνης σας μέχρι σήμερα εμφανίσατε κάποιο από τα παρακάτω ;

	ΝΑΙ	**ΟΧΙ**	**Δεν Ξέρω**
1. πνευμονία, βρογχίτιδα	☐	☐	☐
2. επιχείλιο έρπητα (πληγές ή φυσαλίδες στα χείλια)	☐	☐	☐

3. έρπη γεννητικών οργάνων ☐ ☐ ☐
(πληγές ή φυσαλίδες στα γεννητικά όργανα) ;

2.20. Από τη στιγμή που μείνατε έγκυος χρειάστηκε να νοσηλευτείτε σε νοσοκομείο;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 2.24)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.21. Εάν ναι, σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας ήσασταν; *(Μπορείτε να συμπληρώσετε μία ή περισσότερες επιλογές)*
1. 0-4
2. 5-8
3. 9-12
4. 13- 17
5. 18- 21
6. 21+
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.22. Εάν ναι, για ποιο λόγο νοσηλευθήκατε;
(Μπορείτε να συμπληρώσετε μία ή περισσότερες επιλογές)
1. επαναλαμβανόμενη ναυτία και εμετοί / υπερέμμεση
2. αιμορραγία
3. απώλεια αμνιακού υγρού
4. συσπάσεις
5. υψηλή ΑΠ
6. προ/εκλαμψία
7. προληπτικό έλεγχο μετά από ατύχημα (τροχαίο ή εργατικό)
8. νοσηλεία για τραυματισμό μετά από ατύχημα (τροχαίο ή εργατικό)
9. προληπτικό έλεγχο μετά από πέσιμο ή άλλου είδους χτύπημα
10.νοσηλεία μετά από πέσιμο ή άλλου είδους χτύπημα
11. απειλούμενη κύηση
12. ουρολοίμωξη
13. άλλο _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.23. Είχατε ποτέ, στη διάρκεια αυτής της εγκυμοσύνης σας, συσπάσεις της μήτρας;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 2.26)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.24. Εάν ναι, σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας;
(Μπορείτε να συμπληρώσετε μία ή περισσότερες επιλογές)
1. 0-4
2. 5-8
3. 9-12
4. 13-17
5. 18-21
6. 21-24

7. 25-28
8. 29 +
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.25. Υποφέρατε από κάποια κολπική φλεγμονή/κολπίτιδα στη διάρκεια αυτής της εγκυμοσύνης σας;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 2.29)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.26. Εάν ναι, πήρατε κάποια θεραπεία;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 2.29)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.27. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ		
1.ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2.ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) 3.Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** 1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ 4.ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ / 5.ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

2.28. Που επιβεβαιώσατε την κύησή σας;
1. Κατευθείαν στον γυναικολόγο
2. Σε άλλο ιδιώτη ιατρό
3. Σε δημόσιο νοσοκομείο

4. Σε κέντρο υγείας
5. Άλλο……
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.29. Οι επισκέψεις σας στο γυναικολόγο πραγματοποιούνταν:
1. Στα τακτικά ιατρεία δημόσιου νοσοκομείου
2. Σε ιδιωτικό ιατρείο
3. Σε ιατρείο ιδιωτικής μαιευτικής κλινικής
4. Άλλο (παρακαλώ προσδιορίστε)……
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.30. Πόσα υπερηχογραφήματα έχετε κάνει μέχρι σήμερα σ' αυτήν την εγκυμοσύνη σας;
0. κανένα
1.(αριθμός)_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.31. Έχετε κάνει κάποια ακτινογραφία στη διάρκεια αυτής της εγκυμοσύνης σας;
0. όχι ***(Αν όχι προχωρήστε στο επόμενο κεφάλαιο)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.32. Εάν ναι, σε ποιο μέρος του σώματός σας, πόσες ακτινογραφίες και σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας;

Μέρος σώματος	*1.Ακτινογραφίες*	*2.Εβδομάδα κύησης*	*3.Αρ. ακτινογραφιών*
2.32.1. Κεφάλι/δόντια	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 0-4 2. 5-8 3. 9-12 4. 13-16 5. 17-20 6. 21-24 7. 25-28 8. 29+ 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.32.2. Πνεύμονες	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 0-4 2. 5-8 3. 9-12 4. 13-16 5. 17-20 6. 21-24 7. 25-28 8. 29+ 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.32.3 Άκρα	0. όχι 1 .ναι	1. 0-4 2. 5-8	

	999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	3. 9-12 4. 13-16 5. 17-20 6. 21-24 7. 25-28 8. 29+ 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.32.4 Λεκάνη	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 0-4 2. 5-8 3. 9-12 4. 13-16 5. 17-20 6. 21-24 7. 25-28 8. 29+ 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.32.5 Υπογάστριο	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 0-4 2. 5-8 3. 9-12 4. 13-16 5. 17-20 6. 21-24 7. 25-28 8. 29+ 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.32.6 Οσφύ	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 0-4 2. 5-8 3. 9-12 4. 13-16 5. 17-20 6. 21-24 7. 25-28 8. 29+ 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.32.7 Άλλο **2.32.8 Άλλο** _____ _____ _____	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 0-4 2. 5-8 3. 9-12 4. 13-16 5. 17-20 6. 21-24 7. 25-28 8. 29+ 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	

3. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΩΝ

Θα σας κάνω τώρα κάποιες ερωτήσεις για τις προηγούμενες εγκυμοσύνες σας (θα ήθελα σας παρακαλώ να θυμηθείτε όλες τις εγκυμοσύνες σας, ανεξάρτητα από έκβασή τους)

3.1. Έχετε ξαναμείνει έγκυος παλιότερα (θα ήθελα σας παρακαλώ να θυμηθείτε όλες τις εγκυμοσύνες σας, ανεξάρτητα από την έκβασής τους);
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 3.19)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.2. Είχατε κάποια αποβολή;
0) Όχι
1) Αυτόματη
2) Έκτρωση
999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ

3.3. Πόσα παιδιά έχετε;
1. ……
999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ

Τώρα θα θέλαμε να μιλήσουμε για κάθε παιδί ξεχωριστά, ξεκινώντας από το μικρότερο από αυτά.

Nº	3.4. Ποια είναι η ημερομηνία γέννησης παιδιού ή του τέλους της κύησης στις προηγούμενες εγκυμοσύνες σας (από το πιο πρόσφατο στο πιο παλαιότερο); (ημέρα μήνας έτος) 999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ		3.5. Πόση ήταν η διάρκεια της κύησης (σε εβδομάδες) στις προηγούμενες εγκυμοσύνες σας ; 999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ		3.6. Ποιο ήταν το βάρος του νεογέννητου στις προηγούμενες εγκυμοσύνες σας; (γραμμάρια) 999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ		3.7. Ποιο ήταν το φύλο του νεογέννητου στις προηγούμενες εγκυμοσύνες σας; 1) Αγόρι 2) Κορίτσι 3) Ακαθόριστο 999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ		3.8. Ποιος ήταν ο τύπος τοκετού στις προηγούμενες εγκυμοσύνες σας; 1)Φυσ / γικός 2) Καισ.Τομή 999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ		3.9 Πόσους μήνες θηλάσατε στις προηγούμενες εγκυμοσύνες σας; 999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ		3.10. Γεννήθηκε το παιδί αυτό με κάποια συγγενή ανωμαλία/δυσμορφία; 0) Όχι 1) Ναι 999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ		3.11. Είναι το παιδί αυτό ζωντανό; 0) Όχι 1) Ναι 999. Δεν ξέρω / Δεν απαντώ	
1	3.4.1	__|	3.5.1	__|__|	3.6.1	__|__|__|__|	3.7.1	__|	3.8.1	__|	3.9.1	__|__|	3.10.1	__|	3.11.1	__|
2	3.4.2	__|	3.5.2	__|__|	3.6.2	__|__|__|__|	3.7.2	__|	3.8.2	__|	3.9.2	__|__|	3.10.2	__|	3.11.2	__|
3	3.4.3	__|	3.5.3	__|__|	3.6.3	__|__|__|__|	3.7.3	__|	3.8.3	__|	3.9.3	__|__|	3.10.3	__|	3.11.3	__|
4	3.4.4	__|	3.5.4	__|__|	3.6.4	__|__|__|__|	3.7.4	__|	3.8.4	__|	3.9.4	__|__|	3.10.4	__|	3.11.4	__|
5	3.4.5	__|	3.5.5	__|__|	3.6.5	__|__|__|__|	3.7.5	__|	3.8.5	__|	3.9.5	__|__|	3.10.5	__|	3.11.5	__|
6	3.4.6	__|	3.5.6	__|__|	3.6.6	__|__|__|__|	3.7.6	__|	3.8.6	__|	3.9.6	__|__|	3.10.6	__|	3.11.6	__|
7	3.4.7	__|	3.5.7	__|__|	3.6.7	__|__|__|__|	3.7.7	__|	3.8.7	__|	3.9.7	__|__|	3.10.7	__|	3.11.7	__|

(Εάν δεν υπάρχει άλλο παιδί, πηγαίνετε στην ερώτηση 3.19)

3.12. Εάν το παιδί γεννήθηκε με κάποια συγγενή ανωμαλία/δυσμορφία, παρακαλώ υποδείξτε τον τύπο της (σε περίπτωση όπου υπάρχει σε παραπάνω από ένα παιδί, παρακαλώ υποδείξτε τους αριθμούς των παιδιών)
Τύπος δυσμορφίας / ών_____

3.13. Εάν κάποιο από τα παιδιά σας δεν ζει, παρακαλώ υποδείξτε την αιτία (σε περίπτωση όπου υπάρχει σε παραπάνω από ένα παιδί, παρακαλώ υποδείξτε τους αριθμούς των παιδιών) + no of child (3)
1.Ηλικία (*ημέρες, μήνες ή χρόνια)* **_____,**
2.αιτία θανάτου_____

3.14. Μένουν στην κατοικία σας παιδιά κάτω των 12 ετών;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 3.16)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.15. Υποδείξατε ποσά παιδιά |__| και τις ηλικίες τους: 1. |__|__|
2. |__|__| ετών.
3. |__|__|
4. |__|__|
5. |__|__|

3.16. Τα παιδιά σας που είναι κάτω των 6 ετών;
1. Πηγαίνουν σε Νηπιαγωγείο/ παιδικό σταθμό
2. Μένουν στο σπίτι; 2.1 Σπίτι μόνο/α
2.2 Με κάποιο άτομο να τα προσέχει
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.17. Σας έχει πει ποτέ γιατρός ότι κάποιο από τα παιδιά σας έχει:

Α/α παιδιού	1ο	2ο	3ο	4ο	5ο	6ο
3.17.Άσθμα 0.όχι, 1. ναι, 999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ						

3.18. Είχε ποτέ κάποιο από τα παιδία σας :

3.18.1 Αλλεργική ρινίτιδα 0.όχι, 1. ναι, 999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ						
3.18.2 Έκζεμα 0.όχι, 1. ναι, 999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ						

<u>Εάν έχετε ξαναμείνει έγκυος, είχατε κάποιο/α από τα παρακάτω προβλήματα;</u>
(Εάν δεν έχει ξαναμείνει έγκυος, πηγαίνετε στην ερώτηση 3.25)

3.19. Σοβαρή ναυτία και εμετό
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.20. Υψηλή πίεση (υπέρταση)
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.21. Προεκλαμψία/Εκλαμψία
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.22. Είχατε σακχαρώδη διαβήτη της εγκυμοσύνης-Διαταραχή ανοχής γλυκόζης της εγκυμοσύνης
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 3.24)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.23. Χρειάστηκε να ακολουθήσετε κάποιο ειδικό διαιτολόγιο για σακχαρώδη διαβήτη;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.24. Προβλήματα ακράτειας
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.25 Προβλήματα υγείας, τραυματισμούς, κακώσεις, ψυχολογικά προβλήματα που οφείλονταν σε ατυχήματα (τροχαία ή εργατικά);
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.26 Προβλήματα υγείας, τραυματισμούς, ή ψυχολογικά προβλήματα που οφείλονταν σε χτυπήματα, πεσίματα ή προσωπικά ατυχήματα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.27. Είχατε σε προηγούμενο τοκετό επιλόχεια κατάθλιψη;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

<u>Τώρα θα ήθελα να μιλήσουμε για την χρήση αντισυλληπτικών</u>

3.28. Έχετε χρησιμοποιήσει κάποια αντισυλληπτική μέθοδο πριν από αυτήν την εγκυμοσύνη;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στο επόμενο κεφάλαιο)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.29. Μπορείτε να μου πείτε ποια μέθοδο; (την τελευταία που χρησιμοποιήσατε**)**

	Όχι	Ναι	Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ
3.29.1. Σπιράλ	**0**	**1**	**999**
3.29.2. Ενέσεις	**0**	**1**	**999**
3.29.3. Αντισυλληπτικά χαπάκια	**0**	**1**	**999**
3.29.4. Αποφυγή γόνιμων ημερών	**0**	**1**	**999**
3.29.5. Σπερματοκτόνο	**0**	**1**	**999**
3.29.6. Διάφραγμα	**0**	**1**	**999**
3.29.7. Προφυλακτικό	**0**	**1**	**999**
3.29.8. Διακοπτόμενη συνουσία	**0**	**1**	**999**
3.29.9. Άλλο, διευκρινίστε:	**0**	**1**	**999**

3.30. Πότε σταματήσατε να χρησιμοποιείτε αυτήν την αντισυλληπτική μέθοδο;
Ημερομηνία: |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
ημέρα μήνας έτος

3.31. Τη σταματήσατε με σκοπό να μείνετε έγκυος;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.32. Μείνατε έγκυος παρόλο που χρησιμοποιούσατε κάποια αντισυλληπτική μέθοδο;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.33. Εάν παίρνατε αντισυλληπτικά χάπια, σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας σταματήσατε να τα παίρνετε;
1. ..εβδ.
999. δεν ξέρω/ δεν απαντώ

4.ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

<u>Τώρα θα ήθελα να μιλήσουμε για το ιατρικό σας ιστορικό</u>

4.1. Είχατε ποτέ υψηλές τιμές γλυκόζης αίματος /σακχαρώδη διαβήτη;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.5)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.2. Παίρνετε φάρμακα για την υψηλή γλυκόζη αίματος / σακχαρώδη διαβήτη;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.5)***
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.3. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1.ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**3.ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) 2.Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** 1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ 4.ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ 5.ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
Π.χ. ινσουλίνη	**6 IU im / μέρα**	4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
1		4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2		4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3		4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4		4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5		4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6		4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.4. Έχετε ακόμα υψηλό ζάχαρο;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.5. Ο πατέρας του παιδιού – σύζυγος σας, πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.6. Ο πατέρας ή η μητέρα σας έχουν/ είχαν σακχαρώδη διαβήτη;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.7.Εαν έχετε αδέλφια, πάσχει κάποιο από αυτά από σακχαρώδη διαβήτη;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.8. Είχατε ποτέ αρτηριακή υπέρταση;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.12)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.9. Παίρνετε φάρμακα για την αρτηριακή υπέρταση ;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.12)***
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.10. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** 1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

1	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.11. Έχετε ακόμα υψηλή πίεση;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.11.1.S- SystolicBloodPressure1–
4.11.1.D-
DiastolicBloodPressure1–
4.11.2.S- SystolicBloodPressure2–
4.11.2.D-
DiastolicBloodPressure2–
4.11.3.S- SystolicBloodPressure3–
4.11.3.D-
DiastolicBloodPressure3–

4.11.M.S SBP mean
4.11.M.D DBP
mean

4.12. Ο πατέρας του παιδιού – σύζυγος σας, έχει αρτηριακή υπέρταση;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.13. Ο πατέρας ή η μητέρα σας έχουν/ είχαν αρτηριακή υπέρταση;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.14. Εάν έχετε αδέλφια, πάσχει κάποιο από αυτά από αρτηριακή υπέρταση;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.15. Είχατε ποτέ υψηλές τιμές χοληστερόλης/τριγλυκεριδίων;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.19)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.16. Παίρνετε φάρμακα για την υψηλή χοληστερόλη/ τριγλυκερίδια;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.19)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.17. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** 1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ | ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.18. Έχετε ακόμα υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων/ χοληστερόλης;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.19. Ο πατέρας του παιδιού – σύζυγος σας, έχει υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων/ χοληστερόλης;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.20. Ο πατέρας ή η μητέρα σας έχουν/ είχαν υψηλές τιμές χοληστερόλης/τριγλυκεριδίων;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.21. Εάν έχετε αδέλφια, πάσχει κάποιο από αυτά από υψηλές τιμές χοληστερόλης/τριγλυκεριδίων;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.22. Έχετε πάρει κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους φάρμακα για απώλεια βάρους;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.24)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.23. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ	1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1	3	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

4	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

4.24. Ο πατέρας του παιδιού – σύζυγος σας, είναι υπέρβαρος;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.25. Ο πατέρας ή η μητέρα σας είναι/ ήταν υπέρβαροι;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.26. Εάν έχετε αδέλφια, είναι κάποιο από αυτά υπέρβαρο;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.27. Σας έχει πει ποτέ γιατρός ότι πάσχετε από θυρεοειδοπάθεια;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.32)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.28. Τι είδους θυρεοειδοπάθεια έχετε;
(Υποσημείωση για τη συνεντεύκτρια: Η ερώτηση αυτή θα πρέπει να συμπληρωθεί με τη βοήθεια του ατομικού βιβλιαρίου υγείας)
1. Υπερθυρεοειδισμό
2. Υποθυρεοειδισμό
3. Βρογχοκήλη
4. Οζώδης βρογχοκήλη
5. Αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια
6. Ca θυρεοειδούς
7. άλλο _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.29. Έχετε πάρει φάρμακα για θυρεοειδοπάθεια κατά την διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών ;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.32)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.30. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου-να συμπεριληφθεί και η χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** 1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6		4 3 2 1 | 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

4.31. Έχετε ακόμα αυτή την θυρεοειδοπάθεια;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.32. Έχει διαγνώσει ποτέ γιατρός ότι ο σύζυγος σας – πατέρας του παιδιού σας πάσχει από θυρεοειδοπάθεια;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.33.Ο πατέρας ή η μητέρα σας είχαν κάποια θυρεοειδοπάθεια;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.34.Εαν έχετε αδέλφια, πάσχει κάποιο από αυτά από θυρεοειδοπάθεια;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

<u>Μήπως κατά τους τελευταίους 12 μήνες παρατηρήσατε:</u>

4.35. Να τρέχει συχνά η μύτη σας χωρίς να είστε κρυωμένη;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.36. Να έχετε φτερνίσματα συνεχόμενα χωρίς να είστε κρυωμένη;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.37. Να είναι συχνά βουλωμένη η μύτη σας χωρίς να είστε κρυωμένη;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.38. Να νιώθετε φαγούρα στη μύτη σας;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.39. Σας είπε ποτέ γιατρός ότι πάσχετε από αλλεργική ρινίτιδα;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.42)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.40. Έχετε πάρει φάρμακο για αλλεργική ρινίτιδα τους τελευταίους 12 μήνες;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.42)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.41. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του ***(υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)***

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ		
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ**

	(υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.	ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ	1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.42. Έχει διαγνώσει ποτέ γιατρός ότι ο σύζυγος σας – πατέρας του παιδιού σας πάσχει από αλλεργική ρινίτιδα;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.43. Γνωρίζεται εάν ο πατέρας ή η μητέρα σας είχαν αλλεργική ρινίτιδα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.44. Εάν έχετε αδέλφια, πάσχει κάποιο από αυτά από αλλεργική ρινίτιδα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

<u>Μήπως κατά τους τελευταίους 12 μήνες παρατηρήσατε:</u>

4.45. Να έχετε βράσιμο ή σφύριγμα στο στήθος με δυσκολία στην αναπνοή χωρίς να είστε κρυωμένη;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.46. Να ξυπνήσατε από δυσκολία στην αναπνοή χωρίς να είστε κρυωμένη;
0. όχι

1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.47. Να παρουσιάσετε κρίση άσθματος;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.48. Σας είπε ποτέ γιατρός ότι πάσχετε από άσθμα;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.51)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.49. Έχετε πάρει φάρμακο για άσθμα τους τελευταίους 12 μήνες;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.51)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.50. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του ***(υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)***

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** 1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.51. Έχει διαγνώσει ποτέ γιατρός ότι ο σύζυγος σας – πατέρας του παιδιού σας πάσχει από άσθμα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.52. Ο πατέρας ή η μητέρα σας είχαν/ έχουν άσθμα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.53. Εάν έχετε αδέλφια, πάσχει κάποιο από αυτά από άσθμα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.54. Είχατε ποτέ δερματίτιδα/έκζεμα;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.59)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.55. Έχει διαγνώσει ποτέ γιατρός ότι είχατε / έχετε δερματίτιδα/έκζεμα;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.59)***
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.56. Είχατε συμπτώματα δερματίτιδας/εκζέματος στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.59)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.57. Έχετε πάρει φάρμακα για δερματίτιδα/έκζεμα στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.59)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.58. Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του *(υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ	1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6		4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.59. Έχει διαγνώσει ποτέ γιατρός ότι ο σύζυγος σας – πατέρας του παιδιού σας πάσχει από έκζεμα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.60. Γνωρίζεται εάν ο πατέρας ή η μητέρα σας είχαν έκζεμα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.61. Εάν έχετε αδέλφια, πάσχει κάποιο από αυτά από έκζεμα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.62. Παρουσιάζατε κάποια συμπτώματα πριν από την περίοδο σας, όπως; [πολλαπλές απαντήσεις]

1.μαστοδυνία,
2.ευερεθιστικότητα,
3.δυσκολία στην συγκέντρωση ,
4.ημικρανία,
5.άγχος,
6.κούραση,
7.αισθανόσασταν λυπημένη
8.Άλλο……
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.63. Σας έχει πει ποτέ γιατρός ότι πάσχετε από τις παρακάτω ασθένειες;

	ΟΧΙ	**ΝΑΙ**	**Ηλικία διάγνωσης ασθένειας**
	0	**1**	
1. Καρδιολογική ασθένεια	**0**	**1**	
2. Διαταραχές πήξης του αίματος	**0**	**1**	
3. Ασθένειες των νεφρών και των επινεφριδίων	**0**	**1**	
4. Φυματίωση	**0**	**1**	
5. Λοίμωξη HIV	**0**	**1**	
6. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος	**0**	**1**	
7. Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα-νόσος Crohn)	**0**	**1**	
8. σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	**0**	**1**	
9. Όγκοι του αναπαραγωγικού συστήματος	**0**	**1**	
10. Άλλο, καθορίστε:	**0**	**1**	

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.64. Αν παίρνετε φάρμακα για τη συγκεκριμένη ασθένεια, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την ημερήσια ή εβδομαδιαία δοσολογία του για κάθε μία από τις ασθένειες
(*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας,**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ**	
		1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ	
		ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ	ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

	κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.	
1	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
5	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

4.65. Εκτός από τα φάρμακα που παίρνετε για χρόνιες ασθένειες, μήπως έχετε πάρει οποιοδήποτε άλλο φάρμακο (πχ αναλγητικά, αντιπυρετικά, αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά) από τότε που μείνατε έγκυος

Σημείωση: **Συμπεριλάβετε** οποιαδήποτε φάρμακο, ανεξάρτητα αν σας το έχει συστήσει γιατρός ή όχι, όπως επίσης και δερματικές αλοιφές ή κρέμες. **Μη συμπεριλάβετε** βιταμίνες ή συμπληρώματα διατροφής

1.Ονομασία φαρμάκου		2.Αιτία/ πάθηση		3.Ημ /νια αρχής	4.Ημ /νια τέλους	5.Συχνότητα	6.Δοσολογία	7.Σχόλια	8.Ποιος το σύνεστησε :
Π.χ. DEPON	|_|_|	*κεφαλαλγία*	|_|_|						

4.66. Είχατε ποτέ υποφέρει από κάποιο ψυχολογικό πρόβλημα ή ψυχιατρική νόσο;

0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 4.71)***

1 .ναι

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.67. Αν ναι, πως λέγεται το όνομα του προβλήματος ή της νόσου;

1. Άγχος

2. Κατάθλιψη
3. Μανιοκατάθλιψη-Διπολική διαταραχή
4. Ψύχωση (σχιζοφρένεια)
5. Απόπειρα αυτοκτονίας
6. Νευρογενής ανορεξία-Βουλιμία
7. Αλκοολισμός
8. Εξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες
9. Άλλο: καθορίστε_____
999. Δεν ξέρω/δεν απαντώ

4.68. Είχατε συμβουλευθεί κάποιο ψυχολόγο ή ψυχίατρο;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.69. Υποφέρετε από αυτό το πρόβλημα/νόσο κατά τη διάρκεια της τωρινής εγκυμοσύνης σας;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.70. Αν παίρνετε φάρμακα για το συγκεκριμένο πρόβλημα ή νόσο , πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την ημερήσια ή εβδομαδιαία δοσολογία του για κάθε μία από τις ασθένειες
(υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**ΜΕΣΗ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΠΟΣΟΤΗΤΑ (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι.**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΗΣ** 1η ΜΕΡΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΡΙΝ ΚΥΗΣΗ / ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
1		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
2		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
3		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
4		4 3 2 1 / 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

5	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
6	4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.71. 1. Έχετε κάνει εμβόλιο για τη γρίπη κατά την διάρκεια του τελευταίου χρόνου ή κατά την διάρκεια της παρούσας εγκυμοσύνης ?
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

4.71.2 Εάν ΝΑΙ, ημ/ νια (μήνας, έτος)
……

4.72. Έχετε κάνει κάποιο άλλο εμβόλιο κατά την διάρκεια του τελευταίου χρόνου ή κατά την διάρκεια της παρούσας εγκυμοσύνης? *(συμπεριλαμβάνονται και ταξίδια στο εξωτερικό)*
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

Εάν ΝΑΙ,
Τύπος εμβολίου ημ/ νια (μήνας, έτος)
4.72.1…… **4.72.2**…….

5. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΑ

<u>Θα ήθελα τώρα να μιλήσουμε για το σπίτι σας</u>

5.1. Το σπίτι που μένετε :
1. Είναι δικό σας
2. Το νοικιάζετε
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.2. Υπάρχει κάποιο από τα ακόλουθα κοντά (>500μ;) στο σπίτι σας;

	ΝΑΙ	**ΟΧΙ**	**ΔΞ/ΔΑ**	**Είδος (κατηγορίες)**	
1. θερμοκήπιο	1	0	999		
2. εργαστήριο	1	0	999		
3. Plant	1	0	999		
4. χωματερή/ΧΥΤΑ/βιολογικός	1	0	999		
5. Κεραία /δορυφορικός δίσκος	1	0	999		
6. Εγκατάσταση παραγωγής ενέργειας	1	0	999		
7. Προβληματική Αποχέτευση /Βόθρος	1	0	999		
8. Αεροδρόμιο	1	0	999		
9. Συνεργείο	1	0	999		
10. Σφαγείο	1	0	999		
11. Στάβλος	1	0	999		
12. Άλλη ρυπαίνουσα εγκατάσταση	1	0	999		

5.3. Πως θα περιγράφατε την κατοικία στην οποία μένετε;
1. Μονοκατοικία
2. Διαμέρισμα
3. Άλλο (παρακαλώ υποδείξατε).....
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.4. Σε ποιο όροφο είναι το διαμέρισμα-σας; *(υποδείξατε 1 εάν είναι ισόγειο, 0 για υπόγειο)*
1. |__|__|
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.5. Πόσα άτομα μένουν στην κατοικία σας;
1.|__|__|
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.6. Πόσα δωμάτια έχει η κατοικία σας; (μη συνυπολογίσετε την κουζίνα και το μπάνιο)*:*
1. |__|__|
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.7. Έχουν όλα τα υπνοδωμάτια του σπιτιού σας παράθυρο ή μπαλκονόπορτα;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.8. Ο χώρος στον οποίο περνάτε τις περισσότερες ώρες της ημέρας (πχ καθιστικό) έχει παράθυρα ή μπαλκονόπορτα;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.9. Τα παράθυρα ή η μπαλκονόπορτα των υπνοδωματίων του σπιτιού σας επιτρέπουν αρκετό φως να μπαίνει στο σπίτι;
1.Ναι
2.Χρειάζεται να έχω το φως αναμμένο την ημέρα κατά τη διάρκεια του χειμώνα
3.Χρειάζεται να έχω το φως αναμμένο την ημέρα κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.10. Τα παράθυρα ή η μπαλκονόπορτα του καθιστικού του σπιτιού σας (ή του χώρου που περνάτε τις περισσότερες ώρες της ημέρας) επιτρέπουν αρκετό φως να μπαίνει στο σπίτι;
1.Ναι
2.Χρειάζεται να έχω το φως αναμμένο την ημέρα κατά τη διάρκεια του χειμώνα
3.Χρειάζεται να έχω το φως αναμμένο την ημέρα κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.11. Πόσα τετραγωνικά μέτρα είναι το σπίτι σας; ***(μη συνυπολογίσετε τον κήπο)****:*
1. |__|__|__|
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.12. Ποσό συχνά περνάν αυτοκίνητα από το δρόμο του σπιτιού σας;

1. Συνεχώς
2.Αρκετά συχνά
3. Λίγες φορές
4. Σχεδόν ποτέ
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.13. Ποσό συχνά περνάν βαρεία οχήματα (πχ. φορτηγά, λεωφορεία) από το δρόμο του σπιτιού σας;

1. Συνεχώς
2.Αρκετά συχνά
3. Λίγες φορές
4. Σχεδόν ποτέ
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.14. Πόσο απέχει το σπίτι σας από το πιο κοντινό δρόμο από τον οποίο περνάν οχήματα συνεχώς;

1. |__|__|__| μετρά
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.15. Εάν στη προηγουμένη ερώτηση η απάντηση είναι ότι η απόσταση είναι λιγότερο από 50 μετρά, θα ήθελα να μου πείτε εάν το σπίτι σας έχει παράθυρα που βλέπουνε προς αυτόν τον δρόμο υψηλής κίνηση.

0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.16. Τα παράθυρα των υπνοδωματίων 'βλέπουν':

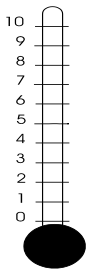
1. Σε δρόμο χωρίς μεγάλη κυκλοφορία
2. Σε δρόμο με μεγάλη κυκλοφορία
3. Σε ακάλυπτο χώρο
4. Σε φωταγωγό
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.17. Τα παράθυρα του χώρου στον οποίο περνάτε τις περισσότερες ώρες της ημέρας (εκτός από την κουζίνα) 'βλέπουν'

1. Σε δρόμο χωρίς μεγάλη κυκλοφορία
2. Σε δρόμο με μεγάλη κυκλοφορία
3. Σε ακάλυπτο χώρο
4. Σε φωταγωγό
5. Σε μπαλκόνι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.18. Ποσό θόρυβο έχει ο σπίτι σας;
1. Πολύ
2. Αρκετό
3. Λίγο
4. Καθόλου
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.19. Όταν αφήνετε τα παράθυρα ανοιχτά στο σπίτι σας, ποσό πολύ σας ενοχλεί ο θόρυβος από την κίνηση, βιομηχανικές ή αγροτικές ασχολίες κλπ;
Αφόρητη ενόχληση



Καμιά ενόχληση

5.20. Έχετε κατοικίδια ζώα στο σπίτι σας;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.24)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.21. Τι ζώα είναι και πόσα από το καθένα έχετε;
1.γάτες: |__|__|
2.σκυλιά: |__|__|
3.κότες**:** |__|__|
4.άλλα πουλερικά (χήνες, πάπιες, γαλοπούλες) |__|__|
5. πουλί σε κλουβί |__|__|
6. πρόβατα |__|__|
7. κατσίκες |__|__|
8. ψάρι σε γυάλα |__|__|
9. άλλα**:** |__|__| (υποδείξατε*)*_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.22. Κοιμούνται κάποια από αυτά τα ζώα στο ίδιο δωμάτιο με εσάς;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.24)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.23.
1.γάτες: |__|__|
2.σκυλιά: |__|__|
3.κότες: |__|__|

4.άλλα πουλερικά (χήνες, πάπιες, γαλοπούλες) |__|__|
5. πουλί σε κλουβί |__|__|
6. πρόβατα |__|__|
7. κατσίκες |__|__|
8. ψάρι σε γυάλα |__|__|
9. άλλα**:** |__|__| (υποδείξατε*)*_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.24. Από την αρχή της εγκυμοσύνης σας μέχρι σήμερα είχατε επαφή με κάποιο άρρωστο ζώο ;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.26)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.25. Εάν ΝΑΙ , με ποιο (α) ;

_____

ΘΕΡΜΑΝΣΗ

<u>Θα ήθελα να μιλήσουμε για την θέρμανση του σπιτιού σας</u>

5.26. Τι τύπο θέρμανσης έχετε στο σπίτι που μένετε;

	1. Τραπεζαρία /σαλόνι		2.υπνοδωμάτιο		3.άλλα δωμάτια:.....	
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
5.26.1. Ηλεκτρική	1	0	1	0	1	0
5.26.2. Κεντρική θέρμανση - καλοριφέρ	1	0	1	0	1	0
5.26.3. Τζάκι	1	0	1	0	1	0
5.26.4. Ξυλόσομπα	1	0	1	0	1	0
5.26.5 Σόμπα Πετρελαίου						
5.26.6. Φυσικό αέριο	1	0	1	0	1	0
5.26.7. Άλλη	1	0	1	0	1	0

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΣΠΙΤΙΟΥ

<u>Θα ήθελα να μιλήσουμε για τον καθαρισμό του σπιτιού σας</u>

5.27. Χρησιμοποιείτε στο σπίτι σας κάποια από τα ακόλουθα προϊόντα καθαρισμού:

	ναι	Όχι
5.27.1. χλωρίνη	1	0
5.27.2. αμμωνία (π.χ.)	1	0

5.27.3. Τοπικά διαλυτικά (π.χ. άκουα φόρτε)	1	0
5.27.4. καθαριστικά επίπλων (π.χ.)	1	0
5.27.5. καθαριστικά τζαμιών- υαλικών(π.χ. άζαξ)	1	0
5.27.6. ψεκαστήρες για το φούρνο (π.χ.	1	0
5.27.7. αρωματικά προϊόντα καθαρισμού (π.χ.)	1	0
5.27.8. ξύδι	1	0
5.27.9. καθαριστικά υγρά για πολλές χρήσεις (π.χ. σιφ,	1	0
5.27.10. ναφθαλίνη ή άλλα αντισκωρικά	1	0
5.27.11. άλλα προϊόντα του καθαρισμού	1	0
Ποιο/α;		

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.28. Χρησιμοποιείτε προϊόντα καθαρισμού, όπως σαπούνια, σαμπουάν ή οδοντόκρεμες με αντιμικροβιακή δράση;

0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

Όνομα	**Λόγος χρήσης**	**Συχνότητα χρήσης**

5.29. Πόσο συχνά καθαρίζετε το σπίτι σας; *(καθαρισμός πατώματος, ξεσκόνισμα κλπ)*

1. Πιο συχνά από μια φορά τη βδομάδα
2. Μια φορά τη βδομάδα
3. Λιγότερο από μια φορά τη βδομάδα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.30. Χρησιμοποιείτε εντομοκτόνα ή προϊόντα για την καταπολέμηση κουνουπιών, κατσαρίδων, μυρμηγκιών κλπ στο σπίτι σας;

0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.31. Τι είδος εντομοκτόνου χρησιμοποιείτε; (μπορείτε να υποδείξετε παραπάνω από ένα), και πόσο συχνά το χρησιμοποιείτε; (αυτή η ερώτηση είναι υπό συζήτηση αν τελικά θα συμπεριληφθεί στο ερωτηματολόγιο)

	Συχνότητα	α. Υπνοδωμάτιο μητέρας	β. Υπόλοιπο σπίτι

1. Σπρέι εντομοκτόνο	1 Όλο το χρόνο	1	1
	2 Εποχιακά	2	2
	3 Σποραδικά	3	3
	4 Ποτέ	4	4
2. Εντομοαπωθητικό πλακίδιο ή υγρό	1 Όλο το χρόνο	1	1
	2 Εποχιακά	2	2
	3 Σποραδικά	3	3
	4 Ποτέ	4	4
3. Λοσιόν εντομοαπωθητική	1 Όλο το χρόνο	1	1
	2 Εποχιακά	2	2
	3 Σποραδικά	3	3
	4 Ποτέ	4	4
3. Άλλο	1 Όλο το χρόνο	1	1
	2 Εποχιακά	2	2
	3 Σποραδικά	3	3
	4 Ποτέ	4	4

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.32. Υπάρχει υγρασία (μούχλα) στους τοίχους του σπιτιού σας;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.33. Κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού νιώθετε ότι η ζέστη στο σπίτι σας είναι τόσο μεγάλη ώστε έχετε ανάγκη να χρησιμοποιείτε κάποιου είδους κλιματισμό;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.34. Αν ναι, πώς αντιμετωπίζετε τη ζέστη;
1. Έχω εγκαταστήσει κλιματισμό
2. Χρησιμοποιώ φορητή συσκευή κλιματισμού
3. Χρησιμοποιώ ανεμιστήρα
4. Προσπαθώ να μην μένω στο σπίτι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ ΧΩΡΟΙ

<u>Θα ήθελα να μιλήσουμε για τους εξωτερικούς χώρους του σπιτιού σας</u>

5.35. Στο Σπίτι σας έχετε κήπο ή αυλή ή μπαλκόνι με φυτά;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.36. Πόσο μεγάλη είναι (σε τετραγωνικά μέτρα)
1.|_|__|__|__| m^2
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.37. Ψεκάζετε τα φυτά με εντομοκτόνα ή με άλλα φυτοφάρμακα;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.41)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.38. Πόσο συχνά;
1. Κάθε μηνά
2. Κάθε 2-3 μήνες
3. Σποραδικά
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.39. Ψεκάζετε εσείς η ίδια;
1. Πάντα
2. Καμιά φορά
3. Ποτέ
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.40 Αν, ναι πόσο διαρκεί ο ψεκασμός
1.|__|__|__| min
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.41. Το σπίτι σας είναι κοντά σε περιοχή με θερμοκήπια;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.43)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.42. Σε τι απόσταση;
1. Μακριά (>200μετρα)
2. Σχετικά κοντά (50-200m)
3. Πολύ κοντά (<50m)
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.43. Το σπίτι σας είναι κοντά σε περιοχή με αγροκαλλιέργειες;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.45)***
1.Ναι (υποδείξτε)_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.44. Σε τι απόσταση;
1. Μακριά (>200μετρα)
2. Σχετικά κοντά (50-200m)
3. Πολύ κοντά (<50m)
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ- ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΚΑΛΛΩΠΙΣΜΟΥ

Θα ήθελα να μιλήσουμε για την χρήση καλλυντικών και προϊόντων καλλωπισμού

5.45. Έχετε χρησιμοποιήσει καλλυντικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (μη συμπεριλάβετε μακιγιάζ);
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.46. Πριν την εγκυμοσύνη σας χρησιμοποιούσατε καλλυντικά;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.47. Αν ναι, υπάρχει κάποιος λόγος που διακόψατε τη χρήση τους;
1. Ανησυχώ μήπως τα καλλυντικά επηρεάσουν την υγεία του μωρού
2. Δεν έχω χρόνο να ασχολούμαι με την εμφάνισή μου τώρα που είμαι έγκυος
3. Δεν με ενδιαφέρει τόσο πολύ η εμφάνισή μου από τότε που έμεινα έγκυος
4. Έχει χειροτερέψει τόσο πολύ η εμφάνισή μου με την εγκυμοσύνη που δεν έχει νόημα να χρησιμοποιώ καλλυντικά
5. Τα καλλυντικά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περιττά. Η εγκυμοσύνη δίνει στη γυναίκα άλλου είδους ομορφιά
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

Τώρα θα ήθελα να σας κάνω μερικές ερωτήσεις για τη χρήση βαφής μαλλιών

5.48.Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας έχετε χρησιμοποιήσει κάποια προϊόν βαφής, στο σπίτι ή στο κομμωτήριο (συμπεριλαμβανομένου μαλλιών ή φρυδιών)?
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.51)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.49. Τι είδος βαφή χρησιμοποιήσατε;

1. μόνιμη μετά από ντεκαπάζ
2. μόνιμη χωρίς ντεκαπάζ
3. ντεκαπάζ
4. χρωμοσαμπουάν
5. βαφή που φεύγει με ένα λούσιμο
6. αντάυγιες
7. χέννα και παρόμοια προϊόντα
8. άλλο
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.50. Σε ποιο μηνά της εγκυμοσύνης χρησιμοποιήσατε βαφή και πόσο συχνά;

1. 1ος μήνας _____ φορές
2. 2ος μήνας _____φορές
3. 3ος μήνας _____ φορές
4. 4ος μήνας _____φορές
5. Άλλο _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΝΕΡΟΥ ΚΑΙ ΠΙΣΙΝΕΣ

<u>Τώρα θα ήθελα να σας κάνω μερικές ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση νερού</u>

5.51. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ποσά ποτήρια νερό την ημέρα πίνετε συνήθως; (σύνολο, υπολογίζοντας το νερό που πίνετε όταν τρώτε και εκτός φαγητού)

1. Κανένα
2. 1 ποτήρι την ημέρα
3. 2 ποτήρια την ημέρα
4. 3-4 ποτήρια την ημέρα
5. 5-6 ποτήρια την ημέρα
6. Πάνω από 6 ποτήρια την ημέρα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.52. Η παροχή ύδατος στο σπίτι σας είναι από το δίκτυο, από πηγάδι, ή από άλλη πηγή;

1. δίκτυο
2. πηγάδι
3. άλλη πηγή (υποδείξτε)_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.53. Τι νερό που <u>πίνετε</u> στο σπίτι (υποδείξατε την πιο σημαντική προέλευση);

1. Από το δίκτυο

2. Πηγάδι
3. Εμφιαλωμένο
4. Πηγή
5. Άλλο (υποδείξατε) .....
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.54. Εάν πίνετε νερό του δικτύου, χρησιμοποιείτε κάποιο φίλτρο;
0.Όχι
1.Ναι(Υποδείξατε τύπο φίλτρου): _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.55. Με τι νερό <u>μαγειρεύετε</u> στο σπίτι (υποδείξατε την πιο σημαντική προέλευση);
1. Από το δίκτυο
2. Πηγάδι
3. Εμφιαλωμένο
4. Πηγή
5. Άλλο (υποδείξατε) .....
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.56. Εάν μαγειρεύετε με νερό του δικτύου, χρησιμοποιείτε κάποιο φίλτρο;
0.Όχι
1.Ναι(Υποδείξατε τύπο φίλτρου): _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.57. Από τότε που μείνατε έγκυος, έχετε αλλάξει τον τύπο νερού που καταναλώνετε;
0. Δεν άλλαξα
1.Ναι, το νερό που πίνω
2.Ναι, το νερό με το οποίο μαγειρεύω
3.Ναι και το νερό που πίνω και αυτό που μαγειρεύω
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.58. Τι νερό <u>πίνετε</u> εκτός σπιτιού (υποδείξατε την πιο σημαντική προέλευση):
1. Από το δίκτυο
2. Πηγάδι
3. Εμφιαλωμένο
4. Άλλο (υποδείξατε) .....
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.59. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, συνήθως κάνετε:
1.Ντους
2. Μπάνιο (σε μπανιερά)
3. και τα δυο
4.Άλλο (υποδείξατε) _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.60. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ποσό συχνά κάνετε μπάνιο ή ντους;

	1. Ντους	**2. Μπάνιο**
1. Φορές τη **βδομάδα**	|__|__|	|__|__|
2. Εάν κάνει **λιγότερο από μια φορά τη βδομάδα**, υποδείξατε πόσες φορές το **μηνά**	|__|__|	|__|__|

3. Συνήθως πόση **ώρα** κάνετε ντους ή μπάνιο

	1. Ντους	**2. Μπάνιο**
4. Λεπτά	|__|__|	|__|__|

5. Συνήθως κάνετε μπάνιο/ντούζ με **ζεστό ή με κρύο** νερό;

	Ζεστό	**Κρύο**	**Και τα δυο**
α. Ντους	**1**	**2**	**3**
b. Μπάνιο	**1**	**2**	**3**

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.61. Πως πλένετε τα πιάτα συνήθως;
0.Δεν πλένω πιάτα ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.65)***
1.Στο νεροχύτη …….
2.Πλυντηριο πιάτων ……..…
3.Και τα δυο……..
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.62. Εάν πλένετε πιάτα στο χέρι, χρησιμοποιείτε γάντια;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.63. Κατά μέσο όρο, ποσό συχνά πλένετε εσείς πιάτα στο νεροχύτη;

a._____
ΦΟΡΕΣ
b. ΗΜΕΡΑ 1
ΕΒΔΟΜΑΔΑ 2
Λιγότερα από μία την εβδομάδα ……3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.64. Για πόση περίπου ώρα;
1.__ λεπτά .....
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.65. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, κάνετε μπάνιο στη θάλασσα;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.67)***
1.Ναι **,**
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.66. Αν Ναι, Σε ποια περιοχή;_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.67. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, κάνετε μπάνιο σε πισίνα;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 5.70)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.68.Η πισίνα έχει θαλασσινό νερό ή γλυκό νερό;
1.Θαλασσινο
2.Γλυκο
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.69. Πάτε συνήθως σε ανοιχτή ή κλειστή πισίνα και ποσό συχνά πάτε στη πισίνα και τι είδους πισίνα είναι, ανοιχτή ή κλειστή;

	Καλοκαίρι		**Άλλες εποχές**	
	1.Φορές το μηνά	**2.Χρόνος (λεπτά)**	**3.Φορές το μηνά**	**4.Χρόνος (λεπτά)**
1.Ανοιχτή		|__|__|__|		|__|__|__|
2. κλειστή		|__|__|__|		|__|__|__|

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.70. Πόσα αυτοκίνητα έχετε στην οικογένεια σας;
0. κανένα
1. ένα
2. δύο
3. > δύο
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.71. Έχετε δίπλωμα οδήγησης;
0.Όχι
1.Ναι ,
2. Έχω δίπλωμα αλλά δεν οδηγώ
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.72. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας
1. Εξακολουθείτε να οδηγείτε με την ίδια συχνότητα όπως και πριν μείνετε έγκυος;
2. Αποφεύγω να οδηγώ σε μεγάλες αποστάσεις
3. Οδηγώ μόνο όταν υπάρχει ανάγκη
4. Σταμάτησα να οδηγώ
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

5.73. Έχετε την δυνατότητα να μετακινείστε με μέσα μαζικής μεταφοράς;
0.Όχι
1.Ναι ,
2. Έχω αλλά δεν το κάνω
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6. ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ - ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

<u>Τώρα θα ήθελα να μιλήσουμε για το κάπνισμα</u>

Κάπνισμα

6.1 Καπνίζατε κατά τη διάρκεια αυτής της εγκυμοσύνης σας; Σας παρακαλώ να σκεφτείτε και για την αρχή-αρχή της εγκυμοσύνης σας.

0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.12)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.2 Καπνίζετε τώρα;
0. όχι
1. ναι
2. περιστασιακά, a)αρ.τσιγάρων……../ b)εβδομάδα……../μήνα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.3. Ποια μάρκα τσιγάρων καπνίζετε;
1. _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.4. Πόσα τσιγάρα καπνίζετε, κατά μέσον όρο, την ημέρα;
1. _____αριθμός τσιγάρων
2. _____τύπος τσιγάρων (τσιγάρα, πουράκια)
3. _____χρόνος καπνίσματος
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.5. Σε σχέση με τις συνήθειές σας πριν μείνετε έγκυος:
1. Καπνίζετε όπως και πριν
2. Έχετε μειώσει το κάπνισμα
3. Κάνετε προσπάθειες να το κόψετε
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.6. Υπήρξαν περίοδοι στη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, στις οποίες δεν καπνίζατε για τουλάχιστον μία εβδομάδα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.7. Σε ποιες εβδομάδες της εγκυμοσύνης σας δεν καπνίζατε;
1. _____εβδομ.
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.8. Χρησιμοποιήσατε κάποια μέθοδο για να κόψετε το κάπνισμα στη διάρκεια αυτής της εγκυμοσύνης σας, όπως τσίχλες ή αυτοκόλλητα νικοτίνης;

0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.12)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.9. Ποια μέθοδο χρησιμοποιήσατε;
1. αυτοκόλλητα νικοτίνης
2. τσίχλες νικοτίνης
3. Άλλο_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.10. Σε ποια εβδομάδα/εβδομάδες κύησης τη χρησιμοποιήσατε;
1. 0-4
2. 5-8
3. 9-12
4. 13-16
5. 17-20
6. 21-24
7. 25-28
8. 29+
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.11. Καπνίζατε τους τελευταίους 3 μήνες πριν να μείνετε έγκυος αυτή τη φορά
0. όχι
1. ναι, καθημερινά
2. ναι, μερικές φορές την εβδομάδα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

ΠΑΘΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

<u>Τώρα θα ήθελα να μου πείτε για την έκθεση σας σε παθητικό κάπνισμα</u>

6.12. Καπνίζει κάποιος στο σπίτι;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.14)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.13. Εάν ναι, ποιος και πόσο ;

	1.Άντρας-σύντροφος	**2.Άλλος (1): .....**	**3.Άλλος (2): .....**	**4.Άλλος (3): .....**
a. Ποσά τσιγάρα καπνίζει την ημέρα;				
b. Πόσα τσιγάρα καπνίζει την ημέρα στο σπίτι;				
c. Έχει αλλάξει η κατανάλωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
d. Σε ποιο μηνά άλλαξε;				
e. Πόσο κάπνιζε προγουμενά;				

6.14. Στη δουλειά, είστε εκτεθειμένη σε καπνό από τσιγάρα που καπνίζουν άλλοι;
0. Δεν δουλεύω
1. Πολύ
2. Αρκετά
3. Λίγο
4. Καθόλου
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.15. Πηγαίνετε σε μπαρ, ταβέρνες, καφετερίες όπου ο κόσμος καπνίζει;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.17)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.16. Πόσες φορές τη βδομάδα;

1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.17. Παίρνετε πρωινό ή πίνετε καφέ το πρωί σε μέρη με έκθεση σε καπνό τσιγάρου;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.19)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.18. Πόσες φορές τη βδομάδα;

1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.19. Τρώτε το μεσημέρι σε εστιατόρια, ταβέρνες με έκθεση σε καπνό τσιγάρου;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.21)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.20. Πόσες φορές τη βδομάδα;

1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.21. Τρώτε το βράδυ σε εστιατόρια, ταβέρνες με έκθεση σε καπνό τσιγάρου;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.23)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.22. Πόσες φορές τη βδομάδα;

1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.23. Πάτε καμιά φορά σε άλλα μέρη οπού καπνίζουν, όπως επισκέψεις σε σπίτια φιλών, ομίλους, συλλόγους κλπ;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.25)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.24. Πόσες φορές τη βδομάδα;

1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.25. Όταν δέχεστε επισκέψεις στο σπίτι σας από άτομα που είναι καπνιστές (φίλους, συγγενείς, γείτονες κλπ) τους επιτρέπετε να καπνίζουν μέσα στο σπίτι;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 6.27)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.26. Αν ναι, πόσο συχνά συμβαίνει αυτό;

1 < 1 τη βδομάδα
2 2-3 τη βδομάδα
3 > πάνω από 3 τη βδομάδα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.27. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, βρεθήκατε (μια φορά μόνο ή σε πιο μόνιμη βάση – η παρακάτω ερώτηση αναφέρεται σε κάποιο βαθμό επανάληψης) μέσα σε οχήματα με άτομα που κάπνιζαν;
0. όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στο επόμενο κεφάλαιο)***
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.28.Κατα μέσο όρο πόση ώρα την ημέρα βρισκόσαστε σε ένα όχημα με άτομα που καπνίζουν;
1. …….. λεπτά
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

6.29. Πόσες φορές τη βδομάδα;

1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

7. ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η ΔΙΑΙΤΑ ΣΟΥ

1. Πως θα περιγράφατε τη δίαιτα σας από τότε που μείνατε έγκυος;

Η δίαιτα μου είναι:

Καταναλώνω από όλα	☐
Αποφεύγω το κρέας , αλλά τρώω ψάρι και όλα τα υπόλοιπα	☐
Αποφεύγω το ψάρι , αλλά τρώω το κρέας και όλα τα υπόλοιπα	☐
Είμαι φυτοφάγος αλλά η διατροφή μου περιλαμβάνει γαλακτοκομικά και αυγά	☐
Είμαι φυτοφάγος αλλά η διατροφή μου περιλαμβάνει γαλακτοκομικά, όχι αυγά	☐
Είμαι φυτοφάγος και αποφεύγω και γαλακτοκομικά και αυγά	☐

2.Έχετε καταναλώσει βιολογικά τρόφιμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας;

Βιολογικά είδη τροφίμων	**Σπάνια/ποτέ**	**Μερικές φορές**	**Συχνά**	**Συνήθως**
Ψωμί και δημητριακά	☐	☐	☐	☐
Λαχανικά	☐	☐	☐	☐
Φρούτα	☐	☐	☐	☐

3.Έχετε καταναλώσει πιστοποιημένα (ολοκληρωμένης γεωργικής καλλιέργειας) τρόφιμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας ;

Πιστοποιημένα είδη τροφίμων	**Σπάνια/ποτέ**	**Μερικές φορές**	**Συχνά**	**Συνήθως**
Ψωμί και δημητριακά	☐	☐	☐	☐
Λαχανικά	☐	☐	☐	☐
Φρούτα	☐	☐	☐	☐

ΓΕΥΜΑΤΑ

4. Πόσο συχνά έχετε τα παρακάτω γεύματα την εβδομάδα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας:

	Συχνότητα την εβδομάδα							
	7	6	5	4	3	2	1	0
Πρωϊνό								
Δεκατιανό								
Γεύμα								
Απογευματινό								
Βραδυνό								
Πριν από τον ύπνο								

Ψωμί/παξιμάδι/κράκερς

5. Πόσα σάντουιτς ή τοστ τρώτε κατά μέσο όρο κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. (Α= Με 2 τετράγωνες φέτες, Β= Με Στρογγυλό ψωμάκι,Γ= Με μπαγκέτα μικρή, Δ= Με μπαγκέτα μεγάλη)

Είδος ψωμιού που χρησιμοποιείτε	Συχνότητα			
	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Άσπρο ψωμί/ χωριάτικο				
Α				
Β				
Γ				
Δ				
Μαύρο ψωμί (σίκαλης)/ ολικής άλεσης / πολύσπορο				
Α				
Β				
Γ				
Δ				

6. Πόσες φέτες Ψωμί/παξιμάδι/κράκερς τρώτε κατά μέσο όρο την ημέρα κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Να συμπεριλάβετε το ψωμί που καταναλώνετε κατά τη

διάρκεια όλης της ημέρας, σε όλα σας τα γεύματα και σε οποιαδήποτε μορφή, φρέσκο, φρυγανιές, παξιμάδι, σκέτο, εκτός από σάντουιτς ή τοστ που αναφέρατε στην προηγούμενη ερώτηση.
(Στρογγυλό ψωμάκι= 2φέτες)

Είδος ψωμιού	ποσότητα				Συχνότητα			
					την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Άσπρο ψωμί/ χωριάτικο	1 φέτα							
Μαύρο ψωμί (σίκαλης)/ ολικής άλεσης / πολύσπορο	1 φέτα							
Παξιμάδι κρίθινο/σίκαλης/ολικής*	Α	Β	Γ	Δ				
Παξιμάδι άσπρο*	Α	Β	Γ	Δ				
Φρυγανιές σικάλεως/κρίθινες/ ολικής αλέσεως	1 φρυγανιά εμπορίου							
Φρυγανιές άσπρες	1 φρυγανιά εμπορίου							
Κράκερς / κριτσίνια	1 κομμάτι							

*Φωτογραφίες

7. Χρησιμοποιείτε βούτυρο ή μαργαρίνη στα σάντουιτς ή τοστ ή ψωμί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ΝΑΙ _____ ΟΧΙ _____

7.1Αν η απάντηση είναι ΝΑΙ
Πόση κατά μέσο όρο και τι είδος χρησιμοποιείτε ;

	Ποσότητα				Συχνότητα			
	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Φρέσκο βούτυρο								
Μαργαρίνη								
Μαργαρίνη από ελαιόλαδο								
Μαργαρίνη (εμπλουτισμένη, π.χ BECEL)								
Μαργαρίνη Light								
άλλο								

Α=1 κουταλιά της σούπας
Β=2-3 κουταλιές της σούπας
Γ= 3< κουταλιές
Δ=<1 κουταλιά της σούπας

Τυρί / αλλαντικά/ ψάρι/σάλτσες

8. Πόσο συχνά έχετε στα σάντουιτς ή στο ψωμί που τρώτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα παρακάτω τρόφιμα;

(Να καταγράψετε και το τυρί και τα αλλαντικά που μπορεί να καταναλώνετε σκέτα ή με 1 κομμάτι ψωμί.)

Είδη	Ποσότητα				Συχνότητα			
Τυρί	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Γραβιέρα								
κεφαλοτύρι								
Τυρί κατσικίσιο								
Edam, gouda (φέτες)								
Κασέρι								
Ροκφόρ								
Φέτα								
Τυρί με λίγα λιπαρά (π.χ. MILNER) (φέτες)								
Τυρί κρέμα για άλειμμα								
Άλλο τυρί								
Αλλαντικά/ψάρι								
Ζαμπόν (φέτες)								
Σαλάμι								
λουκάνικα								
Γαλοπούλα καπνιστή ή βραστή								
Μπεϊκον								
Μορταδέλλα								
άλλο								
Ψάρι								
Τόνος								
Σάλτσες και λαχανικά	1	2-3	3<	<1				
Μαγιονεζα (κ.γ)								
Κετσαπ (κ.γ)								
Μαρμελάδα (κ.γ)								
Μερέντα (κ.γ)								
Μέλι (κ.γ)								
Ταχίνι (κ.γ)								
Τυροσαλάτα (κ.γ)								
Ρώσσικη (κ.γ)								
Ντομάτα								
Μαρούλι								
Άλλο								

Αυγά

9. Πόσα αυγά καταναλώνετε κατά μέσο όρο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας; (να συμπεριλάβετε όλα τα αυγά που τρώτε σε όλα τα γεύματα σας και με όποιο τρόπο κι αν είναι μαγειρεμένα για βραστά και τηγανιτά Α=1, Β=2, Γ=3 και Δ θα καταγράφετε π.χ <Α ή μεταξύ Α-Β ή περισσότερο από Γ, για τα υπόλοιπα φωτογραφίες)

Αυγά	Ποσότητα				Συχνότητα			
	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Βραστά								
Τηγανιτά								
Ομελέτα σκέτη								
Ομελέτα με πατάτες								
Ομελέτα με λαχανικά								

Δημητριακά πρωινού

10. Πόσο συχνά καταναλώνετε δημητριακά πρωινού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (να συμπεριλάβετε τα δημητριακά πρωινού που καταναλώνετε σε όλη τη διάρκεια της ημέρας, όχι μόνο στο πρωινό. Α, Β, Γ φωτογραφίες, Δ θα καταγράφετε π.χ <Α ή μεταξύ Α-Β ή περισσότερο από Γ)

	Ποσότητα				Συχνότητα			
	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Κορν φλεικς								
Δημητριακά με ρύζι ή σιτάρι								
All-bran								
Δημητριακά με φρούτα, ξηρούς καρπούς								
Δημητριακά με σοκολάτα								
Δημητριακά εμπλουτισμένα με βιταμίνες και μέταλλα								
Δημητριακά ολικής άλεσης								
Ζάχαρη που εσείς προσθέτετε στα δημητριακά								
Μέλι που εσείς προσθέτετε στα δημητριακά								

10.1 Να αναφέρετε 1-3 μάρκες δημητριακών που χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κατά σειρά συχνότητας:

_____

_____

_____

ΠΟΤΑ /ΡΟΦΗΜΑΤΑ

11. Πόσα ποτήρια /κεσεδάκια/κουτάκια/μπουκάλια από τα παρακάτω καταναλώνετε κατά μέσο όρο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (να συμπεριλάβετε και το γάλα και το γιαούρτι που καταναλώνετε και με τα δημητριακά πρωϊνού) 1 ποτήρι=250ml

11.1 Γάλα και γιαούρτι		Πόσα ποτήρια /κεσεδάκια/κουτάκια/μπουκάλια			
		την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Πλήρες αγελαδινό γάλα	1 ποτήρι				
Γάλα αγελαδινό 0%	1 ποτήρι				
Γάλα αγελαδινό 2%	1 ποτήρι				
Γάλα κατσικίσιο	1 ποτήρι				
Γάλα σοκολατούχο	1 ποτήρι				
Γιαούρτι πλήρες	1 ποτήρι				
Γιαούρτι 0%	1 κεσεδάκι				
Γιαούρτι 2%	1 κεσεδάκι				
Γιαούρτι με φρούτα	1 κεσεδάκι				
Γιαούρτι με δημητριακά	1 κεσεδάκι				
άλλο					
11.2 Χυμοί/αναψυκτικά					
Χυμό φρέσκου πορτοκαλιού	1 ποτήρι				
Χυμό πορτοκαλιού Τύπου Amita φυσικός χυμός νέκταρ	1 ποτήρι 1 κουτάκι				
Χυμό άλλων φρέσκων φρούτων	1 ποτήρι				
Χυμό άλλων φρούτων τύπου Amita φυσικός χυμός νέκταρ	1 ποτήρι 1 κουτάκι				
Αναψυκτικά τύπου cola με ζάχαρη	1 ποτήρι 1 κουτάκι 1 μπουκάλι				
Αναψυκτικά τύπου cola light	1 ποτήρι 1 κουτάκι 1 μπουκάλι				
Άλλα αναψυκτικά με ζάχαρη	1 ποτήρι 1 κουτάκι 1 μπουκάλι				
Άλλα αναψυκτικά light	1 ποτήρι 1 κουτάκι 1 μπουκάλι				
Ποτά που δίνουν ενέργεια					

12. Πόσα ποτήρια αλκοολούχων ποτών καταναλώνετε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Οινοπνευματώδη	Ποσότητα				Συχνότητα			
	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Μπύρα								
Μπύρα χωρίς αλκοόλη								
Κρασί άσπρο								
Κρασί κόκκινο								
Ρετσίνα								
Ρακί								
Ούζο								
Λικέρ								
Κονιάκ								
Άλλα βαριά οινοπνευματώδη (ουίσκυ, βότκα, κ.α.)								
Κοκτέιλ με οινοπνευματώδη και χυμό φρούτων								

12.1 Πόσα ποτήρια αλκοολούχων ποτών καταναλώνατε πριν την εγκυμοσύνη:

Οινοπνευματώδη	Ποσότητα				Συχνότητα			
	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Μπύρα								
Μπύρα χωρίς αλκοόλη								
Κρασί άσπρο								
Κρασί κόκκινο								
Ρετσίνα								
Ρακί								
Ούζο								
Λικέρ								
Κονιάκ								
Άλλα βαριά οινοπνευματώδη (ουίσκυ, βότκα, κ.α.)								
Κοκτέιλ με οινοπνευματώδη και χυμό φρούτων								

12.2 Καταναλώσατε ποτέ πάνω από 5 ποτά σε ένα βράδυ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ΝΑΙ ___ ΟΧΙ _____

12.3 Αν η απάντηση είναι ναι

Σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης και πόσες φορές ήπιατε πάνω από 5 ποτά σε ένα βράδυ;

Σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης	**Συχνότητα**

13. Πόσα φλιτζάνια από τα παρακάτω καταναλώνετε κατά μέσο όρο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

		την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Καφέ φίλτρου	1φλιτζάνι				
Καφέ ελληνικό	1φλιτζανάκι				
Καφέ Nes ή φραπέ	1φλιτζάνι				
espresso	1φλιτζάνι				
cappuccino	1φλιτζάνι				
Decaffeinated	1φλιτζάνι				
Καφέ δημητριακών	1φλιτζάνι				
Τσάι μαύρο	1φλιτζάνι				
Τσάι πράσινο	1φλιτζάνι				
Άλλα βότανα	1φλιτζάνι				

13.1 Σε πόσα φλιτζάνια από τα παραπάνω (καφέ/τσάι) χρησιμοποιείτε γάλα ;

	ποσότητα			συχνότητα			
	< από 1 κουτάκι των 15 ml	**1 κουτάκι των 15ml**	**> από 1 κουτάκι των 15 ml**	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Γάλα							

13.2 Σε πόσα φλιτζάνια από τα παραπάνω (καφέ/τσάι) χρησιμοποιείτε ζάχαρη/ μέλι ή άλλα γλυκαντικά;

	Ποσότητα	Συχνότητα			
		την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
ζάχαρη	κουταλάκι γλυκού				
Μέλι	κουταλάκι γλυκού				
Άλλα γλυκαντικά	κουταλάκι γλυκού				
	ταμπλέτες				

ΖΕΣΤΑ ΓΕΥΜΑΤΑ

Πρώτα θα μας απαντήσετε σε γενικές ερωτήσεις σχετικά με τα γεύματα σας. Στη συνέχεια θα ακολουθήσουν λεπτομερείς ερωτήσεις για τα γεύματα σας . Όλες οι ερωτήσεις αφορούν στην περίοδο της εγκυμοσύνης.

14. Γενικές ερωτήσεις

14. 1 Πόσο συχνά κατά μέσο όρο έχετε ζεστά γεύματα (κυρίως γεύματα) από τα παρακάτω κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και αν κάποια από αυτά είναι ψητά στα κάρβουνα πόσο ξεροψημένα είναι.(Α= πολύ ξεροψημένα, Β= μέτρια, Γ= λίγο, σύμφωνα με φωτογραφίες)

		κάρβουνα			φούρνος	Φούρνος μικροκυμάτων			Άλλοι τρόποι
		Α	Β	Γ		Μαγειρεύω	ζεσταίνω	ξεπαγώνω	
Κρέας και προϊόντα κρέατος (κιμάς, λουκάνικα κλπ)	ημέρα								
	εβδομάδα								
	μήνα								
Κοτόπουλο/ γαλοπούλα	ημέρα								
	εβδομάδα								
	μήνα								
Ψάρι	ημέρα								
	εβδομάδα								
	μήνα								
Λαχανικά	ημέρα								
	εβδομάδα								
	μήνα								

14.2 Όταν μαγειρεύετε στον κλασσικό φούρνο για πόσο χρόνο αφήνετε το φαγητό και σε ποια θερμοκρασία;

Είδος	**Χρόνος ψησίματος**	**θερμοκρασία**
Κοτόπουλο		
Γαλοπούλα		
Αρνί-κατσίκι		
Χοιρινό		
Μοσχαρίσιο-μπιφτέκια		
Κουνέλι		
Ψάρι μεγάλο		
Ψάρι μικρό		

Περισσότερες λεπτομέρειες για τα γεύματα σας:

15. Πόσο συχνά περιλαμβάνετε κατά μέσο όρο τα παρακάτω στα γεύματα σας , κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε οποιοδήποτε χώρο και αν τα καταναλώνετε και από οπουδήποτε προερχόμενα.

15.1 Κρέας και προϊόντα κρέατος

	Ποσότητα				Συχνότητα			
	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Λουκάνικα χοιρινά								
Μπιφτέκια								
Κεφτέδες								
Μοσχαρίσιο/βοδινό								
Χοιρινό κρέας								
Σουβλάκι								
Αρνί/κατσίκι								
Συκώτι όλων των ειδών								
Κοτόπουλο, γαλοπούλα								
Nuggets								
Κυνήγι (πουλιά)								
Κουνέλι								
Λαγός								

15.2 Θαλασσινά/ψάρι

	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Ψάρι								
Κροκέτες ψαριού								
Γαρίδες								
Χταπόδι/ καλαμάρι								
Οστρακοειδή								
Ωμά								
βρασμένα								
Τόνος σε κονσέρβα								

15.4 Ζυμαρικά

	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Μακαρόνια/ Κριθαράκι/ χυλοπίτες								
Σκέτα								
Σε ζωμό κρέατος								
Τορτελίνια και ραβιόλια								
Παστίτσιο								

15.5 Πόσο συχνά προσθέτετε στα ζυμαρικά σου:

	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Κιμά								
Τυρί								
Ντομάτα								
Κρέμα γάλακτος								
Βούτυρο								
Φυτίνη								
Μαργαρίνη								
Ελαιόλαδο								
Άλλο λάδι								

Α=1 κουταλιά της σούπας
Β=2-3 κουταλιές της σούπας
Γ= 3< κουταλιές
Δ=<1 κουταλιά της σούπας

15.6 Άλλα ζεστά γεύματα

	Ποσότητα				Συχνότητα			
	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Ρύζι πιλάφι σκέτο								
Ρύζι πιλάφι σε ζωμό κρέατος								
Σούπα με ρύζι σε ζωμό κρέατος								
Γιουβαρλάκια								
Σούπα με λαχανικά και ρύζι								
Σούπα μόνο με λαχανικά								
Ψαρόσουπα με ρύζι και λαχανικά								
Ψαρόσουπα μόνο με λαχανικά								
Σπανακόρυζο								
Γεμιστά /ντολμάδες με ρύζι								
Γεμιστά/ντολμάδες με ρύζι και κιμά								
Άλλο								

15.7 Προσθέτετε στο ρύζι:

	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Βούτυρο								
Φυτίνη								
Μαργαρίνη								
Ελαιόλαδο								
Άλλο λάδι								

Α=1 κουταλιά της σούπας, Β=2-3 κουταλιές της σούπας
Γ= 3< κουταλιές, Δ=<1 κουταλιά της σούπας

15.8 Πίτσες/πίτες	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Πίτσα με τυρί και λαχανικά								
Πίτσα με τυρί και αλλαντικά								
Πίτσα με τυρί, αλλαντικά και λαχανικά								
Άλλη πίτσα								
Πίτα με τυρί								
Πίτα με λαχανικά								
Πίτα με κρέας ή αλλαντικά								
Άλλη πίτα								
15.9 Πατάτες/χόντρος								
Πατάτες (βραστές,φούρνου)								
Πατάτες πουρέ)								
Πατάτες τηγανιτές φτιαγμένες στο σπίτι								
Πατάτες τηγανιτές φταγμένες έξω από το σπίτι								
Χόντρο, σιτάρι αλεσμένο (με λάδι ή γάλα)								
Ξυνόχοντρο ή τραχανά σούπα								

Αν καταναλώνετε πατάτες τηγανιτές στο σπίτι απαντήστε στην επόμενη ερώτηση
Στο σπίτι τι λάδι χρησιμοποιείτε για να τηγανίσετε πατάτες;

Ελαιόλαδο ☐

Σπορέλαιο ☐

Άλλο ☐

ΛΑΧΑΝΙΚΑ

Απαντήστε σε γενικές ερωτήσεις για τη κατανάλωση λαχανικών (να μη συμπεριληφθούν οι πατάτες). Ακολουθούν λεπτομερείς ερωτήσεις για τα λαχανικά.

16. Πόσο συχνά καταναλώνετε τα παρακάτω λαχανικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας;

Γενικές ερωτήσεις:	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Ωμά λαχανικά (σαλάτα ή όχι)								
Λαχανικά μαγειρεμένα								
Λαχανικά βραστά								
Λαχανικά τηγανιτά								

	Ποσότητα				Συχνότητα			
16.1 Λαχανικά	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Αγγούρι								
Ντομάτα ωμή								
Ντομάτα βρασμένη								
Καρότα ωμά								
Καρότα βρασμένα								
Μαρούλι								
Πιπεριά ωμή								
Πιπεριά βρασμένη								
Λάχανο ωμό								
Λάχανο βρασμένο								
Κουνουπίδι ωμό								
Κουνουπίδι βρασμένο								
Μπρόκολα βρασμένα								
Λαχανάκια Βρυξελλών βρασμένα								
Μελιτζάνα μαγειρεμένη								
Μελιτζάνα τηγανιτή (εκτός μουσακά)								
Φασολάκια φρέσκα βρασμένα/μαγειρεμένα								
Άγρια χόρτα ωμά								
Άγρια χόρτα βρασμένα								
Καλλιεργημένα αντίδια, ραδίκια βλίτα								
	Ποσότητα				Συχνότητα			
Λαχανικά(συνέχεια)	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια

Σπανάκι (εκτός σπανακόρυζο)								
Κολοκύθι βρασμένο/μαγειρεμένο								
Κολοκύθι τηγανιτό(εκτός μουσακά)								
Μανιτάρια								
Αρακά βρασμένο/ μαγειρεμένο								
Καλαμπόκι βρασμένο μαγειρεμένο								
Ανάμεικτα λαχανικά βρασμένα/ μαγειρεμένα								
Αγκινάρες								
Πράσα ,βρασμένα/ μαγειρεμένα,								
Μουσακά								
	1	2	<1	>2				
Σκόρδο ωμό (σκελίδα)								
Σκόρδο μαγειρεμένο(«)								
Κρεμμύδι ωμό (κ.σ)								
Κρεμμύδι μαγειρεμένο								
Μαϊντανό (κ.σ.)								
Σέλινο (κ.σ.)								

17.Όσπρια

Φασόλια ξερά								
Φασόλια γίγαντες								
Φασόλια μαυρομάτικα								
Κουκιά ξερά								
Ρεβύθια								
Φακές								
Φάβα								
Σόγια								
Άλλα όσπρια								

18. Πόσο συχνά χρησιμοποιείτε διάφορες σάλτσες και γαρνιτούρες για το φαγητό ή τη σαλάτα σας ή καταναλώνετε σκέτα, κάποια από τα παρακάτω:

	1	2-3	3<	1>	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Μαγιονέζα (κ.γ)								

Μουστάρδα (κ.γ)								
Ζωμό κρέατος (κύβος)								
Ζωμό λαχανικών (κύβος)								
Διάφορες σάλτσες έτοιμες σε πακέτο για μακαρόνια (εκτός ντομάτας) (κ.σ.)								
Κέτσαπ (κ.σ.)								
Άλλη σάλτσα								
	Α	Β	Γ	Δ				
Ελιές πράσινες								
Ελιές μαύρες								

19. Λίπη και λάδια

19.1. Πόσο συχνά χρησιμοποιείτε για το μαγείρεμα σας μόνο, (όχι τηγάνισμα και σαλάτα) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα παρακάτω είδη:

Λίπη και λάδια	1	2-3	>3	<1	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Βούτυρο ζωικό (κ.σ.)								
Φυτίνη (κ.σ.)								
Μαργαρίνη (κ.σ.)								
Ελαιόλαδο (κ.σ.)								
Καλαμποκέλαιο (κ.σ.)								
Ηλιέλαιο (κ.σ.)								
Σογέλαιο (κ.σ.)								
Άλλο λάδι (κ.σ.)								

19.2 Παρακαλώ καταγράψετε 2 ονομασίες από τις μαργαρίνες που καταναλώνετε συνήθως :_____

19.3 Πόσο συχνά χρησιμοποιείτε για τη σαλάτα μόνο, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα παρακάτω είδη:

	1	2-3	>3	<1	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Λίπη – λάδια (κ.σ.)								
Ελαιόλαδο (κ.σ.)								
Καλαμποκέλαιο (κ.σ.)								
Ηλιέλαιο (κ.σ.)								
Σογέλαιο (κ.σ)								
Άλλο λάδι								

19.4 Πόσο συχνά χρησιμοποιείτε για το τηγάνισμα μόνο, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα παρακάτω είδη:

	1	2-3	>3	<1	την ημέρα	την εβδομάδα	Το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Λίπη και λάδια								
Βούτυρο ζωικό (κ.σ)								
Φυτίνη (κ.σ)								
Μαργαρίνη (κ.σ)								
Ελαιόλαδο (κ.σ)								

Καλαμποκέλαιο (κ.σ)								
Ηλιέλαιο (κ.σ)								
Σογέλαιο (κ.σ)								
Άλλο λάδι								

20. Πως χαρακτηρίζετε τη συνήθη αναλογία μεταξύ λαχανικών και κρέατος ή ψαριού σε ένα ανάμεικτο φαγητό κατσαρόλας:

	Δεν καταναλώνω	Περισσότερα λαχανικά/ πατάτες	Ίδια Ποσότητα	Λιγότερα λαχανικά/πατάτες
Κρέας και λαχανικά				
Ψάρι και λαχανικά				
Κρέας και πατάτες				
Ψάρι και πατάτες				

21.Φρούτα/ ξηροί καρποί

21.1 Πόσο συχνά καταναλώνετε κατά μέσο όρο τα παρακάτω ξηρά φρούτα και ξηρούς καρπούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας;

Ξηρά φρούτα	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Βερίκοκα								
Σταφίδες								
Δαμάσκηνα								
Σύκα								
Χουρμάδες								
Αμύγδαλα								
Φουντούκια								
Καρύδια								
Ηλιόσποροι								
Κολοκυθόσποροι								
Φιστίκια								

21.2. Πόσο συχνά καταναλώνετε κατά μέσο όρο τα παρακάτω φρούτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας;

Φρέσκα Φρούτα	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Πορτοκάλια								
Μανταρίνια								
Μπανάνα								
Σταφύλια άσπρα ½ φλιτζάνι ή 10 ρώγες								

Σταφύλια μαύρα ½ φλιτζάνι =10 ρώγες								
Μήλα								
Ροδάκινα/ νεκταρίνια								
Γκρέιπ- φρούτ								
Φράουλες ½ φλιτζάνι =6 φράουλες								
Αχλάδια								
Καρπούζια								
Πεπόνια								
Δαμάσκηνα/ βανίλιες								
Μπουρνέλες								
Βερίκοκα								
Ανανάς								
Δέσπολα								
Κεράσια								
Σύκα								
Ακτινίδια								
Λωτοί								
Αβοκάντο								
Άλλα φρούτα								

22. Πόσο συχνά καταναλώνετε κατά μέσο όρο τα παρακάτω γλυκά/ παγωτά/ κουλουράκια/ κέικ και άλλα σνακς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας;

	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Παγωτό								
Γρανίτα								
Πάστες κ.α								
Κρέμα (γάλα/δημητριακά)								
Ζελέ								
Γλυκά κουταλιού								
Κέικ με ελαιόλαδο								
Κέικ (βούτυρο/μαργαρίνη)								
Ντονατς								
Κουλουράκια σπιτικά με λάδι								
Κουλουράκια εμπορίου								
Κουλουράκια ή μπισκότα σπιτικά με βούτυρο								
Κρουασάν								
Μπακλαβά/κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο								
Απλη σοκολάτα								

Σοκολάτα με ξηρούς καρπούς								
Άλλη σοκολάτα								
Γκοφρέτες								
Καραμέλες								
Τσιχλες με ζάχαρη								
Τσίχλες χωρίς ζάχαρη								
Πατάτες τσιπς								
Γαριδάκια								
Ποπ-κορν								

23. Υπάρχει κάποιο είδος που εσείς καταναλώνετε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν αναφέρθηκε σε όλη τη προηγούμενη λίστα;

	Ποσότητα				Συχνότητα			
Είδη	Α	Β	Γ	Δ	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια

24. Πόσο συχνά παίρνετε γεύματα σε σουβλατζίδικο/ καντίνα/ fast food restaurants (είτε τα καταναλώνετε επι τόπου, είτε τα παίρνετε στο σπίτι, delivery);

	συχνότητα			
Είδη	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Τόπος που αγοράζετε				
Σουβλατζίδικο/κοτοπουλάδικο				
Καντίνα				
Fast food restaurants				
Πιτσαρία				
Άλλο				

25.Διαιτολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Είδη τροφίμων	Κατανάλωνα πριν την εγκυμοσύνη και τώρα σταμάτησα	Δεν κατανάλωνα πριν και τώρα καταναλώνω	Κατανάλωνα πριν την εγκυμοσύνη, και συνεχίζω το ίδιο	Δεν κατα/λωνα πριν ,δεν κατα/λώνω και τώρα	Τώρα κατα/λώνω περισσότερο	Τώρα καταναλώνω λιγότερο
Γάλα-γαλ/μικά						
Ψωμί/ δημητριακά						
Μπισκότα/ κουλουράκια						

Βούτυρο						
Μαργαρίνη						
Ελαιόλαδο						
Άλλα λάδια						
Κρέας κόκκινο						
Πουλερικά						
Ψάρι						
Θαλασσινά						
Αυγά						
Λαχανικά						
Φρούτα						
Σοκολάτες						
Άλλα γλυκά						
Παγωτά						
Καφέ						
Τσάι						
Σοκολάτα ρόφημα						
Χυμοί						
συνέχεια						
Είδη τροφίμων	Κατανάλωνα πριν την εγκυμοσύνη και τώρα σταμάτησα	Δεν κατανάλωνα πριν και τώρα καταναλώνω	Κατανάλωνα πριν την εγκυμοσύνη, και συνεχίζω το ίδιο	Δεν κατα/λωνα πριν ,δεν κατα/λώνω και τώρα	Τώρα κατα/λώνω περισσότερο	Τώρα καταναλώνω λιγότερο
Αναψυκτικά με ζάχαρη						
Αναψυκτικά χωρίς ζάχαρη						
Κρασί						
Μπύρα						
Άλλα Αλκοολούχα						

26. Έχετε ναυτία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ΝΑΙ __ ΟΧΙ __

Εάν η απάντηση είναι **ΝΑΙ** συνεχίστε με τις παρακάτω ερωτήσεις

26.1 Τρώτε λιγότερο από ότι τρώγατε πριν ένεκα της ναυτίας

ΝΑΙ ___ ΟΧΙ ___

26.2 Τρώτε περισσότερο από ότι τρώγατε πριν ένεκα της ναυτίας

ΝΑΙ ___ ΟΧΙ ___

26.3 Σε ποια περίοδο της εγκυμοσύνης νοιώθατε ναυτία;

Από ποια εβδομάδα εγκυμοσύνης ξεκίνησε	Ποια εβδομάδα εγκυμοσύνης σταμάτησε	Ακόμη νοιώθω ναυτία

27. Κάνετε εμετό κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ΝΑΙ __ ΟΧΙ __

Εάν η απάντηση είναι **ΝΑΙ** συνεχίστε με τις παρακάτω ερωτήσεις

27.1 Σε ποια περίοδο της εγκυμοσύνης κάνατε εμετό;

Από ποια εβδομάδα εγκυμοσύνης ξεκίνησε	Ποια εβδομάδα εγκυμοσύνης σταμάτησε	Ακόμη κάνω εμετό

28. Παίρνετε συμπληρώματα διατροφής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;

ΝΑΙ __ ΟΧΙ ___

Εάν η απάντηση είναι **ΝΑΙ** ποια είναι αυτά και σε ποια ποσότητα

	Φορές την εβδομάδα									Πόσα τη φορά			
Κάψουλες / ταμπλέτες	7	6	5	4	3	2	1	<1	0	1	2	3	4+
Φυλλικό													
Μαγνήσιο													
Σίδηρος													
Ασβέστιο													

<u>Σας ευχαριστώ πολύ για τον χρόνο που μας αφιερώσατε. Ελπίζω να τα πούμε σε μερικούς μήνες.</u>

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

UNIVERSITY OF CRETE
FACULTY OF MEDICINE

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Tel.: +30 2810 394600

DEPARTMENT OF SOCIAL MEDICINE
FAX : +30 2810 394606

Τ.Θ. 2208, 71003 Ηράκλειο, Κρήτη

P.O. Box 2208, 71003 Heraklion, Crete, Greece

ΜΕΛΕΤΗ ΜΗΤΕΡΑ – ΠΑΙΔΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
ΜΕΛΕΤΗ «ΡΕΑ»

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΜΗΤΕΡΑΣ 30ης ΕΒΔΟΜΑΔΑΣ ΚΥΗΣΗΣ

ID μητέρας ……..

Μαιευτήριο 1. ΠΑΓΝΗ
2. Βενιζέλειο
3. Ασκληπιείο
4. Μητέρα

Ημερομηνία συνέντευξης | | | | | | | | | |

ημέρα *μήνας* *έτος*

1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ

1.1 Ποιο είναι το επώνυμό σας_____

1.2 Ποιο είναι το όνομά σας _____

1.3 Πότε γεννηθήκατε _____/_____/_____

1.4 Πόσα κιλά ζυγίζετε αυτή τη στιγμή;
1._____ Kg
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ

1.5 Σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας βρίσκεστε τώρα;
1.____ εβδομ.
999. Δεν ξέρω /Δεν απαντώ

1.7 Έχετε μετακομίσει πρόσφατα;
0.Όχι
1.Ναι
999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ

1.8 Εάν ναι, παρακαλώ, δώστε μας την νέα σας διεύθυνση
1.8.1 ΝΟΜΟΣ : 1. Ηράκλειο
2. Άλλο
999. Δεν ξέρω/ Δεν απαντώ
1.8.2 Διεύθυνση_____
1.8.3 Κοινότητα/Πόλη_____
1.8.4 ΤΚ_____
1.8.5 Ποιο είναι το τηλέφωνο του σπιτιού σας _____

1.9 Έχει αλλάξει κάτι στην επαγγελματική σας κατάσταση από την τελευταία φορά που μιλήσατε μαζί μας;
0.Όχι
1.Ναι
999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

1.10 Αν ναι, πώς άλλαξε η επαγγελματική σας κατάσταση;
1. Δεν εργάζομαι πλέον

2. Εργάζομαι με μειωμένο ωράριο
3. Ξεκίνησα να εργάζομαι
4. Απασχολούμαι σε άλλη εργασία
5.Άλλο……..
999.Δεν ξέρω / δεν απαντώ

1.11 Εάν ναι, σε ποια εβδομάδα της κύησης έγινε η αλλαγή αυτή;
1…….
999.Δεν ξέρω / δεν απαντώ

1.12 Εάν σταματήσατε να εργάζεστε, γιατί σταματήσατε;
1. Δεν χρειάζεται να δουλεύω τώρα που είμαι έγκυος
2. Η δουλεία μου ήταν προσωρινή (εποχιακή, σύμβαση)
3. Παραιτήθηκα για προσωπικούς λόγους
4. Άλλο……..
999. Δεν ξέρω / δεν απαντώ

1.13 Πόσες φορές απουσιάσατε από την εργασία σας (για παραπάνω από τρεις μέρες) από την αρχή της εγκυμοσύνης σας μέχρι τώρα;
1. ____φορές
999. Δεν ξέρω / δεν απαντώ

1.14 Ποιος(οί) ήταν οι λόγοι που απουσιάσατε;[πολλαπλές απαντήσεις]
1.Επιπλοκές της κύησης
2.Εργασιακό περιβάλλον
3.Ασθένεια, χωρίς σχέση με την κύηση
4.Άλλο……..
999. Δεν ξέρω / δεν απαντώ

1.15 Αν εργάζεσθε ποια είναι η διεύθυνση της εργασίας σας;
1…….
999.Δεν ξέρω / δεν απαντώ

1.16 Πώς μετακινήστε από το σπίτι σας στην εργασία σας;
1.Με ιδιωτικό αυτοκίνητο
2.Με μέσα μαζικής μεταφοράς
3.Με μισθωμένο μέσο από την εταιρία στην οποία εργάζεστε
4. Άλλο……
999. Δεν ξέρω / δεν απαντώ

1.17 Εάν δουλεύετε / δουλεύατε πριν, τι νερό <u>πίνετε/ πίνατε</u> στην εργασία σας (υποδείξατε την πιο σημαντική προέλευση);
1. Από το δίκτυο
2. Πηγάδι
3. Εμφιαλωμένο
4. Πηγή
5. Άλλο (υποδείξατε) .....
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.18 Εάν πίνετε/ πίνατε νερό του δικτύου, χρησιμοποιείτε/ χρησιμοποιούσατε κάποιο φίλτρο;
0.Όχι
1.Ναι(Υποδείξατε τύπο φίλτρου): _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.19 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών μηνών της εγκυμοσύνης σας, ποσά ποτήρια νερό την ημέρα πίνετε συνήθως; (σύνολο, υπολογίζοντας το νερό που πίνετε όταν τρώτε και εκτός φαγητού)
0. Κανένα
1. 1 ποτήρι την ημέρα
2. 2 ποτήρια την ημέρα
3. 3-4 ποτήρια την ημέρα
4. 5-6 ποτήρια την ημέρα
5. Πάνω από 6 ποτήρια την ημέρα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

1.20 Έχει αλλάξει κάτι στην οικογενειακή σας κατάσταση από την τελευταία φορά που μιλήσατε μαζί μας;
0.Όχι
1.Ναι
999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ

1.21 Εάν ναι, επιλέξτε παρακαλώ την πρόταση που ταιριάζει καλύτερα στην τωρινή σας κατάσταση:
1. Μένετε με τον πατέρα του παιδιού που περιμένετε / σύντροφο σας
2. Μένετε με τους γονείς σας
3. Μένετε μόνη σας
4. Άλλο……..
999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ

2. ΥΓΕΙΑ

2.1 Μιλώντας συνολικά , πώς θα αξιολογούσατε το επίπεδο της υγείας σας;
1. Πολύ καλό
2. Καλό
3. Μέτριο
4. Κακό
5. Πολύ κακό

2.2 Πόσα παιδία περιμένετε;
1.……
999.Δεν ξέρω / δεν απαντώ

2.3 Γνωρίζεται το φύλο του παιδιού που περιμένετε;
0. Όχι, δεν γνωρίζω
1. Αγόρι
2. Κορίτσι
3. Ακαθόριστο
999.Δεν ξέρω / δεν απαντώ

2.4 Πόσα υπερηχογραφήματα έχετε κάνει μέχρι σήμερα σ' αυτήν την εγκυμοσύνη σας;

0. κανένα
1.(αριθμός)_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.5 Κάνατε πρόσφατα αμνιοπαρακέντηση ή βιοψία πλακούντα;
0.Όχι
1.Ναι
999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ

2.6 Εάν ναι, ποιος ήταν ο λόγος που την κάνατε;
2.6.1 Αμνιοπαρακέντηση:
1. Λόγω της ηλικίας μου
2. Κάποιο προηγούμενο παιδί έπασχε/ πάσχει από χρωμοσωμική ανωμαλία
3. Κάποιο προηγούμενο παιδί είχε δισχιδή σπονδυλική στήλη
4. Λόγω επιληψίας
5. Λόγω κάποιου ευρήματος στο υπερηχογράφημα
999. Δεν ξέρω/ δεν απαντώ

2.6.2 Βιοψία πλακούντα:
1. Λόγω της ηλικίας μου
2. Κάποιο προηγούμενο παιδί έπασχε/ πάσχει από χρωμοσωμική ανωμαλία
3. Κάποιο προηγούμενο παιδί είχε δισχιδή σπονδυλική στήλη
4. Λόγω επιληψίας
5. Λόγω κάποιου ευρήματος στο υπερηχογράφημα

2.7 Είχατε επιπλοκές κατά τις δύο επόμενες εβδομάδες μετά την εξέταση αυτή;
0.Όχι

1.Ναι

999.Δεν ξέρω / Δεν απαντώ

2.8 Εάν ναι, τι είδους επιπλοκές ήταν αυτές(πολλαπλές επιλογές);
1. Κολπική αιμορραγία
2. Επίσταξη αμνιακού υγρού
3. Κοιλιακός πόνος (παρόμοιος αλλά δυνατότερος από τους πόνους περιόδου)
4. Άλλο……
999. Δεν ξέρω/ δεν απαντώ

2.9 Έχετε κάνει κάποια ακτινογραφία στη διάρκεια αυτής της εγκυμοσύνης σας;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.10 Εάν ναι, σε ποιο μέρος του σώματός σας, πόσες ακτινογραφίες και σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας;

Μέρος σώματος	*1.Ακτινογραφίες*	*2. Εβδομάδα κύησης*	*3.Αρ. ακτινογραφιών*
2.10.1. Κεφάλι/δόντια	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 13-16 2. 17-20 3. 21-24 4. 25-28 5. 29-32 6. 33-35 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.10.2. Πνεύμονες	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 13-16 2. 17-20 3. 21-24 4. 25-28 5. 29-32 6. 33-35 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.10.3 Άκρα	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν	1. 13-16 2. 17-20 3. 21-24	

	απαντώ	4. 25-28 5. 29-32 6. 33-35 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.10.4 Λεκάνη	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 13-16 2. 17-20 3. 21-24 4. 25-28 5. 29-32 6. 33-35 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.10.5 Υπογάστριο	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 13-16 2. 17-20 3. 21-24 4. 25-28 5. 29-32 6. 33-35 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.10.6 Οσφύ	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 13-16 2. 17-20 3. 21-24 4. 25-28 5. 29-32 6. 33-35 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	
2.10.7 Άλλο _____ _____ _____	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	1. 13-16 2. 17-20 3. 21-24 4. 25-28 5. 29-32 6. 33-35 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	

2.11 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών υποφέρατε από συσπάσεις της μήτρας;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.12 Εάν ναι, σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας;
(Μπορείτε να συμπληρώσετε μία ή περισσότερες επιλογές)
1. 13- 17
2. 18- 21
3. 21-32
4. 33-35
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.13 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών έχετε πάρει κάποια προληπτική θεραπεία για πρόωρο τοκετό; [πολλαπλές απαντήσεις]
0. Όχι
1. ναι, ξεκούραση στο κρεβάτι
2. ναι, φαρμακευτική
3. άλλο……..
999.*Δεν ξέρω/ δεν απαντώ*

2.14 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2.τυπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3.ποσοτητα**	**11-34.ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32

	33 34
5	11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6	11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.15 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, υποφέρατε από κάποια κολπική φλεγμονή/κολπίτιδα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.16 Εάν ναι, πήρατε κάποια θεραπεία;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.17 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2.τυπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3.ποσοτητα**	**11-34.ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

6	11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.18 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών παρουσιάσατε αιμορραγία απ' τον κόλπο;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.19 Εάν ναι, σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας;
(Μπορείτε να συμπληρώσετε μία ή περισσότερες επιλογές)
1. 13- 17
2. 18- 21
3. 21-32
4. 33-35
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.20 Εάν ναι, για πόσες ημέρες συνολικά είχατε αιμορραγία από τον κόλπο;
1. _____ ημ.
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.21 Εάν ναι, πόσο πολύ αιμορραγήσατε, όταν η αιμορραγία ήταν στη μεγαλύτερη έντασή της; Ήταν κάποιες κηλίδες ή κάτι περισσότερο;
1. κάποιες κηλίδες
2. περισσότερο από κηλίδες
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.22 Σας έχει πει ποτέ γιατρός ότι πάσχετε από κάποια δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας/ κονδυλώματα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.23 Χρονολογία που διαγνώστηκε για πρώτη φορά
1……..
999. Δεν ξέρω / δεν απαντώ

2.24 Έχετε χειρουργηθεί στον τράχηλο της μήτρας;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.25 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών έχετε παρουσιάσει υψηλές τιμές γλυκόζης αίματος /σακχαρώδη διαβήτη;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.26 Αν ναι έχετε πάρει φάρμακα για αυτό το λόγο;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.27 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2.τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3.ποσότητα**	**11-34ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.28 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών έχετε παρουσιάσει υψηλή πίεση / αρτηριακή υπέρταση;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.29 Αν ναι, έχετε πάρει φάρμακα για αυτό το λόγο;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.30 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2. τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3. ποσοτητα**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.31 Σας έχει πει γιατρός ότι πάσχετε από προεκλαμψία/εκλαμψία σε αυτή την εγκυμοσύνη;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.32 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών έχετε παρουσιάσει υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων / χοληστερίνης;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.33 Αν ναι, έχετε πάρει φάρμακα για αυτό το λόγο;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.34 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2. τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3. ποσότητα**	**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1		11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34	
2		11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34	
3		11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34	
4		11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34	
5		11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34	
6		11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34	

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.35 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, έχετε παρουσίασει προβληματα με το θυρεοειδή αδένα ;
0. όχι
1. ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.36 Αν ναι, τι είδους θυρεοειδοπάθεια έχετε;
(Υποσημείωση για τη συνεντεύκτρια: Η ερώτηση αυτή θα πρέπει να συμπληρωθεί με τη βοήθεια του ατομικού βιβλιαρίου υγείας)
1. Υπερθυρεοειδισμό
2. Υποθυρεοειδισμό
3. Βρογχοκήλη
4. Οζώδης βρογχοκήλη
5. Αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια
6. Ca θυρεοειδούς
7. άλλο _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.37 Αν ναι παίρνετε φάρμακα για τη θυρεοειδοπάθεια σας ;
0. όχι
1. ναι
2. ναι, μόνο σε σχέση με εγκυμοσύνη
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.38 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2. τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3. ποσότητα**	**11-34.ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.39 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών έχετε παρατηρήσει [πολλαπλές απαντήσεις]:

1.Να τρέχει συχνά η μύτη σας χωρίς να είστε κρυωμένη
2.Να έχετε φτερνίσματα συνεχόμενα χωρίς να είστε κρυωμένη
3.Να είναι συχνά βουλωμένη η μύτη σας χωρίς να είστε κρυωμένη
4.Να νιώθετε φαγούρα στη μύτη σας
5.Να έχετε δάκρυα με φαγούρα στα μάτια
6.Να έχετε βράσιμο ή σφύριγμα στο στήθος με δυσκολία στην αναπνοή χωρίς να είστε κρυωμένη
7.Να ξυπνήσατε από δυσκολία στην αναπνοή χωρίς να είστε κρυωμένη
8.Να παρουσιάσατε κρίση άσθματος
9. Να έχετε κοκκινίλες με φαγούρα στο δέρμα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.40 Έχετε πάρει φάρμακα για άσθμα/αλλεργική ρινίτιδα στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών;

0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

Μορφοποιήθηκε: Ελληνικά

2.41 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2. τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3. πόσότητα**	**11-34.ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.42 Είχατε συμπτώματα δερματίτιδας/εκζέματος στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.43 Αν ναι, έχετε πάρει φάρμακα για δερματίτιδα/έκζεμα στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.44 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2. τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3. πόσοτητα**	**11-34.ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.45 Είχατε συμπτώματα επιπεφυκίτιδας (δάκρυα με φαγούρα στα μάτια) στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.46 Αν ναι, έχετε πάρει φάρμακα για επιπεφυκίτιδα στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.47 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2. τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	3.ποσότητα	1η 11-34.**ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.48 Γνωρίζετε αν είστε αλλεργική σε κάτι;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.49 Εάν ναι, σε τι από τα παρακάτω:
1. γάτα
2. γύρη
3. σκόνη
4. τσιμπήματα εντόμων
5. Άλλο…….
999. Δεν ξέρω / δεν απαντώ

2.50 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών υποφέρατε από κάποιο ψυχολογικό πρόβλημα/νόσο;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.51 Αν ναι, έχετε συμβουλευθεί κάποιο ψυχολόγο ή ψυχίατρο;
0. όχι
1 .ναι

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.52 Αν ναι, πως λέγεται το όνομα του προβλήματος ή της νόσου;
1. Άγχος
2. Κατάθλιψη
3. Μανιοκατάθλιψη-Διπολική διαταραχή
4. Ψύχωση (σχιζοφρένεια)
5. Απόπειρα αυτοκτονίας
6. Νευρογενής ανορεξία-Βουλιμία
7. Αλκοολισμός
8. Εξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες
9. Άλλο: καθορίστε_____
999. Δεν ξέρω/δεν απαντώ

2.53 Αν ναι, έχετε πάρει φάρμακα για το πρόβλημα αυτό στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.54 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2.τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	**3.ποσότητα**	**11-34.ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.55 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών εμφανίσατε πυρετό (θερμοκρασία>37.5) ;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.56 Εάν ναι,
1.Σε ποιο μήνα της κύησης εμφανίστηκε ; _____
2.Ποια ήταν η πιο ψηλή θερμοκρασία που ανεβάσατε ; _____
3.Πόσες μέρες διήρκησε συνολικά ο πυρετός ; _____

2.57 Ο πυρετός σας συνοδευόταν από κάποιο(α) από τα παρακάτω συμπτώματα ;

	ΝΑΙ	**ΟΧΙ**	**Δεν Ξέρω**
1. βήχα	☐	☐	☐
2. πονόλαιμο	☐	☐	☐
3. συνάχι	☐	☐	☐
4. πόνους στους μυς ή στα κόκαλα (μυαλγίες, αρθραλγίες)	☐	☐	☐
5. έντονο πονοκέφαλο	☐	☐	☐
6. αίσθημα έντονης κούρασης	☐	☐	☐
7. ρίγος	☐	☐	☐

2.58 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών εμφανίσατε γρίπη, κρύωμα ή ίωση;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.59 Εάν ΝΑΙ,

-1.Σε ποια εβδομάδα της κύησης ; 1η φορά_____ 2η φορά_____
-2.Πόσες μέρες διήρκησε ; 1η φορά_____ 2η φορά_____

2.60 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, είχε κάποιο μέλος της οικογένειάς σας (όπως ο σύζυγος σας ή τα παιδιά σας) γρίπη, κρύωμα ή ίωση;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.61 Κατά την διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, βήχατε παραπάνω από μία εβδομάδα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.62 Αν ναι, σε ποιες εβδομάδες της κύησης;
1. 13- 17
2. 18- 21

3. 21-32
4. 33-35
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.63 Πόσο διήρκησε ο βήχας;
1.ημέρες…….
2.δεν ξέρω / δεν απαντώ

2.64 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών έχετε κάνει εμβόλιο για τη γρίπη
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

Εάν ΝΑΙ, 2. ημ/ νια (μήνας, έτος)
……

2.65 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών έχετε κάνει κάποιο άλλο εμβόλιο; *(συμπεριλαμβάνονται και ταξίδια στο εξωτερικό)*
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.66 Εάν ΝΑΙ,
1.Τύπος εμβολίου 2.ημ/ νια (μήνας, έτος)
…… …….

2.67 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών παρουσιάσατε κάτι από τα παρακάτω ;

	ΝΑΙ	**ΟΧΙ**	**Δεν Ξέρω**
1. Ουρολοίμωξη	☐	☐	☐
2. Διάρροια ή γαστρεντερίτιδα	☐	☐	☐
3. Ιλαρά	☐	☐	☐
4. Ερυθρά	☐	☐	☐
5. Ανεμοβλογιά	☐	☐	☐
6. Μυκητίαση	☐	☐	☐
7. Ίκτερο ή χρυσή	☐	☐	☐
8. Άλλη αρρώστια (μόλυνση) από μικρόβιο ή ιό (παρακαλώ περιγράψτε)……	☐	☐	☐
9. πνευμονία, βρογχίτιδα	☐	☐	☐
10. επιχείλιο έρπητα (πληγές ή φυσαλίδες στα χείλια)	☐	☐	☐
11. έρπη γεννητικών οργάνων (πληγές ή φυσαλίδες στα γεννητικά όργανα) ;	☐	☐	☐

2.68 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών υποφέρατε από κάποιο από τα παρακάτω [πολλαπλές επιλογές];
1.Ακράτεια κατά το βήξιμο, φτάρνισμα ή γέλιο
2.Ακράτεια κατά την φυσική δραστηριότητα (τρέξιμο, πήδημα)
3.Ακράτεια με έντονη επιθυμία προς ούρηση
4.Προβλήματα κινητικότητας εντέρου

5.Προβλήματα με την εκτόνωση αερίων
6.Άλλο……
999. Δεν ξέρω/ δεν απαντώ

2.69 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών χρειάστηκε να νοσηλευτείτε σε νοσοκομείο;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.70 Εάν ναι, σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας ήσασταν; (Μπορείτε να συμπληρώσετε μία ή περισσότερες επιλογές)
1. 13- 17
2. 18- 21
3. 21-32
4. 33-35
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.71 Εάν ναι, για ποιο λόγο νοσηλευθήκατε;
(Μπορείτε να συμπληρώσετε μία ή περισσότερες επιλογές)
1. επαναλαμβανόμενη ναυτία και εμετοί / υπερέμμεση
2. αιμορραγία
3. απώλεια αμνιακού υγρού
4. συσπάσεις
5. υψηλή ΑΠ
6. προ/εκλαμψία
7. προληπτικό έλεγχο μετά από ατύχημα (τροχαίο ή εργατικό)
8. νοσηλεία για τραυματισμό μετά από ατύχημα (τροχαίο ή εργατικό)
9. προληπτικό έλεγχο μετά από πέσιμο ή άλλου είδους χτύπημα
10.νοσηλεία μετά από πέσιμο ή άλλου είδους χτύπημα
11. απειλούμενη κύηση
12. χολολιθίαση
13. άλλο _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.72 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών έχετε χάσει βάρος;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.73 Εάν ναι, σε ποιες εβδομάδες της κύησης;
1. 13- 17
2. 18- 21
3. 21-32
4. 33-35
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.74 Εκτός από τα φάρμακα που παίρνετε για χρόνιες ασθένειες, μήπως έχετε πάρει οποιοδήποτε άλλο φάρμακο (πχ αναλγητικά, αντιπυρετικά, αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά) κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών
Σημείωση: **Συμπεριλάβετε** οποιαδήποτε φάρμακο, ανεξάρτητα αν σας το έχει συστήσει γιατρός ή όχι, όπως επίσης και δερματικές αλοιφές ή κρέμες. **Μη συμπεριλάβετε** βιταμίνες ή συμπληρώματα διατροφής
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.

1.Ονομασία φαρμάκου		2.Αιτία/ πάθηση		3.Ημ /νια αρχής	4.Ημ /νια τέλους	5.Συχνότητα	6.Δοσολογία	7. τύπος	8.Σχόλια	9.Ποιος το σύνεστησε :
Π.χ. DEPON	____	*κεφαλαλγία*	____							

2.75 Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, σας εμφανίστηκε κάποιο πρόβλημα υγείας ή κάποια αρρώστια, την οποία δεν αναφέραμε και που δεν είχατε πριν την εγκυμοσύνη αυτή;

0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

2.76 Εάν ναι, αναφέρετε το / τα προβλήματα / αρρώστιες:
1……
2.
3.
999.Δεν ξέρω/ δεν απαντώ

3. ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ-ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Τώρα θα θέλαμε να μιλήσουμε λίγο για τις συνήθειές σας στον ύπνο:

3.1cΠόσες ώρες κοιμάστε συνήθως την ημέρα, κατά την διάρκεια της κύησής σας;

1. παραπάνω από 10 ώρες

2. 8-9 ώρες
3. 6-7 ώρες
4. 4-5 ώρες
5. Λιγότερο από 4 ώρες
999. Δεν ξέρω/ δεν απαντώ

3.2Πόσο ανανεωμένη/ φρέσκια νοιώθετε όταν ξυπνάτε το πρωί, ανεξάρτητα από τις ώρες που έχετε κοιμηθεί;

1. Καθόλου ανανεωμένη
2. Λίγο ανανεωμένη
3. Μετρίως ανανεωμένη
4. Αρκετά ανανεωμένη
5. Πολύ ανανεωμένη

3.3 Παίρνετε κάποιο υπνωτικό ή χαλαρωτικό χαπάκι ή φάρμακο ώστε να μπορέσετε να κοιμηθείτε πιο εύκολα;

0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.4 Αν ναι, πείτε μας την ονομασία του φαρμάκου και την εβδομαδιαία δοσολογία του (*υποσημείωση για συνεντεύκτρια να συμπληρώνεται με βάση το βιβλιάριο ασθενείας-ιατρικό φάκελο εγκύου)*

ΦΑΡΜΑΚΑ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ			
ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	**2τύπος (υπογραμμίστε) Χαπάκια, δισκία κ/σούπας, κ/γλυκού, ml, κρέμα, αλοιφή, εισπνοές, ρινικό σπρέι, im, iv, sc.**	3. ποσότητα	**11-34ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΗΝ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΠΟΥ ΠΗΡΑΤΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
1			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
2			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
3			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
4			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
5			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34
6			11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.5 Πόσο συχνά ροχαλίζετε κατά τη διάρκεια του ύπνου (η ερώτηση αυτή μπορεί να συμπληρωθεί και από το σύζυγο/σύντροφο)

1. Ποτέ
2. Σπάνια (1-2 βραδιές το μήνα)
3. Περιστασιακά (1-2 βραδιές την εβδομάδα)
4. Συχνά (3 βραδιές την εβδομάδα)
5. Πολύ συχνά-πάντα (περισσότερες από 3 βραδιές την εβδομάδα)

999. Δεν ξέρω/δεν απαντώ

3.6 Τι πιθανότητα υπάρχει, όταν δεν αισθάνεστε κουρασμένη να σας πάρει για λίγο ο ύπνος ή να κοιμηθείτε τελείως στις παρακάτω περιπτώσεις: (Οι ερωτήσεις που θα σας κάνω αναφέρονται στον συνηθισμένο τρόπο ζωής σας πρόσφατα. Ακόμη και αν δεν έχετε κάνει κάτι από αυτά που θα σας ρωτήσω πρόσφατα, προσπαθείστε να βρείτε πως θα σας επηρέαζαν).

1. **Διαβάζοντας καθισμένη**
   0. Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   1. Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   2. Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   3. Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

2. **Βλέποντας τηλεόραση**
   0. Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   1. Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   2. Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   3. Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

3. **Καθισμένη ή και αδρανής σε δημόσιο χώρο (π.χ. θέατρο, ή συγκέντρωση)**
   0. Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   1. Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   2. Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   3. Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

4. **Επιβάτης σε αυτοκίνητο για μία ώρα χωρίς στάση**
   0. Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   1. Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   2. Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   3. Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

5. **Ξαπλωμένη το απόγευμα για ξεκούραση**
   0. Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   1. Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   2. Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   3. Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

6. **Μιλώντας σε κάποιον καθισμένη**
   0. Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   1. Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
   2. Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ

3. Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

7. Καθισμένη σε ήσυχο περιβάλλον μετά το μεσημεριανό χωρίς να έχετε καταναλώσει αλκοολ
0. Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
1. Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
2. Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ
3. Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

8. Σε αυτοκίνητο ενώ είστε σταματημένη για λίγα λεπτά λόγω κίνησης
0. Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
1. Ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
2. Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ
3. Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

<u>Τώρα θα ήθελα να μιλήσουμε για το κάπνισμα</u>

3.7 Καπνίζετε κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών;
0. όχι
1. ναι
2. περιστασιακά, **1.**αρ.τσιγάρων……../ **2.**εβδομάδα……../μήνα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.8Ποια μάρκα τσιγάρων καπνίζετε;
1. _____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.9 Πόσα τσιγάρα καπνίζετε, κατά μέσον όρο;
1. (Πόσα;)_____
2. (Τί; Τσιγάρα/πουράκια)_____
3. (Κάθε πότε; Ημέρα/ Εβδομάδα)_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.10 Υπήρξαν περίοδοι στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, στις οποίες δεν καπνίζατε για τουλάχιστον μία εβδομάδα;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.11 Εάν ναι, σε ποια εβδομάδα της εγκυμοσύνης σας;

(Μπορείτε να συμπληρώσετε μία ή περισσότερες επιλογές)
1. 13- 17
2. 18- 21
3. 21-32
4. 33-35
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.12 Χρησιμοποιήσατε κάποια μέθοδο για να κόψετε το κάπνισμα στη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών, όπως τσίχλες ή αυτοκόλλητα νικοτίνης;
0. όχι

1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.13 Ποια μέθοδο χρησιμοποιήσατε;
1. αυτοκόλλητα νικοτίνης
2. τσίχλες νικοτίνης
3. υποκατάστατα τσιγάρων με νικοτίνη
4. Άλλο_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.14 Σε ποια εβδομάδα/εβδομάδες κύησης τη χρησιμοποιήσατε;
1. 13- 17
2. 18- 21
3. 21-32
4. 33-35
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

<u>Τώρα θα ήθελα να μου πείτε για την έκθεση σας σε παθητικό κάπνισμα</u>

3.15 Καπνίζει κάποιος στο σπίτι;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.16 Εάν ναι, ποιος και πόσο ;

	1.Άντρας-σύντροφος	**Άλλος (2): .....**	**Άλλος (3): .....**	**Άλλος (4): .....**
1. Ποσά τσιγάρα καπνίζει την ημέρα;				
2. Πόσα τσιγάρα καπνίζει την ημέρα στο σπίτι;				
3. Έχει αλλάξει η κατανάλωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ	0. όχι 1 .ναι 999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
4. Σε ποιο μηνά άλλαξε;				
5. Πόσο κάπνιζε προγουμενά;				

3.17 Εάν δουλεύετε, κατά τους 3 τελευταίου μήνες, είστε εκτεθειμένη σε καπνό από τσιγάρα που καπνίζουν άλλοι, στη δουλειά;
0. Δεν δουλεύω
1. Πολύ
2. Αρκετά

3. Λίγο
4. Καθόλου
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.18 Κατά τους 3 τελευταίου μήνες, πηγαίνετε σε μπαρ, ταβέρνες, καφετερίες όπου ο κόσμος καπνίζει;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.19 Πόσες φορές τη βδομάδα;
1 1
2 2-3
3 > από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.20 Κατά τους 3 τελευταίου μήνες, παίρνετε πρωινό ή πίνετε καφέ το πρωί σε μέρη με έκθεση σε καπνό τσιγάρου;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.21 Πόσες φορές τη βδομάδα;
1 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.22 Κατά τους 3 τελευταίου μήνες, τρώτε το μεσημέρι σε εστιατόρια, ταβέρνες με έκθεση σε καπνό τσιγάρου;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
3.23 Πόσες φορές τη βδομάδα;
1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.24 Κατά τους 3 τελευταίου μήνες, τρώτε το βράδυ σε εστιατόρια, ταβέρνες με έκθεση σε καπνό τσιγάρου;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.25 Πόσες φορές τη βδομάδα;
1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.26 Κατά τους 3 τελευταίου μήνες, πάτε καμιά φορά σε άλλα μέρη οπού καπνίζουν, όπως επισκέψεις σε σπίτια φιλών, ομίλους, συλλόγους κλπ;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.27 Πόσες φορές τη βδομάδα;
1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.28 Κατά τους 3 τελευταίου μήνες, όταν δέχεστε επισκέψεις στο σπίτι σας από άτομα που είναι καπνιστές (φίλους, συγγενείς, γείτονες κλπ) τους επιτρέπετε να καπνίζουν μέσα στο σπίτι;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.29 Αν ναι, πόσο συχνά συμβαίνει αυτό;
1 < 1 τη βδομάδα
2 2-3 τη βδομάδα
3 > πάνω από 3 τη βδομάδα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.30 Κατά τους 3 τελευταίου μήνες, βρεθήκατε (μια φορά μόνο ή σε πιο μόνιμη βάση – η παρακάτω ερώτηση αναφέρεται σε κάποιο βαθμό επανάληψης) μέσα σε οχήματα με άτομα που κάπνιζαν;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
3.31 Κατά τους 3 τελευταίου μήνες, κατά μέσο όρο πόση ώρα την ημέρα βρισκόσαστε σε ένα όχημα με άτομα που καπνίζουν;
1. …….. λεπτά
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.32 Πόσες φορές τη βδομάδα;
1 < 1
2 2-3
3 > πάνω από 3
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.33 Γυμναζόσασταν πριν μείνετε έγκυος;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.34 Τώρα, κάνετε κάποιου είδους γυμναστική κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σας (συμπεριλαμβανομένου και της γυμναστικής στο σπίτι);

0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.35 Εάν ναι, πόσες φορές την εβδομάδα;
1……φορές
999. Δεν ξέρω / δεν απαντώ

3.36 Τι είδους γυμναστική κάνετε;
1. Γυμναστική/αερόμπικ για έγκυες
2. Κοινή γυμναστική / αερόμπικ
3. Χορό
4. Ποδήλατο
5. Βάδην / Γρήγορο περπάτημα
6. Τρέξιμο
7. Ομαδικά παιχνίδια με μπάλα(βόλεϊ, μπάσκετ, ποδόσφαιρο, χάντμπολ)
8. Κολύμπι
9. Ισομετρική γυμναστική (Fitness, pilates, yoga)
10. Powerplate
11. Τένις
12. Ιππασία
13. Άλλο…….

999.Δεν ξέρω/ δεν απαντώ

3.37 Για πόση ώρα την φορά, γυμνάζεστε;
1……λεπτά
999. Δεν ξέρω/ δεν απαντώ

3.38 Κατά μέσο όρο, πόσες ώρες την εβδομάδα περνάτε:

1. Όρθια ή περπατώντας στην εργασία στο χώρο εργασίας σας
2. Όρθια ή περπατώντας στην εργασία στο χώρο εργασίας σας
3. Καθισμένη στην εργασία σας ή στην οδήγηση
4. Καθισμένη στο σπίτι

Κλίμακα:
0
1 ώρα
2-5 ώρες
6-10 ώρες
11-20 ώρες
21-40 ώρες
41-60 ώρες
61-90 ώρες
90+ ώρες

3.39 Απασχολείστε στο σπίτι σας με την φροντίδα παιδιών μικρότερων των 15 ετών;
0. όχι
1 .ναι

999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.40 Απασχολείστε στο σπίτι σας με την φροντίδα ηλικιωμένων ατόμων άνω των 64 ετών;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.41 Απασχολείστε στο σπίτι σας με την φροντίδα ατόμων με σωματική αναπηρία ή ψυχική νόσο;
0. όχι
1 .ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.42 Όσον αφορά τις δουλειές του σπιτιού , όπως καθάρισμα, μαγείρεμα, σιδέρωμα κτλ, <u>πριν μείνετε έγκυος</u>, τις κάνατε μόνη σας ή σας βοηθούσε κάποιος άλλος και ποιος;
1. Τις έκανα μόνη μου
2. Τις έκανα με την βοήθεια του συζύγου – συντρόφου μου
3. Ο σύντροφος - σύζυγος μου
4. Τις έκανα με την βοήθεια κάποιου άλλου συγγενικού προσώπου (αδελφή, μητέρα, πεθερά)
5. Τις έκανε κάποιο άλλο συγγενικό πρόσωπο (αδελφή, μητέρα, πεθερά)
6. Τις έκανα με την βοήθεια κάποιας οικιακής βοηθού
7. Τις έκανε οικιακή βοηθός
8. Άλλο……
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.43 Όσον αφορά τις δουλειές του σπιτιού , όπως καθάρισμα, μαγείρεμα, σιδέρωμα κτλ, <u>αφότου μείνατε έγκυος</u>, τις κάνετε μόνη σας ή σας βοηθάει κάποιος άλλος, και ποιος;
1. Τις κάνω μόνη μου
2. Τις κάνω με την βοήθεια του συζύγου – συντρόφου μου
3. Ο σύντροφος - σύζυγος μου
4. Τις κάνω με την βοήθεια κάποιου άλλου συγγενικού προσώπου (αδελφή, μητέρα, πεθερά)
5. Τις κάνει κάποιο άλλο συγγενικό πρόσωπο (αδελφή, μητέρα, πεθερά)
6. Τις κάνω με την βοήθεια κάποιας οικιακής βοηθού
7. Τις κάνει οικιακή βοηθός
8. Άλλο……
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.44 Τους τελευταίους 3 μήνες αποκτήσατε κατοικίδια ζώα στο σπίτι σας;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 3.48)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.45 Τι ζώα είναι και πόσα από το καθένα έχετε;
1.γάτες: |__|__|

2.σκυλιά: |__|__|
3.κότες: |__|__|
4.άλλα πουλερικά (χήνες, πάπιες, γαλοπούλες) |__|__|
5. πουλί σε κλουβί |__|__|
6. πρόβατα |__|__|
7. κατσίκες |__|__|
8. ψάρι σε γυάλα |__|__|
9. άλλα**:** |__|__| (υποδείξατε*)*_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.46 Τους τελευταίους 3 μήνες κοιμούνται κάποια από αυτά τα ζώα στο ίδιο δωμάτιο με εσάς;
0.Όχι ***(εάν όχι πηγαίνετε στην ερώτηση 3.48)***
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.47
1.γάτες: |__|__|
2.σκυλιά: |__|__|
3.κότες: |__|__|
4.άλλα πουλερικά (χήνες, πάπιες, γαλοπούλες) |__|__|
5. πουλί σε κλουβί |__|__|
6. πρόβατα |__|__|
7. κατσίκες |__|__|
8. ψάρι σε γυάλα |__|__|
9. άλλα**:** |__|__| (υποδείξατε*)*_____
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.48 Τους τελευταίους 3 μήνες είχατε επαφή με κάποιο άρρωστο ζώο ;
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ
3.49. Εάν ΝΑΙ , με ποιο (α) ;
_____

3.50 Συνηθίζετε να εκτίθεστε στον ήλιο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (παραλία, θάλασσα);
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.51 Εάν, ναι πόσες ώρες διαρκεί η έκθεση σας στον ήλιο, την εβδομάδ
0. 1-5 ώρες την εβδομάδα
1. 5-10 ώρες την εβδομάδα
2. >10 ώρες την εβδομάδα
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.52 Ποιες ώρες της ημέρας συνηθίζετε να πηγαίνετε στην παραλία;
0. 800πμ - 1100 πμ
1. 1100πμ - 1600μμ

2. μετά τις 1600 μμ
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.53 Κατά την διάρκεια της παραμονής σας στον ήλιο χρησιμοποιείτε προστασία: (ομπρέλα, καπέλο, μπλούζα, αντιηλιακά με υψηλό δείκτη προστασίας);
0.Όχι
1.Ναι
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

3.54 Εάν ναι, τι είδους προστασία χρησιμοποιείτε;
0. ομπρέλα
1. καπέλο
2. μπλούζα
3. αντιηλιακά με υψηλό δείκτη προστασίας
4.συνδυασμό των προηγουμένων
999. Δεν ξέρω/Δεν απαντώ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
6ου μήνα

ΓΕΥΜΑΤΑ

1. Πόσο συχνά έχετε τα παρακάτω γεύματα την εβδομάδα κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σας

	Εβδομαδιαια Συχνότητα								ώρα
	7	6	5	4	3	2	1	<1	
1. Πρωϊνό									
2. Δεκατιανό									
3. Γεύμα									
4. Απογευματινό									
5. Βραδυνό									
6. Πριν από τον ύπνο									

2. Πόσο συχνά έχετε καταναλώσει τα παρακάτω γεύματα κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σας

Γενικές ερωτήσεις	συχνότητα			
	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Δημητριακά				
2.1 Ψωμί (1φετα) 1. ασπρο 2. ημιλευκο 3. μαύρο				
2.2 Παξιμάδι (1μέτριο)				

1. ασπρο 2. ημιλευκο 3. μαύρο				
3 δημητριακά πρωινου (1μπωλ)				
4 Ρύζι (1 φλυτζάνι)				
5 Ζυμαρικά (1 φλυτζάνι)				
6 Όσπρια (1 φλυτζάνι)				
7 Κρέας-κιμάς (120 γρ)				
8 Κοτόπουλο, γαλοπούλα (120γρ)				
9 Αλλαντικά (25γρ)				
10 Κουνέλι (120 γρ)				
11 Ψάρι(120γρ)				
12 Θαλασσινά (100)				
13 αυγά				
14 Πατάτες (βραστές,ψητές μαγειρευτές ή τηγανιτές)				
2.15 Γάλα –γιαούρτι (ποτήρι 200γρ) 1. Απαχο 2. Ημιπαχο 3. πληρες				
16 Τυρί (1 σπιρτόκουτο 30 γρ)				
17 γλυκά				
18 Αναψυκτικά (τυπου coca- cola) (Κουτάκι)				
19 Αναψυκτικά (ektos coca- cola)				
20 Ξηροί καρποί (1φλυτζάνι καφε)				
21 μπυρα				
22 κρασι				
23 Αλλα οινοπνευματωδη				
24 καφες				
25 Τσάι				
26 ελαιόλαδο				
27 μαργαρίνη				
28 ελαιόλαδο				

3. Πόσο συχνά έχετε καταναλώσει τα παρακάτω λαχανικά κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σας

	Ποσότητα				Συχνότητα			
Λαχανικά	Α	Β	Γ		την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
1 Αγγούρι								
2 Ντομάτα ωμή								
3. Ντομάτα βρασμένη								
4 Καρότα ωμά								
5 Καρότα βρασμένα								
6 Μαρούλι								
7 Πιπεριά ωμή								

8 Πιπεριά βρασμένη								
9 Λάχανο ωμό								
10 Λάχανο βρασμένο								
11 Κουνουπίδι ωμό								
12 Κουνουπίδι βρασμένο								
13 Μπρόκολα βρασμένα								
14 Λαχανάκια Βρυξελλών βρασμένα								
15 Μελιτζάνα μαγειρεμένη								
16 Μελιτζάνα τηγανιτή (εκτός μουσακά)								
17 Φασολάκια φρέσκα βρασμένα/μαγειρεμένα								
18 μπάμιες								
19 Άγρια χόρτα ωμά								
20 Άγρια χόρτα βρασμένα								
21 πατζάρια								
22 Σπανάκι (εκτός σπανακόρυζο)								
23 Καλλιεργημένα αντίδια, ραδίκια βλίτα								
24 Κολοκύθι βρασμένο/μαγειρεμένο								
25 Κολοκύθι τηγανιτό(εκτός μουσακά)								
26 Μανιτάρια								
27 Αρακά βρασμένο/ μαγειρεμένο								
28 Καλαμπόκι βρασμένο μαγειρεμένο								
29 Ανάμεικτα λαχανικά βρασμένα/ μαγειρεμένα								
30 Αγκινάρες								
31 Πράσα ,βρασμένα/ μαγειρεμένα,								
32 Μουσακά								
	1>	1-2	>2					
33 Σκόρδο ωμό (σκελίδα)								
34 Σκόρδο μαγειρεμένο(«)								
35 Κρεμμύδι ωμό (κ.σ)								
36 Κρεμμύδι μαγειρεμένο								
37 Μαϊντανό (κ.σ.)								
38 Σέλινο (κ.σ.)								

4. Πόσο συχνά καταναλώνετε κατά μέσο όρο τα παρακάτω φρούτα κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σας;

	Ποσότητα	συχνοτητα			
Φρέσκα Φρούτα		την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
1 Πορτοκάλια	1				
2 Μανταρίνια	1				
3 Μπανάνα	1				
4 Σταφύλια άσπρα ½ φλιτζάνι ή 10 ρώγες					
5 Σταφύλια μαύρα ½ φλιτζάνι =10 ρώγες					
6 Μήλα	1				
7 Ροδάκινα/ νεκταρίνια	1				
8 Γκρέιπ- φρούτ	½				
9 Φράουλες ½ φλιτζάνι =6 φράουλες					
10 Αχλάδια	1				
11 Καρπούζια	1μεσαία φέτα				
12 Πεπόνια	¼ μικρού πεπονιού				
13 Δαμάσκηνα/ βανίλιες	1				
14 Μπουρνέλες	1				
15 Βερίκοκα	1				
16 Ανανάς	1φέτα				
17Δέσπολα	1				
18 Κεράσια	10				
19 Σύκα	1				
20 Ακτινίδια	1				
21 Λωτοί	1				
22 Αβοκάντο	1				
23 ρόδι	1/2				
24 Άλλα φρούτα					

5. Πόσο συχνά παίρνετε γεύματα σε σουβλατζίδικο/ καντίνα/ fast food restaurants (είτε τα καταναλώνετε επι τόπου, είτε τα παίρνετε στο σπίτι, delivery)κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης;

	συχνότητα			
Είδη	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
Τόπος που αγοράζετε				
1 Σουβλατζίδικο/κοτοπουλάδικο				
2 Καντίνα/κυλικειο				
3 Fast food restaurants				
4 Πιτσαρία				
5 Άλλο				

6 Παίρνετε συμπληρώματα διατροφής κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ΝΑΙ __ ΟΧΙ ___

Εάν η απάντηση είναι **ΝΑΙ** ποια είναι αυτά και σε ποια ποσότητα (υπογραμμίστε ΚΑΙ το σκεύασμα)

	Φορές την εβδομάδα									Πόσα τη φορά			
Κάψουλες / ταμπλέτες	7	6	5	4	3	2	1	<1	0	1	2	3	4+
Φυλλικό (Filicine)													
Μαγνήσιο (Mag2)													
Σίδηρος (Ferosanol, Feromfol, Legofer, Fysiofer, Hemafer, Resoferon, Microfer, Tardyferon)													
Ασβέστιο (Calcioral)													
Άλλα (Neodicalet, Trofocard, Fysiofol)													
Πολυβιταμινούχα σκευάσματα													

7. Διαιτολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Είδη τροφίμων	Κατανάλωνα πριν την εγκυμοσύνη αλλα δεν καταναλωνω στο 1ο και στο 2ο τριμηνο	Δεν κατανάλωνα πριν την εγκυμοσύνη αλλά 1ο και 2ο τριμηνο καταναλώνω	Κατανάλωνα πριν την εγκυμοσύνη, και συνεχίζω το ίδιο καθολη τη διαρκεια της εγκυμοσυνης	Δεν κατα/λωνα πριν ,δεν κατα/λώνω και τώρα	Το 2ο 3 μηνο κατα/λώνω περισσότερο	Το 2ο τριμηνο καταναλώνω λιγότερο
1. Γάλα-γαλ/μικά						
2. Ψωμί/ δημητριακά						
3. Μπισκότα/ κουλουράκια						
4. Βούτυρο						
5. Μαργαρίνη						
6. Ελαιόλαδο						
7. Άλλα λάδια						
8. Κρέας κόκκινο						

9. Πουλερικά						
10. Ψάρι						
11. Θαλασσινά						
12. Αυγά						
13. Λαχανικά						
14. Φρούτα						
15. Σοκολάτες						
16. Άλλα γλυκά						
17. Παγωτά						
18. Καφέ						
19. Τσάι						
20. Σοκολάτα ρόφημα						
21. Χυμοί						
22. Αναψυκτικά με ζάχαρη						
23. Αναψυκτικά χωρίς ζάχαρη						
24. Κρασί						
25. Μπύρα						
26. Άλλα Αλκοολούχα						

8. Έχετε ναυτία κατά τη διάρκεια του δευτερου τριμηνου της εγκυμοσύνης
ΝΑΙ __ ΟΧΙ __
Εάν η απάντηση είναι **ΝΑΙ** συνεχίστε με τις παρακάτω ερωτήσεις

8.1 Τρώτε λιγότερο από ότι τρώγατε πριν ένεκα της ναυτίας
ΝΑΙ ___ ΟΧΙ ___

8.2 Τρώτε περισσότερο από ότι τρώγατε πριν ένεκα της ναυτίας
ΝΑΙ ___ ΟΧΙ ___

8.3 Σε ποια περίοδο της εγκυμοσύνης νοιώθατε ναυτία;

Από ποια εβδομάδα εγκυμοσύνης ξεκίνησε	Ποια εβδομάδα εγκυμοσύνης σταμάτησε	Ακόμη νοιώθω ναυτία

9. Κάνετε εμετό κατά το δευτερο τριμηνο της εγκυμοσύνης ΝΑΙ __ ΟΧΙ __
Εάν η απάντηση είναι **ΝΑΙ** συνεχίστε με τις παρακάτω ερωτήσεις

9.1 Σε ποια περίοδο της εγκυμοσύνης κάνατε εμετό;

Από ποια εβδομάδα εγκυμοσύνης ξεκίνησε	Ποια εβδομάδα εγκυμοσύνης σταμάτησε	Ακόμη κάνω εμετό

Πώς παρασκευάζετε τα ζεστά σας γεύματα

10. Πόσο συχνά έχετε χρησιμοποιήσει φούρνο μικροκυμάτων για να θερμάνετε/ ξεπαγώσετε τα παρακάτω τρόφιμα από τότε που μείνατε έγκυος?
Σημειώστε μόνο μία απάντηση σε κάθε σειρά

Γενικές ερωτήσεις				
	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
1. Πατάτες, βραστές ή τηγανιτές				
2. Κρέας και προϊόντα κρέατος (όλα εκτός της ερώτησης 8)				
3. Κοτόπουλο, γαλοπούλα, κουνέλι				
3. Ψάρι, θαλασσινά				
5. Λαχανικά				

Πώς παρασκευάζετε τα ζεστά σας γεύματα

Λεπτομερείς ερωτήσεις

11. Πόσο συχνά, κατά μέσο όρο, έχετε μαγειρέψει τα γεύματά σας με τους παρακάτω τρόπους από τότε που μείνατε έγκυος?
Σημειώστε μόνο μία απάντηση σε κάθε σειρά

Ζεστά γεύματα με κρέας και προϊόντα κρέατος				
	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
1. Λουκάνικο καπνιστό παραδοσιακό, απάκι, στο γκριλ/ κάρβουνα				
2. Λουκάνικο καπνιστό παραδοσιακό, απάκι, στο φούρνο				
3. Λουκάνικο καπνιστό παραδοσιακό, απάκι, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
4. Λουκάνικο καπνιστό παραδοσιακό, απάκι, στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
5. Λουκάνικο άλλου τύπου, στο γκριλ/ κάρβουνα				
6. Λουκάνικο άλλου τύπου, στο φούρνο				
7. Λουκάνικο άλλου τύπου, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
8. Λουκάνικο άλλου τύπου, στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
9. Λουκάνικο άλλου τύπου, βραστό				
10. Μπιφτέκια από fast-food				
11. Μπιφτέκια (όλα τα άλλα), στο γκριλ/ κάρβουνα				
12. Μπιφτέκια (όλα τα άλλα), στο φούρνο				
13. Μπιφτέκια (όλα τα άλλα), στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
14. Μπιφτέκια (όλα τα άλλα), στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
15. Κιμάς (όλων των ειδών), μαγειρευτός				
16. Κεφτέδες, τηγανιτοί				
Κρέας (μοσχάρι, βοδινό, αρνί/κατσίκι, χοιρινό, κυνήγι, κατσίκα)				
17. Κρέας (μοσχάρι κλπ.), στο γκριλ/ κάρβουνα				
18. Κρέας, στο φούρνο				

19. Κρέας, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
20. Κρέας, στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
21. Κρέας, βραστό ή μαγειρευτό				
22. Μπέικον, στο γκριλ/ κάρβουνα				
23. Μπέικον, στο φούρνο				
24. Μπέικον, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
25. Μπέικον, στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
26. Μπέικον, βραστό ή μαγειρευτό				

27. Πόσο ψημένο είναι το κρέας που τρώτε? (σύμφωνα με τις φωτογραφίες)			
	Λίγο ψημένο	Μισοψημένο	Καλοψημένο
	☐	☐	☐

Πουλερικά (κοτόπουλο, πάπια, γαλοπούλα) και κουνέλι	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
28. Πουλερικά (κοτόπουλο κλπ.)/ κουνέλι, στο γκριλ/ κάρβουνα				
29. Πουλερικά/ κουνέλι, στο φούρνο				
30. Πουλερικά/ κουνέλι, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
31. Πουλερικά/ κουνέλι, στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
32. Πουλερικά/ κουνέλι, βραστά ή μαγειρευτά				

33. Πόσο ψημένα είναι τα πουλερικά/ κουνέλι που τρώτε? (σύμφωνα με τις φωτογραφίες)			
	Λίγο ψημένο	Μισοψημένο	Καλοψημένο
	☐	☐	☐

Ψάρι και προϊόντα ψαριού, μη λιπαρά[1]	την ημέρα	την εβδομάδα	το μήνα	Ποτέ ή σπάνια
34. Ψάρι, στο γκριλ/ κάρβουνα				
35. Ψάρι, στο φούρνο				
36. Ψάρι, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
37. Ψάρι, στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
38. Ψάρι, βραστό				
39. Κροκέτες ψαριού, στο γκριλ				
40. Κροκέτες ψαριού, στο φούρνο				
41. Κροκέτες ψαριού, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
42. Ψάρι μαγειρευτό, ψαρόσουπα				
Ψάρι και προϊόντα ψαριού, λιπαρά[2]				
43. Ψάρι, στο γκριλ/ κάρβουνα				

44. Ψάρι, στο φούρνο				
45. Ψάρι, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
46. Ψάρι, στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
47. Ψάρι, βραστό				
48. Ψάρι μαγειρευτό, ψαρόσουπα				
Θαλασσινά και οστρακοειδή[3]				
49. Θαλασσινά, στο γκριλ/ κάρβουνα				
50. Θαλασσινά, στο φούρνο				
51. Θαλασσινά, στο τηγάνι με λίπος/ λάδι				
52. Θαλασσινά, στο τηγάνι χωρίς λίπος/ λάδι				
53. Θαλασσινά, βραστά				
54. Θαλασσινά μαγειρευτά				
Πατάτες				
55. Βραστές, πουρές				
56. Τηγανιτές				
57. Ψητές				
58. Πατατάκια τσιπς				

12. Χρησιμοποιείτε το μαγειρικό λίπος/ λάδι στο οποίο μαγειρεύετε/ τηγανίζετε για να φτιάξετε σάλτσες ή να βουτήξετε το ψωμί σας?

Ποτέ	Μερικές φορές	Συνήθως	Πάντα
☐	☐	☐	☐

13. Τι λίπος χρησιμοποιείτε στο τηγάνι σε όλα τα προηγούμενα
ελαιόλαδο__ άλλο λάδι ____ μαργαρίνη __ βούτυρο___

[1] **Μη λιπαρά (άσπρα ψάρια)**: Γαλέος, Γαύρος, Γλώσσα, Γόπα, Μαρίδα, Μελανούρι, Μπακαλιάρος, Πέρκα, Σαργός, Σαφρίδι
[2] **Λιπαρά ψάρια**: Αθερίνα, Αντσούγιες, Κολιός, Κουτσομούρα, Μπαρμπούνι, Ξιφίας, Παλαμίδα, Πέστροφα, Ρέγκα, Σαρδέλες, Σκουμπρί, Σολωμός, Συναγρίδα, Τόνος, Τσιπούρα, Φαγκρί
3 **Θαλασσινά**: Αστακός, Γαρίδες, Καβούρι, Καλαμάρι, Μύδια, Κυδώνια, Σουπιές, Χταπόδι, Χτένια

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
UNIVERSITY OF CRETE

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
FACULTY OF MEDICINE

Τ.Θ. 2208, 71003 Ηράκλειο, Κρήτη P.O. Box 2208, 71003 Heraklion, Crete

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Μελέτη Μητέρας-Παιδιου Κρήτης
Μελέτη ΡΕΑ

Αγαπητή μητέρα,

Θα θέλαμε να σας ζητήσουμε να συμμετέχετε στη μελέτη Μητέρας Παιδιού Κρήτης (”Μελέτη ΡΕΑ”), η οποία φιλοδοξεί να συμπεριλάβει ΟΛΕΣ τις γεννήσεις του έτους 2007 στο νομό Ηρακλείου απο Ελληνίδες και αλλοδαπές μητέρες. Η μελέτη έχει σκοπό να καταγράψει τις υπάρχουσες καταστάσεις υγείας και τις εκθέσεις (ψυχοσυναισθηματικές, κοινωνικές, διατροφικές, περιβαλλοντικές, γενετικές) της μέλλουσας μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να τις συσχετίσει με την ανάπτυξη και προβλήματα υγείας που μπορεί να αναπτυχθούν στο έμβρυο, το βρέφος και το παιδί. Η μελέτη αποτελεί μέρος των Ευρωπαικών μελετών New Generis και Hi-Wate, στις οποίες συμμετέχουν ερευνητικές ομάδες από πολλές Ευρωπαικές χώρες. Στην Κρήτη, η μελέτη πραγματοποιείται από το Πανεπιστήμιο Κρήτης (Τμήμα Ιατρικής, Τμήμα Κοινωνιολογίας, Τμήμα Χημείας) σε συνεργασία με τα δύο δημόσια νοσοκομεία (ΠΑΓΝΗ, Βενιζέλειο Νοσοκομείο) και τις δύο μεγαλύτερες μαιευτικές κλινικές του νομού Ηρακλείου (Μητέρα Κρήτης, Ασκληπιείο).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα σας ζητηθεί να: 1) Συμπληρώσετε ερωτηματολόγια σχετικά με την υγεία σας, τη διατροφή σας και το περιβάλλον στο οποίο ζείτε με τη βοήθεια εξειδικευμένου νοσηλευτή/νοσηλεύτριας. 2) Δώσετε μικρή ποσότητα αίματος και ούρων για την πραγματοποίηση βιοχημικών, ορμονικών και γενετικών αναλύσεων. Οι αναλύσεις θα πραγματοποιηθούν σε εργαστήρια του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης και σε συνεργαζόμενα εργαστήρια.

Κατα τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η επαφή μας μαζί σας θα πραγματοποιηθεί στον 3^{ο} και στον 6^{ο} μήνα της εγκυμοσύνης σας τις ημέρες των προγραμματισμένων σας ραντεβού για τη διενέργεια υπερήχων. Κατά τη διάρκεια του τοκετού θα συλλεχθεί επίσης μικρή ποσότητα αίματος από εσάς και τον ομφάλιο λώρο.

Μετά τον τοκετό, η επαφή μας μαζί σας και με το παιδί σας θα πραγματοποιηθεί στον 6^{ο} μήνα της ζωής του με μια τηλεφωνική συνέντευξη για την

ανάπτυξη και τη διατροφή του παιδιού του και στο πρώτο έτος ζωής του παιδιού σας με κλινική εκτίμηση της ανάπτυξής του από ομάδα εξειδικευμένων ιατρών.

Τα αποτελέσματα και οι απαντήσεις σας στα ερωτηματολόγια και τα βιολογικά δείγματα θα αναλυθούν με απόλυτη εχεμύθεια και σας βεβαιώνουμε ότι θα τηρηθεί απόλυτα το απόρρητο των απαντήσεών σας. Για τους σκοπούς της μελέτης δεν θα επιβαρυνθείτε οικονομικά.

Η μελέτη δεν παρεμβαίνει σε τίποτα που έχει να κάνει με την παρακολούθηση σας από το δικό σας γιατρό, ο οποίος θα είναι ενημερωμένος και θα συνεργάζεται με τους γιατρούς του Πανεπιστημιού Κρήτης που συμμετέχουν στη μελέτη.

Σας ευχαριστούμε πολύ για την ευγενική σας πρόθεση να ενημερωθείτε για τη μελέτη ΡΕΑ. Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική. Μπορείτε να αρνηθείτε να συμμετέχετε ή να αποχωρήσετε από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμήσετε, χωρίς αυτό να παρεμβαίνει με κανένα τρόπο στην ιατρική παρακολούθησή σας.

Συμφωνώ να συμμετέχω στη Μελέτη Μητέρας Παιδιού Κρήτης “ΡΕΑ” (συμπληρωση ερωτηματολογίων, λήψη βιολογικών δειγμάτων, πρόσβαση σε πληροφορίες που περιέχονται στο ιατρικό μου αρχείο). Παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά αυτό το φυλλάδιο και υπογράψτε στο χώρο που ακολουθεί.

…….	……..
Υπογραφή μητέρας	Υπογραφή συνεντευκτή/νοσηλεύτριας
…….	……..
Ονοματεπώνυμο	Ονοματεπώνυμο
Ημερομηνία	Ημερομηνία

Ευχαριστούμε πολυ για την συνεργασία σας.

Για οποιαδήποτε ερώτηση παρακαλούμε μη διστάσετε να επικοινωνήσετε με την/τον υπεύθυνο της μελέτης σε κάθε νοσοκομείο ή με τον Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης που συντονίζει τη μελέτη: ιατρό κα. Παπαϊωάννου Αναστασία, τηλ. 2810-394758, ή στο διαδίκτυο: rhea@med.uoc.gr

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
UNIVERSITY OF CRETE

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
FACULTY OF MEDICINE

Τ.Θ. 2208, 71003 Ηράκλειο, Κρήτη

P.O. Box 2208, 71003 Heraklion, Crete

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

Μελέτη Μητέρας- Παιδιού Κρήτης
Μελέτη ΡΕΑ

Αγαπητοί γονείς,

Πρώτα από όλα θα θέλαμε να σας ευχαριστήσουμε για τη συμμετοχή σας έως τώρα στη Μελέτη Μητέρας Παιδιού Κρήτης («Μελέτη ΡΕΑ») και θα θέλαμε να σας ζητήσουμε να συνεχίσετε τη συμμετοχή σας στη μελέτη, η οποία φιλοδοξεί να παρακολουθήσει τα παιδιά σας μόλις συμπληρώσουν το τέταρτο έτος της ηλικίας τους και να εκτιμήσει τη σωματική, γνωσιακή και συμπεριφορική τους ανάπτυξη καθώς και πιθανά προβλήματα υγείας που έχουν προκύψει στην ηλικία αυτή.

Υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενειών (στην παιδική ηλικία ή αργότερα) που σχετίζεται με την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους κατά την εγκυμοσύνη ή τα πρώτα χρόνια της ζωής των παιδιών. Μία από τις προτεραιότητες υγείας που αντιμετωπίζουμε στον εικοστό πρώτο αιώνα είναι να περιγράψουμε και να κατανοήσουμε το ρόλο των περιβαλλοντικών και άλλων εκθέσεων στην υγεία των παιδιών. Αυτή η γνώση θα επιτρέψει την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης που δημιουργούν ένα υγιεινό περιβάλλον για τις τωρινές και τις μελλοντικές γενιές των παιδιών. Επιπλέον, για να επεκτείνουμε τις γνώσεις μας για τις επιπτώσεις των παραγόντων αυτών στην υγεία, πρέπει να γνωρίζουμε το ρόλο ορισμένων γονιδίων στην προδιάθεση σε ορισμένες ασθένειες καθώς και τις αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν μεταξύ των γονιδίων και των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της ασθένειας.

Για το σκοπό αυτό θα θέλαμε να σας προσκαλέσουμε να συμμετέχετε στην εκτίμηση της υγείας των παιδιών σας στα πλαίσια της Μητέρας Παιδιού Κρήτης που θα πραγματοποιηθεί μόλις το παιδί σας συμπληρώσει τον 4ο χρόνο της ζωής του, που θα έχει και ιδιαίτερη έμφαση στην παιδική παχυσαρκία, τις αλλεργικές νόσους στην παιδική ηλικία και την νευροανάπτυξη των παιδιών. Τα αλλεργικά νοσήματα (όπως άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, ατοπική δερματίτιδα) αποτελούν μια από τις σημαντικότερες κατηγορίες χρόνιων παθήσεων στην παιδική ηλικία. Επίσης, γνωρίζουμε ότι ένα παχύσαρκο παιδί έχει 37% πιθανότητα να γίνει ένας παχύσαρκος ενήλικας ακόμα και αν οι γονείς του είχαν φυσιολογικό βάρος. Τέλος, έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας νευροαναπτυξιακών διαταραχών όπως π.χ. το σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας και αποκτά ιδιαίτερη σημασία η πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπισή τους σε παιδιά προσχολικής ηλικίας.

Η εκτίμηση της υγείας των παιδιών θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

Α) Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση θα πραγματοποιηθεί στα εξωτερικά ιατρεία της Κλινικής Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ) από ιατρική-νοσηλευτική ομάδα και ειδικά εκπαιδευμένους ψυχολόγους της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της επίσκεψής σας θα γίνει κλινική εκτίμηση της ανάπτυξης του παιδιού σας (βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης και δερματικών πτυχών), θα μετρηθεί η αρτηριακή του πίεση και θα πραγματοποιηθεί εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας του παιδιού με σπιρομέτρηση που είναι μια μη επεμβατική πράξη κατά την οποία το παιδί φυσάει μέσα σε ένα σωλήνα. Επίσης θα πραγματοποιηθεί η εκτίμηση της γνωσιακής και συμπεριφορικής ανάπτυξης του παιδιού σας από ειδικά εκπαιδευμένους ψυχολόγους με τη χρήση έγκυρων ψυχομετρικών τεστ δεξιοτήτων.

Οι τιμές των σωματομετρικών μετρήσεων (ύψος, βάρος, περίμετρο μέσης) θα σας δοθούν την ημέρα της επίσκεψης. Μετά την ολοκλήρωση της εκτίμησης των παιδιών θα σταλεί σε εσάς μία γραπτή αναφορά σχετικά με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης από τον ψυχολόγο.

Β) Δειγματοληψία αίματος, ούρων

Εάν συμφωνήσετε να συμμετέχει το παιδί σας σε αυτό το έργο, μικρή ποσότητα δείγματος αίματος (έως 10ml) θα εξαχθεί από το γιο / ή την κόρη σας ώστε να μετρηθούν βιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή και την ανάπτυξη της παχυσαρκίας, την ανάπτυξη αλλεργιών, την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους. Επίσης, θα μελετηθούν ειδικά γονίδια, γενετικές μεταλλάξεις και επιγενετικές αλλαγές στο DNA (το μόριο που περιέχει όλες τις γενετικές πληροφορίες) που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τη νευροανάπτυξη και την ανάπτυξη άσθματος και αλλεργιών στα παιδιά. Η ανάλυση των γενετικών δεικτών, η επιγενετική και η γονιδιακή έκφραση θα γίνει σε συνεργαζόμενα εργαστήρια στην Ελλάδα και στην Ευρώπη.

Η συλλογή του δείγματος αίματος είναι ασφαλής και δεν ενέχει κανένα κίνδυνο για το παιδί σας. Το δείγμα αίματος θα παραμείνει αποθηκευμένο στο Εργαστήριο Διατροφής του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης μέχρι την ανάλυση.

Επίσης εάν συμφωνήσετε να συμμετέχει το παιδί σας σε αυτό το έργο, θα παρέχει μικρή ποσότητα ούρων (20ml) για την μέτρηση περιβαλλοντικών ρύπων. Το δείγμα ούρων θα παραμείνει αποθηκευμένο στο Εργαστήριο Διατροφής του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης μέχρι την ανάλυση.

Εάν περισσέψει μετά τις παρούσες αναλύσεις δείγμα αίματος ή ούρων θα μπορεί να αποθηκευτεί από τη Μελέτη Ρέα με ασφάλεια στο Εργαστήριο Διατροφής του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης για μελλοντικές αναλύσεις.

Μετά την ολοκλήρωση των αναλύσεων θα σταλούν σε εσάς τα αποτελέσματα του ελέγχου των λιπιδίων του αίματος (χοληστερίνη, τριγλυκερίδια) του παιδιού σας ώστε να τα συζητήσετε με το

γιατρό σας εάν θέλετε. Επίσης, εάν διαγνωστεί κάποιο άλλο πρόβλημα υγείας στο παιδί σας θα επικοινωνήσουμε μαζί σας.

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων θα είναι διαθέσιμα μόνο στην ερευνητική ομάδα της μελέτης Ρέα τηρώντας την ανωνυμία των δεδομένων και τη προστασία των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων στη μελέτη. Η βιοτράπεζα της μελέτης Ρέα εξασφαλίζει την ανωνυμία των δειγμάτων με την κωδικοποίηση των δεδομένων.

Γ) Ερωτηματολόγια

Θα σας ζητηθεί να απαντήσετε σε ερωτηματολόγια σχετικά με την υγεία του παιδιού σας, τη δική σας υγεία και τρόπο ζωής, τη διατροφή και φυσική δραστηριότητα του παιδιού καθώς και το περιβάλλον στο οποίο ζει με τη βοήθεια εξειδικευμένου συνεντευκτή/ συνεντεύκτριας, κατά την επίσκεψη του παιδιού στα εξωτερικά ιατρεία της Κλινικής Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής του ΠΑΓΝΗ.

Οι παραπάνω διαδικασίες συνολικά θα διαρκέσουν 1.30 με 2 ώρες.

Η μελέτη δεν παρεμβαίνει σε τίποτα που έχει να κάνει με την παρακολούθηση σας από το δικό σας γιατρό ή το γιατρό του παιδιού σας.

Η μελέτη αποτελεί μέρος των Ευρωπαϊκών μελετών MeDALL και Envirogenomarkers στις οποίες συμμετέχουν ερευνητικές ομάδες από πολλές Ευρωπαικές χώρες. Στην Κρήτη, η μελέτη πραγματοποιείται από το Πανεπιστήμιο Κρήτης (Τμήμα Ιατρικής, Τμήμα Κοινωνιολογίας, Τμήμα Χημείας) σε συνεργασία με το νοσοκομείο ΠΑΓΝΗ και βασίζεται στην εθελοντική συμμετοχή των γονέων και των παιδιών για να επιτύχουν τους στόχους και να εξαχθούν συμπεράσματα σε επίπεδο πληθυσμού.

Προγράμματα Παρέμβασης και πρόληψης από τη Μελέτη Ρέα

Ι) Η Μελέτη Ρέα θα οργανώσει **ένα πρόγραμμα παρέμβασης για την παιδική παχυσαρκία σε παιδιά προσχολικής ηλικίας**. Το πρόγραμμα θα επικεντρωθεί στις τρεις κύριες κατηγορίες συμπεριφορών που συσχετίζονται με την εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας και συνοδών νοσημάτων, δηλαδή τις διατροφικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα και τις “καθιστικές συνήθειες”. Η δράση θα περιλαμβάνει: 1) Εκπαιδευτικά προγράμματα που αναφέρονται στα παιδιά (με τη χρήση πολυμέσων, ειδικών video-προγραμμάτων και ομάδων θεατρικού παιχνιδιού), 2) Εκπαιδευτικά προγράμματα που αναφέρονται στους γονείς (ημερίδες, εκπαίδευση), 3) Διανομή ειδικού ενημερωτικού υλικού, 4) Διαμόρφωση ειδικής ιστοσελίδας που θα είναι προσβάσιμη στους γονείς των παιδιών που συμμετέχουν στη μελέτη.

Όλα τα παιδιά που θα διαγνωστούν ως υπέρβαρα ή παχύσαρκα στην ηλικία των 4 ετών στη Μελέτη Ρέα θα παραπέμπονται στο ιατρείο παιδικής παχυσαρκίας του ΠΑΓΝΗ.

ΙΙ) Επίσης η Μελέτη Ρέα θα οργανώσει ένα πρόγραμμα **πρόληψης νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά προσχολικής ηλικίας**. Η έγκαιρη διάγνωση αναπτυξιακών διαταραχών (όπως ο αυτισμός και το σύνδρομο ελλειματικής προσοχής και υπερκινητικότητας) σε παιδιά προσχολικής ηλικίας εξασφαλίζει τη δυνατότητα της πρώιμης θεραπευτικής παρέμβασης για αυτό και στα πλαίσια του Προγράμματος Πρόληψης Νευροαναπτυξιακών Διαταραχών θα οργανωθούν δύο ειδικά σεμινάριά που θα απευθύνονται στους γονείς των παιδιών που συμμετέχουν στο πρόγραμμα και θα εστιάζουν στα στάδια της ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης του παιδιού και στην εκπαίδευσή τους ως προς την ανάπτυξη των συμπεριφορικών και γνωσιακών δυνατοτήτων του παιδιού.

Επίσης, θα οργανωθεί μία πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση σε περιστατικά με διάγνωση νευροαναπτυξιακής διαταραχής. Θα γίνει διασύνδεση με υπηρεσίες ψυχικής υγείας και παραπομπή των παιδιών που παρουσιάζουν οποιασδήποτε μορφής καθυστέρηση στην ψυχοκινητική τους ανάπτυξη σε εξειδικευμένα κέντρα (π.χ. ιατροπαιδαγωγικές υπηρεσίες ΚΨΥ) και θεραπευτική αντιμετώπιση από εξειδικευμένο προσωπικό.

Στόχος των προαναφερθέντων δράσεων είναι η αναγνώριση παιδιών προσχολικής ηλικίας που είναι υποψήφια να εμφανίσουν αναπτυξιακές διαταραχές, πριν όμως τις εμφανίσουν. Η ανίχνευση πιθανών αναπτυξιακών διαταραχών έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς η πρώιμη διάγνωση οδηγεί στην έγκαιρη αντιμετώπιση και την όσο το δυνατό καλύτερη αποκατάσταση των αναπτυξιακών διαταραχών.

Η συμμετοχή σας στην παρούσα μελέτη είναι χωρίς κανένα χρηματικό κόστος για σας και δεν θα λάβετε καμία χρηματική αμοιβή για τη συμμετοχή σας στη μελέτη.

Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική. Μπορείτε να αρνηθείτε να συμμετέχετε εσείς ή το παιδί σας σε όλες ή κάποιες από τις διαδικασίες ή να αποχωρήσετε εντελώς από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμήσετε, χωρίς αυτό να παρεμβαίνει με κανένα τρόπο στην ιατρική παρακολούθησή σας ή του παιδιού σας.

Μπορείτε να ρωτήσετε σχετικά με τη μελέτη ή τις πτυχές της έρευνας την κα Λήδα Χατζή επιστημονικά υπεύθυνη της μελέτης στον τηλεφωνικό αριθμό 2810 394612 ή την κα Μαρία Βασιλάκη υπεύθυνη συντονισμού της μελέτης στον τηλεφωνικό αριθμό 2810 394931.

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Μελέτη Μητέρας- Παιδιού Κρήτης
Μελέτη ΡΕΑ

Εγώ η/ο …… (ονοματεπώνυμο), μητέρα/πατέρα του/της ……. (ονοματεπώνυμο παιδιού),

- Ενημερώθηκα από το ενημερωτικό φυλλάδιο που μου δόθηκε για τη μελέτη
- Είχα τη δυνατότητα να θέσω ότι ερωτήσεις είχα σχετικά με τη μελέτη.
- Έχω λάβει τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη.
- Αντιλαμβάνομαι ότι η συμμετοχή μας είναι εθελοντική.
- Αντιλαμβάνομαι ότι μπορώ κι εγώ και το παιδί/ά μου να αποσυρθούμε από τη μελέτη:
  - Όταν θέλουμε
  - Χωρίς να χρειάζεται να εξηγήσουμε κάτι
  - Χωρίς επιπτώσεις για την υγειονομική περίθαλψη μας
- Αντιλαμβάνομαι ότι τα αποτελέσματα αφορούν ομάδες προσώπων και μόνο υπό προϋποθέσεις μπορούν να «εξατομικευθούν» (π.χ. σε περίπτωση που οι αναλύσεις όπου θα πραγματοποιηθούν έχουν διαγνωστικό χαρακτήρα τότε τα αποτελέσματα θα είναι εξατομικευμένα).
- Αντιλαμβάνομαι ότι όλα τα αποτελέσματα είναι εμπιστευτικά και ότι μόνο εμείς, εάν ρωτήσουμε, και οι ερευνητές θα τα γνωρίζουμε.
- Αντιλαμβάνομαι ότι η μελέτη δεν παρεμβαίνει σε τίποτα που έχει να κάνει με την παρακολούθηση μας από το δικό μας γιατρό.
- Αντιλαμβάνομαι και συμφωνώ να διαβιβασθεί μέρος του αίματος στα συνεργαζόμενα εργαστήρια για μέτρηση βιοδεικτών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τις αλλεργικές παθήσεις στην παιδική ηλικία, και για τη μελέτη γενετικών παραγόντων, έκφρασης γονιδίων και επιγενετικών αλλαγών. Επίσης θα διαβιβασθεί μέρος των ούρων στα συνεργαζόμενα εργαστήρια για μετρήσεις περιβαλλοντικών ρύπων.
- Συμφωνώ εάν υπάρχει υπόλοιπο των βιολογικών δειγμάτων (αίμα, ούρα) μετά την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης να αποθηκευτεί και να χρησιμοποιηθεί σε μελλοντικές μελέτες από την Μελέτη Ρέα.
- Αντιλαμβάνομαι ότι μπορώ οποιαδήποτε στιγμή να ζητήσω επιπλέον πληροφορίες για τη μελλοντική χρήση του υπολοίπου των βιολογικών δειγμάτων.
- Αντιλαμβάνομαι ότι μπορώ οποιαδήποτε στιγμή να ζητήσω να διαγραφούν οι δικές μου ή/και του παιδιού μου οι πληροφορίες από την μελέτη (τωρινές και παρελθοντικές)

Συμφωνώ να συμμετέχω στη Μελέτη Μητέρας Παιδιού Κρήτης “Μελέτη ΡΕΑ” και παρέχω τη συγκατάθεσή μου να συμμετάσχει το/τα παιδι/α μου στη μελέτη.

……..	……..……..
Υπογραφή γονέα ή κηδεμόνα	Υπογραφή συνεντευκτή/νοσηλεύτριας
……..	……..……
Ονοματεπώνυμο	Ονοματεπώνυμο
Ημερομηνία …….	Ημερομηνία ……..

Ευχαριστούμε πολύ για την συνεργασία σας.

Εάν έχετε κάποια ερώτηση σας παρακαλούμε μη διστάσετε να επικοινωνήσετε με την επιστημονικά υπεύθυνη της μελέτης κα Λήδα Χατζή, στον τηλεφωνικό αριθμό 2810 394612 ή την υπεύθυνη συντονισμού της μελέτης κα Μαρία Βασιλάκη, στον τηλεφωνικό αριθμό 2810 394931 ή την ομάδα καθημερινού προγραμματισμού της μελέτης στον τηλεφωνικό αριθμό 2810 394758.

SAGE-Hindawi Access to Research
Journal of Thyroid Research
Volume 2011, Article ID 490783, 12 pages
doi:10.4061/2011/490783

Research Article

First- and Second-Trimester Reference Intervals for Thyroid Hormones during Pregnancy in "Rhea" Mother-Child Cohort, Crete, Greece

Polyxeni Karakosta,[1,2] Leda Chatzi,[1] Emmanouil Bagkeris,[1] Vasiliki Daraki,[3] Dimitris Alegakis,[1] Elias Castanas,[2] Manolis Kogevinas,[4,5] and Marilena Kampa[2]

[1] *Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, P.O. Box 2208, 71003 Heraklion, Greece*
[2] *Department of Experimental Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Crete, P.O. Box 2208, 71003 Heraklion, Greece*
[3] *Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Crete, 71003 Heraklion, Greece*
[4] *Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Doctor Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Spain*
[5] *National School of Public Health, Alexandras Avenue 196, 115 21 Athens, Greece*

Correspondence should be addressed to Polyxeni Karakosta, p_karakosta@hotmail.com

Received 4 May 2011; Revised 26 August 2011; Accepted 9 September 2011

Academic Editor: Duncan Topliss

Copyright © 2011 Polyxeni Karakosta et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Estimation and interpretation of thyroid function tests in pregnant women is of utmost importance for maternal, fetal and neonatal health. Our objective was to calculate laboratory- and geography-specific reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in an iodine-sufficient area of the Mediterranean, Crete, Greece. This project was performed in the context of "Rhea" mother-child cohort. Fulfillment of extensive questionnaires and estimation of free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), and antithyroid antibodies were performed. The reference population was defined using inclusion criteria regarding thyroidal, obstetric, and general medical status of women. Reference interval for TSH was 0.05–2.53 μIU/mL for the first and 0.18–2.73 μIU/mL for the second trimester. 6,8% and 5,9% of women in the first and second trimester, respectively, had TSH higher than the upper reference limit. These trimester-specific population-based reference ranges are essential in everyday clinical practice for the correct interpretation of thyroid hormone values and accurate classification of thyroid disorders.

1. Introduction

Pregnancy is a period of significant hormonal changes and metabolic demands which result in complex effects on thyroid function [1–3]. More specifically, alterations in iodine metabolism [1], production of β-chorionic gonadotropin (β-hCG), and increases in both thyroid hormone-binding proteins and thyroid hormones *per se* [4, 5] are some of the physiologic changes that occur during normal pregnancy. At the same time, thyroid hormones play a critical role in neonatal and child neurodevelopment [6], and maternal thyroid disorders can lead to obstetric complications and irreversible effects on the fetus [7]. These findings point out the need for all pregnant women to be screened for thyroid disorders with a valid biomarker with distinct reference ranges.

In the past years, a number of studies from different regions have developed reference ranges for thyroid hormones during pregnancy women [8–31]; however these results should not be extrapolated due to differences in ethnicity, iodine intake, and immunometric assay applied in each study. Moreover, the methodology used for the determination of the reference population (choice of reference population, sample size, assessment of outliers) differs across studies resulting in a variation of absolute reference limits.

The aim of this study was to develop laboratory- and geography-specific reference intervals for thyroid hormones

(thyroid-stimulating hormone (TSH), and free triiodothyronine (free T3), free thyroxine (free T4)) during pregnancy in an iodine-sufficient area of the Mediterranean, Crete, Greece.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population. This project utilized data from the Rhea mother-child cohort, in the island of Crete, Greece. The mother-child "Rhea" study is a prospective cohort study examining a population sample of pregnant women and their children in a prefecture of southern Greece. Pregnant women, who became pregnant within one year, starting February 2007, participated in the study. The first contact was done at the time of the first major ultrasound, and women were divided in trimesters of pregnancy, according to gestational age which was defined by last menstrual period and ultrasound (first: <13 weeks, second: 13–27 weeks, and third trimester: >28 weeks). Participants were interviewed, and blood samples were collected and stored in −80°C. Extensive questionnaires were completed, and standardized information from ultrasounds was collected together with data from clinical records during pregnancy and birth. The study was approved by the corresponding ethical committees, and all participants provided written informed consent.

From the entire population of the Rhea cohort ($n = 1610$), all available serum samples were analyzed for thyroid hormone measurements ($n = 1300$). According to the recommendations of the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [32], we subsequently excluded women with a self-reported thyroidal dysfunction (goiter, cancer, hyper-, and hypo-thyroidism), a laboratory diagnosis of overt hypo- or hyperthyroidism (i.e., abnormal values of TSH and FT4 using the reference ranges of the assay used), evidence for autoimmune thyroid disease (elevated anti-TPO and anti-Tg), past or present use of thyroid medications, parental history of any thyroid illness, and women with incomplete information regarding thyroid function. In addition, women with multiple or complicated pregnancies (hyperemesis, gestational diabetes or hypertension, perinatal infections, and stillbirths), clinical diagnosis of a chronic or autoimmune disease (diabetes, hypertension, asthma, inflammatory bowel disease, tumors, and others), and a past history of spontaneous abortions were also removed from the reference population (Figure 1).

2.2. Laboratory Analysis. For each sample, TSH, free thyroxine (free T4), free triiodothyronine (free T3), and antithyroid antibodies (antithyroperoxidase [anti-TPO] and antithyroglobulin [anti-Tg]) were measured by IMMULITE 2000 immunoassay system (Siemens Healthcare Diagnostics, ILL 60015-0778, USA). For TSH, inter- and intra-assay variability were <5.3% and <6.4%, respectively, for levels of 0.32–39 mIU/mL. Accordingly, for free T4 these values were <7.8% and <7.1% for the level of 0.51–4.82 ng/dL (6.56–62.03 pmol/L), for free T3 < 9.1% & <10% for the level of 2.5–13 pg/mL (3.84–19.96 pmol/L), for anti-Tg < 4.9% and <5.8%, and for anti-TPO < 7.4% and 7.2%. The proposed reference limits of the manufacturer for normal euthyroid adults were: free T3: 1.8–4.2 pg/mL (2.76–6.45 pmol/L), free T4: 0.89–1.76 ng/dL (11.5–22.7 pmol/L), and TSH: 0.4–4 μIU/mL. Anti-TPO and anti-Tg were considered elevated if levels were ≥35 IU/mL and >40 IU/mL, respectively.

2.3. Statistical Analysis. All data were analyzed by SPSS 17 for windows. The nature of the underlying distribution of free T3, free T4, and TSH for the reference population was examined by inspecting normality tests, histograms and P-plots. In case of a significant variation from normal distribution, a logarithm transformation (log and ln) was applied to achieve normality. Outliers were identified using box plots. For the identified outliers Dixon's Q test was applied to the least extreme; if the test rejects the least extreme outlier, then the more extreme outliers are also rejected. Continuously, when the data followed a Gaussian distribution or were transformed to a normal distribution, reference intervals were computed as follows: mean ± 1.96 × standard deviation. If normality was not achieved, even after transformation or after the outlier deletion, a nonparametric method was applied to estimate the reference intervals, by computing the rank numbers of 2.5th and the 97.5th percentiles to estimate the lower and the higher limits of the reference interval, respectively.

Thyroid hormones were expressed as mean, median, standard deviation, 2.5th and 97.5th percentile for the 1st and 2nd trimester. The Mann-Whitney U test was used to compare differences for the 2 trimesters for a level of significance of $P < 0.05$.

3. Results

3.1. Total Study Population. Starting from a total cohort population of 1610 pregnant women, 1300 samples were available for thyroid function and antibody analyses. Of them, 35.2% were in the first (<13 weeks), 61% in the second (13–27 weeks), and 3.7% in the third trimester (>28 weeks) of pregnancy (Table 1). The age of the mothers varied from 15 to 45 years, and the majority of mothers were of Greek origin (85.3%). History of spontaneous miscarriages was present in 223 women (17.2%). Considering thyroid function, 389 (29.9%) of mothers had a positive family history of thyroidal disease, while 165 (12.7%) and 87 (6.7%) women had elevated levels of anti-TPO and anti-TG antibodies, respectively.

3.2. Reference Population. After implementation of the aforementioned exclusion criteria, a total of 875 women were excluded from the study (Figure 1, Table 1), resulting to a final population of 425 women (1st trimester: 143, 2nd trimester: 260, 3rd trimester: 22). Women in the third trimester ($n = 22$) were excluded from the analysis, since the sample size was not adequate for the estimation of reference intervals to a reasonable degree of precision. The final population (403 women) was used to determine the reference limits and the 95% confidence intervals for TSH, free T4, and free T3 for the first and second trimester of pregnancy.

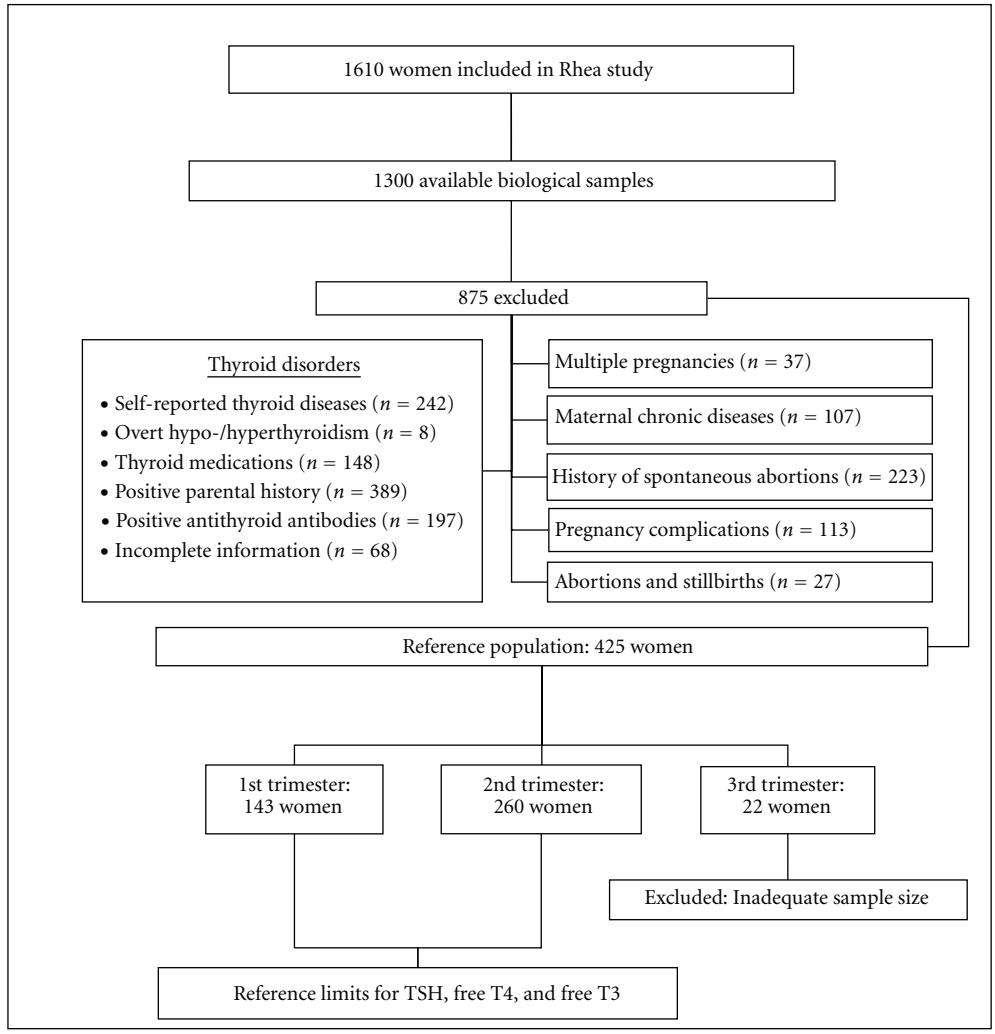


Figure 1: Flow diagram of the study process for the determination of the reference population.

Table 1: Demographic data for pregnant women in total and reference study population.

	Total study population[a]			Reference population	
	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester	1st trimester	2nd trimester
Sample size (n)	458	794	48	143	260
Age (years)[b]	29.16 (5.12)	28.98 (5.19)	28.37 (4.61)	28.50 (5.09)	27.79 (4.95)
Greek origin n (%)	369 (80.6)	698 (87.9)	42 (87.5)	114 (79.7)	221 (85)

[a]Women with available biological samples.
[b]Values are expressed as mean (SD).

3.3. Reference Values for Thyroid Hormones. Figure 2 shows the box plots for TSH, free T3, and free T4 for first and second trimester after the outlier assessment. Additionally, mean values, standard deviations, medians, and the 2.5th and 97.5th percentiles for all thyroid hormones according to trimester are shown in Table 2.

According to our results (Tables 2 and 3), the reference intervals of serum TSH levels for the first trimester were 0.05–2.53 μIU/mL, of free T3 1.54–5.22 pg/mL (2.37–8.02 pmol/L), and of free T4 0.95–1.53 ng/dL (12.23–19.69 pmol/L). For the second trimester, respective reference intervals were: 0.18–2.73 μIU/mL for TSH, 1.78–5.29 pg/mL (2.73–8.13 pmol/L) for free T3, and 0.87–1.45 ng/dL (11.20–18.66 pmol/L) for free T4. Median TSH and free T3 values showed a slight increase in 2nd trimester, while median free T4 values fell as gestational age advanced.

Mann Whitney U test revealed significant differences between trimesters for free T4 (P value < 0.001), while respective P values for TSH and free T3 were 0.058 and 0.054. These findings justify the separation of groups into different trimesters (Table 2, Figure 2).

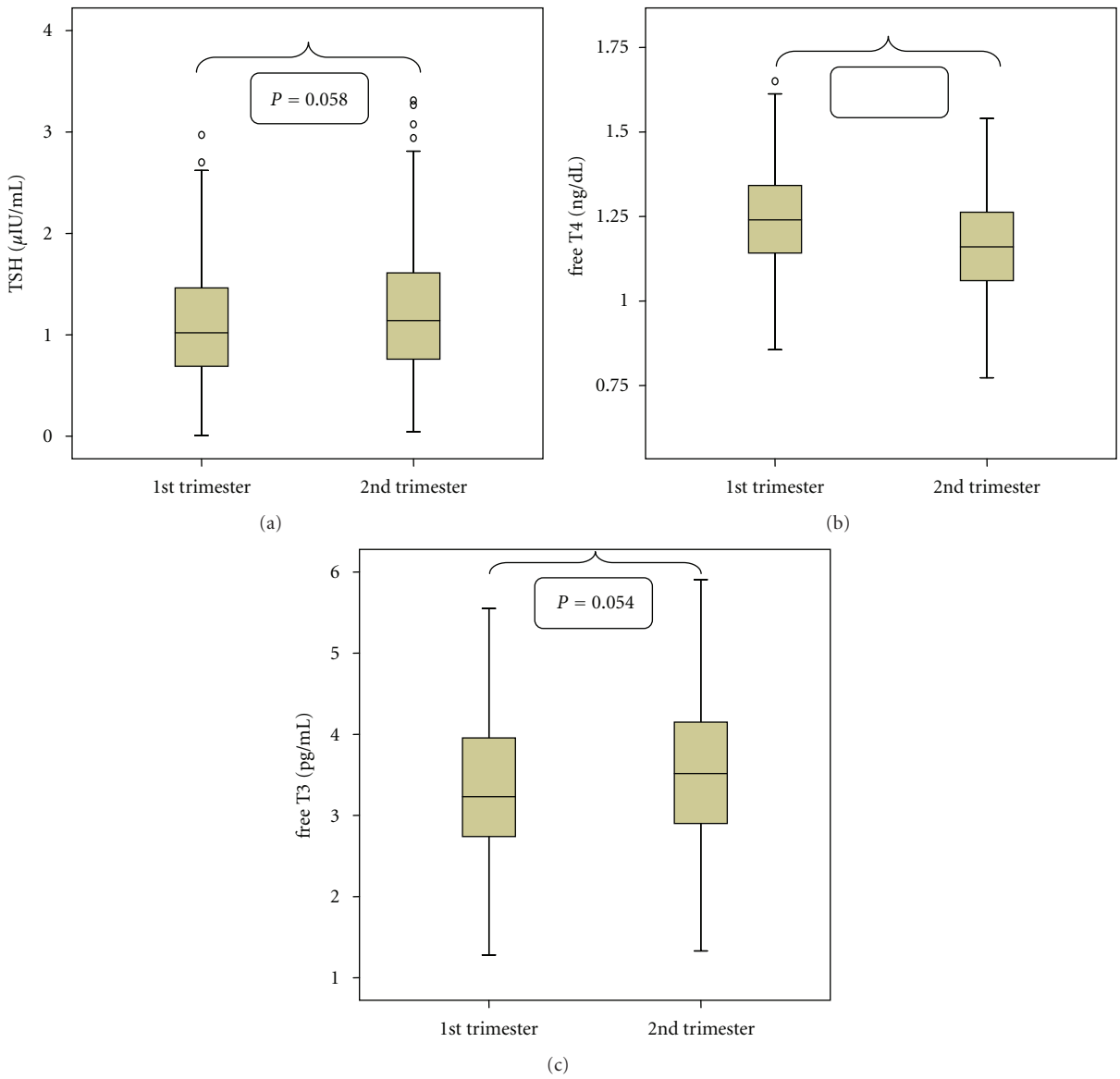


Figure 2: Box plot of TSH, free T3, and free T4 concentrations in the reference population during the 1st and 2nd trimester of gestation. TSH: thyroid-stimulating hormone; Free T3: free triiodothyronine; free T4: free thyroxine Differences between first and second trimester are shown with P values ($P = 0.058$ for TSH, $P = 0.054$ for free T3, $P < 0.001$ for free T4).

As shown in Table 4, if the reference limits of the manufacturer were applied to our entire cohort, misclassification of maternal thyroid clinical entities would occur. More specifically, 47 and 43 women with TSH concentrations that are normal for the first and second trimester, respectively would have been misclassified as having subclinical hyperthyroidism. Conversely, 25 and 29 women with a TSH above the first and second trimester-specific upper reference limit would not have been identified as subclinical hypothyroidism.

4. Discussion

During pregnancy several hormonal changes and metabolic demands occur, resulting in complex effects on thyroid function [3]. Alterations in the pituitary-thyroid axis include an increase in thyroid hormone-binding globulin along with increases in total T4, T3 as well as serum thyroglobulin (TG). Additionally, iodine clearance by the kidneys is enhanced during gestation, while the mild thyrotropic effects of rising β-hCG may exert negative feedback on TSH secretion [33] wrongly suggesting hyperthyroidism in normal pregnant women of the 1st trimester [1].

The incidence of overt and subclinical hypothyroidism in pregnant women has been estimated to be around 0.3–0.5 and 2-3%, respectively [34]. Recent studies have shown that untreated hypothyroidism during pregnancy increases the incidence of maternal anemia, preeclampsia, postpartum hemorrhage, placental abruption, and spontaneous abortion and may cause low birth weight, prematurity, congenital malformations, and impaired fetal brain development with

Table 2: Thyroid hormones according to gestational age, Rhea mother-child cohort, Crete, Greece.

	N	Distribution	2.5th percentiles	97.5th percentile	Median	Mean	SD	Reference range
1st trimester								
TSH[a] μIU/mL	141	Not normal	0.05	2.53	1.02	1.08	0.61	0.05–2.53
free T3[b] pg/mL (pmol/L)	141	Normal[d]	1.84 (2.83)	5.39 (8.28)	3.21 (4.93)	3.38 (5.19)	0.94 (1.44)	1.54–5.22 (2.37–8.02)
free T4[c] ng/dL (pmol/L)	139	Normal[e]	0.96 (12.36)	1.60 (20.59)	1.24 (15.96)	1.24 (15.96)	0.15 (1.93)	0.95–1.53 (12.23–19.69)
2nd trimester								
TSH[a] μIU/mL	257	Not normal	0.18	2.73	1.14	1.23	0.65	0.18–2.73
free T3[b] pg/mL (pmol/L)	256	Normal	1.99 (3.06)	5.30 (8.14)	3.52 (5.41)	3.55 (5.45)	0.87 (1.34)	1.78–5.29 (2.73–8.13)
free T4[c] ng/dL (pmol/L)	258	Normal	0.84 (10.81)	1.44 (18.53)	1.16 (14.93)	1.16 (14.93)	0.15 (1.93)	0.87–1.45 (11.20–18.66)

TSH: thyroid-stimulating hormone; free T3: free triiodothyronine; free T4: free thyroxine.
[a]Difference between first and second trimester: $P = 0.058$.
[b]Difference between first and second trimester: $P = 0.054$.
[c]Difference between first and second trimester: $P < 0.001$.
[d]After outlier deletion and log transformation.
[e]After outlier deletion.

Table 3: Comparison between reference ranges for thyroid hormones as calculated by our analysis and those proposed by the manufacturer.

Reference ranges	TSH (μIU/mL)		free T4 (ng/dL)		free T3 (pg/mL)	
	1st trimester	2nd trimester	1st trimester	2nd trimester	1st trimester	2nd trimester
Rhea cohort	0.05–2.53	0.18–2.73	0.95–1.53	0.87–1.45	1.54–5.22	1.78–5.29
Manufacturer	0.4–4		0.89–1.76		1.8–4.2	

TSH: thyroid-stimulating hormone; free T3: free triiodothyronine; free T4: free thyroxine.

Table 4: Thyroid clinical entities in the general population of Rhea mother-child cohort based on: (i) the manufacturer's and (ii) the derived reference limits.

Trimester	Reference limits	Normal thyroid function *n* (%)[a]	Subclinical hypothyroidism *n* (%)[b]	Clinical hypothyroidism *n* (%)[c]	Subclinical hyperthyroidism *n* (%)[d]	Clinical hyperthyroidism *n* (%)[e]
1st	Manufacturer	386 (84.3)	6 (1.3)	0 (0)	48 (10.5)	7 (1.5)
	Rhea cohort	371 (81.0)	31 (6.8)	0 (0)	1 (0.2)	10 (2.2)
2nd	Manufacturer	680 (86.6)	18 (2.3)	1 (0.1)	61 (7.7)	1 (0.1)
	Rhea Cohort	653 (82.2)	47 (5.9)	0 (0)	18 (2.3)	9 (1,1)

[a]TSH between reference limits and free T4 between reference limits.
[b]TSH over the upper limit of reference limits and free T4 between reference limits.
[c]TSH over the upper limit of reference limits and free T4 under the lower limit of reference limits.
[d]TSH under the lower limit of reference limits and free T4 between reference limits.
[e]TSH under the lower limit of reference limits and free T4 over the upper limit of reference limits.

decreased intelligence quotient (IQ) of children [35]. Conversely, hyperthyroidism has been described in about 0.2% of women during pregnancy [36] and may lead to preeclampsia, stillbirths, preterm delivery, intrauterine growth retardation, and low birth weight [7]. Withstanding the above, the serial changes in serum thyroid hormone levels imply the need to better define "pregnancy-specific" normative reference ranges for thyroid function tests for early diagnosis of hyper- and hypothyroidism during pregnancy.

Our study represents the first study performed in a Mediterranean area, the island of Crete, within an iodine-sufficient country, Greece [37]. It provides reference ranges for thyroid hormones during the first and second trimester of pregnancy. International guidelines recommend determining serum TSH as the first-line screening variable for thyroid dysfunction before conception [38] and during pregnancy [3, 39]. According to our results and in agreement with previous studies [40], the derived reference intervals for TSH were different (narrower and lower) from those proposed by the manufacturer. More specifically, our TSH reference intervals were 0.05–2.53 and 0.18–2.73 μIU/mL for the first trimester and second trimester, respectively, compared

Table 5: Worldwide summary of studies reporting 1st and 2nd trimester-specific reference intervals for thyroid hormones during pregnancy.

Study	Country (subgroups)	Sample size	Exclusion criteria	Assay used/test (units)	Reference limits	
					1st trimester	2nd trimester
Price et al., 2001 [23]	UK (Caucasians/Asians)	120	(i) Serious gestational events (ii) Endocrinological medication	CL (ACS 180, Bayer) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L)	Caucasians ($n = 50$): TSH: 0.7–1.1 Free T4: 12.0–12.8 Asians ($n = 20$): TSH: 0.6–1.3 Free T4: 11.8–13.4	Caucasians ($n = 50$): TSH: 1.2–1.5 Free T4: 11.2–11.8 Asians ($n = 20$): TSH: 1.0–1.8 Free T4: 10.9–12.1
Panesar et al., 2001 [9]	China	406	(i) Thyroid disease (ii) Serious gestational events (incl. hyperemesis, trophoblastic disease, preeclampsia)	CL (ACS 180, Chiron Diagn.) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L) Free T3 (pmol/L)	—[a]	—[a]
Haddow et al., 2004 [13]	USA	1126	(i) Thyroid Ab(+)	CL (Immulite, Siemens) TSH (mIU/L)	($n = 1005$) TSH: 0.08–2.73	($n = 1005$) TSH: 0.39–2.70
Kurioka et al., 2005 [14]	Japan	522	(i) Multiple pregnancies	ECL (Elecsys, Roche) TSH mIU/mL Free T4 (ng/dL) Free T3 (pg/mL)	($n = 119$) TSH: 0.04–3.39 Free T4: 1.16–1.95 Free T3: 2.68–4.59	($n = 132$) TSH: 0.17–3.72 Free T4: 0.89–1.39 Free T3: 2.56–4.11
Dhatt et al., 2006 [24]	United Arab Emirates (United Arabs/Other Arabs/Asians)	1140	(i) Multiple pregnancies (ii) Thyroid Ab(+) (iii) Thyroid disease (iv) Thyroid medication (v) Serious gestational events (incl. hyperemesis)	CL (Architect, Abbott) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L)	United Arabs ($n = 97$): TSH: 0.06–8.3 Free T4: 8.9–24.6 Other Arabs ($n = 122$): TSH: 0.04–9.3 Free T4: 10.5–22.3 Asians ($n = 79$): TSH: 0.12–7.4 Free T4: 11.3–2.19	United Arabs ($n = 252$): TSH: 0.17–5.9 Free T4: 8.4–19.3 Other Arabs ($n = 283$): TSH: 0.23–5.7 Free T4: 9.5–18.7 Asians ($n = 174$): TSH: 0.3–5.5 Free T4: 9.7–18.5
Stricker et al., 2007 [12]	Switzerland	2272	(i) Thyroid Ab(+) (ii) Thyroid medication (iii) Miscarriage (iv) Fetal genetic abnormality	CL (Architect, Abbott) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L) Free T3 (pmol/L)	($n = 783$) TSH: 0.0888–2.8293 Free T4: 10.53–18.28 Free T3: 3.52–6.22	($n = 528$) TSH: 0.1998–2.7915 Free T4: 9.53–15.68 Free T3: 3.41–5.78
La'ulu and Roberts, 2007 [19]	USA (Asians/Blacks/ Hispanics/Whites)	3064	(i) Thyroid Ab(+)	CL (Architect, Abbott) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L) Free T3 (pmol/L)	—	($n = 2683$)[b] TSH: 0.15–3.11 Free T4: 9.3–15.2 Free T3: 3.83–5.96

Table 5: Continued.

Study	Country (subgroups)	Sample size	Exclusion criteria	Assay used/test (units)	Reference limits 1st trimester	Reference limits 2nd trimester
Cotzias et al., 2008 [15]	UK	335	(i) Multiple pregnancies (ii) Thyroid/endocrine disease (iii) Serious gestational events (incl. preeclampsia, hyperemesis) (iv) Medication (v) Age < 15 & >45	CL (Advia Centaur, Siemens) TSH (mIU/L), Free T4 (pmol/L) Free T3 (pmol/L)	—[a]	—[a]
Lambert-Messerlian et al., 2008 [16]	USA	9562	(i) Multiple pregnancies (ii) Thyroid disease	CL (Immulite, Siemens) TSH (mIU/L)	($n = 9562$) TSH: 0.13–4.15	($n = 9562$) TSH: 0.36–3.77
Gong and Hoffman, 2008 [17]	Canada	340	(i) Thyroid Ab(+) (ii) TSH < 0.1 mIU/L (iii) TSH > 2.5 mIU/L (1st trimester) (iv) TSH > 3.0 mIU/L (2nd trimester) (v) TSH > 3.5 mIU/L (3rd trimester)	ECL (Modular E170, Roche) Free T4 (pmol/L)	($n = 224$) Free T4: 11–19	($n = 240$) Free T4: 9.7–17.5
Pearce et al., 2008 [25]	USA	668	(i) Multiple pregnancies (ii) Thyroid Ab(+) (iii) Thyroid disease (iv) Thyroid medication (v) TSH >5.5 mIU/L in Ab(−) women (vi) Miscarriages/fetal death	CL (Advia Centaur, Bayer) TSH (mIU/L)	($n = 585$) TSH: 0.04–3.6	—
Marwaha et al., 2008 [11]	India	541	(i) Thyroid Ab(+) (ii) Thyroid disease (iii) Thyroid medication (iv) Family history of thyroid disease (v) Thyroid hypoechogenicity/nodularity (US) (vi) History of abortions and hyperemesis	ECL (Elecsys, Roche) TSH (mIU/mL) Free (T4 pmol/L) Free (T3 pmol/L)	($n = 107$) TSH: 0.6–5.0 Free T4: 12–19.45 Free T3: 1.92–5.86	($n = 137$) TSH: 0.435–5.78 Free T4: 9.48–19.58 Free T3: 3.2–5.7
Gilbert et al., 2008 [26]	Australia	2159	(i) Thyroid Ab(+) (ii) Thyroid disease	CL (Architect, Abbott) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L) Free T3 (pmol/L)	($n = 1817$) TSH: 0.02–2.15 Free T4: 10.4–17.8 Free T3: 3.3–5.7	—

Table 5: Continued.

Study	Country (subgroups)	Sample size	Exclusion criteria	Assay used/test (units)	Reference limits 1st trimester	Reference limits 2nd trimester
Springer et al., 2009 [18]	Czech republic	5520	(i) Thyroid Ab(+) (ii) Thyroid diseases (iii) β-HCG > 56 mg/L	CL (Advia Centaur, Siemens) TSH (mIU/L)	(n = 4337) TSH: 0.06–3.67	—
Bocos-Terraz et al., 2009 [10]	Spain	1198	(i) Thyroid Ab(+) (ii) Thyroid disease	CL (Architect, Abbott) TSH (μIU/mL) Free T4 (ng/dL) Free T3 (pg/mL)	—[a]	—
Ashoor et al., 2010 [27]	UK (Blacks/Whites)	4318	(i) Multiple pregnancies (ii) Thyroid Ab(+) (iii) Thyroid disease (iv) Serious gestational events (incl. preeclampsia, miscarriage/fetal death, delivery <34 weeks) (v) Major fetal abnormalities (vi) Birth weight < 5th percentile	CL (Advia Centaur, Siemens) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L) Free T3 (pmol/L)	—[a]	—
Garía de Guadiana Romualdo et al., 2010 [29]	Spain	441	(i) Thyroid Ab(+) (ii) Thyroid disease incl. goiter (iii) Thyroid medication	ECL (Cobas, Roche) TSH (mUI/L) Free T4 (ng/dL)	(n = 400) TSH: 0.130–3.710 Free T4: 0.89–1.50	—
Yu et al., 2010 [30]	China	538	(i) Multiple pregnancies (ii) Thyroid disease incl. goiter (iii) Thyroid Ab(+) (iv) History of autoimmune diseases (v) Serious gestational events (incl. hyperemesis, hypertension, gestational diabetes, premature delivery) (vi) Medical history affecting thyroid function (vii) Abnormal urinary iodine	ECL (Cobas, Roche) TSH (mUI/L) Free T4 (pmol/L)	(n = 301) TSH: 0.02–3.65 Free T4: 11.85–21.51	(n = 301) TSH: 0.36– 3.46 Free T4: 9.45–16.26
Männistö et al., 2011 [31]	Finland	5805	(i) Multiple pregnancies (ii) Thyroid Ab(+) (iii) Thyroid disease (iv) Thyroid medication	CL (Architect, Abbott) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L) Free T3 (pmol/L)	—[a]	—[a]

Table 5: Continued.

Study	Country (subgroups)	Sample size	Exclusion criteria	Assay used/test (units)	Reference limits 1st trimester	Reference limits 2nd trimester
Yan et al., 2011 [8]	China	505	(i) Multiple pregnancies (ii) Thyroid Ab(+) (iii) Thyroid disease incl. goitre (iv) Family history of thyroid disease (v) TSH > 5.0 mIU/l (vi) Serious gestational events (vii) Endocrinological medication	CL (Advia Centaur, Bayer) TSH (mIU/L) Free T4 (pmol/L) Free T3 (pmol/L)	(n = 168) TSH: 0.03–4.51 Free T4: 11.8–21 Free T3: 3.57– 5.61	(n = 168) TSH: 0.05–4.50 Free T4: 10.6–17.6 Free T3: 3.55– 5.25
Santiago et al., 2011 [28]	Spain	429	(i) Thyroid Ab(+) (ii) TSH > 5 μIU/mL (iii) Major health problems	CL (Beckman access) TSH (μIU/mL) Free T4 (ng/dL) Free T3 (pg/mL)	(n = 279) TSH: 0.23– 4.18 Free T4: 0.60–1.06 Free T3: 2.33–3.84	(n = 210) TSH: 0.36–3.89 Free T4: 0.43–0.85 Free T3: 2.04–3.51

[a] reference intervals other than trimester-specific (data not shown);
[b] combined reference interval for all ethnicities; reference intervals also provided for ethnicity subgroups (data not shown).
CL: Chemiluminescence assay; ECL: Electrochemiluminescence assay; TSH; thyroid-stimulating hormone; Free T4; serum-free thyroxine; Free T3; serum-free triiodothyronine;
To convert to SI units, for
FT4: pmol/L = ng/dL x12.87
FT3: pmol/L = pg/mL x1.536.

to 0.4–4 μIU/mL. Consequently, women with subclinical hypothyroidism would not have been identified, and normal women would have been misclassified as having subclinical hyperthyroidism if the manufacturer's TSH limits were used. Regarding free T4, and free T3, our intervals were only slightly different.

Many cross-sectional studies have reported trimester-specific reference ranges for free T3, free T4, and TSH among pregnant women [8–31]. However these reported reference ranges vary due to differences in ethnicity, iodine intake, sample size, assessment of reference population, and immunometric assay used among studies. Table 5 summarizes 1st and 2nd trimester-specific reference intervals for thyroid hormones from 21 studies worldwide. Ethnic disparities along with variations in iodine nutrition characteristics result in geographic variability of hormonal values. In addition, different reagents used by laboratories recognize distinct circulating TSH isoforms with resulting fluctuations even for the same sample [41]. Therefore, there is a growing need for laboratory- and geography- specific reference intervals [42]. Moreover, the methodology used by the published studies to date varies in terms of inclusion criteria for the determination of reference population, sample size, and assessment of outliers. More specifically, most studies used nonparametric methods in order to provide reference intervals without reporting the underlying distribution [10, 12, 14, 19], did not mention whether outliers were detected and removed [10–20], and most importantly, in some cases, have not applied strict criteria to obtain a well-defined healthy population [13, 14, 16, 17]. According to the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [32] and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), this well-defined healthy population should be based on specific exclusion criteria and represents the most important prerequisite for the determination of reference intervals [43, 44].

Based on the above, we selected our reference population from a large pool of Rhea mother-child cohort in Crete, after implementation of stringent criteria. Initially, we excluded all mothers with any kind of thyroid abnormality since women positive for thyroid autoantibodies typically have higher TSH values and therefore affect and skew the upper reference limit [45, 46]. In addition, women with twin pregnancies or with hyperemesis gravidum were also removed from the reference population due to their potential for low TSH values (higher serum hCG) and interference with the lower limit of TSH reference range [22, 47, 48]. Based on the association between autoimmunity and thyroid dysfunction [49], we also excluded mothers with positive history of autoimmune diseases. The final strictly defined reference population of 403 women was considered adequate for the estimation of reference intervals fulfilling the sample size requirements of Clinical Laboratory Standards (NCCLS) [43]. Additional methodological strengths of our study include examination of distributions and respective application of parametric or nonparametric methods, assessment of outliers, and use of a statistical test to resolve whether separate reference intervals should be calculated for the first and second trimester. Results from this test confirmed the need for trimester-specific reference ranges in agreement to the existing literature and as indicated by normal physiology.

Our study is limited by lack of data concerning the third trimester. Pregnant women were partitioned into trimesters upon entering the study, and thus the resulting sample size ($n = 22$) was not adequate for the estimation of reference intervals to a reasonable degree of precision. However, during the second half of gestation TSH levels return to pre-pregnancy levels and remain stable [50]. In addition, there was only a small number of women ($n = 12$) in less than 8 weeks of gestation, when hCG has a minimal effect on thyroid. Contrary to The National Health and Nutrition Examination Survey in the USA [36], some studies propose that thyroid ultrasound should be used as an additional exclusion criterion to rule out thyroid pathology [51]. In our study, we did not include thyroid ultrasound for the detection of goiter or presence of hypoechogenicity and nodularity of thyroid, since these data were not collected. Finally, an important limitation is the assumption of iodine sufficiency in all women, as we did not evaluate iodine status by urine iodine estimation. However, median urinary iodine excretion (the best parameter to evaluate the adequacy of iodine nutrition in a population) during the last two decades in Greece has been estimated to be over 200 μg/g Cr [52, 53], which is well within normal limits [54]. These findings indicate that, at present, Greece may be considered as an iodine-sufficient country.

5. Conclusion

Data from this study establish reference values for Greek Cretan pregnant women and point out the need for laboratory- and geography-specific reference ranges in an effort to detect overt and subclinical thyroid disorders and to evaluate the risk for both obstetric complications and impaired fetal development.

Acknowledgment

Dr. Leda Chatzi was supported by the EU Integrated Project NewGeneris, 6th Framework Programme, Priority 5: Food Quality and Safety (Contract no. FOOD-CT-2005-016320). NewGeneris is the acronym of the project "Newborns and Genotoxic exposure risks" http://www.newgeneris.org.

References

[1] D. Glinoer, "The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology," *Endocrine Reviews*, vol. 18, no. 3, pp. 404–433, 1997.

[2] C. R. Fantz, S. Dagogo-Jack, J. H. Ladenson, and A. M. Gronowski, "Thyroid function during pregnancy," *Clinical Chemistry*, vol. 45, no. 12, pp. 2250–2258, 1999.

[3] M. Abalovich, N. Amino, L. A. Barbour et al., "Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an

Endocrine Society Clinical Practice Guideline," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, supplement 8, pp. S1–S47, 2007.

[4] L. Skjoldebrand, J. Brundin, A. Carlstrom, and T. Pettersson, "Thyroid associated components in serum during normal pregnancy," *Acta Endocrinologica*, vol. 100, no. 4, pp. 504–511, 1982.

[5] J. Guillaume, G. C. Schussler, and J. Goldman, "Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: high free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH-releasing hormone in the first trimester," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 60, no. 4, pp. 678–684, 1985.

[6] R. D. Utiger, "Maternal hypothyroidism and fetal development," *New England Journal of Medicine*, vol. 341, no. 8, pp. 601–602, 1999.

[7] J. H. Metsman, "Hyperthyroidism in pregnancy," *Best Practice and Research*, vol. 18, no. 2, pp. 267–288, 2004.

[8] Y. Q. Yan, Z. L. Dong, L. Dong et al., "Trimester-and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals," *Clinical Endocrinology*, vol. 74, no. 2, pp. 262–269, 2011.

[9] N. S. Panesar, C. Y. Li, and M. S. Rogers, "Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women," *Annals of Clinical Biochemistry*, vol. 38, no. 4, pp. 329–332, 2001.

[10] J. P. Bocos-Terraz, S. Izquierdo-Álvarez, J. Bancalero-Flores et al., "Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women," *BMC Research Notes*, vol. 2, article 237, 2009.

[11] R. K. Marwaha, S. Chopra, S. Gopalakrishnan et al., "Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women," *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 115, no. 5, pp. 602–606, 2008.

[12] R. Stricker, M. Echenard, R. Eberhart et al., "Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals," *European Journal of Endocrinology*, vol. 157, no. 4, pp. 509–514, 2007.

[13] J. E. Haddow, G. J. Knight, G. E. Palomaki, M. R. McClain, and A. J. Pulkkinen, "The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy," *Journal of Medical Screening*, vol. 11, no. 4, pp. 170–174, 2004.

[14] H. Kurioka, K. Takahashi, and K. Miyazaki, "Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period," *Endocrine Journal*, vol. 52, no. 5, pp. 587–591, 2005.

[15] C. Cotzias, S. J. Wong, E. Taylor, P. Seed, and J. Girling, "A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy," *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 137, no. 1, pp. 61–66, 2008.

[16] G. Lambert-Messerlian, M. McClain, J. E. Haddow et al., "First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 199, no. 1, pp. 62.e1–62.e6, 2008.

[17] Y. Gong and B. R. Hoffman, "Free thyroxine reference interval in each trimester of pregnancy determined with the Roche Modular E-170 electrochemiluminescent immunoassay," *Clinical Biochemistry*, vol. 41, no. 10-11, pp. 902–906, 2008.

[18] D. Springer, T. Zima, and Z. Limanova, "Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy," *European Journal of Endocrinology*, vol. 160, no. 5, pp. 791–797, 2009.

[19] S. L. La'ulu and W. L. Roberts, "Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity," *Clinical Chemistry*, vol. 53, no. 9, pp. 1658–1664, 2007.

[20] T. Yamamoto, N. Amino, and O. Tanizawa, "Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy," *Clinical Endocrinology*, vol. 10, no. 5, pp. 459–468, 1979.

[21] O. P. Soldin, D. Soldin, and M. Sastoque, "Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide," *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 29, no. 5, pp. 553–559, 2007.

[22] J. S. Dashe, B. M. Casey, C. E. Wells et al., "Thyroid-stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 106, no. 4, pp. 753–757, 2005.

[23] A. Price, O. Obel, J. Cresswell et al., "Comparison of thyroid function in pregnant and non-pregnant Asian and western Caucasian women," *Clinica Chimica Acta*, vol. 308, no. 1-2, pp. 91–98, 2001.

[24] G. S. Dhatt, G. Griffin, and M. M. Agarwal, "Thyroid hormone reference intervals in an ambulatory Arab population on the Abbott Architect i2000 immunoassay analyzer," *Clinica Chimica Acta*, vol. 364, no. 1-2, pp. 226–229, 2006.

[25] E. N. Pearce, E. Oken, M. W. Gillman et al., "Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use," *Endocrine Practice*, vol. 14, no. 1, pp. 33–39, 2008.

[26] R. M. Gilbert, N. C. Hadlow, J. P. Walsh et al., "Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9–13) reference intervals derived from Western Australian women," *Medical Journal of Australia*, vol. 189, no. 5, pp. 250–253, 2008.

[27] G. Ashoor, N. A. Kametas, R. Akolekar, J. Guisado, and K. H. Nicolaides, "Maternal thyroid function at 11–13 weeks of gestation," *Fetal Diagnosis and Therapy*, vol. 27, no. 3, pp. 156–163, 2010.

[28] P. Santiago, M. Berrio, P. Olmedo et al., "Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in jaen (Spain)," *Endocrinologia y Nutricion*, vol. 58, no. 2, pp. 62–67, 2011.

[29] L. García de Guadiana Romualdo, M. González Morales, M. D. C. Martín-Ondarza González et al., "Evaluation of thyroid function during pregnancy: first-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine," *Endocrinologia y Nutricion*, vol. 57, no. 7, pp. 290–295, 2010.

[30] B. Yu, Q. W. Wang, R. P. Huang et al., "Establishment of self-sequential longitudinal reference intervals of maternal thyroid function during pregnancy," *Experimental Biology and Medicine*, vol. 235, no. 10, pp. 1212–1215, 2010.

[31] T. Männistö, H. M. Surcel, A. Ruokonen et al., "Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population," *Thyroid*, vol. 21, no. 3, pp. 291–298, 2011.

[32] Z. Baloch, P. Carayon, B. Conte-Devolx et al., "Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease," *Thyroid*, vol. 13, no. 1, pp. 3–126, 2003.

[33] M. Yoshimura and J. M. Hershman, "Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin," *Thyroid*, vol. 5, no. 5, pp. 425–434, 1995.

[34] R. Z. Klein, J. E. Haddow, J. D. Faix et al., "Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women," *Clinical Endocrinology*, vol. 35, no. 1, pp. 41–46, 1991.

[35] L. E. Davis, K. J. Leveno, and F. G. Cunningham, "Hypothyroidism complicating pregnancy," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 72, no. 1, pp. 108–112, 1988.

[36] J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. Dana Flanders et al., "Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 2, pp. 489–499, 2002.

[37] D. A. Koutras, M. Alevizaki, A. Tsatsoulis, and A. G. Vagenakis, "Greece is iodine sufficient," *The Lancet*, vol. 362, no. 9381, pp. 405–406, 2003.

[38] C. A. Spencer, J. S. LoPresti, A. Patel et al., "Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 70, no. 2, pp. 453–460, 1990.

[39] B. Vaidya, S. Anthony, M. Bilous et al., "Brief report: detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding?" *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, no. 1, pp. 203–207, 2007.

[40] D. Glinoer and C. A. Spencer, "Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why?" *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 6, no. 9, pp. 526–529, 2010.

[41] R. Silvio, K. J. Swapp, S. L. La'ulu, K. Hansen-Suchy, and W. L. Roberts, "Method specific second-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine," *Clinical Biochemistry*, vol. 42, no. 7-8, pp. 750–753, 2009.

[42] U. Feldt-Rasmussen, A. S. Bliddal Mortensen, A. K. Rasmussen, M. Boas, L. Hilsted, and K. Main, "Challenges in interpretation of thyroid function tests in pregnant women with autoimmune thyroid disease," *Journal of Thyroid Research*, vol. 2011, Article ID 598712, 2011.

[43] P. S. Horn and A. J. Pesce, "Reference intervals: an update," *Clinica Chimica Acta*, vol. 334, no. 1-2, pp. 5–23, 2003.

[44] NCCLS, "How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline," NCCLS Document C28-A and C28-A2, Villanova, Pa, USA.

[45] D. Glinoer, M. Riahi, J. P. Grun, and J. Kinthaert, "Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 79, no. 1, pp. 197–204, 1994.

[46] C. A. Spencer, J. G. Hollowell, M. Kazarosyan, and L. E. Braverman, "National Health and Nutrition Examination Survey III Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, no. 11, pp. 4236–4240, 2007.

[47] J. P. Grün, S. Meuris, P. De Nayer, and D. Glinoer, "The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies," *Clinical Endocrinology*, vol. 46, no. 6, pp. 719–725, 1997.

[48] M. R. McClain, G. Lambert-Messerlian, J. E. Haddow et al., "Sequential first- and second-trimester TSH, free thyroxine, and thyroid antibody measurements in women with known hypothyroidism: a FaSTER trial study," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 199, no. 2, pp. 129.e1–129.e6, 2008.

[49] K. Boelaert, P. R. Newby, M. J. Simmonds et al., "Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease," *American Journal of Medicine*, vol. 123, no. 2, pp. 183.e1–183.e9, 2010.

[50] D. Glinoer and F. Delange, "The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny," *Thyroid*, vol. 10, no. 10, pp. 871–887, 2000.

[51] J. Kratzsch, G. M. Fiedler, A. Leichtle et al., "New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on national academy of clinical biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid," *Clinical Chemistry*, vol. 51, no. 8, pp. 1480–1486, 2005.

[52] A. G. Doufas, G. Mastorakos, S. Chatziioannou et al., "The predominant form of non-toxic goiter in Greece is now autoimmune thyroiditis," *European Journal of Endocrinology*, vol. 140, no. 6, pp. 505–511, 1999.

[53] C. Zois, I. Stavrou, C. Kalogera et al., "High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece," *Thyroid*, vol. 13, no. 5, pp. 485–489, 2003.

[54] F. Delange, "Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition," *Public Health Nutrition*, vol. 10, no. 12, pp. 1571–1583, 2007.

Thyroid Dysfunction and Autoantibodies in Early Pregnancy Are Associated with Increased Risk of Gestational Diabetes and Adverse Birth Outcomes

Polyxeni Karakosta, Dimitris Alegakis, Vaggelis Georgiou, Theano Roumeliotaki, Eleni Fthenou, Maria Vassilaki, Dimitrios Boumpas, Elias Castanas, Manolis Kogevinas, and Leda Chatzi

Departments of Social Medicine (P.K., V.G., T.R., E.F., M.V., L.C.), Rheumatology, Clinical Immunology, and Allergy (D.A., D.B.), and Experimental Endocrinology (P.K., E.C.), Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion 71003, Greece; Centre for Research in Environmental Epidemiology (M.K.), 08003 Barcelona, Spain; Institut Municipal d'Investigació Mèdica (M.K.), and Centro de Investigación Biomédica en Red Epidemiologia y Salud Pública (M.K.), 08003 Barcelona, Spain; and National School of Public Health (M.K.), Athens, 11521 Greece

Context: Maternal thyroid dysfunction, especially in early pregnancy, may lead to pregnancy complications and adverse birth outcomes. Few population-based prospective studies have evaluated these effects and results are discrepant.

Objective: We examined the association of thyroid function and autoimmunity in early pregnancy with adverse pregnancy and birth outcomes.

Setting and Participants: The study used data from the prospective mother-child cohort "Rhea" study in Crete, Greece. A total of 1170 women with singleton pregnancies participated in this analysis. Maternal serum samples in the first trimester of pregnancy were tested for thyroid hormones (TSH, free T_4, and free T_3) and thyroid antibodies (thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody). Multivariable log-Poisson regression models were used adjusting for confounders.

Main Outcome Measures: Outcomes included gestational diabetes, gestational hypertension/preeclampsia, cesarean section, preterm delivery, low birth weight, and small-for-gestational-age neonates.

Results: The combination of high TSH and thyroid autoimmunity in early pregnancy was associated with a 4-fold increased risk for gestational diabetes [relative risk (RR) 4.3, 95% confidence interval (CI) 2.1–8.9)] and a 3-fold increased risk for low birth weight neonates (RR 3.1, 95% CI 1.2–8.0) after adjustment for several confounders. Women positive for thyroid antibodies without elevated TSH levels in early pregnancy were at high risk for spontaneous preterm delivery (RR 1.7, 95% CI 1.1–2.8), whereas the combined effect of high TSH and positive thyroid antibodies did not show an association with preterm birth.

Conclusions: High TSH levels and thyroid autoimmunity in early pregnancy may detrimentally affect pregnancy and birth outcomes. **(*J Clin Endocrinol Metab* 97: 4464–4472, 2012)**

Data from human and animal studies suggest that pregnancy alters normal thyroid function (1). Indicative changes include increased concentrations of thyroid hormone-binding globulin, thyroid hormones, and thyroglobulin; enhanced iodine clearance by the kidneys; and a mild thyrotropic effect of rising human chorionic gonadotropin on TSH secretion (2). The prevalence of hypothyroidism in women of reproductive age varies between 2

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197
Printed in U.S.A.
Copyright © 2012 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2012-2540 Received June 19, 2012. Accepted September 6, 2012.
First Published Online September 26, 2012

Abbreviations: BMI, Body mass index; CI, confidence interval; free T3, free T_3; free T4, free T_4; GDM, gestational diabetes mellitus; RR, relative risk; SGA, small for gestational age; TG-Ab, thyroglobulin antibodies; TPO-Ab, thyroid peroxidase antibodies.

and 4% and is due largely to thyroid autoimmunity (3), whereas thyroid autoantibodies are found in approximately one in 10 women of child-bearing age (4). More importantly, a considerable proportion of pregnant women with thyroid disorders remain undiagnosed or treated insufficiently (5, 6). Maternal thyroid disorders, especially in early pregnancy, may lead to adverse obstetric complications and affect the health status of the offspring (7–18). Severe maternal hypothyroidism has been associated with increased risk of pregnancy-induced hypertension (7), anemia (7), postpartum hemorrhage (7), spontaneous abortion (7), fetal death (8), and possibly of low birth weight offspring (9). Similar data regarding subclinical hypothyroidism are less conclusive (10).

At the other end of the spectrum, uncontrolled hyperthyroidism due to Grave's disease has been associated with preeclampsia (11), stillbirths (11), miscarriages (11), preterm delivery (12), congestive heart failure (11), and intrauterine growth restriction or low-birth-weight offspring (13). Subclinical hyperthyroidism during pregnancy has not been associated with any adverse pregnancy or perinatal outcomes (14). The presence of thyroid autoantibodies has been associated with an increased risk of miscarriage in various populations of pregnant women (15), placental abruption (16), preterm rupture of membranes (17), perinatal mortality (18), and preterm birth (15). Although there is a general consensus regarding the negative impact of thyroid dysfunction during gestation, differences between existing studies in terms of study design, availability of extensive laboratory data, and ethnic differences in TSH concentration hinder the generalization of the results. In addition, there are no studies evaluating the combined effect of thyroid dysfunction and autoimmune status with pregnancy and birth outcomes in large-scale populations.

The objective of the present study was to assess the prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in Greek pregnant women and to examine their relation with adverse pregnancy and neonatal outcomes in a large-scale, population-based cohort of an iodine-sufficient area of the Mediterranean: Crete, Greece.

Materials and Methods

Study design and population

The mother-child cohort in Crete (Rhea study)

The Rhea project is a mother-child study that prospectively examines a population-based cohort of pregnant women and their children at the prefecture of Heraklion, Crete, Greece (19). Pregnant women (Greek and immigrant) who became pregnant within a 12-month period, starting in February 2007, were contacted and asked to participate in the study. The first contact was made before 15 wk gestation at the time of the first major ultrasound examination and participants were invited to provide blood and urine samples and to participate in a face-to-face interview. The inclusion criteria for study participants were as follows: residents in the study area; women aged older than 16 yr; first visit: hospitals or private clinics at the time of the major ultra sound examination 10–13 wk of gestation; and no communication limitations. Women were contacted again at various times during pregnancy: at birth, at 8–10 wk after delivery and for the child's follow-up at the sixth and 18th months, and at 4 yr of age. Face-to face completed questionnaires together with self-administered questionnaires and medical records were used to obtain information on dietary, environmental, and psychosocial exposures during pregnancy and early childhood. The study was approved by the Ethical Committee of the University Hospital of Heraklion (Crete, Greece), and all mothers provided written informed consent after complete description of the study.

Detailed characteristics of the study population have been described elsewhere (19). Participants not providing blood samples (n = 271), or providing serum samples after the 18th wk of gestation (n = 80) as well as women with incomplete information on outcome variables (n = 40) were excluded from the analysis. Additionally, we have excluded multiple pregnancies (n = 40) and abortions or fetal deaths (n = 52). Thus, a cohort of 1170 women (73% of the total study population) was available for the present analysis.

Thyroid function during pregnancy

Maternal serum samples were collected at the first prenatal visit in 10 ml vacutainer tubes, were centrifuged, and were then stored in aliquots at −80 C until assayed. Thyroid function was assessed in early pregnancy (mean gestational age 14.1 wk; SD 3.6) by quantitative analysis of serum TSH, free T_4 (free T4), free T_3 (free T3), thyroid peroxidase (TPO-Ab), and thyroglobulin antibodies (TG-Ab) [Immulite 2000 immunoassay system (Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA)]. The intra- and interassay coefficients of variation were less than 12.5% and less than 12.5% for TSH (levels: 0.016–39 mIU/ml), less than 7.8% and less than 7.1% for free T4 (levels: 6.56–62.03 pmol/liter), less than 9.1% and less than 10% for free T3 (levels: 3.84–19.96 pmol/liter), less than 4.9% and less than 5.8% for TG-Ab and less than 7.4% and 7.2% for TPO-Ab.

The concentrations of serum thyroid hormones were categorized as low, normal, and high after the application of population-trimester-specific reference intervals (20). The reference intervals of serum TSH levels for the first trimester were 0.05–2.53 μIU/ml, free T3, 2.37–8.02 pmol/liter; and free T4, 12.23–19.69 pmol/liter. For the second trimester, respective reference intervals were as follows: 0.18–2.73 μIU/ml for TSH, 2.73–8.13 pmol/liter for free T3, and 11.20–18.66 pmol/liter for free T4. Women were categorized into trimesters of pregnancy according to gestational age at the time of sampling. Mothers with TSH serum concentrations within the reference range were considered to have normal TSH status (n = 1062; 90.8%), whereas mothers with TSH concentrations higher or lower than the trimester-specific reference range were considered to have high (n = 79, 6.8%) or low (n = 29, 2.5%) TSH, respectively. Accordingly, 1110 women (95.4%) had normal, 18 (1.5%) low, and 36 (3.1%) high free T3 levels. For free T4, the respective numbers were as follows: 1060 (90.8%) normal, 19 (1.6%) low, and 89 (7.6%) high levels. TPO-Ab and TG-Ab were considered ele-

vated if levels were 35 IU/ml or greater (n = 153, 13%) and greater than 40 IU/ml (n = 83, 7%), respectively. Mothers with thyroid autoimmunity were compared with antibody-negative mothers.

Obstetric and fetal outcomes

Gestational diabetes mellitus (GDM)

Women were screened for GDM at 24–28 wk and were classified as having GDM at the index pregnancy if two or more of the four plasma glucose values obtained during the 100-g, 3-h oral glucose tolerance test were abnormal according to criteria proposed by Carpenter and Coustan (21): fasting of 95 mg/dl or greater, 1 h of 80 mg/dl or greater, 2 h of 155 mg/dl or greater, and 3 h of 140 mg/dl or greater.

Gestational hypertension/preeclampsia

Information on gestational hypertension/preeclampsia was obtained through computer-assisted interviews and medical records.

Cesarean section

Data on cesarean section was obtained from the hospital medical records.

Gestational age

Gestational age was based on the interval between last menstrual period and date of delivery of the baby for 84% of the subjects. When the menstrual estimate of gestational age was inconsistent by 7 or more days within the ultrasound measurement taken in the first trimester of pregnancy (n = 187, 16%), a quadratic regression formula describing the relationship between crown-rump length and gestational age was used instead (22).

Preterm birth

Preterm birth was defined at less than 37 wk of gestation. A spontaneous preterm delivery was defined as a vaginal birth or an urgent cesarean section, whereas a medically indicated preterm delivery was defined as a programmed cesarean section or an induced vaginal birth.

Low birth weight

Low birth weight was defined as birth weight below 2500 g [birth weight range 1040–2490, mean (SD): 2203 (269.4)].

Small for gestational age neonates (SGA)

SGA neonates were defined as live-born infants below the 10th percentile of birth weight for gestational age in a referent population (23). In the current analysis, Spanish growth curves were used to calculate SGA neonates because Greek growth curves are not available (24).

Potential confounders

Potential confounders included characteristics that have an established or possible association with thyroid function, preterm birth, fetal growth, and pregnancy complications, including maternal age; maternal origin (Greek/other); marital status (married/other); parity (primiparous/multiparous); maternal education (low level: ≤6 yr of school; medium level: ≤12 yr of school; high level: university or technical college degree); prepregnancy body mass index (BMI) (kilograms per square meter); weight gain during pregnancy (kilograms); physical activity before and during pregnancy (yes/no); smoking during pregnancy (yes/no); alcohol intake during pregnancy (grams per day); working during pregnancy (yes/no); sleep duration during pregnancy (≥8 h/6–7 h/≤5 h); medication for thyroid disease (yes/no); family history of thyroid disease (yes/no); and infant gender (male, female).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the statistical package SPSS, version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL). The primary outcome variables of interest were pregnancy complications (gestational diabetes and gestational hypertension/preeclampsia), type of delivery (vaginal/cesarean), preterm birth, low birth weight, and SGA neonates. Univariate associations between dependent and independent variables were studied using Pearson's χ^2 test for categorical variables (with Fisher exact test for groups with less than five subjects expected in a cell) and Student *t*/ANOVA tests for continuous ones. In cases of nonnormally distributed variables (tested by the Shaphiro-Wilk's normality test), nonparametric Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests were used instead.

Multivariable log-Poisson regression models were performed to examine the association between thyroid function in early pregnancy and the outcomes of interest after adjusting for confounders. Potential confounders related with the outcomes and/or the exposure of interest in the bivariate models with a $P < 0.05$ were included in the multivariable models, except of maternal age and maternal education that were included *a priori* in all analyses. Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (95% CI) were computed to estimate the degree of association. To account for the possibility of residual confounding, the remaining demographic, lifestyle, and pregnancy characteristics that were available in this data set were then sequentially forced into the parsimonious models to ensure that the estimates associated with thyroid function remained unchanged. All association testing was conducted assuming a $P = 0.05$ significance level and a two-sided alternative hypothesis.

Results

Demographic characteristics of mothers according to TSH values and thyroid autoimmunity status are presented in Table 1. A total of 364 women reported family history of thyroid illness, and 154 were treated with T_4 or antithyroid medication. Women with high TSH and positive thyroid autoantibodies in early pregnancy were more likely to be older, multiparous, married, under medication for thyroid illness, and less likely to work during pregnancy compared with women with normal TSH and negative thyroid antibodies.

Table 2 presents multivariate associations of TSH levels and thyroid autoimmunity in early pregnancy with pregnancy complications. The prevalence of gestational diabetes, gestational hypertension/preeclampsia, and cesar-

TABLE 1. Sociodemographic and clinical characteristics by thyroid function in early pregnancy, Rhea birth cohort, Crete, 2007–2009

	Combination of thyroid autoimmunity and high TSH values[a]			
	Normal TSH Abs (−) (n = 914)	**Normal TSH Abs (+) (n = 148)**	**High TSH Abs (−) (n = 47)**	**High TSH Abs (+) (n = 32)**
Maternal age (yr), mean (SD)	**29.2 (5.1)**	**30.4 (5.0)**	**29.3 (5.0)**	**30.1 (5.5)**
Greek origin, n (%)	820 (91.0)	133 (90.5)	46 (97.9)	30 (93.8)
Married, n (%)	**765 (87.9)**	**125 (86.2)**	**33 (73.3)**	**29 (90.6)**
Maternal education, n (%)				
Low	190 (21.9)	25 (17.4)	6 (13.0)	10 (31.3)
Medium	435 (50.1)	75 (52.1)	22 (47.8)	11 (34.4)
High	244 (28.1)	44 (30.6)	18 (39.1)	11 (34.4)
BMI before pregnancy (kg/m^2), mean (SD)	24.2 (4.8)	24.6 (5.2)	24.3 (5.3)	24.3 (3.7)
Smoking during pregnancy, n (%)	384 (44.2)	58 (40.6)	25 (54.3)	13 (40.6)
Working during pregnancy, n (%)	**422 (48.6)**	**77 (53.8)**	**14 (30.4)**	**13 (40.6)**
Primiparous, n (%)	**331 (38.7)**	**62 (42.8)**	**28 (62.2)**	**11 (35.5)**
Vaginal delivery, n (%)	470 (52.3)	67 (45.6)	15 (32.6)	15 (46.9)
Medication for thyroid disease, n (%)	**71 (8.2)**	**50 (34.5)**	**12 (26.1)**	**17 (54.8)**
Family history of thyroid disease, n (%)	272 (32.5)	54 (40.3)	21 (45.7)	10 (31.3)

Abs, Antibodies. *Bold* indicates significant differences ($P < 0.05$) of ANOVA for continuous variables and χ^2 analysis for categorical variables. Numbers may not correspond to the total due to missing numbers.

[a] TSH reference limits: 0.05–2.53 μIU/ml for the first trimester and 0.18–2.73 μIU/ml for the second trimester; Abs(+) are TPO-Abs 35 IU/ml or greater and/or TG-Abs greater than 40 IU/ml.

ean section was 8.8% (n = 88), 4.8% (n = 47), and 49.6% (n = 571), respectively. The combination of high TSH and thyroid autoimmunity was associated with a 4-fold increased risk for gestational diabetes (RR 4.3, 95% CI 2.1–8.9), whereas the solitary presence of autoantibodies in euthyroid women did not show such an association (RR 1.4, 95% CI 0.7–2.4). All women with high TSH levels and thyroid autoimmunity who developed gestational diabetes (n = 6) had TPO-Ab levels greater than 100 IU/ml, whereas only one had TSH levels greater than 4 μIU/ml. High TSH values without the presence of thyroid autoimmunity were associated with a 10% increased risk of overall cesarean sections (adjusted RR 1.1, 95% CI 1.0–1.2). No association was found between thyroid hormones and/or thyroid autoimmunity in early pregnancy and gestational hypertension/preeclampsia.

TABLE 2. Associations of thyroid autoimmunity and high TSH values in early pregnancy with gestational diabetes, gestational hypertension/preeclampsia and caesarean delivery (n = 1170), Rhea Birth Cohort, Crete, 2007–2009

	Gestational diabetes (n = 88)		**Gestational hypertension/ preeclampsia (n = 47)**		**Cesarean section**					
					All (n = 571)		**Urgent (n = 194)**		**Programmed (n = 316)**	
	n	**RR (95% CI)[a]**	**n**	**RR (95% CI)[b]**	**n**	**RR (95% CI)[a]**	**n**	**RR (95% CI)[a]**	**n**	**RR (95% CI)[a]**
Clinical entities[c]										
Normal TSH/Abs (−) (n = 914)	60	Reference	38	Reference	440	Reference	149	Reference	247	Reference
Normal TSH/Abs (+) (n = 148)	15	1.4 (0.7, 2.4)	6	0.6 (0.2, 1.7)	82	1.0 (1.0, 1.1)	32	**1.3 (1.0, 1.9)**	42	1.0 (0.8, 1.3)
High TSH/Abs (−) (n = 47)	7	1.4 (0.5, 3.8)	3	1.1 (0.3, 4.1)	32	**1.1 (1.0, 1.2)**	9	1.3 (0.7, 2.4)	16	**1.4 (1.0, 2.1)**
High TSH/Abs (+) (n = 32)	6	**4.3 (2.1, 8.9)**	0	NA	17	1.0 (0.9, 1.2)	4	0.9 (0.4, 2.0)	11	1.1 (0.6, 1.8)

All models are adjusted for maternal age, maternal education, and prepregnancy BMI. Abs, Antibodies. *Bold* indicates statistically significant difference ($P < 0.05$).

[a] Also adjusted for parity, family history of thyroid disease, and smoking during pregnancy.

[b] Also adjusted for smoking during pregnancy.

[c] TSH reference limits: 0.05–2.53 μIU/ml for the first trimester and 0.18–2.73 μIU/ml for the second trimester; Abs(+): TPO-Ab, 35 IU/ml or greater and/or TG-Ab greater than 40 IU/ml.

TABLE 3. Associations of thyroid autoimmunity and high TSH values in early pregnancy with preterm birth, low birth weight, and SGA neonates (n = 1170), Rhea birth cohort, Crete, 2007–2009

	Preterm birth						Low birth weight				SGA			
	All (n = 133)		Spontaneous (n = 99)		Medically indicated (n = 34)		All (n = 60)		Preterm excluded (n = 25)		All (n = 56)		Preterm excluded (n = 48)	
	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[a]	n	RR (95% CI)[b]	n	RR (95% CI)[b]	n	RR (95% CI)[c]	n	RR (95% CI)[c]
Clinical entities[d]														
Normal TSH/Abs (−) (n = 914)	103	Reference	75	Reference	28	Reference	44	Reference	16	Reference	44	Reference	38	Reference
Normal TSH/Abs (+) (n = 148)	24	1.3 (0.8, 2.1)	22	**1.7 (1.1, 2.8)**	2	NA	7	0.9 (0.5, 1.9)	2	0.4 (0.1, 2.7)	7	0.9 (0.3, 2.2)	6	1.1 (0.4, 2.7)
High TSH/Abs (−) (n = 47)	3	0.7 (0.2, 2.1)	1	0.3 (0.1, 2.4)	2	1.6 (0.4, 7.0)	4	**2.6 (1.1, 5.9)**	3	**2.7 (1.0, 7.3)**	3	1.5 (0.5, 4.4)	3	1.1 (0.3, 4.1)
High TSH/Abs (+) (n = 32)	3	0.8 (0.2, 3.0)	1	0.5 (0.9, 3.4)	2	1.6 (0.2, 10.9)	5	**3.1 (1.2, 8.0)**	4	**3.7 (1.4, 9.7)**	2	0.7 (0.1, 4.9)	1	0.9 (0.1, 5.5)

All models are adjusted for maternal age, maternal education, and parity. NA, Not applicable; Abs, antibodies. *Bold* indicates statistically significant difference ($P < 0.05$).

[a] Also adjusted for prepregnancy BMI and sleeping duration.

[b] Also adjusted for smoking during pregnancy, physical activity before pregnancy, and gestational age.

[c] Also adjusted for smoking during pregnancy and physical activity before pregnancy.

[d] TSH reference limits: 0.05–2.53 μIU/ml for the first trimester and 0.18–2.73 μIU/ml for the second trimester; Abs(+): TPO-Ab 35 IU/ml or greater and/or TG-Ab greater than 40 IU/ml.

The prevalence of preterm birth, low birth weight, and SGA neonates was 11.6% (n = 133), 5.4% (n = 60), and 5.1% (n = 56), respectively. Table 3 presents multivariate associations of TSH levels and thyroid autoimmunity in early pregnancy with birth outcomes. Thyroid antibodies *per se* increased the risk of spontaneous preterm birth by 70% (RR 1.7, 95% CI 1.1–2.8), whereas the combined effect of the high TSH and positive thyroid antibodies did not show an association with preterm birth. The combination of high TSH and thyroid autoimmunity was associated with a 3-fold increased risk for low-birth-weight neonates (RR 3.1, 95% CI 1.2–8.0). High TSH values without thyroid autoimmunity were also associated with increased risk for low-birth-weight neonates (RR 2.6, 95% CI 1.1–5.9), whereas the sole presence of thyroid antibodies was not associated with fetal growth restriction. To evaluate the possibility of introducing confounding by preterm birth or comorbid disorders, additional analyses were performed excluding all preterm births, and the results were very similar to the original analysis (Table 3).

In an additional analysis, we studied separately the associations of TSH, free T3, and free T4 hormones as well as thyroid antibodies in early pregnancy with pregnancy complications and birth outcomes: a per-unit increase in TSH value was associated with an increased risk for gestational diabetes (RR 1.1, 95% CI 1.0–1.2), programmed cesarean section (RR 1.1, 95% CI 1.1–1.2), a medically indicated preterm birth (RR 1.2, 95% CI 1.1–1.3), low birth weight (RR 1.2, 95% CI 1.2–1.3) and SGA neonates (RR 1.1, 95% CI 1.0–1.3). No significant associations were found for women with low TSH values in early pregnancy (RR gestational diabetes: 1.4, 95% CI 0.4–5.5; RR preterm birth: 0.9, 95% CI 0.4–1.7; RR low birth weight: 1.1, 95% CI 0.3–4.7). The presence of TPO-Ab but not TG-Ab was associated with a higher risk of gestational diabetes (RR 1.8, 95% CI 1.1–3.0), whereas TG-Ab conferred an increased risk for spontaneous preterm delivery (RR 2.1, 95% CI 1.2–3.6). Free T3 and free T4 were treated as continuous and as categorical variables and were not associated with any of these outcomes, except from the association of low free T4 with an increased risk for low birth weight neonates (RR 6.1, 95% CI 2.5–14.6).

To distinguish between overt and subclinical hypothyroidism as responsible for the observed findings, we checked the status of free T4 hormone in women with high TSH. Almost all women had normal free T4 values [74 had normal values and five had slightly increased values (<90th percentile)], indicating that subclinical hypothyroidism is the responsible clinical entity for all aforementioned maternal and fetal effects.

Finally, to elucidate whether medication for thyroid disease modified the observed results, we performed a sensitivity analysis in which we excluded all women who were under medication for thyroid illness (n = 154, TSH range 0.01–7.04 μIU/ml). Results did not differ substantially from those derived from the main analysis (Supplemental Tables 1 and 2, published on The Endocrine Society's Journals Online web site at http://jcem.endojournals.org).

Discussion

The present study provides evidence that the combination of high TSH and thyroid autoimmunity in early pregnancy

increases the risk of adverse birth outcomes such as gestational diabetes and low-birth-weight neonates, whereas thyroid autoimmunity increases the risk of spontaneous preterm delivery. This is the first study measuring thyroid hormones and autoantibodies in early pregnancy in Crete, Greece. The presence of high TSH in pregnant women was almost twice more common in our cohort compared with results from studies in other countries (8, 25), and future studies are needed to investigate underlying causes for this high prevalence. Thyroid autoimmunity occurred in 15.6% of the pregnant women in our cohort, with a preponderance of TPO-Abs against TG-Abs, in agreement with other studies (26, 27).

We found a 4-fold increased risk of gestational diabetes in women with high TSH levels and thyroid autoimmunity in early pregnancy. This is the first study to our knowledge that evaluated the combined effect of high TSH and thyroid autoimmunity in early pregnancy and estimated such a high risk for gestational diabetes. Women with thyroid autoimmunity frequently progress to hypothyroidism during pregnancy, despite a euthyroid status before pregnancy, because the maternal thyroid requirements increase but cannot be met (3). Progressive hypothyroidism therefore often develops or worsens as gestation progresses (28). Previous observational studies evaluated the effect of hypothyroidism on gestational diabetes; most failed to show such an association (29–31), whereas a recent study found that the risk for gestational diabetes increases with TSH levels (32). Männistö *et al.* (33) showed an association between overt hypothyroidism during pregnancy and subsequent diabetes morbidity later in life, whereas other studies have linked diabetes (both type 1 and 2) to thyroid dysfunction and autoimmunity in adults (34, 35). In addition, a study based on Swedish Health Registries showed that women who were on thyroid supplementation during pregnancy had an increased rate of diabetes (pre-existing or gestational) compared with women who did not report the use of thyroid hormones in pregnancy (36). The frequent presence of thyroid autoantibodies in several nonthyroidal autoimmune diseases supports a hypothesis of an underlying enhanced global autoimmune state and immune dysfunction being relevant to these clinical outcomes (15, 37). Maratou and colleagues (38) found decreased rates of insulin-stimulated glucose transport inside cells of hypothyroid patients in an effort to explain the insulin resistant phenotype commonly observed in hypothyroid patients. Further studies with repeated measurements of specific biomarkers related to autoimmunity (glutamic acid decarboxylase, islet cell, or insulin antibodies) during pregnancy could investigate whether the association between high TSH and thyroid autoimmunity with gestational diabetes is the consequence of a widespread autoimmune disorder (39).

Women with thyroid autoimmunity also had an increased risk of spontaneous preterm delivery. Thyroid antibodies could be associated with a subtle decrease of thyroid function or may reflect a generalized activation of the immune system and specifically a deregulated activity of the immune system at the fetal-maternal interface (15, 40). Because pregnancy represents an inflammatory process with a shift in the regulation of cytokine networks within the local placental-decidual environment, a deregulation of the local inflammatory processes can be associated with miscarriage and premature delivery (40–42). Supporting our results, a recent meta-analysis showed that maternal thyroid autoimmunity increased 2-fold the risk of preterm delivery in women with biochemically normal thyroid function (15).

Women with high TSH levels were found to carry a 2-fold increased risk of having a low-birth-weight neonate, whereas the combination of high TSH and thyroid autoimmunity increase 3-fold the risk of low-birth-weight neonates. Due to small numbers in this group, we cannot entirely exclude the possibility of by-chance findings, and for the same reason, we were not able to distinguish between different categories of low-birth-weight neonates ($<$1000, 1000–1500, 1500–2500 g). These results are consistent with other birth cohort studies that evaluated the effect of hypothyroidism on preterm birth and intrauterine growth restriction (9, 25). There are several potential mechanisms linking maternal overt or subclinical hypothyroidism with fetal growth restriction. Thyroid hormones are essential for infant growth and maturation of many target tissues, including the brain, bone, and skeleton, through the actions of GH and IGF-I (43). More specifically, insufficient T_4 supply to the fetus may negatively affect the development of the pituitary-thyroid axis of the newborn (44) and interfere with normal vascular responsiveness and cardiovascular homeostasis *in utero* (45). The present analysis showed a 10% increased risk of overall cesarean sections in women with high TSH values in early pregnancy. This increase could be attributed to coexisting pregnancy complications (*i.e.* gestational diabetes) or fetal distress and fetal growth restriction as supported by our results.

Previous studies have reported that thyroid supplementation in pregnancy was associated with higher rates of gestational diabetes, gestational hypertension/preeclampsia, and cesarean delivery (36). Data are less consistent regarding thyroid supplementation and birth outcomes (44, 46). In our study, a sensitivity analysis removing women who were on thyroid substitution, and thus could have lower thyroidal reserve during pregnancy, showed

that the rates of adverse pregnancy and birth outcomes did not change significantly.

Strengths of the present study include the population-based prospective design, the large numbers of available biological samples and infants with anthropometric measurements at birth as well as the high participation rate (82%). We had the possibility to use our population-specific-trimester reference ranges for thyroid hormones (20) that are in accordance with the proposed trimester-specific reference ranges for TSH by the American Thyroid Association guidelines (47). Because studies have been carried out in different parts of the world, ethnic differences in TSH concentration and regional differences in iodine levels interfere with reference range calculations; consequently, no previously established reference ranges can be reliably applied in our cohort. These trimester-specific, population-based reference ranges allowed for correct interpretation of thyroid hormone values and accurate classification of thyroid disorders. Additionally, because preterm birth is a heterogeneous rather than a homogeneous entity, we had the possibility to distinguish between spontaneous and medically indicated preterm delivery. The exclusion of twins as well as the adjustment for several variables reduced the likelihood of confounding. We did not observe any substantial differences between the crude and the adjusted models. Thus, it is unlikely that overadjustment affected our findings. The study population included women from the follow-up of a birth cohort, providing the opportunity to account for the effect of exposures during pregnancy prospectively within the cohort. A selection bias could be theoretically generated by the possibility that we included only women receiving an early ultrasound. However, all pregnant women in Greece have to attend several compulsory prenatal visits, one of which takes place between 12 and 15 wk of gestation, which is the time of our enrollment phase. Moreover, the study sample in the Rhea cohort included pregnant women who visited both public hospitals and private maternity clinics, so the study population is representative of the entire population of pregnant women in the Heraklion prefecture.

There are several limitations in the present study that deserve acknowledgment. Pregnant and lactating women may require additional iodine intake to eliminate iodine deficiency disorders. Unfortunately, we did not have available data on possible dietary iodine supplementation, nor did we measure urinary iodine excretion to test for individual iodine status. However, median urinary iodine excretion (the best parameter to evaluate the adequacy of iodine nutrition in a population) during the last 2 decades in Greece has been estimated to be greater than 200 μg/g creatinine (48), which is well within normal limits. These findings indicate that, at present, Greece may be considered as an iodine-sufficient country. In addition, we had no information regarding potential use of substances that may have an effect on thyroid function (*i.e.* drugs like amiodarone or corticosteroids, kelp supplements, perchlorate exposure, iodine containing contrast media, *etc.*). Due to the small numbers, we were not able to investigate the effect of abnormal thyroid function and/or autoimmunity in early pregnancy on the risk of miscarriages/abortions. In the present study, we have used Spanish growth curves to calculate SGA neonates because validated Greek intrauterine growth curves are not available. Finally, although we incorporated extensive information on potential social and environmental factors that are associated with fetal growth, there may be other unidentified factors linked both with pregnancy complications, fetal growth, and thyroid function during pregnancy that could explain this association.

In summary, our results suggest that women with thyroid autoimmunity were more likely to experience a spontaneous preterm delivery, whereas the combination of high TSH and positive thyroid antibodies was associated with a 4-fold increased risk of gestational diabetes and a 3-fold increased risk of low-birth-weight neonates. Future longitudinal studies are needed to better dissect the underlying processes of thyroid physiology during gestation together with efficient preventive strategies to preclude the adverse impacts of thyroid disease in both the mother and child.

Acknowledgments

We particularly thank all the cohort participants for their generous collaboration.

Address all correspondence and requests for reprints to: Leda Chatzi, M.D., Ph.D., Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, P.O. Box 2208, Heraklion 71003, Crete, Greece. E-mail: lchatzi@med.uoc.gr.

This work was supported by the European Uniuon Integrated Projects NewGeneris, Sixth Framework Programme (Contract FOOD-CT-2005-016320), and Chicos, Seventh Framework Programme (Contract Health-F2-2009-241604).

Disclosure Summary: The authors have not declared any conflicts of interest.

References

1. **Weetman AP** 2010 Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. Nat Rev Endocrinol 6:311–318
2. **Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T** 1982 Thyroid

associated components in serum during normal pregnancy. Acta Endocrinol (Copenh) 100:504–511
3. **Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D** 2008 The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:394–405
4. **Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML** 1991 Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol (Oxf) 35:41–46
5. **Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, Zhou J, Mao J, Yu X, Li J, Chen Y, Xue H, Fan C, Wang H, Zhang H, Li C, Zhou W, Gao B, Shang T, Zhou J, Ding B, Ma Y, Wu Y, Xu H, Liu W** 2011 The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. Eur J Endocrinol 164:263–268
6. **Kourtis A, Makedou K, Giomisi A, Mouzaki M, Slavakis A, Kalogiannidis I, Prapas N, Agorastos T** 2010 Prevalence of undiagnosed thyroid disease in pregnancy. Endocrine Abstracts 22:794
7. **Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG** 1988 Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet Gynecol 72:108–112
8. **Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ** 2000 Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 7:127–130
9. **Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB** 2011 Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. J Clin Endocrinol Metab 96:3234–3241
10. **Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A** 2007 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 92:S1–S47
11. **Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH** 1994 Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. Obstet Gynecol 84: 946–949
12. **Weetman AP** 2000 Graves' disease. N Engl J Med 343:1236–1248
13. **Mestman JH** 2004 Hyperthyroidism in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 18:267–288
14. **Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG** 2006 Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 107:337–341
15. **Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A** 2011 Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ 342: d2616
16. **Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG** 2010 Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. Obstet Gynecol 116:381–386
17. **Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, Canick JA, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein PS, D'Alton ME** 2010 Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. Obstet Gynecol 116:58–62
18. **Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto-Luukkonen E** 2009 Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab 94:772–779
19. **Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alegkakis D, Tsatsanis C, Kafatos A, Koutis A, Kogevinas M** 2009 Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Epidemiol 170: 829–836
20. **Karakosta P, Chatzi L, Bagkeris E, Daraki V, Alegakis D, Castanas E, Kogevinas M, Kampa M** 2011 First- and second-trimester reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in "Rhea" mother-child cohort, Crete, Greece. Journal of Thyroid Research 2011:490783
21. **Carpenter MW, Coustan DR** 1982 Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 144:768–773
22. **Westerway SC, Davison A, Cowell S** 2000 Ultrasonic fetal measurements: new Australian standards for the new millennium. Aust N Z J Obstet Gynaecol 40:297–302
23. **Goldenberg RL, Patterson ET, Freese MP** 1992 Maternal demographic, situational and psychosocial factors and their relationship to enrollment in prenatal care: a review of the literature. Women Health 19:133–151
24. **Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Audi L, Gusinye M, Vicens-Calvet E, Clemente M** 2004 Fetal growth regulation and intrauterine growth retardation. J Pediatr Endocrinol Metab 17(Suppl 3):435–443
25. **Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG** 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 105:239–245
26. **Vanderpump MP, Tunbridge WM** 2002 Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 12:839–847
27. **Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE** 2003 Thyroiditis. N Engl J Med 348:2646–2655
28. **Glinoer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J** 1994 Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 79:197–204
29. **Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Bishawi B, Zayed R** 2006 Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol 22:261–266
30. **Feki M, Omar S, Menif O, Tanfous NB, Slimane H, Zouari F, Rezigua H, Chelly H, Kaabachi N** 2008 Thyroid disorders in pregnancy: frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women. Clin Biochem 41: 927–931
31. **Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME** 2008 Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 112:85–92
32. **Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG** 2012 Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol 119:983–988
33. **Männistä T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto E** 2010 Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. J Clin Endocrinol Metab 95:1084–1094
34. **Araujo J, Brandão LA, Guimarães RL, Santos S, Falcão EA, Milanese M, Segat L, Souza PR, de Lima-Filho JL, Crovella S** 2008 Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 9:272–276
35. **Akbar DH, Ahmed MM, Al-Mughales J** 2006 Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. Acta Diabetol 43:14–18
36. **Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, Källén B, Asker C** 2008 Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 87:617–627
37. **Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, Eguchi K** 2008 Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. J Endocrinol Invest 31:861–865
38. **Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Raptis AE, Tountas N, Raptis SA, Dimitriadis G** 2011 Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. Endocrine 39:28–32
39. **Nilsson C, Ursing D, Törn C, Aberg A, Landin-Olsson M** 2007

Presence of GAD antibodies during gestational diabetes mellitus predicts type 1 diabetes. Diabetes Care 30:1968–1971
40. **Stagnaro-Green A** 2011 Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later? J Thyroid Res 2011:841949
41. **Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss 3rd JF, Petraglia F** 2009 Inflammation and pregnancy. Reprod Sci 16:206–215
42. **Stagnaro-Green A** 2009 Maternal thyroid disease and preterm delivery. J Clin Endocrinol Metab 94:21–25
43. **Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD** 1988 Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. N Engl J Med 318:599–602
44. **Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z** 2003 Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. Obstet Gynecol 102:232–241
45. **Klein I** 1990 Thyroid hormone and the cardiovascular system. Am J Med 88:631–637
46. **Tan TO, Cheng YW, Caughey AB** 2006 Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? Am J Obstet Gynecol 194:e1–e3
47. **Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W** 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 21:1081–1125
48. **Doufas AG, Mastorakos G, Chatziioannou S, Tseleni-Balafouta S, Piperingos G, Boukis MA, Mantzos E, Caraiskos CS, Mantzos J, Alevizaki M, Koutras DA** 1999 The predominant form of non-toxic goiter in Greece is now autoimmune thyroiditis. Eur J Endocrinol 140:505–511

THE ENDOCRINE SOCIETY®

You can post your CV, post an open position or look for your next career opportunity in the targeted **EndoCareers** site.

www.endocareers.org

Available online at ScienceDirect www.sciencedirect.com
Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com
Diabetes & Metabolism 35 (2009) 490–494

Short report

The metabolic syndrome in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus

L. Chatzi [a,*], E. Plana [b,c,d], A. Pappas [e], D. Alegkakis [f], P. Karakosta [a], V. Daraki [g], M. Vassilaki [a], C. Tsatsanis [h], A. Kafatos [a], A. Koutis [a], M. Kogevinas [a,b,c,d]

[a] *Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, PO Box 2208, Heraklion, 71003 Crete,Greece*
[b] *Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain*
[c] *CIBER, Epidemiologia y Salud Publica, Barcelona, Spain*
[d] *Municipal Institute of Medical Research (IMIM), Barcelona, Spain*
[e] *Diabetic Clinic, Venizelio Hospital, Heraklion, Greece*
[f] *Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece*
[g] *Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece*
[h] *Department of Clinical Chemistry-Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece*

Received 5 May 2009; received in revised form 1st July 2009; accepted 5 July 2009
Available online 7 November 2009

Abstract

Aim. – The objective of the present study was to determine whether or not maternal metabolic syndrome in early pregnancy in women without previous diabetes is associated with the development of gestational diabetes mellitus (GDM).

Methods. – A total of 508 women from the Rhea study—involving a pregnant cohort in Crete, Greece (2007–2009)—with singleton pregnancies were included in the present analysis. Maternal fasting serum samples were collected and blood pressure measured before gestational week 15. The metabolic syndrome in early pregnancy was defined according to NHLBI/AHA criteria. Pregnant women were screened for GDM between weeks 24 and 28 of gestation, as defined by Carpenter and Coustan criteria. Multivariable log-binomial regression models were used to estimate the effect of the metabolic syndrome in early pregnancy on the risk of GDM, after adjusting for confounding factors.

Results. – Women with the metabolic syndrome were at high risk of GDM (RR = 3.17; 95% CI: 1.06–9.50). Among the components of the metabolic syndrome, the most significant risk factors were impaired fasting glucose (RR = 4.92; 95% CI: 1.41–17.23) and pre-pregnancy obesity (RR = 2.65; 95% CI: 1.23–5.70). A 10-mmHg rise in systolic and diastolic blood pressure increased the relative risk of GDM by 49% (RR = 1.49; 95% CI: 1.10–2.02) and 34% (RR = 1.34; 95% CI: 1.04–1.73), respectively, whereas a 1-unit increase in pre-pregnancy BMI increased the relative risk of GDM by 6% (RR = 1.06; 95% CI: 1.01–1.12).

Conclusion. – These findings suggest that women with the metabolic syndrome in early pregnancy have a greater risk of developing GDM.
© 2009 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Gestational diabetes; The metabolic syndrome; Pregnancy

Résumé

Syndrome métabolique en début de grossesse et risque de diabète gestationnel.

Objectif. – Déterminer si la présence d'un syndrome métabolique en début de grossesse, chez des femmes sans antécédent de diabète, est associée à l'apparition d'un diabète gestationnel (DG).

Méthodes. – Cinq cent huit femmes participant à l'étude Rhea, étude de cohorte menée chez des femmes enceintes en Crète, Grèce (2007–2009) ayant une grossesse non gemellaire, ont été incluses dans l'analyse. Avant la 15e semaine de gestation, des prélèvements de sang ont été réalisés à jeun et la pression artérielle a été mesurée. Le syndrome métabolique en début de grossesse a été défini selon les critères de l'AHA/NHLBI. Le dépistage du DG a été effectué entre la 24e et la 28e semaine de gestation et le DG a été défini selon les critères de Carpenter et Coustan. Des modèles de régression log-binomiale multivariés ont été utilisés pour estimer l'effet du syndrome métabolique en début de grossesse sur le risque de DG après ajustement sur les facteurs de confusion.

* Corresponding author.
E-mail address: lchatzi@med.uoc.gr (L. Chatzi).

1262-3636/$ – see front matter © 2009 Published by Elsevier Masson SAS.
doi:10.1016/j.diabet.2009.07.003

Résultats. – Les femmes qui présentaient un syndrome métabolique avaient un risque élevé de DG (risque relatif [RR] = 3,17 ; IC à 95 % 1,06–9,50). Parmi les composants du syndrome métabolique, les facteurs de risque les plus importants étaient l'hyperglycémie modérée à jeun (RR = 4,92 ; IC à 95 % 1,41–17,23) et l'obésité avant la grossesse (RR = 2,65 ; IC à 95 % 1,23–5,70). Une augmentation de 10 mmHg de la pression artérielle systolique ou diastolique augmentait le RR de DG de 49 % (RR = 1,49, IC à 95 % 1,10–2,02) et de 34 % (RR = 1,34, IC à 95 % 1,04–1,73), respectivement, alors que l'augmentation par unité de l'IMC avant la grossesse augmentait le RR de DG de 6 % (RR = 1,06 ; IC à 95 1,01–1,12).

Conclusion. – Ces résultats suggèrent que les femmes qui présentent un syndrome métabolique en début de grossesse ont un risque plus élevé de développer un DG.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Diabète gestationnel ; Syndrome métabolique ; Grossesse

1. Introduction

The metabolic syndrome (MetS) refers to a cluster of metabolic abnormalities that appear to promote the development of atherosclerotic cardiovascular disease and are associated with chronic low-grade systemic inflammation [1–3]. The main maternal effect of gestational diabetes is a higher long-term risk of developing MetS and type 2 diabetes [4]. Several studies have reported links between gestational diabetes mellitus (GDM) and the subsequent risk of type 2 diabetes and MetS [5–8], but the association between metabolic alterations in early pregnancy and the development of GDM has been little explored.

For this reason, the objective of the present study was to examine the association between the MetS characteristics before and during early pregnancy in women with no previous diabetes, and the risk of developing GDM.

2. Materials and methods

2.1. Mother–child cohort in Crete (the Rhea study)

The mother–child cohort study in Crete (the Rhea study) examined a sample population of women who became pregnant within one year, starting in February 2007, living in the prefecture of Heraklion. Over the study period, 1765 eligible women were approached, and 1610 (91%) agreed to participate; 1317 (82%) of these women were followed up to delivery. A total of 730 participants with singleton pregnancies provided fasting blood samples during their early pregnancy. Women who experienced spontaneous or induced abortions ($n = 51$), or gave birth to stillborn infants ($n = 2$), were excluded, as were those with incomplete diagnostic information ($n = 87$) because of relocation out of the area, delivery elsewhere and/or missing medical records. We also excluded 16 women who had GDM in a previous pregnancy, as this is associated with a greater probability of GDM recurrence, and 66 women who had diabetes before becoming pregnant. This means that a final cohort of 508 women was available for analysis.

2.2. Biochemical analyses

Maternal fasting serum samples were collected during the first major ultrasound visit at or before week 15 of gestation (mean: 11.96 weeks, SD 1.49). Plasma triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and glucose concentrations were determined, using standard enzymatic procedures and an automatic analyzer (Olympus AU5400 high-volume chemistry analyzer). Insulin sensitivity was determined by homoeostasis model assessment (HOMA-R) [9].

2.3. Maternal anthropometry

Height, measured at the first prenatal visit, and pre-pregnancy weight, as reported at the time of the first major ultrasound visit, were used to calculate the pre-pregnant body mass index (BMI; weight [kg]/height[m]^2).

2.4. Maternal blood pressure

Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were also measured at the time of the first major ultrasound visit, using an electronic BP monitor, after 10 minutes of rest in a sitting position. All readings were taken three times in the right arm for each woman. The mean value, obtained from the second and third readings, was used in the analysis.

2.5. Definition of the metabolic syndrome in early pregnancy

All participants were classified as having the MetS or not according to the criteria proposed by the US National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association (NHLBI/AHA) [1], but with adaptations appropriate for the present study population; for example, abdominal circumference was not considered a criterion of obesity, as our study population involved pregnant women. Obesity was defined as a BMI > 30 kg/m^2 before pregnancy.

In addition, the MetS was defined as the presence of three or more of the following risk factors: pre-pregnancy BMI > 30 kg/m^2; triglycerides ≥ 150 mg/dL; HDL cholesterol < 50 mg/dL; BP ≥ 130/85 mmHg; and fasting blood glucose (FBG) ≥ 100 mg/dL.

2.6. Gestational diabetes mellitus

Women were screened for GDM at weeks 24–28 of gestation, and were classified as having GDM in the index pregnancy if two or more of the four plasma glucose values obtained during the 100-g 3-h oral glucose tolerance test (OGTT)

were abnormal, as per the criteria proposed by Carpenter and Coustan [10]: FBG ≥ 95 mg/dL; 1-h values ≥ 180 mg/dL; 2-h values ≥ 155 mg/dL; and 3-h values ≥ 140 mg/dL.

2.7. Statistical analysis

Data analyses were performed using STATA 10.0 statistical software. Multivariable log-binomial regression models were used to estimate risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (95% CI), after adjusting for confounders. Potential confounders related to the outcome of interest in the bivariate models with a P value < 0.2 were included in the multivariable models. The following variables were considered to be potential confounders: maternal age at delivery; education (low level: less or equal to six years of school; medium level: less or equal to 12 years of school; high level: university or technical college degree); smoking during pregnancy (yes/no); marital status (single/married-engaged); family history of hypertension (yes/no); family history of diabetes (yes/no); Greek ethnic origin (yes/no); parity; and physical activity during pregnancy (yes/no). All hypothesis testing was conducted assuming $P < 0.05$ as the level of significance and a two-sided alternative hypothesis.

3. Results

Complete information was available for all main model variables for our 508 pregnant women. These data revealed that women with the MetS were more likely to be less educated and to smoke more during pregnancy, while women with GDM were more likely to have a family history of diabetes.

Table 1 shows the associations between the MetS in early pregnancy, and its components, and GDM. Women with the MetS were at high risk of GDM (RR = 3.17; 95% CI: 1.06–9.50) and, of the components of MetS, the most significant risk factors were impaired fasting glucose (RR = 4.92; 95% CI: 1.41–17.23) and pre-pregnancy obesity (RR = 2.65; 95% CI: 1.23–5.70). An increase of 10 mmHg in SBP and DBP raised the RR of GDM by 49% (RR = 1.49; 95% CI: 1.10–2.02) and 34% (RR = 1.34; 95% CI: 1.04–1.73) respectively, whereas a 1-unit increase in pre-pregnancy BMI increased the RR of GDM by 6% (RR = 1.06; 95 % CI: 1.01–1.12).

In an alternative analysis, we excluded pre-pregnancy BMI from the definition of the MetS and treated it instead as a potentially confounding factor. We also developed a composite measure, the 'metabolic score', using the remaining four factors in the NHLBI/AHA criteria to define the MetS. Thus, the 'metabolic score' was determined by the presence of two or more of the following risk factors: triglycerides ≥ 150 mg/dL; HDL cholesterol < 50 mg/dL; BP ≥ 130/85 mmHg; and FBG ≥ 100 mg/dL. The results were essentially the same as in the original analysis, although the RRs were relatively lower, indicating that the metabolic score is a significant risk factor for the development of GDM (RR = 2.05; 95% CI: 1.05–4.44). Of the components of the MetS, the most significant risk factor was impaired fasting glucose (RR = 4.53; 95% CI: 1.27–16.11).

4. Discussion

The present study provides novel evidence that women with singleton pregnancies who develop GDM were more likely to have the MetS before week 15 of gestation compared with women without GDM. The MetS refers to a cluster of cardiovascular risk factors that are thought to constitute a complete phenotype rather than separate conditions [11,12]. This is supported by the present study results showing that the greater the number of MetS components, the greater the increase in risk

Table 1
Association of the metabolic syndrome (MetS)[a] in early pregnancy with gestational diabetes in the Rhea study birth cohort (Crete, 2007–2009).

	Gestational diabetes				Gestational diabetes		
	Without (n = 476) n (%)		With (n = 32) n (%)		RR	95% CI	P value
MetS	16	(3.3)	3	(9.4)	3.17	1.06–9.50	0.039
BMI pre-pregnancy > 30 kg/m^2	56	(11.8)	9	(28.1)	2.65	1.23–5.70	0.013
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	82	(17.2)	10	(31.3)	2.01	0.96–4.21	0.064
HDL cholesterol < 50 mg/dL	110	(23.1)	10	(31.3)	1.73	0.89–3.34	0.106
Blood pressure ≥ 130/85 mmHg	31	(6.5)	4	(12.5)	1.60	0.68–3.78	0.283
Fasting glucose ≥ 100 mg/dL	4	(0.8)	1	(3.1)	4.92	1.41–17.23	0.013
	Mean (SD)		Mean (SD)				
Number of MetS components	0.60	(0.8)	1.06	(1.0)	1.82	1.32–2.49	< 0.001
Maternal pre-pregnancy BMI	24.0	(4.5)	32.4	(4.7)	1.06	1.01–1.12	0.026
Triglycerides (per 50-mg/dL increase)	112.2	(44.1)	182.9	(40.6)	1.28	0.95–1.71	0.101
Ratio of LDL-to-HDL	2.03	(0.7)	3.49	(1.1)	1.03	0.69–1.55	0.876
SBP (per 10-mmHg increase)	106.1	(9.5)	118.6	(12.1)	1.49	1.10–2.02	0.010
DBP (per 10-mmHg increase)	69.9	(9.6)	80.8	(12.8)	1.34	1.04–1.73	0.025
HOMA (log-transformed)	75.4	(10.8)	80.4	(18.9)	1.39	0.98–1.96	0.064
Glucose (per 10-mg/dL increase)	2.05	(3.2)	4.06	(5.3)	1.28	0.94–1.74	0.112
Insulin (per 20-mU/mL increase)	10.4	(14.7)	17.0	(16.1)	1.15	0.76–1.76	0.505

[a]Defined according to NHLBI/AHA criteria, but adapted to the present study population of pregnant women; RR: risk ratio (adjusted for maternal age, education, smoking during pregnancy and family history of diabetes); 95% CI: 95% confidence interval; BMI: body mass index; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HOMA: homoeostasis model assessment.

of GDM. There are several pathogenic pathways shared by the MetS and GDM, including insulin resistance [6], glucose intolerance [6], hyperlipidaemia [13] and impaired endothelial function [14]. The present study findings are also consistent with those of the few other studies evaluating the effects of maternal hypertension in early pregnancy on GDM [15,16]. In addition, numerous studies have reported an increased risk of GDM in women who are overweight or obese compared with lean or normal-weight women [17]. Consistent with our present study results, a large population-based cohort study of around 97,000 singleton births showed that obese women have a threefold greater risk of developing GDM than do non-obese women [18].

This was the first time that the MetS was evaluated in relation to GDM in early pregnancy, which may raise the question of the appropriateness of such a study. Obesity during pregnancy cannot be assessed on the basis of maternal abdominal circumference as, at this time, an enlarged abdominal circumference is likely to have different implications (such as fetal macrosomia or increased amniotic fluid volume). For this reason, we decided to define obesity according to World Health Organization diagnostic criteria (BMI $\geq 30\,kg/m^2$), which is also in accordance with the three other studies evaluating the MetS in pregnant women [19–22]. However, as a sensitivity analysis using BMI as a confounding variable rather than a risk factor gave essentially the same results as the original analysis, we decided not to use the BMI assessed in the first trimester of gestation, as it may be more related to changes due to pregnancy. Indeed, in the present study, women of normal weight before pregnancy put on more weight at week 12 of gestation (3.8% of the initial weight) compared with overweight (2.7%) or obese (2.0%) women.

The collection of blood early in pregnancy (mean gestational age: 12 weeks) enabled the detection of disordered plasma lipid, glucose and insulin concentrations before the pregnancy-related changes occurred in these parameters. However, it is still unclear as to whether or not the rise in lipids detected early in pregnancy was present prior to conception or was an early aberration associated, perhaps, with implantation.

The strengths of the present study include its population-based prospective design, and use of detailed and validated data for the MetS components. Unlike previous epidemiological studies, BP, and lipid, glucose and insulin concentrations in early pregnancy, were precisely measured and not self-reported. Moreover, fasting serum samples—a somewhat complicated measure in a cohort of pregnant women—were available. A clear definition of GDM was based on objective measurements of pregnancy glycaemia at weeks 24–28 of gestation.

Nevertheless, several limitations need to be mentioned. The study sample size was relatively small, and the RRs were calculated from a small number of events. However, the exclusion of women with a diagnosis of diabetes or GDM in a previous pregnancy, as well as adjustments for several sociodemographic variables, reduced the likelihood of confounding factors.

In conclusion, the findings of the present study suggest that women with the MetS in early pregnancy have a higher risk of developing GDM. However, clarification of the complex processes underlying these findings requires further study.

5. Conflicts of interest

The authors have not declared any conflicts of interest.

Acknowledgments

This study was supported in part by the EU NewGeneris integrated project, Sixth Framework Programme (contract no. FOOD-CT-2005-016320), and by the EU-funded project HiWATE, Sixth Framework Programme (contract no. Food-CT-2006-036224). The authors gratefully acknowledge Dr Eleni Fthenou for her handling of the biobank.

References

[1] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112:2735–52.
[2] Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Am J Cardiol 2006;97:3A–11A.
[3] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006;444: 860–7.
[4] Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet 2009;373:1789–97.
[5] Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? J Matern Fetal Neonatal Med 2008;21:149–57.
[6] Clark Jr CM, Qiu C, Amerman B, Porter B, Fineberg N, Aldasouqi S, et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? Diabetes Care 1997;20:867–71.
[7] Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4004–10.
[8] Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3227–35.
[9] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412–9.
[10] Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768–73.
[11] Balkau B, Valensi P, Eschwege E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. Diabetes Metab 2007;33:405–13.
[12] Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. Circulation 2003;108:1422–4.
[13] Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. Diabetes 1992;41:1651–9.
[14] Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care 1998;21: 2111–5.
[15] Hedderson MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:2362–7.
[16] Lao TT, Ho LF. First-trimester blood pressure and gestational diabetes in high-risk Chinese women. J Soc Gynecol Investig 2003;10: 94–8.
[17] Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30:2070–6.

[18] Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. Obstet Gynecol 1998;91:97–102.

[19] Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alegkakis D, Tsatsanis C, et al. Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Epidemiol 2009;170:829–36.

[20] Bartha JL, Gonzalez-Bugatto F, Fernandez-Macias R, Gonzalez-Gonzalez NL, Comino-Delgado R, Hervias-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;137:178–84.

[21] Mazar RM, Srinivas SK, Sammel MD, Andrela CM, Elovitz MA. Metabolic score as a novel approach to assessing preeclampsia risk. Am J Obstet Gynecol 2007;197, 411 e1-5.

[22] Srinivas SK, Sammel MD, Bastek J, Ofori E, Andrela CM, Wolfe ML, et al. Evaluating the association between all components of the metabolic syndrome and pre-eclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:501–9.

American Journal of Epidemiology Advance Access published August 27, 2009

American Journal of Epidemiology
© The Author 2009. Published by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.
All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.
DOI: 10.1093/aje/kwp211

Original Contribution

Metabolic Syndrome in Early Pregnancy and Risk of Preterm Birth

Leda Chatzi, Estel Plana, Vasiliki Daraki, Polyxeni Karakosta, Dimitris Alegkakis, Christos Tsatsanis, Antonis Kafatos, Antonis Koutis, and Manolis Kogevinas

Initially submitted March 3, 2009; accepted for publication June 19, 2009.

The authors determined the association between metabolic syndrome in early pregnancy (mean, 11.96 weeks) and the risk of preterm birth in the mother-child cohort study (''Rhea'' Study) in Crete, Greece, 2007–2009. Maternal fasting serum samples were collected, and blood pressure was measured at the time of the first major ultrasound examination ($n = 625$). Multivariable log-binomial regression models were used. Women with metabolic syndrome were at high risk for preterm birth (relative risk (RR) = 2.93, 95% confidence interval (CI): 1.53, 5.58), with the highest risk observed for medically indicated preterm births (RR = 5.13, 95% CI: 1.97, 13.38). Among the components of metabolic syndrome, the most significant risk factor was hypertension (RR = 2.32, 95% CI: 1.28, 4.20). An elevation of 10 mm Hg in diastolic blood pressure increased the relative risk for preterm birth by 29% (RR = 1.29, 95% CI: 1.08, 1.53), while a per unit increase in the low density lipoprotein/high density lipoprotein cholesterol ratio increased this risk by 19% (RR = 1.19, 95% CI: 1.02, 1.39). Fetal weight growth restriction was associated with elevated levels of insulin (RR = 1.14, 95% CI: 1.08, 1.20) and diastolic blood pressure (RR = 1.27, 95% CI: 1.00, 1.61) in early pregnancy. These findings suggest that women with metabolic syndrome in early pregnancy had higher risk for preterm birth.

fetal growth retardation; metabolic syndrome X; premature birth

Abbreviations: CI, confidence interval; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; RR, relative risk.

The *metabolic syndrome* is described as a cluster of metabolic abnormalities that appear to directly promote the development of atherosclerotic cardiovascular disease and are characterized by chronic low-grade systemic inflammation (1–3). It is associated with the rising incidence of obesity in developed countries and is reaching epidemic proportions affecting between 24% and 34% of the US population (4) and up to 36% of Europeans aged 40–55 years (5). In a recent study in Greece, the prevalence of metabolic syndrome was 25% in adult men and 15% in women according to the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, definition (6). Metabolic syndrome is not a universally accepted entity and, although certain cardiovascular risk factors undoubtedly occur together more often than expected by chance, the underlying pathophysiology of the syndrome is unclear (7).

A substantial body of epidemiologic evidence suggests that a poor in utero environment elicited by maternal dietary or placental insufficiency may ''program'' susceptibility in the fetus to later development of cardiovascular and metabolic disease. Moreover, epidemiologic studies suggest that women who deliver preterm (8, 9) or low-birth-weight infants (10, 11) have a higher risk later in life for cardiovascular disease. The metabolic profile of pregnant women who give birth to preterm or fetal growth-restricted neonates is not well investigated. A plausible hypothesis is that pregnant women with characteristics of metabolic syndrome give birth to preterm or fetal growth-restricted neonates that will later develop metabolic syndrome as children or young adults.

Previous studies have reported associations between prepregnancy obesity (12–14), chronic hypertension (15–17), dyslipidemia, and inflammation in early pregnancy (18, 19)

Correspondence to Dr. Leda Chatzi, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, P.O. Box 2208, Heraklion 71003, Crete, Greece (e-mail: lchatzi@med.uoc.gr).

and high risk of preterm birth and intrauterine growth restriction. There are no studies, however, on the association between maternal metabolic syndrome in early pregnancy examined as a whole phenotype with birth outcomes.

The objective of this study was to determine the association between metabolic syndrome characteristics in early pregnancy and the risk for delivery of a singleton preterm or fetal weight growth-restricted neonate.

MATERIALS AND METHODS

The mother-child cohort in Crete (Rhea Study)

The mother-child ''Rhea'' Study in Crete, Greece, is a prospective cohort examining a population sample of pregnant women and their children, at the prefecture of Heraklion. Pregnant women (Greek and immigrants) residents that became pregnant during 1 year starting in February 2007 have been contacted and asked to participate in the study. The first contact was made before 15 weeks' gestation, at the time of the first major ultrasound examination. Participants were invited to provide blood and urine samples and to participate in a face-to-face interview. Women were then contacted at the sixth month of pregnancy, at birth, and 1 month after birth, and they are currently contacted at 6 months and 2 years after birth. Face-to-face structured questionnaires, together with self-administered questionnaires and medical records, were used to obtain information on several factors including maternal age, education, height, prepregnancy weight, weight at blood collection, reproductive and medical histories, lifestyle (tobacco smoking and environmental tobacco smoke, consumption of medicaments, physical activity, and so on), and hours since last meal at blood collection. The study was approved by the corresponding ethical committees, and all participants provided written, informed consent.

During the study period, 1,765 eligible women were approached, 1,610 (91%) agreed to participate, and 1,317 (82%) were followed up until delivery. Only singleton pregnancies were included in this analysis ($n = 1{,}281$). A total of 833 participants provided blood samples and, of them, 730 provided fasting blood samples. Women who experienced spontaneous or induced abortions ($n = 51$) or gave birth to stillborn infants ($n = 2$) were excluded as were those women with incomplete diagnostic information ($n = 39$) for any of the following reasons: person moved, person delivered elsewhere, and/or medical records were missing. We also excluded 13 women with preeclampsia (8 in this and 5 in previous pregnancies), because this condition is associated with a higher probability of induced preterm birth. Hence, a cohort of 625 women was available for this analysis.

Biochemical analyses

Maternal fasting serum samples were collected at the first prenatal visit at or before 15 weeks' gestation (mean, 11.96 weeks; standard deviation, 1.49) in 10-mL vacutainer tubes, centrifuged, and then stored in aliquots at $-80°C$ until assayed.

Plasma triglycerides, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) cholesterol, and glucose concentrations were determined by using standard enzymatic procedures on an automatic analyzer (AU5400 high-volume chemistry analyzer; Olympus America, Inc., Melville, New York). The inter- and intra-assay coefficients of variation for all parameters were less than 5%. The insulin concentration was determined by an IMMULITE 2000 immunoassay system (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Deerfield, Illinois). The inter- and intraassay coefficients of variation were less than 9%. Insulin sensitivity was calculated by a homeostasis model assessment approach (glucose (mg/dl) $\times$ insulin (mU/mL/405)) (20). All analyses were performed without knowledge of birth outcomes.

Maternal anthropometry

Height, measured at the first prenatal visit, and prepregnancy weight, as reported at the first major ultrasound visit, were used to calculate the prepregnant body mass index (weight (kg)/height $(m)^2$).

Maternal blood pressure

Systolic and diastolic blood pressures were measured at the first major ultrasound visit at or before 15 weeks' gestation. Measurements were taken by using an electronic blood pressure monitor after 10 minutes of rest in a sitting position. Appropriate size cuffs were used with cuff width 40% of the mid-arm circumference. All readings were replicated 3 times in the right arm for each woman. The mean value obtained from the second and third readings was used in the analysis.

Definition of metabolic syndrome in early pregnancy

All participants were classified as having metabolic syndrome or not, according to the definitions provided by the recent National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, criteria (1), with some considerations taken into account to adapt to our study population of pregnant women. Abdominal circumference was not considered as a criterion of obesity, although *obesity* was defined as a body mass index higher than 30 kg/m^2 prepregnancy. In particular, the metabolic syndrome was diagnosed if 3 or more of the following risk factors were present: a prepregnancy body mass index of >30 kg/m^2; a triglyceride level of ≥ 150 mg/dL; a HDL cholesterol level of <50 mg/dL; a fasting glucose level of ≥ 100 mg/dL, and a blood pressure level of $\geq 130/\geq 85$ mm Hg.

Preterm birth and fetal growth restriction

Preterm birth. The main outcome of interest was preterm birth at less than 37 weeks among singleton gestations. A *spontaneous delivery* was defined as a vaginal birth or a birth in which the woman was documented as having been in labor at the time of delivery but the labor was not documented as having been induced and was therefore presumed to be spontaneous. A *medically indicated delivery* was

Table 1. Description of the Study Population, Rhea Birth Cohort, Crete, Greece, 2007–2009

	Included in the Analysis				*P* Value[a]	Metabolic Syndrome				*P* Value[a]
	No (*N* = 692)		Yes (*N* = 625)			No (*N* = 603)		Yes (*N* = 22)		
	No.	%	No.	%		No.	%	No.	%	
Maternal education					0.443					0.002
Low	136	21.8	122	20.5		111	19.4	11	50.0	
Medium	303	48.6	310	52.2		302	52.8	8	36.4	
High	185	29.7	162	27.3		159	27.8	3	13.6	
Greek origin	609	88.0	555	91.0	0.244	534	90.8	21	95.5	0.711
Parity					0.627					0.668
0	248	41.5	222	39.6		216	40.0	6	30.0	
1	232	38.9	216	38.6		207	38.3	9	45.0	
2 or more	117	19.6	122	21.8		117	21.7	5	25.0	
Family history of diabetes	156	22.5	136	23.1	0.504	130	22.9	6	27.3	0.632
Family history of hypertension	275	39.7	225	38.5	0.607	347	38.4	9	42.9	0.678
Smoking during pregnancy	232	36.3	208	34.7	0.560	197	34.1	11	50.0	0.124
Cesarean section	368	53.2	329	52.8	0.740	317	52.7	12	57.1	0.686
Marital status (single)	9	1.3	11	1.8	0.553	11	1.9	0	0.0	1.000
Physical exercise during pregnancy	40	5.8	41	7.4	0.119	40	7.6	1	4.8	1.000
Preterm birth	83	12.0	74	11.8	0.738	68	11.3	6	27.3	0.023
Fetal weight growth restriction	59	8.5	52	9.3	0.636	49	9.0	3	15.0	0.418
	Mean (SD)		Mean (SD)			Mean (SD)		Mean (SD)		
Maternal age, years	29.11 (0.2)		29.45 (0.2)		0.218	29.47 (0.2)		29.09 (1.1)		0.733
Gestational age, weeks	38.4 (0.1)		38.4 (0.1)		0.620	38.4 (0.1)		37.9 (0.3)		0.148
Birth weight, g	3,173.7 (16.3)		3,159.8 (18.7)		0.576	3,163.1 (19.1)		3,065.5 (93.4)		0.350

Abbreviation: SD, standard deviation.
[a] Chi-squared or *t* test.

defined as one that required either an induction of labor or prelabor cesarean or both (21). Gestational age was based on the interval between the last menstrual period and the date of delivery of the baby for 84% of the subjects. When the menstrual estimate of gestational age was inconsistent by 7 or more days with the ultrasound measurement taken in the first trimester of pregnancy ($n = 231$, 15.8%), a quadratic regression formula describing the relation between crown-rump length and gestational age was used instead (22).

Fetal weight growth restriction and excess after accounting for genetic growth potential. A customized definition of impaired growth for the newborns of this study was developed taking into account their constitutional characteristics (23, 24). The maternal and newborn characteristics considered a priori were as follows: gestational age (in weeks), maternal and paternal height (in centimeters), and age (in years); maternal prepregnancy weight (in kilograms), primiparous mother, and infant's sex. Gestational age and infant's sex were considered as possible modifiers. A multivariable fractional polynomial linear regression model was used to predict birth weight, allowing polynomial terms for continuous variables in the linear regression models (24). The final model was obtained from a backward strategy retaining the variables with $P < 0.05$ and interaction terms with $P < 0.1$. Up to second-degree polynomial terms were considered for all continuous variables with powers chosen from the set (i.e., $-2, -1, -½, 0, ½, 1, 2, 3$). The model with the minimum deviance was retained. The final model included the following as covariates: gestational age (GA), infant's sex (male), maternal (MH) and paternal (PH) height, prepregnancy weight (MW), and the interaction of gestational age with maternal weight (MW × GA). The expected birth weight (BW) was predicted from a regression model explaining 32% of birth-weight variance from the equation:

$$\begin{aligned}\mathrm{BW} = {} & 96.48(\mathrm{GA}-38.44)+150\ \mathrm{male}-32.94(\mathrm{MW}-64.59)\\ & + 3{,}083.8\left(\sqrt{(\mathrm{MW}\times\mathrm{GA}/1{,}000)-1.58}\right)\\ & + 7.92(\mathrm{MH}-163.5)+4.2(\mathrm{PH}-177.08)+3{,}136.0.\end{aligned}$$

We defined a neonate with fetal weight growth restriction if his/her actual birth weight fell below the 10th percentile of the predicted birth weight distribution.

Potential confounders

Potential confounders included characteristics that have an established or potential association with preterm birth, fetal growth restriction, and metabolic syndrome, including the following: maternal age at delivery; education (low level: ≤6 years of school, medium level: ≤12 years of school, high level: university or technical college degree); smoking during pregnancy (yes/no); marital status (single/married-engaged); family history of hypertension (yes/no); family history of diabetes (yes/no); Greek origin (yes/no); parity; and physical activity during pregnancy (yes/no).

Statistical analysis

Data analysis was performed by using STATA, version 10.0, statistical software (StataCorp LP, College Station, Texas). The primary outcome variables of interest were preterm birth and fetal weight growth restriction. The primary exposure of interest was maternal metabolic syndrome and its components in early pregnancy. Bivariate associations between dependent and independent variables were studied by using Pearson's chi-square test for categorical variables or Student's *t* test for continuous ones. The Fisher exact test was used when less than 5 subjects were expected in a cell. The possibility of nonlinear associations was assessed by using generalized additive models. According to these models, the only nonlinear associations were found for systolic blood pressure and HDL cholesterol; therefore, these variables were additionally treated as categorical variables.

Multivariable log-binomial regression models were further performed to examine the association between metabolic syndrome in early pregnancy and the outcomes of interest after adjustment for confounders. Potential confounders related to the outcomes of interest in the bivariate models with $P < 0.2$ were included in the multivariable models. Relative risks and 95% confidence intervals were computed to estimate the degree of association. To account for the possibility of residual confounding, the remaining demographic, lifestyle, and pregnancy characteristics that were available in this data set were then sequentially forced into the parsimonious models to ensure that the estimates associated with metabolic syndrome in early pregnancy remained unchanged. Effect modification was evaluated by using the likelihood ratio test ($\alpha = 0.10$). All hypothesis testing was conducted assuming a 0.05 significance level and a 2-sided alternative hypothesis.

RESULTS

Complete information was available for all main model variables for 625 pregnant women. The demographic characteristics of pregnant women included and those not included in this analysis are shown in Table 1. There were no major differences between the 2 groups. The prevalence of metabolic syndrome in early pregnancy was 3.5%. Women with metabolic syndrome were more likely to be less educated and to smoke more during pregnancy (Table 1).

Table 2 presents the distribution of the components of metabolic syndrome in women with and without the syndrome in early pregnancy. As expected, women with metabolic syndrome had a very high prevalence of the individual components of the syndrome compared with those without metabolic syndrome. Insulin resistance, measured by homeostasis model assessment, was also elevated in women with metabolic syndrome in early pregnancy ($P = 0.005$).

Table 2. Distribution of the Components of Metabolic Syndrome[a] in Early Pregnancy, Rhea Birth Cohort, Crete, Greece, 2007–2009

	Metabolic Syndrome				*P* Value
	No (*N* = 603)		Yes (*N* = 22)		
	No.	%	No.	%	
Components defining metabolic syndrome					
Body mass index prepregnancy, >30	60	10.6	16	76.2	<0.001
Triglycerides, ≥150 mg/dL	88	14.6	20	90.9	<0.001
HDL cholesterol, <50 mg/dL	128	21.3	17	77.3	<0.001
Blood pressure, ≥130/≥85 mm Hg	29	5.5	11	52.4	<0.001
Fasting glucose, ≥100 mg/dL	4	0.7	4	20.0	<0.001
	Mean (SD)		Mean (SD)		
Maternal prepregnancy body mass index, kg/m^2	24.1 (4.6)		32.3 (4.7)		<0.001
Triglycerides, mg/dL	112.4 (42.9)		188.1 (41.4)		<0.001
HDL cholesterol, mg/dL	60.8 (14.8)		43.3 (9.8)		<0.001
LDL cholesterol, mg/dL	117.1 (30.6)		142.1 (25.3)		<0.001
Cholesterol, mg/dL	200.3 (38.0)		223.1 (25.3)		0.005
LDL/HDL cholesterol ratio	2.04 (0.8)		3.46 (1.0)		<0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	106.1 (9.6)		117.9 (11.0)		<0.001
Diastolic blood pressure, mm Hg	69.8 (9.6)		80.3 (12.6)		<0.001
Glucose, mg/dL	76.0 (12.7)		83.4 (21.8)		0.011
Homeostasis model assessment[b]	2.10 (3.6)		4.54 (5.6)		0.005
Insulin, mU/mL	10.5 (16.4)		31.7 (62.5)		<0.001

Abbreviations: HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; SD, standard deviation.

[a] Definition of *metabolic syndrome* according to the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, criteria slightly modified to adapt to our population of pregnant women.

[b] Calculated as glucose (mg/dL) × insulin (mU/mL/405).

Table 3 presents the associations between metabolic syndrome in early pregnancy, as well as its components, and preterm birth and fetal growth restriction. Women with metabolic syndrome were at high risk for preterm birth (relative risk (RR) = 2.93, 95% confidence interval (CI): 1.53, 5.58), whereas among the components of metabolic syndrome, the most significant risk factor was hypertension (RR = 2.32, 95% CI: 1.28, 4.20) after adjustment for maternal age, maternal education, and maternal smoking during pregnancy.

Table 3. Association of Metabolic Syndrome[a] in Early Pregnancy With Preterm Birth and Fetal Weight Growth Restriction, Rhea Birth Cohort, Crete, Greece, 2007–2009

	Preterm Births								Neonates With Fetal Weight Growth Restriction (*N* = 52)	
	All Preterm (*N* = 74)		Spontaneous Preterm (*N* = 45)		Medically Indicated Preterm (*N* = 29)		Preterm Excluding Neonates With Fetal Weight Growth Restriction (*N* = 66)			
	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval
Metabolic syndrome ($n = 22$)	2.93[c]	1.53, 5.58	2.24	0.75, 6.68	5.13[c]	1.97, 13.38	3.79[c]	2.07, 6.95	1.23	0.41, 3.67
Maternal body mass index prepregnancy, >30 ($n = 76$)	0.93	0.48, 1.79	0.97	0.42, 2.21	0.85	0.26, 2.79	1.11	0.57, 2.14	1.12	0.55, 2.29
Triglycerides, ≥150 mg/dL ($n = 108$)	1.26	0.74, 2.15	1.09	0.52, 2.29	1.64	0.71, 3.80	1.39	0.80, 2.42	0.85	0.43, 1.69
HDL cholesterol, <50 mg/dL ($n = 145$)	1.27	0.79, 2.05	1.54	0.84, 2.82	0.93	0.38, 2.24	1.49	0.91, 2.45	1.70	1.00, 2.89
Blood pressure, ≥130/≥85 mm Hg ($n = 40$)	2.32[c]	1.28, 4.20	1.87	0.78, 4.52	3.92[c]	1.57, 9.77	2.64[c]	1.42, 4.90	1.92	0.88, 4.16
Fasting glucose, ≥100 mg/dL ($n = 8$)	0.88	0.23, 3.42			2.21	0.53, 9.14	0.52	0.07, 3.56	1.64	0.47, 5.69
No. of metabolic syndrome components	1.22	0.96, 1.54	1.17	0.85, 1.63	1.34	0.90, 1.97	1.33[c]	1.05, 1.69	1.21	0.92, 1.59

Abbreviation: HDL, high density lipoprotein.

[a] Definition of *metabolic syndrome* according to the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, criteria slightly modified to adapt to our population of pregnant women.

[b] Adjusted for maternal age, maternal education, and maternal smoking during pregnancy.

[c] Confidence interval does not include 1.00.

The risk for medically indicated preterm deliveries increased in women with metabolic syndrome (RR = 5.13, 95% CI: 1.97, 13.38), and the most significant risk factor was hypertension (RR = 3.92, 95% CI: 1.57, 9.77). The risk for spontaneous preterm deliveries was also elevated but not significantly associated with metabolic syndrome or its components in early pregnancy (Table 3).

In an alternative analysis, all neonates with fetal weight growth restriction were excluded to evaluate whether results were related to preterm birth or to comorbid disorders and, specifically, fetal growth restriction (Table 3). The relative risk for women with metabolic syndrome increased from 2.93 to 3.79 (95% CI: 2.07, 6.95) and for women with hypertension from 2.32 to 2.64 (95% CI: 1.42, 4.90) after adjustment for maternal age, maternal education, and maternal smoking during pregnancy.

The associations of different clinical parameters linked with metabolic syndrome were evaluated separately (Table 4). An elevation of 10 mm Hg in diastolic blood pressure increased the relative risk for all preterm births by 29% (RR = 1.29, 95% CI: 1.08, 1.53) and for medically indicated preterm births by 67% (RR = 1.67, 95% CI: 1.12, 2.49). An elevation of 40 mg/dL in total cholesterol increased the relative risk for all preterm births by 24% (RR = 1.24, 95% CI: 0.99, 1.56) and for medically indicated preterm births by 52% (RR = 1.52, 95% CI: 1.04, 2.24), while a per unit increase in the LDL/HDL cholesterol ratio increased the relative risk for preterm birth by 19% (RR = 1.19, 95% CI: 1.02, 1.39) after adjustment for maternal age, maternal education, and maternal smoking during pregnancy. No significant associations were found for women in the highest tertile of systolic blood pressure (RR = 1.19, 95% CI: 0.69, 2.08) and HDL cholesterol (RR = 1.00, 95% CI: 0.60, 1.67). After removing fetal weight growth restriction neonates, we obtained similar results (Table 4).

The association of pregestational hypertension or diabetes with preterm births was examined by excluding 18 women with these diagnoses. After their exclusion, the relative risks for metabolic syndrome remained statistically significant and very similar to the values reported in Tables 3 and 4 (refer also to Web Tables 1 and 2). (This information is described in 2 supplementary tables posted on the *Journal*'s website (http://aje.oxfordjournals.org/).)

Fetal weight growth restriction was associated with elevated levels of insulin in early pregnancy (RR = 1.14, 95% CI: 1.08, 1.20) and elevated levels of diastolic blood pressure (RR = 1.27, 95% CI: 1.00, 1.61) (Table 4).

DISCUSSION

The present study provides novel evidence that women with singleton pregnancies without preeclampsia who gave birth to preterm infants had evidence of metabolic syndrome before 15 weeks of gestation compared with women with term births. Metabolic syndrome is not a universally accepted entity and, although certain cardiovascular risk factors undoubtedly occur together more often than expected by chance, the underlying pathophysiology of the syndrome is unclear (7). However, the main objective of our study was not to evaluate the pathophysiology of metabolic syndrome,

Table 4. Association of Maternal Body Mass Index Prepregnancy, Fasting Lipid Concentrations, and Glucose Metabolism in Early Pregnancy With Preterm Birth and Fetal Weight Growth Restriction, Rhea Birth Cohort, Crete, Greece, 2007–2009[a]

	Preterm Births									
	All Preterm (N = 74)		Spontaneous Preterm (N = 45)		Medically Indicated Preterm (N = 29)		Preterm Excluding Neonates With Fetal Weight Growth Restriction (N = 66)		Neonates With Fetal Weight Growth Restriction (N = 52)	
	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval	Relative Risk[b]	95% Confidence Interval
Maternal body mass index prepregnancy	1.00	0.96, 1.04	0.99	0.93, 1.06	1.03	0.96, 1.10	1.02	0.98, 1.07	0.99	0.94, 1.04
Triglycerides (per increase in 50 mg/dL)	1.13	0.91, 1.40	1.05	0.78, 1.41	1.24	0.89, 1.73	1.17	0.93, 1.46	0.92	0.69, 1.23
HDL cholesterol (per increase in 15 mg/dL)	1.08	0.88, 1.33	1.08	0.82, 1.42	1.13	0.78, 1.63	0.93	0.71, 1.21	0.86	0.66, 1.13
LDL cholesterol (per increase in 30 mg/dL)	1.17	0.77, 1.78	1.16	0.67, 2.02	1.27	0.61, 2.65	0.86	0.50, 1.46	0.75	0.44, 1.27
Cholesterol (per increase in 40 mg/dL)	1.24	0.99, 1.56	1.12	0.83, 1.51	1.52[c]	1.04, 2.24	1.13	0.87, 1.46	0.90	0.69, 1.17
LDL/HDL cholesterol ratio	1.19[c]	1.02, 1.39	1.19	0.97, 1.46	1.22	0.83, 1.79	1.19[c]	1.01, 1.41	1.02	0.77, 1.36
Systolic blood pressure (per increase in 10 mm Hg)	1.16	0.92, 1.46	1.01	0.75, 1.36	1.59[c]	1.07, 2.35	1.18	0.90, 1.56	1.06	0.80, 1.41
Diastolic blood pressure (per increase in 10 mm Hg)	1.29[c]	1.08, 1.53	1.23	0.94, 1.61	1.67[c]	1.12, 2.49	1.23	0.96, 1.59	1.27	1.00, 1.61
HOMA (log transformed)	1.10	0.90, 1.35	0.96	0.73, 1.28	1.34	0.98, 1.82	1.05	0.85, 1.30	1.09	0.86, 1.39
Glucose (per increase in 10 mg/dL)	0.96	0.81, 1.14	0.85	0.66, 1.09	1.07	0.88, 1.30	0.90	0.73, 1.12	1.03	0.85, 1.24
Insulin (per increase in 20 mU/mL)	1.01	0.82, 1.25	0.73	0.45, 1.18	1.09	0.86, 1.39	1.01	0.80, 1.28	1.14[c]	1.08, 1.20

Abbreviations: HDL, high density lipoprotein; HOMA, homeostasis model assessment; LDL, low density lipoprotein.

[a] Definition of *metabolic syndrome* according to the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, criteria slightly modified to adapt to our population of pregnant women.

[b] Adjusted for maternal age, maternal education, and maternal smoking during pregnancy.

[c] Confidence interval does not include 1.00.

but rather to evaluate independent and combined components of what is postulated to be a syndrome.

This is the first time that metabolic syndrome in early pregnancy has been evaluated in relation to reproductive outcomes, and some questions could be raised regarding the appropriateness of its use in pregnancy. The collection of blood early in pregnancy (mean gestational age, 12 weeks) probably enabled the detection of disordered plasma lipid, glucose, and insulin concentrations before the pregnancy-related changes of these parameters. A recent study has shown that the value distributions and the relative percentage of women with undesirable or abnormal values according to current National Cholesterol Education Program goals were comparable between controls and women in the first trimester (25). However, it still remains unclear whether the elevations in lipids that were detected early in pregnancy existed prior to conception or were an early aberration associated with implantation (26). In the present study, women with normal weight prepregnancy put on more weight at 12 weeks of gestation (3.8% of the initial weight) compared with overweight (2.7%) or obese (2.0%) women. Therefore, we decided not to use body mass index assessed in the first trimester of gestation, as it may introduce changes due to the pregnancy.

The strengths of the present study include the population-based, prospective design and detailed and valid data for metabolic syndrome components. Unlike previous epidemiologic studies, blood pressure, lipid, glucose, and insulin concentrations in early pregnancy were precisely measured and not self-reported. Moreover, fasting serum samples were available that are a rather complicated goal for a cohort involving pregnant women. Several factors that might be related to metabolic syndrome in early pregnancy, preterm birth, and fetal growth restriction were evaluated as potential confounders. As preterm birth is a heterogeneous rather than a homogeneous entity, we had the opportunity to distinguish between spontaneous and medically indicated preterm births. Unfortunately, we were not able to distinguish between preterm (<37 weeks) and very preterm (<34 weeks) births because of small numbers. The exclusion of women who gave birth to twins or had been diagnosed with preeclampsia in the current pregnancy, as well as adjustment for several sociodemographic variables, reduced the likelihood of confounding. To evaluate the possibility of introducing confounding by causes of preeclampsia other than metabolic syndrome, we did additional analyses including pregnancies complicated by preeclampsia in the present or

previous pregnancies, and the results remained essentially the same as those from the original analysis (data not shown).

In this study, the highest risk associated with metabolic syndrome was observed for medically indicated preterm births. Recent studies have shown that much of the increase in the singleton preterm birth rate was driven by a concurrent temporal increase in medically indicated preterm birth (27, 28). Maternal and fetal conditions that trigger the need for medical intervention (such as placental abruption, placenta previa, fetal distress, gestational diabetes, preeclampsia, renal disease, and fetal growth restriction) are initiated by multiple mechanisms including inflammation or infection, uteroplacental ischemia, stress, and other immunologically mediated processes (29). Because many of the components of metabolic syndrome result in increased low-grade systemic inflammation (2, 3, 30), an increasing stimulation of the inflammation pathway conferred from the mother with metabolic aberrations to the fetus might explain the increased risk of medically indicated preterm births in women with metabolic syndrome in early pregnancy.

Pregnant women with hypertension in early pregnancy had an increased risk for preterm birth, even after the exclusion of fetal weight growth restriction neonates. These results are consistent with those from the few other studies that evaluated the association of chronic hypertension with preterm birth and intrauterine growth restriction (15–17). Women with hypertension show a specific defect of endothelial-dependent vascular function compared with women with a history of a healthy pregnancy, independently of maternal obesity, and metabolic disturbances associated with insulin resistance or dyslipidemia (31).

A high LDL/HDL cholesterol ratio was significantly associated with increased risk for preterm birth, high levels of total cholesterol were associated with increased risk for spontaneous preterm birth, while low levels of HDL cholesterol were associated with increased risk for fetal weight growth restriction. These findings are consistent with those of the few other studies that examined the same hypothesis (18, 19, 32). Maternal hyperlipidemia could increase the oxidative stress in the fetus resulting not only in damage of the vessel wall, but also in the disruption of normal placentation.

The identification of newborns who present an abnormality of intrauterine growth remains problematic. Customized birth weight percentiles were designed to better differentiate between infants who are small because their in utero growth has been restricted and infants who are small but have reached their individual growth potential (33). The normative values in customized percentiles at younger gestational ages are based on the distribution of the best estimate of intrauterine weights, whereas conventional birth-weight charts are based on the weights of livebirths. A recent study has shown that a noncustomized but intrauterine-based standard has a similar ability to predict risk for stillbirth and early neonatal mortality as a customized birth-weight standard (34). In the present study, we did not have the opportunity to perform intrauterine-based growth charts; therefore, we used the new term *fetal growth restriction* to define an infant who has not achieved its genetic growth potential in utero on the basis of customized birth-weight percentiles (24).

In summary, these results suggest that women with metabolic syndrome in early pregnancy had higher risk for preterm birth. The complex underlying processes that explain these findings require additional study. Further follow-up of this cohort will allow determining if metabolic syndrome in early pregnancy has, in addition, an effect on cardiovascular risk in childhood and also long-term maternal health risks.

ACKNOWLEDGMENTS

Author affiliations: Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece (Leda Chatzi, Polyxeni Karakosta, Antonis Kafatos, Antonis Koutis, Manolis Kogevinas); Centre for Research in Environmental Epidemiology, Barcelona, Spain (Estel Plana); Municipal Institute of Medical Research, Barcelona, Spain (Estel Plana, Manolis Kogevinas); El Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, Spain (Estel Plana, Manolis Kogevinas); Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece (Vasiliki Daraki, Manolis Kogevinas); Department of Rheumatology, Clinical Immunology, and Allergy, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece (Dimitris Alegkakis); and Department of Clinical Chemistry-Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece (Christos Tsatsanis).

This work was partly supported by the European Union Integrated Project NewGeneris, 6th Framework Program (contract FOOD-CT-2005-016320), and by the European Union-funded project HiWATE, 6th Framework Program (contract Food-CT-2006-036224).

The authors acknowledge Dr. Eleni Fthenou for handling the biobank and Dr. Elias Castanas, Dr. Dimitrios Boumpas, and Dr. Prodromos Sidiropoulos for commenting on the paper.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–2752.
2. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006; 97(2A):3A–11A.
3. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860–867.
4. Wilson PW, Grundy SM. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: part I. *Circulation*. 2003; 108(12):1422–1424.
5. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28(5):364–376.
6. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, et al. The implications of anthropometric, inflammatory and glycaemic control indices in the epidemiology of the metabolic syndrome given by

different definitions: a classification analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):660–668.
7. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289–2304.
8. Catov JM, Newman AB, Roberts JM, et al. Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiology*. 2007;18(6):733–739.
9. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001;357(9273):2002–2006.
10. Catov JM, Newman AB, Roberts JM, et al. Association between infant birth weight and maternal cardiovascular risk factors in the health, aging, and body composition study. *Ann Epidemiol*. 2007;17(1):36–43.
11. Smith GD, Sterne J, Tynelius P, et al. Birth weight of offspring and subsequent cardiovascular mortality of the parents. *Epidemiology*. 2005;16(4):563–569.
12. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, et al. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):48–52.
13. Johnson TS, Rottier KJ, Luellwitz A, et al. Maternal prepregnancy body mass index and delivery of a preterm infant in Missouri 1998–2000. *Public Health Nurs*. 2009;26(1):3–13.
14. Salihu HM, Lynch O, Alio AP, et al. Obesity subtypes and risk of spontaneous versus medically indicated preterm births in singletons and twins. *Am J Epidemiol*. 2008;168(1):13–20.
15. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med*. 2007;52(11):1046–1051.
16. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(2):410–416.
17. Catov JM, Nohr EA, Olsen J, et al. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 pt 1):290–296.
18. Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):610.e1–610.e7.
19. Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, et al. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2007;166(11):1312–1319.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–419.
21. Smith GC, Shah I, Pell JP, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of spontaneous and elective preterm deliveries: a retrospective cohort study. *Am J Public Health*. 2007;97(1):157–162.
22. Westerway SC, Davison A, Cowell S. Ultrasonic fetal measurements: new Australian standards for the new millennium. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000;40(3):297–302.
23. Blair EM, Liu Y, de Klerk NH, et al. Optimal fetal growth for the Caucasian singleton and assessment of appropriateness of fetal growth: an analysis of a total population perinatal database [electronic article]. *BMC Pediatr*. 2005;5(1):13.
24. Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate*. 2001;80(4):277–285.
25. Lippi G, Albiero A, Montagnana M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab*. 2007;53(3-4): 173–177.
26. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133(2):165–170.
27. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 pt 1): 1084–1091.
28. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006; 19(12):773–782.
29. Thomson AJ, Telfer JF, Young A, et al. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Hum Reprod*. 1999; 14(1):229–236.
30. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):351–358.
31. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA*. 2001; 285(12):1607–1612.
32. Khoury J, Henriksen T, Christophersen B, et al. Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal, cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(4):1292–1301.
33. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al. Customised antenatal growth charts. *Lancet*. 1992;339(8788):283–287.
34. Hutcheon JA, Zhang X, Cnattingius S, et al. Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG*. 2008;115(11):1397–1404.

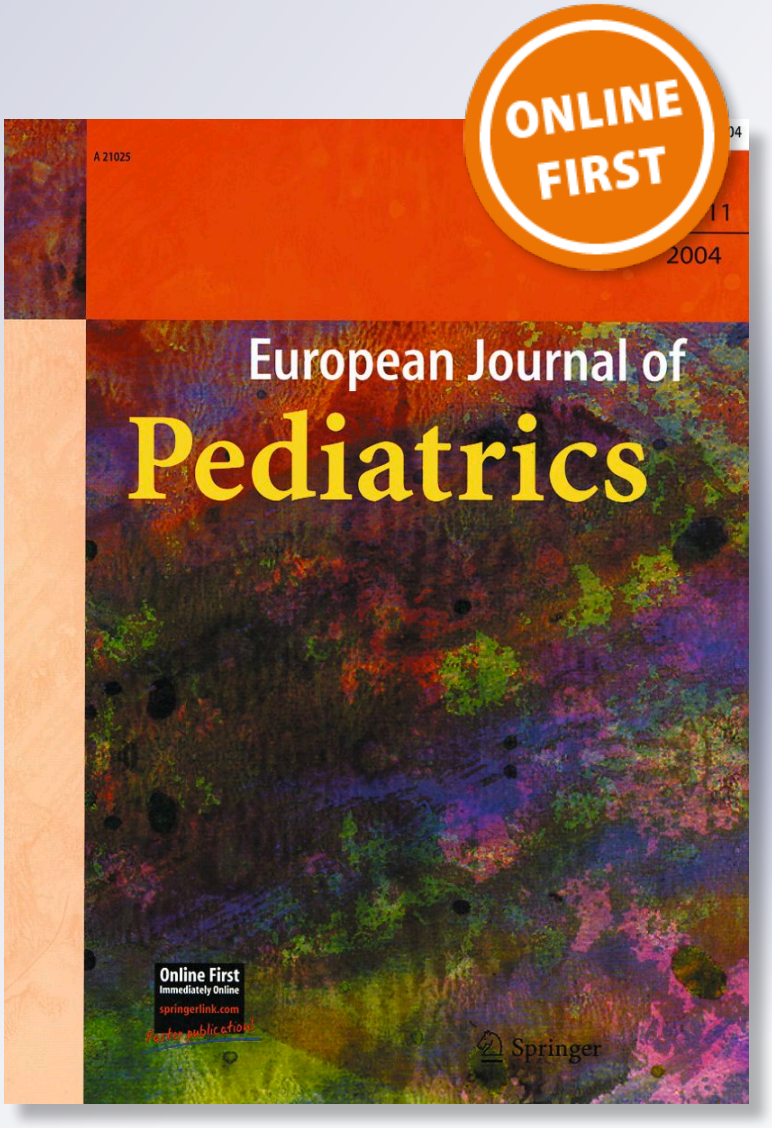
Gender-specific reference intervals for cord blood leptin in Crete, Greece

Polyxeni Karakosta, Vaggelis Georgiou, Eleni Fthenou, Andrew Margioris, Elias Castanas, Manolis Kogevinas, Marilena Kampa, et al.

European Journal of Pediatrics

ISSN 0340-6199

Eur J Pediatr
DOI 10.1007/s00431-012-1804-7



Springer

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your work, please use the accepted author's version for posting to your own website or your institution's repository. You may further deposit the accepted author's version on a funder's repository at a funder's request, provided it is not made publicly available until 12 months after publication.

Author's personal copy

Eur J Pediatr
DOI 10.1007/s00431-012-1804-7

SHORT COMMUNICATION

Gender-specific reference intervals for cord blood leptin in Crete, Greece

Polyxeni Karakosta · Vaggelis Georgiou · Eleni Fthenou · Andrew Margioris · Elias Castanas · Manolis Kogevinas · Marilena Kampa · Leda Chatzi

Received: 23 April 2012 / Revised: 16 June 2012 / Accepted: 18 July 2012
© Springer-Verlag 2012

Abstract Cord leptin is a biomarker of fetal growth and adiposity with a role in predicting weight gain during the first months of life and childhood obesity. Our objective was to calculate gender-specific reference intervals for cord blood leptin in healthy neonates in Crete, Greece. We used data from the prospective mother–child cohort ("Rhea" study) in Crete, Greece. The analysis included 398 neonates chosen with strict inclusion criteria based on maternal and fetal characteristics. Cord leptin reference intervals for male neonates were 1.4–18.2 ng/mL and for females 2.0–25.8 ng/mL. Females had higher leptin levels (median 7.4; IQR 4.7–10.9) compared to males (median 4.9; IQR 3.2–7.6) ($p<0.001$). *Conclusion* Gender-specific reference ranges are essential in clinical practice for correct interpretation of leptin values in cord blood and early detection of childhood obesity.

Keywords Leptin · Cord blood · Reference intervals · Gender

P. Karakosta · V. Georgiou · E. Fthenou · L. Chatzi
Department of Social Medicine, School of Medicine,
University of Crete,
PO Box 2208, 71003 Heraklion, Greece

P. Karakosta (✉) · E. Castanas · M. Kampa
Department of Experimental Endocrinology, School of Medicine,
University of Crete,
PO Box 2208, 71003 Heraklion, Greece
e-mail: p_karakosta@hotmail.com

A. Margioris
Department of Clinical Chemistry-Biochemistry, School of Medicine,
University of Crete,
PO Box 2208, 71003 Heraklion Crete, Greece

M. Kogevinas
National School of Public Health,
Alexandras Avenue 196,
115 21 Athens, Greece

M. Kogevinas
Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL),
Doctor Aiguader, 88,
08003 Barcelona, Spain

M. Kogevinas
IMIM (Hospital del Mar Research Institute),
Doctor Aiguader, 88,
Barcelona, Spain

M. Kogevinas
CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP),
Doctor Aiguader, 88,
Barcelona, Spain

Published online: 02 August 2012

Introduction

An adverse intrauterine environment may "program" susceptibility in the fetus to later development of metabolic diseases [3]. Identification of potential biomarkers representative of the in utero environment may aid in the prediction of the risk for childhood obesity. One valid biomarker of fetal growth and adiposity at birth is cord leptin [4]. It may predict postnatal weight gain during the first months of life and adiposity in early childhood [6]. However, its applicability in everyday clinical practice is hampered by the lack of appropriate reference intervals for hormonal levels in cord blood. This is the first study to calculate gender-specific reference intervals for cord leptin in healthy neonates in Crete, Greece.

Materials and methods

Study population

This project utilized data from the Rhea mother–child cohort in the island of Crete, Greece [2]. The mother–child "Rhea"

Author's personal copy

Table 1 Neonatal characteristics of the reference population

	N	Mean±SD
Neonatal characteristics		
Gestational age (weeks)	398	38.6 (1.0)
Birth weight (g)	397	3,313.0 (392.1)
Birth length (cm)	382	50.9 (2.0)
Birth weight SDS	307	0.2 (1.0)
Body mass index (kg/m^2)	382	12.7 (1.2)
Ponderal index (kg/m^3)	382	25.0 (2.6)
Cord leptin (ng/mL)	398	7.7 (6.0)

Birth weight SDS: (measurement–population mean) / population SD, using reference data of Rhea Birth Cohort;

Body mass index: birth weight (kg) / birth length (m)^2

Ponderal index: birth weight (kg) / birth length (m)^3

study is a prospective cohort study examining a population sample of pregnant women and their children in a prefecture of southern Greece. Women (91 % Greeks and 9 % immigrants), who became pregnant within 1 year, starting February 2007, participated in the study. The first contact took place at the time of the first major ultrasound. Participants were interviewed and blood samples (maternal during pregnancy, and cord blood) were collected. Extensive questionnaires were completed and standardized information from ultrasounds was collected together with data from clinical records during pregnancy and birth. The study was approved by the ethical committee of the University Hospital in Heraklion, Crete, Greece, and all participants provided written, informed consent after complete description of the study (Reference No: 96-6/2/2007).

Laboratory analysis

Umbilical cord blood samples were collected at delivery in 10-mL BD gel separator vacutainers. The samples were centrifuged within 2 h prior to collection at 2,500 rpm for 10 min. After centrifugation, serum was separated into 0.5-mL aliquots and stored at −80 °C until assayed. Measurement of leptin in cord blood was done in duplicate by Quantikine Human Leptin Immunoassay (solid phase ELISA, R&D Systems, Minneapolis, USA). Inter- and intra-assay precision were <5.4 and <3.3 %. The average recovery of leptin spiked to four different levels in two samples of cord blood was evaluated in our laboratory and was 88 %.

Statistical analysis

All data were analyzed by STATA 19 for Windows. The nature of the underlying distribution of leptin for the reference population was examined by inspecting Shapiro–Wilk normality test and box plots. In case of a significant variation from normal distribution, a logarithm transformation was applied to achieve normality. Outliers were identified using box plots. For the identified outliers, Dixon's *Q* test was applied to the least extreme. Reference intervals were calculated as: mean ±1.96× standard deviation (SD) in case data followed a Gaussian distribution or were logarithmically transformed to such. The Mann–Whitney *U* test was used to compare differences according to genders for a level of significance of $p<0.05$.

Results

In total, 876 (66.4 % of the total study population) mother–child pairs were eligible for inclusion in the present analysis, having complete data on cord blood leptin. According to international recommendations [8], we subsequently excluded: multiple pregnancies ($n=40$), preterm (<37 weeks of gestation, $n=201$) and intrauterine growth-restricted neonates ($n=62$), neonates who needed admission to intensive care unit after labor ($n=208$), or born from women with

Table 2 Leptin in cord blood according to gender, Crete, Greece

	N	Distribution	Untransformed[a]				Log Transformed[b]	Back Transformed[a]	
			Median	IQR	Percentiles		Mean (SD)	Reference intervals	
					2.5th	97.5th		Min[c]	Max[c]
Leptin (ng/mL)									
Males[d]	190	LogNormal	4.9	3.2–7.6	1.4	21.5	8.52 (0.66)	1.4	18.2
Females[d]	208	LogNormal	7.4	4.7–10.9	2.1	30.6	8.89 (0.65)	2.0	25.8

[a] Original scale

[b] Logarithmic scale

[c] Min=Mean−1.96SD; Max=Mean+1.96SD

[d] Difference between males and females: $p<0.001$

Author's personal copy

complicated pregnancies (diabetes and hypertensive disorders, $n=216$). Thus, a total of 398 neonates were included in the reference population (208 males and 190 females) (Table 1). Females had higher leptin levels (median 7.4: IQR 4.7–10.9) compared to males (median 4.9; IQR 3.2–7.6) ($p<0.001$). Leptin levels did not follow a Gaussian distribution, but achieved normality when logarithmically transformed; mean and 1.96 SD were calculated and all data were back-transformed to the original units (Table 2). The derived reference intervals of leptin levels for male neonates were 1.4–18.2 ng/mL and for females 2.0–25.8 ng/mL.

Discussion

This is the first study, to our knowledge, that provides reference ranges for leptin levels in cord blood. Leptin is involved in the intrauterine programming of childhood obesity by regulating prenatal growth [4], body composition after birth [11], and pattern of postnatal weight gain during infancy [6]. Recent data suggest that leptin is also implicated in the nutritional programming through its presence in breast milk [9, 10, 12]. Importantly, all these actions are thought to be mediated through its direct interference with the neuroendocrine axis and hypothalamic appetite centers to control satiety [7]. Hormonal levels in cord blood may serve as a biomarker that can predict adiposity and growth in early childhood [6]. Therefore, cord leptin could be included in the early risk biomarkers of metabolic syndrome and measured routinely in neonates; to this end, appropriate cut-off points should be available to clinicians. Reference ranges for leptin levels have been proposed for children and adolescents [5, 13] with wide reported variations due to parameters that influence serum leptin (i.e., body mass index, pubertal stage and sex, ethnic disparities, and assay used) or methodological limitations regarding sample size and choice of reference population. For healthy prepubertal children, mean leptin concentration has been reported to range from 2.08 to 11.99 ng/mL across sexes, all Tanner stages, and different assays used [13]. Relative strengths of the present study include a population based-prospective, a large number of available biological samples and registered pregnancy and neonatal outcomes, and more importantly, implementation of specific exclusion criteria according to guidelines of the National Committee for Clinical Laboratory Standards [8]. Specifically, women with multiple or complicated pregnancies (diabetes or hypertensive disorders) were excluded, since these conditions have been associated with alterations in cord leptin profile [1]. Preterm and intrauterine growth-restricted neonates were also excluded from the analysis due to the effect of compromised fetal acquisition of adipose tissue on the levels of cord blood leptin [1]. Additional methodological strengths of our study include adequate sample size of reference population, examination of distributions, and respective application of parametric methods. Due to small numbers, we had no possibility of performing stratified analyses according to neonatal pattern of growth (small, appropriate, or large for gestational age) or ethnicity. Data from this study establish for the first time gender-specific reference ranges for cord blood leptin that could be used in interventions to prevent childhood obesity and its metabolic consequences. Additional data on long-term effects of cord blood leptin and its determinants are needed to address this possibility.

Acknowledgments This project received funding by the Special Account for Research of the University of Crete, Greece (321/10-09-2010), for the research proposal "CORLEP: Leptin in cord blood as a predictor of early development of childhood obesity" (KA 3000, Principal Investigator: Leda Chatzi). The authors would particularly like to thank all the cohort participants for their generous collaboration.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest

References

1. Alexe DM, Syridou G, Petridou ET (2006) Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. Clin Med Res 4:326–335
2. Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alegkakis D, Tsatsanis C, Kafatos A, Koutis A, Kogevinas M (2009) Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. Am J Epidemiol 170:829–836
3. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL (2008) Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med 359:61–73
4. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M (2011) Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol 25:150–163
5. Mansoub S, Chan MK, Adeli K (2006) Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. Clin Biochem 39:569–587
6. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW (2009) Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. Pediatrics 123:682–689
7. McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS (2006) Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. Reproduction 131:415–427
8. NCCLS (2002) How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline, NCCLS document C28-A and C28-A2. Villanova, PA
9. Savino F, Fissore MF, Liguori SA, Oggero R (2009) Can hormones contained in mothers' milk account for the beneficial effect of breast-feeding on obesity in children? Clin Endocrinol (Oxf) 71:757–765

Author's personal copy

10. Savino F, Liguori SA (2008) Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin. Clin Nutr 27:42–47
11. Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, Silvestro L, Miniero R (2008) Looking for a relation between serum leptin concentration and body composition parameters in healthy term infants in the first 6 months of life. J Pediatr Gastroenterol Nutr 46:348–351
12. Savino F, Liguori SA, Petrucci E, Lupica MM, Fissore MF, Oggero R, Silvestro L (2010) Evaluation of leptin in breast milk, lactating mothers, and their infants. Eur J Clin Nutr 64:972–977
13. Venner AA, Doyle-Baker PK, Lyon ME, Fung TS (2009) A meta-analysis of leptin reference ranges in the healthy paediatric prepubertal population. Ann Clin Biochem 46:65–72

Paediatric and Perinatal Epidemiology
Affiliated to the Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research

doi: 10.1111/j.1365-3016.2010.01163.x

Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis

Polyxeni Karakosta[a], Leda Chatzi[a], Estel Plana[e,f,g], Andrew Margioris[b], Elias Castanas[c] and Manolis Kogevinas[d,e,f,g]

Departments of [a]Social Medicine, [b]Clinical Chemistry-Biochemistry, and [c]Experimental Endocrinology, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, and [d]National School of Public Health, Athens, Greece; [e]Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), [f]Municipal Institute of Medical Research (IMIM), and [g]CIBER, Epidemiologia y Salud Publica, Barcelona, Spain

Correspondence:
Dr Leda Chatzi, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, PO Box 2208, Heraklion, 71003, Crete, Greece.
E-mail: lchatzi@med.uoc.gr

Summary

Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011; **25**: 150–163.

The role of intrauterine environment in the development of obesity is increasingly recognised. Adipokines and specifically leptin have been examined as potential biomarkers predicting early development of obesity. We conducted a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence for the association between leptin levels in cord blood and anthropometric measurements at birth in healthy mother-newborn pairs. A PubMed search was performed between 1994 and 2009 and manual search of reference lists of retrieved articles. Forty-four studies met the inclusion criteria set. All studies reported a positive correlation between leptin levels and birthweight. The combined correlation coefficient (r) was 0.46 [95%CI 0.43, 0.50]. Leptin levels explained 21% of variation in birthweight. Results were similar in males ($r = 0.55$; 0.40, 0.68) and females ($r = 0.60$; 0.50, 0.69), and between Caucasians ($r = 0.45$; 0.39, 0.51) and eastern Asian populations ($r = 0.47$; 0.37, 0.55). Statistically significant positive correlations were also found for birth length ($r = 0.29$; 0.23, 0.34) and ponderal index ($r = 0.36$; 0.31, 0.41). There was no indication of publication bias (Egger's test P-value = 0.23). This meta-analysis shows a clear but moderate correlation between leptin levels in cord blood and birthweight that is observed in different population groups.

Keywords: *systematic review*, *meta-analysis*, *cord blood leptin*, *birthweight*, *birth length*, *birth ponderal index*.

Introduction

During the last decades, obesity and its related consequences have developed into a major public health issue worldwide. The prevalence of obesity in childhood reaches 17% among children in the USA[1] and similar percentages have been reported in other countries.[2,3] A substantial body of epidemiological evidence now suggests that an adverse intrauterine environment, elicited by maternal dietary or placental insufficiency, may 'programme' susceptibility of the fetus to later development of cardiovascular or metabolic diseases such as obesity, hypertension, insulin resistance and type 2 diabetes.[4,5] In this regard, the study of the environment *in utero* has generated an effort to identify biomarkers that could predict the risk of early development of obesity. Adipokines and particularly leptin are among the most promising markers examined.

Leptin, the product of the *ob* gene, is a proteohormone, which is mainly produced by adipose tissue (white and brown) and to a lesser extent by skeletal muscle, liver and placenta.[6] Shortly after its discovery, it was shown that leptin acts on hypothalamic neurons to regulate overall metabolism by decreasing the sensation of hunger and increasing energy expenditure.[7] Multiple subsequent studies over the last 15 years have convincingly shown that, apart from regulating satiety and energy homeostasis, leptin also exerts pleiotropic peripheral effects, as a result of the presence of leptin receptors on various organs and tissues. These actions

 © 2010 Blackwell Publishing Ltd.

have been extensively reviewed elsewhere[8,9] and include a role for the hormone in haemopoiesis, angiogenesis, puberty and reproduction and, finally, bone remodelling.

During pregnancy, leptin is mainly produced by three separate tissues: the maternal adipose tissue, the fetal adipose tissue and the placenta.[10] The majority of the placental leptin production is released into the maternal circulation, while only a small proportion is delivered to the fetus.[11] As a result of its high molecular weight (16 kDa > 500 Da: maximum molecular weight for placental crossing), leptin cannot cross the placental barrier. This fact leads to independence between maternal and fetal leptin levels, reflecting the so-called 'two-compartment model' for the regulation of the hormone in pregnancy.

Early studies have shown that leptin is found in significant concentrations in umbilical cord blood and its contribution to fetal and early infant growth has attracted significant scientific interest,[12] while an abnormal profile of postnatal leptin levels can be causative in the later development of an obesity-prone phenotype.[13] The presence of leptin and leptin receptor in several fetal tissues (lung, liver and kidney) strengthens the implications for its potential role in fetal growth *in utero*.[14] A number of studies using leptin levels in cord blood in correlation with neonatal anthropometric measures at birth (birthweight, birth length, head and abdominal circumference) have provided clues for this possible role; however, the strength of these associations remains uncertain, owing to the fact that potential differences exist between the various observational studies mainly concerning the sample size, the assessment of confounding factors (gestational age, gender, mode of delivery, maternal dietary habits and smoking, hormonal status) and the inclusion criteria of the study population.

The present systematic review and meta-analysis was performed to summarise the available epidemiological evidence on the relationship between leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth in healthy mother-newborn pairs.

Methods

Search strategy

Following standard guidelines for the conduct of meta-analyses,[15] two individual investigators (both physicians) performed a MEDLINE search from January 1994 (discovery of the leptin gene) to October 2009 using the index terms: leptin AND cord blood AND (birth weight OR birth length OR ponderal index). The search was limited by the following criteria: articles in English, studies in humans and age group specified to newborns (birth-1 month). In citations that did not provide full-text online access, full manuscripts were obtained by retrieving the corresponding journals in libraries, or through email contact with the authors. In addition, reference lists of the retrieved articles were hand searched to identify any missing articles. In the case of multiple reports from the same study population, only the most recent publication was included. No attempt was made to locate and include any unpublished studies.

Study selection

All studies obtained from the aforementioned search strategy were critically evaluated for inclusion in the meta-analysis, using the following criteria: (i) study design: birth cohort, pregnancy cohort, cross-sectional and case–control studies were considered eligible; (ii) target population: singleton, full-term neonates (>37 weeks of gestation); (iii) specific definition of anthropometric measurements and indices used: birthweight, birth length or height, ponderal index (birthweight/length^3); (iv) specific definition of neonatal sample used for leptin measurement (umbilical cord blood only), biochemical assay used [radioimmunoassay (RIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or immunoradiometric assay (IRMA)] and calculation of leptin concentration; (v) estimation of the level of association and its statistical significance between leptin levels and the aforementioned anthropometric measurements; (vi) absence of specific referral to major maternal diseases: diabetes (pre-existing or gestational), hypertensive disorder, other metabolic or endocrine disorders, or received medication (except vitamins & supplements); (vii) absence of specific referral to major neonatal abnormalities: congenital infections, chromosomal disorders, congestive heart failure or renal disease; and (viii) absence of specific referral to complications during delivery (vaginal delivery or caesarean section);

Data extraction

Data were extracted from the evaluated articles using a specific data form, which included information about

study design, location, time period, number and characteristics of neonates, method of leptin measurement, confounding factors, type of anthropometric measurement utilised, correlations identified and statistical analysis used. During this procedure, the studies were all blinded for authors and journal by a third person. Initially, each investigator filled the above data form and subsequently the different forms were cross-checked for the resolution of potential differences.

Statistical analysis

Meta-analysis of correlations was performed using the method described by Hedges and colleagues,[16,17] with both a fixed- and random-effects model. Briefly, this method consists of combining correlation coefficients, normalised using a Fisher's *r* to Z transformation:

$Z_{ri} = \frac{1}{2}\ln\left(\frac{1+r_i}{1-r_i}\right)$ with variance $V_{Zri} = \frac{1}{n_i - 3}$ for fixed-effects and $V_{Zri} = \frac{1}{n_i - 3} + \tau^2$ for random-effects.

A combined correlation coefficient (*r*) was calculated for studies reporting multiple correlations between the subgroups studied. To obtain the pooled correlation coefficient we back-transformed the combined Z*r* and 95%CI as $r = \tanh(Z)$. The strength of the absolute values of r can be categorised as follows: 0–0.19 as very weak; 0.20–0.39 as weak; 0.40–0.59 as moderate; 0.60–0.79 as strong and 0.80–1 as very strong. However, these are rather arbitrary limits, and the context of the results should also be considered.[18] The square of the correlation coefficient (R^2) accounts for the percentage of the variance of one variable explained by the linear association with the other variable.

We used the Q-statistic (Cochran's *Q*-test) to assess heterogeneity across studies and we considered significant statistical heterogeneity as $P \leq 0.10$. We drew forest plots for each outcome; this is a graphical display that provides a convenient visual representation of the variation between the results of the studies, as well as an estimation of the overall result of all the studies together.

To investigate possible causes of heterogeneity of correlations between birthweight and leptin across studies we performed the meta-analysis in subgroups, such as sex, ethnicity and intrauterine growth status [small for gestational age (SGA), appropriate for gestational age (AGA) and large for gestational age (LGA) neonates]. We compared combined correlations for the SGA subgroup with the combined values for the AGA/LGA groups with Fisher's transformation Z.

Publication bias was examined graphically with a 'funnel plot' [a scatter-plot of study specific correlation coefficients (or other measures of association) against a measure of study size that is designed to visually check bias]; we additionally performed Egger's test[19] to assess the symmetry of the funnel plot. A significant asymmetry indicates the presence of publication bias, which was set at a *P*-value < 0.05.

Statistical analyses were performed using statistical software STATA version 10.

Results

Study search

Based on the index terms used, 226 citations were retrieved for evaluation (222 original studies and 4 review articles). The application of the aforementioned criteria reduced the number of studies to 142 (all original articles). Figure 1 presents the flow diagram of the literature search performed for the identification of the studies consistent with the criteria set for the meta-analysis. More specifically, of these 142 citations, 43 were excluded based on the article title. Abstracts from the remaining 99 citations were retrieved for evaluation and 25 additional studies were excluded, leaving 74 articles to be studied using the full text. Of these, 34 were excluded resulting in 40 studies consistent with the criteria set for the meta-analysis.[20–59] In addition, four studies[60–63] were identified through hand search of the reference lists of the retrieved articles, resulting in the final number of 44 articles included in the meta-analysis.

Characteristics of studies included

All studies included (Table 1) reported the sample size, the correlation coefficient, and the statistical significance between leptin levels in cord blood and neonatal anthropometric measurements and indices at the time of delivery. There was no disagreement on inclusion/exclusion of specific studies between the two raters. Minor disagreements, for example on the selection of the most appropriate effect estimates, were also limited. The study design included seven birth cohorts,[21,31–33,46,52,58] four pregnancy cohorts,[30,39,54,63] 32 cross-sectional[20,22,23,25–29,34–38,40–45,47–51,53,55–57,59–62] and one

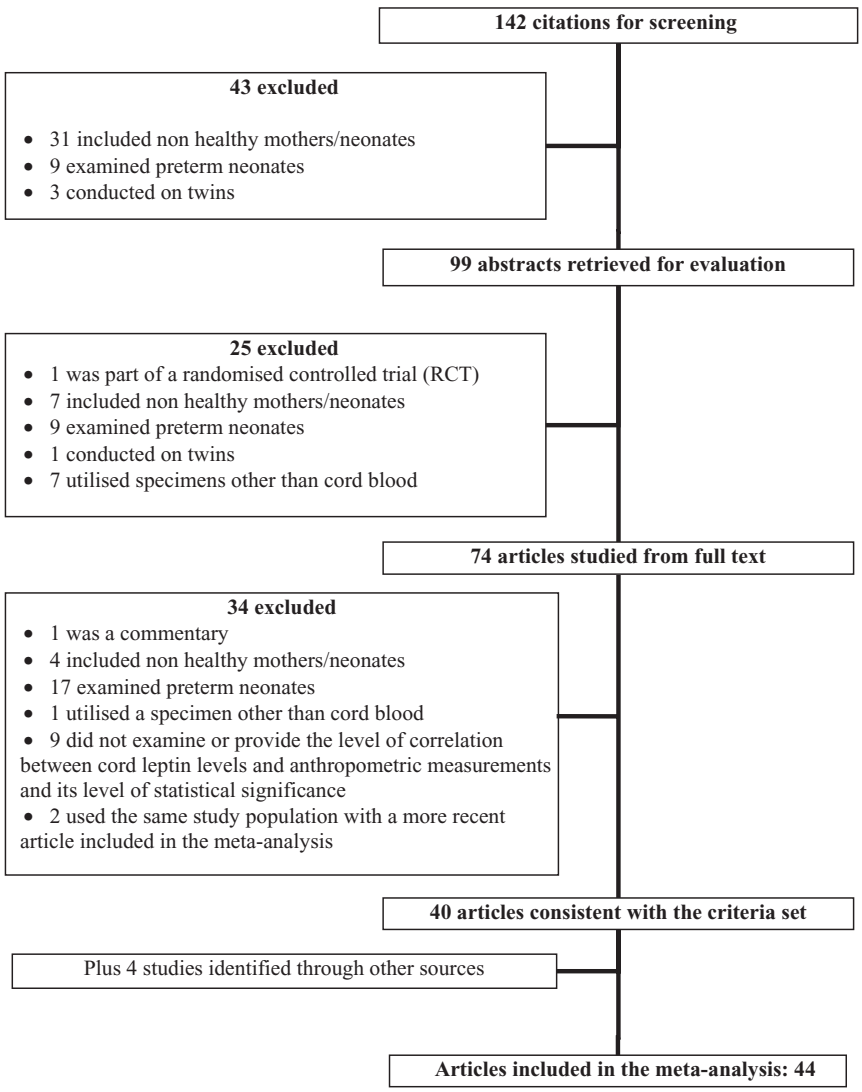


Figure 1. Flow diagram of the study selection process.

case–control study.[24] All of these studies were essentially cross-sectional with respect to the key outcomes. The average sample size of these 44 studies was 119.3 neonates (range 22–585). Considering the assay used for the measurement of cord leptin, 35 studies employed radioimmunoassay (RIA),[21–24,28–31,34–43,46–61,63] while seven studies used ELISA[20,26,27,32,33,44,62] and two others used a two-site immunoradiometric assay (IRMA).[25,45] In six studies,[21,35,38,50,52,63] log leptin was used for the estimation of the level of association; these studies were analysed separately. The majority of the neonates examined were of Caucasian descent (25 articles),[21,22,24,27,28,30,31,34,39,40,42,44,45,47–49,51–57,61,63] while in six studies the study population was eastern Asian,[20,26,33,35,41,58] in two studies Israeli,[29,43] in five Turkish,[23,25,37,46,62] in three USA residents[50,59,60] and in one African.[32] In addition, there were two studies which included populations of two different origins (UK/India,[38] Caucasian/Asian[36]). In terms of the intrauterine growth status, only five articles investigated separately the correlation between leptin and anthropometric measurements in different growth patterns (large, appropriate and small for gestational age/LGA, AGA and SGA),[23,29,42,46,51] while three articles studied only one subgroup of intrauterine growth (either LGA[43] or AGA[31,62] newborns). The definitions of SGA, AGA, and LGA were based on standard growth curves used in the area or institution of each study. Additionally, gender differences in the correlation values were assessed only in four studies, which calculated separate correlation coefficients for male and female neonates.[36,40,48,55] No study reported results by mode of

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis of leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth

Study	Sample size	Country of study/ethnicity[a]	Gender subgroup analysis[b]	IUGS subgroup analysis[c]	Anthropometric characteristic measured	Correlation coefficient (r)
Valuniene, 2007[d21]	367	Lithuania/Caucasian	–	–	Birthweight	0.500
					Birth length	0.316
					Ponderal index	0.418
James, 2007[22]	100	UK/Caucasian	–	–	Birthweight	0.450
					Birth length	0.210
					Ponderal index	0.360
Ozdemir, 2007[e23]	88	Turkey/Others	–	16/59/13	Birthweight	0.430
Buongiorno, 2007[e24]	190	Italy/Caucasian	–	–	Birthweight	0.290
					Birth length	0.170
					Ponderal index	0.270
Akcakus, 2007[25]	100	Turkey/Others	–	–	Birthweight	0.625
					Birth length	0.560
					Ponderal index	0.498
Cho, 2006[26]	37	Korea/Asian	–	–	Birthweight	0.425
Martinez-Cordero, 2006[28]	100	Mexico/Caucasian	–	–	Birthweight	0.340
					Birth length	0.270
Mazaki Tovi, 2005[e29]	81	Israel/Others		0/61/20	Birthweight	0.350
Javaid, 2005[30]	117	UK/Caucasian	–	–	Birthweight	0.430
					Ponderal index	0.370
Collinson, 2005[32]	138	Gambian/Others	–	–	Birthweight	0.510
					Birth length	NS
					Ponderal index	0.440
Papageorgiou, 2004[34]	33	Greece/Caucasians	–	–	Birthweight	0.401
Kotani, 2004[33]	59	Japan/Asian	–	–	Birthweight	0.490
					Birth length	0.240
Tsai, 2004[d35]	226	Taiwan/Asian	–	–	Birthweight	0.370
					Birth length	0.250
Bellone, 2004[31]	202	Italy/Caucasian	–	0/202/0	Birthweight	0.280
Oktem, 2004[62]	40	Turkey/Others	–	0/40/0	Birthweight	0.640
Yeung, 2003[e36]	180	Canada/90 Asian/90 Caucasian	90/90	–	Birthweight	0.510
					Birth length	0.260
Yildiz, 2002[37]	40	Turkey/Others	–	–	Birthweight	0.383
					Birth length	0.515
Yajnik, 2002[d,e38]	161	India/UK/94 Indian/67 Caucasian	–	–	Birthweight	0.570
					Birth length	0.200
Chanoine, 2002[e40]	90	Canada/Caucasian	45/45		Birthweight	0.560
Ochoa, 2001[47]	22	Mexico/Caucasian	–	–	Birthweight	0.460
Coutant, 2001[49]	87	France/Caucasian	–	–	Birthweight	0.370
Orbak. 2001[46]	50	Turkey/Others	–	25/25/0	Birthweight	0.620
Laml, 2001[48]	139	Austria/Caucasian	86/53	–	Birthweight	0.665
					Birth length	0.490
					Ponderal index	0.260
Christou, 2001[d50]	142	USA/Others	–	–	Birthweight	0.180
Sarandakou, 2000[44]	26	Greece/Caucasian	–	–	Birthweight	0.600
Papadopoulou, 2000[45]	85	Greece/Caucasian	–	–	Birthweight	0.260
Wiznitzer, 2000[43]	52	Israel/Others	–	0/0/52	Birthweight	0.520
Wolf, 2000[42]	175	Austria/Caucasian	–	23/82/70	Birthweight	0.390
Yang and Kim, 2000[41]	156	Korea/Asian	–	–	Birthweight	0.490
					Birth length	0.300
					Ponderal index	0.370
Maffeis, 1999[55]	98	Italy/Caucasian	48/50	–	Birthweight	0.593
					Ponderal index	0.411
Schubring, 1999[d52]	51	Germany/Caucasian	–	–	Birthweight	0.570

Table 1. *Continued*

Study	Sample size	Country of study/ethnicity[a]	Gender subgroup analysis[b]	IUGS subgroup analysis[c]	Anthropometric characteristic measured	Correlation coefficient (r)
Varvarigou, 1999[51]	170	Greece/Caucasian	–	25/100/45	Birthweight	0.446
					Birth length	0.300
					Ponderal index	0.350
Harigaya, 1999[58]	27	Japan/Asian	–	–	Birthweight	0.160
Geary, 1999[d63]	40	UK/Caucasian	–	–	Birthweight	0.580
					Birth length	0.350
					Ponderal index	0.140
Clapp, 1998[59]	42	USA/Others	–	–	Birthweight	0.440
Tamura, 1998[60]	64	USA/Others	–	–	Birthweight	0.610
Koistinen, 1997[56]	50	Finland/Caucasian	–	–	Birthweight	0.710
					Birth length	0.530
Hartman,1997[57]	76	Austria/Caucasian	–	–	Birthweight	0.290
Schubring, 1997[53]	27	Germany/Caucasian	–	–	Birthweight	0.570

[a]Asian subjects include Chinese, Japanese, Taiwanese and Korean residents; Caucasian subjects include European and Canadian residents; other ethnicities include: Israeli, Pakistani, Turkish, Gambian, USA residents.
[b]Number of male/ female neonates.
[c]Number of small for gestational age/ appropriate for gestational age/ large for gestational age neonates.
[d]Log leptin utilised for the calculation of the correlation coefficient.
[e]Studies using separate correlation coefficients for subgroups: calculation of combined correlation coefficient.
Ponderal index, Birthweight/length^3; NS, not statistically significant; IUGS, intrauterine growth status.
Studies that express results as partial regression coefficients (b) ± standard error were not analyzed in the meta-analysis and are not included.

delivery (vaginal or caesarean), thus a separate analysis could not be performed.

Lastly, the associations between leptin and birthweight in five studies were expressed as regression coefficients; unfortunately these could not be analysed together because some of them predicted differences in birthweight by increases in cord leptin,[20,39] while others did the exact opposite, using birthweight as the independent variable.[27,54,61]

Leptin levels and birthweight

All studies reported a positive correlation between leptin levels and birthweight (Table 1). The results of the meta-analysis (Table 2) revealed a moderate positive correlation between leptin in cord blood and birthweight (fixed-effect model, pooled correlation coefficient $r = 0.47$, [95% CI 0.43, 0.52]). Results from the six studies[21,35,38,50,52,63] that reported log leptin, instead of leptin (combined $r = 0.49$, [95% CI 0.44, 0.53], $Q = 8.833$, $P = 0.116$) were in accord with the main analysis. Leptin levels explained 22% of the variation in birthweight.

Although all studies indicated a positive correlation, the magnitude of the correlation differed and there was statistically significant heterogeneity of results between studies ($Q = 77.227$, $P < 0.001$). To account for the heterogeneity, a random-effects model was used that resulted in a similar pooled correlation coefficient (combined $r = 0.46$, [95% CI 0.43, 0.49]]. As shown in the funnel plot (Figure 2a), heterogeneity could be attributed mainly to five studies.[24,25,31,48,56] No particular characteristics such as study design, settings, inclusion criteria, assays, adjustment of confounding factors, could be identified as responsible for the divergent findings in these studies. When these five studies were excluded, the pooled correlation coefficient was maintained essentially unchanged (combined $r = 0.46$, [95% CI 0.43, 0.50]) (Figure 3) and homogeneity was accomplished ($Q = 35.777$, $P = 0.120$) (Table 2).

To evaluate possible sources of heterogeneity, stratified analyses were conducted by gender, ethnicity and gestational age but there was no consistent pattern in these results that could explain the heterogeneity of the overall correlation. None of the factors examined was particularly represented in the five studies contributing to the heterogeneity. In addition, studies were drawn in a forest plot by year of publication. No trend of an increase or a decrease in the correlation coefficient was observed during subsequent years, thus providing no evidence that publication bias could explain the presence of heterogeneity.

Table 2. Summary of combined correlation coefficients estimating the strength of correlation between leptin levels in cord blood and birthweight, birth length and ponderal index in all studies and in stratification subgroups

Anthropometric characteristic	References	Correlation coefficient [95% CI]	Heterogeneity test	
		Random-effect model	Cochran's Q	*P*-value
Birthweight				
All studies ($n = 33$)	22–26,28,34,36,37,40–49,51,53,55,60,62	0.46 [0.43, 0.49]	77.227	<0.001
Studies with no heterogeneity ($n = 28$)[a]	22,23,26,28–30,32–34,36,37,40–47,49,51, 53,55,57–60,62	0.46 [0.43, 0.50]	35.777	0.120
Stratification groups				
Ethnicity[b]				
Caucasian	22,24,28,30,31,34,36,40,42,44,45,47–49, 51,53,55–57	0.45 [0.39, 0.51]	53.278	<0.001
Asian	20,26,33,41,58	0.47 [0.37, 0.55]	3.206	0.524
Gender of neonate				
Males	36,40,48,55	0.60 [0.50, 0.69]	2.977	0.395
Females	36,40,48,55	0.55 [0.40, 0.68]	13.557	0.004
Intrauterine growth status[c]				
SGA neonates	23,42,46,51	0.19 [-0.16, 0.50]	5.924	0.115
AGA neonates	23,29,31,42,46,51,62	0.37 [0.20, 0.52]	17.674	0.007
LGA neonates	23,29,42,43,51	0.34 [0.11, 0.54]	7.989	0.092
Birth length				
All studies ($n = 11$)	22,24,25,28,33,36,37,41,48,51,56	0.33 [0.28, 0.38]	26.217	0.003
Studies with no heterogeneity ($n = 9$)[d]	22,24,28,33,36,37,41,51,56	0.29 [0.23, 0.34]	10.708	0.219
Ponderal index[e]				
All studies ($n = 9$)	22,24,25,30,32,41,48,51,55	0.36 [0.31, 0,41]	7.838	0.449

[a]Studies after removing the five studies responsible for heterogeneity.
[b]Asian subjects include Chinese, Japanease, Taiwanese and Korean residents; Caucasian subjects include European and Canadian residents; other ethnicities include: Israeli, Pakistani, Turkish, Gambian, USA residents.
[c]SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age.
[d]Studies after removing two studies responsible for heterogeneity.
[e]Ponderal index, birthweight/length^3; CI, confidence interval.

In addition, the gender of the neonates had no effect on the estimated correlation coefficients between leptin concentration in cord blood and birthweight. The combined correlation coefficient was similar in females and males. Heterogeneity between studies was not present for females (P-value = 0.395), but was present in males (P-value = 0.004). Ethnicity of the sample population had only a marginal influence on the pooled correlation coefficient between cord blood leptin and birthweight. In studies originating from Caucasian populations, the pooled correlation coefficient was $r = 0.45$, while studies examining neonates of Asian descent revealed a pooled correlation coefficient $r = 0.47$.

A stratified analysis based on intrauterine growth status showed that the pooled correlation coefficient for SGA neonates was 0.19, for AGA neonates was 0.37, and for LGA neonates 0.34. The difference in coefficients between small for gestational age vs. appropriate and large combined, was not statistically significant.

Study design (cross-sectional and cohort) and assay used (RIA and ELISA) were not included in the stratified analysis, because all studies were essentially cross-sectional with respect to the key outcomes and a very strong correlation[64,65] has been reported between leptin concentrations measured by ELISA and RIA kits.

Leptin levels, birth length, and ponderal index

The meta-analysis indicated a weak positive correlation between cord blood leptin and birth length (Table 2). Heterogeneity was present ($P = 0.003$) and therefore the random-effects was preferred over the fixed-effects model, although results from the two methods were very similar. As shown in the funnel plot (Figure 2b), heterogeneity is mainly the result of

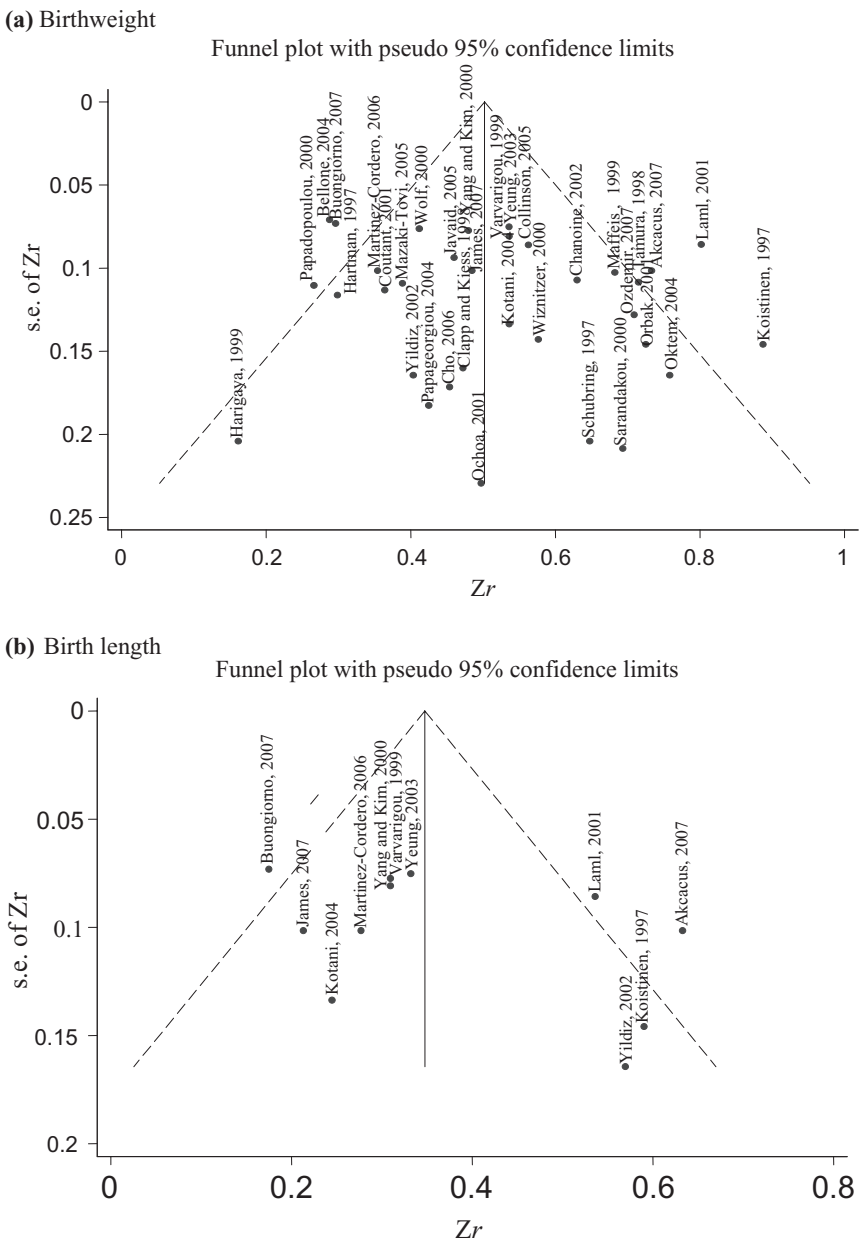


Figure 2. Funnel plots examining systematic heterogeneity in the birthweight and birth length analyses. *Zr*, transformed correlation coefficient (*r*) using Fishers test; s.e., standard error.

two studies.[25,48] However, when these studies were excluded, the pooled correlation coefficient was minimally modified (combined $r = 0.29$, [95%CI 0.23, 0.34]) (Figure 4), but heterogeneity diminished ($P = 0.219$) (Table 2). The separate meta-analysis of the four studies[21,35,38,66] that utilised log leptin instead of leptin, resulted in a similar result (combined $r = 0.28$, [95% CI 0.21, 0.34], $Q = 2.296$, $P = 0.513$). Leptin levels explained 8.4 % of the variation in birth length.

There was a positive weak correlation between leptin in cord blood and ponderal index (random-effects model, combined $r = 0.36$ (Table 2, Figure 4) and there was no indication of heterogeneity between studies ($P = 0.449$). Leptin levels explained 13% of the variation in ponderal index.

Publication bias

A funnel plot of the main results of leptin levels and birthweight did not indicate the presence of publication bias, because the magnitude of the effect did not seem to be dependent on the size of the study (Figure 2a). Application of Egger's test for the evaluation of publication bias revealed no statistically signifi-

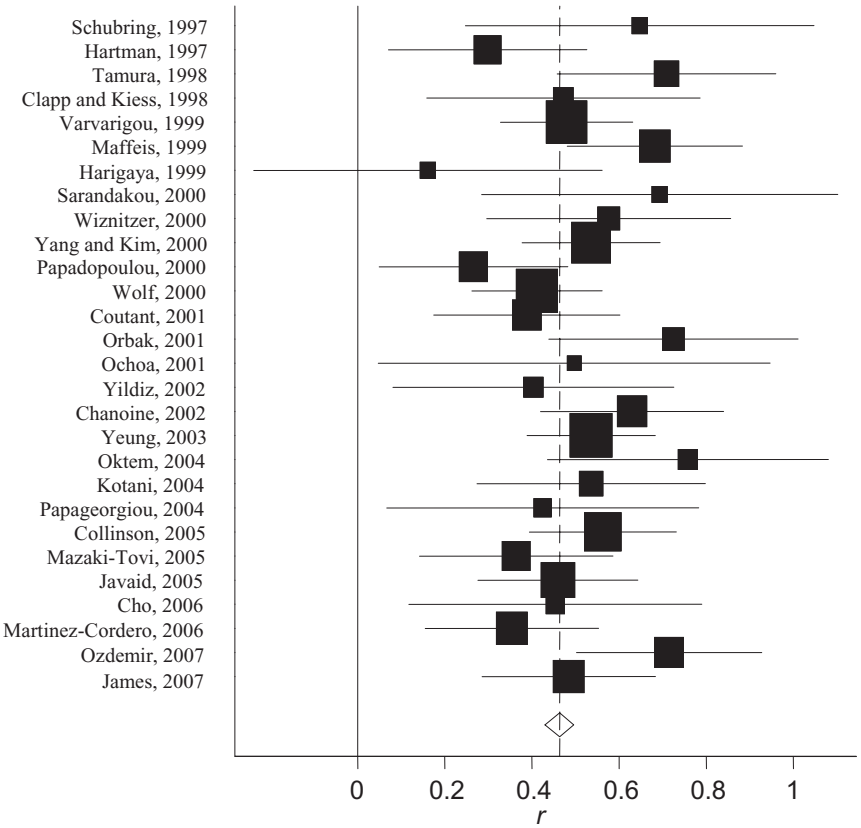


Figure 3. Forest plot indicating the pooled correlation coefficient between leptin levels in cord blood and birthweight in 28 studies without heterogeneity. Squares indicate the correlation coefficient in each study and the size of each square reflects the study-specific statistical weight; Horizontal lines indicate 95% CIs; Diamond indicates pooled correlation coefficient with its corresponding 95% CI.

cant asymmetry of the funnel plot ($P = 0.234$), thus indicating absence of publication bias. Egger's test was equally not significant for birth length ($P = 0.201$) or ponderal index ($P = 0.084$), showing that publication bias was similarly not present for these two outcomes.

Discussion

The present study is, to our knowledge, the first systematic review and meta-analysis to evaluate the relationship between leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth. The study has shown a clear but moderate correlation between cord blood leptin and birthweight, while lower correlations were observed with birth length and ponderal index.

One of the strengths of the present study is that it evaluated the role of heterogeneity of results between studies and of potential publication bias. Heterogeneity was present particularly between studies evaluating birthweight, even though all studies reported positive correlations between leptin levels and birthweight. Removal of the studies contributing to the heterogeneity did not affect the overall results, because correlation coefficients for these studies were rather symmetrically distributed around the pooled estimate.

Several sources of bias should be considered. First, this meta-analysis only included observational studies and, similar to all meta-analyses, the validity of the results depends on that of the original studies. Thus, we applied quality criteria for the selection of studies to minimise potential errors because of subject selection or statistical analysis. While a number of studies used multivariable regression analyses, others failed to state specifically whether possible confounding factors (gestational age, gender, mode of delivery, maternal dietary habits and smoking, hormonal status) were taken into account, so we used only crude study estimates in our meta-analysis. Publication bias must also be considered, as this meta-analysis included mostly published studies. Evaluation of publication bias through the examination of a symmetric funnel plot and calculation of Egger's test did not reveal any evidence of publication bias, indicating that the overall results reflect the populations studied in an unbiased way. Lastly, because cross-sectional studies only report correlation results that do not necessarily imply

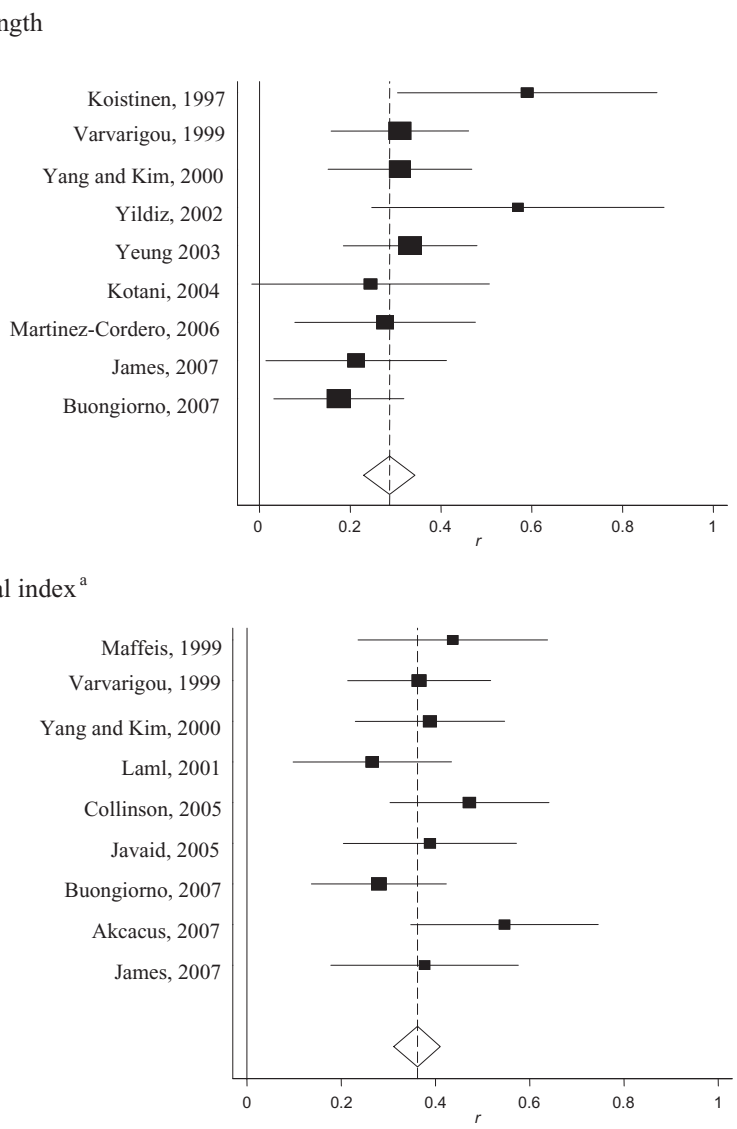


Figure 4. Pooled correlation coefficient between leptin levels in cord blood and (a) birth length in nine studies without heterogeneity and (b) ponderal index in all studies. [a]Ponderal index: birthweight/length^3. Squares indicate the correlation coefficient in each study and the size of each square reflects the study-specific statistical weight; Horizontal lines indicate 95% CIs; Diamond indicates pooled correlation coefficient with its corresponding 95% CI.

causation, the definite role of leptin in intrauterine programming of obesity remains unclear and more data from longitudinal studies are required.

Results of this meta-analysis are in accordance with a variety of observational and experimental studies that support a role for leptin in fetal growth. Early studies had shown that macrosomic neonates have higher cord blood leptin levels than controls or SGA,[67] while growth retarded infants have lower cord blood leptin levels and reduced expression of the leptin gene at the mRNA level.[37,68,69] More convincing evidence came from subsequent studies that showed a role for leptin in fetal bone growth and remodelling,[70,71] in the maturation of fetal lung by enhancing surfactant production,[72] as well as in the development of the pancreas[73] and the digestive tract of the fetus.[74] Additionally, leptin plays a number of more general roles in brain development, demonstrated by the reduced brain weight, impaired myelination and structural abnormalities evident in the ob/ob mouse.[4] Taken together, these data point towards a significant role of leptin in organogenesis and the normal growth of the human and rodent fetus.[75] More interestingly, results from animal studies suggest that neonatal leptin treatment could reverse the prenatal adapatations resulting from relative fetal undernutrition.[13]

On the other hand, correlation of cord blood leptin with birthweight could merely indicate that cord leptin is a strong and reliable index of fetal fat mass and adiposity, rather than a regulator of fetal growth.[76] This

theory is supported by the fact that congenital deficiencies in leptin and the leptin receptor in humans lead to a phenotype with normal birthweight.[77,78] However, the presence of leptin receptors in multiple fetal tissues[73,74,79,80] argues against a simple role of leptin as a 'mirror' of fetal adipose tissue and favours its participation in the regulation of fetal growth. In this meta-analysis we did not have information to differentiate between fetal obesity (weight/height) from fetal adiposity (body fat percent) However, ponderal index in neonates appears to be quite closely correlated with estimates of total body fat[81] and thus may indirectly reflect neonatal adiposity.

The fact that neonates with different intrauterine growth patterns have distinct characteristics could potentially lead to discrepancies in the levels of correlation between leptin and anthropometric features. In this regard, it is well established that small for gestational age newborns have less subcutaneous fat and lower levels of leptin. In the present meta-analysis, although we did not find a statistically significant difference between the pooled correlation coefficient between the SGA and AGA/LGA groups, the value of the coefficient in the SGA group was almost one half the value of the AGA and LGA groups (0.19 vs. 0.37 vs. 0.34). Absence of statistical significance could possibly be attributed to the small number of studies or small sample size in the groups.

Evidence from specific studies has yielded conflicting results regarding gender differences in cord blood leptin concentrations.[53,56,68,82] Several arguments have been proposed both for and against gender discrepancies in cord blood leptin, mainly based on different body composition, hormonal profiles between males and females and on gender-specific genes affecting insulin sensitivity.[83] Our results show clearly that there are no differences in the correlation coefficients between cord blood leptin and growth measurements by gender. In this meta-analysis we did not find differences in the correlation of leptin with birthweight between ethnic groups. The studies were conducted mainly among Caucasian populations, but we also examined other ethnic groups and particularly eastern Asian populations. Previous studies have shown that subjects of Asian origin compared with Caucasians have a higher percentage of body fat,[84,85] more truncal subcutaneous adipose tissue,[86] and different dietary habits, particularly a higher ingestion of phyto-oestrogens (isoflavones), and therefore could exhibit increased leptin levels.[87] Interestingly, a detailed phenotypic analysis of Indian neonates showed that fetal body fat is preserved during their intrauterine development, despite their low birthweight, small abdominal viscera and low muscle mass, in a body pattern which could potentially lead to postnatal insulin resistance ('thin-fat Indian baby').[88] Notwithstanding the above, we did not observe different trends in the levels of correlation between leptin and anthropometric measurements among different ethnic groups, although this evidence is based on only a few studies among the Asian populations.

In conclusion, the present meta-analysis provides solid evidence in different population groups that leptin levels in cord blood are positively associated with birthweight, and explain one fifth of the variation in birthweight in the population. This finding was consistent between males and females and between Caucasian and Asian populations, while a smaller effect was observed for small for gestational age neonates compared to appropriate for gestational age neonates. Further research on the role of leptin *in utero* may eventually render the hormone a useful biomarker for the potential sufficiency of the intrauterine environment, and will also help in the evaluation of the mechanisms that underlie fetal programming of obesity and the metabolic syndrome. Complete elucidation of these pathways by animal models or long-term studies in humans could eventually lead to potential exploitation of leptin for the prevention of metabolic derangements, and therefore confer advantages for long-term health.

Acknowledgements

Dr Chatzi was supported by the EU Integrated Project NewGeneris, 6th Framework Programme, Priority 5: Food Quality and Safety (Contract no. FOOD-CT-2005-016320). NewGeneris is the acronym of the project 'Newborns and genotoxic exposure risks' http://www.newgeneris.org.

References

1 Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004; **291**:2847–2850.

2 Jackson-Leach R, Lobstein T. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *International Journal of Pediatric Obesity* 2006; **1**:26–32.

3 Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity* 2006; **1**:11–25.
4 Cottrell EC, Ozanne SE. Early life programming of obesity and metabolic disease. *Physiology & Behavior* 2008; **94**:17–28.
5 Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. *Journal of Internal Medicine* 2007; **261**:461–471.
6 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**:425–432.
7 Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proceedings of the National Academyof Sciences the United States of America* 1997; **94**:1023–1028.
8 Korner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children – role of adipocytokines. *Pediatric Research* 2007; **61**:640–645.
9 Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2002; **26**:1407–1433.
10 Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biology of Reproduction* 2006; **74**:218–229.
11 Alexe DM, Syridou G, Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. *Clinical Medicine & Research* 2006; **4**:326–335.
12 Sivan E, Lin WM, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes* 1997; **46**:917–919.
13 Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, *et al*. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; **146**:4211–4216.
14 Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochemical Society Transactions* 2001; **29**:57–63.
15 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, *et al*. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; **283**:2008–2012.
16 Hedges LV, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Orlando, FL: Academic Press, 1985.
17 Hedges LV, Vevea JL. Fixed- and random-effects models in metaanalysis. *Psychological Methods* 1998; **3**:486–504.
18 TDV S. *Correlation and Regression. Statistics at Square One*, 9th edn. London: BMJ Publishing Group, 1997.
19 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; **315**:629–634.
20 Inoue M, Itabashi K, Nakano Y, Tobe T. High-molecular-weight adiponectin and leptin levels in cord blood are associated with anthropometric measurements at birth. *Hormone Research* 2008; **70**:268–272.
21 Valūnienė M, Verkauskienė R, Boguszewski M, Dahlgren J, Lašienė D, Lašas L, *et al*. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas)* 2007; **43**:784–791.
22 James RJ, James A, Drewett RF, Cheetham TD. Milk intake and feeding behavior in the first week of life and its relationship to cord blood ghrelin, leptin, and insulin concentrations. *Pediatric Research* 2007; **62**:695–699.
23 Ozdemir U, Gulturk S, Aker A, Guvenal T, Imir G, Erselcan T. Correlation between birth weight, leptin, zinc and copper levels in maternal and cord blood. *Journal of Physiology and Biochemistry* 2007; **63**:121–128.
24 Buongiorno AM, Morelli S, Sagratella E, Sensi M, Maroccia E, Caiola S, *et al*. Influence of family history of type 2 diabetes on leptin concentration in cord blood of male offspring with high birth weight. *Annali Dell' Istituto Superiore Di Sanita* 2007; **43**:77–82.
25 Akcakus M, Kurtoglu S, Koklu E, Kula M, Koklu S. The relationship between birth weight leptin and bone mineral status in newborn infants. *Neonatology* 2007; **91**:101–106.
26 Cho GJ, Yoo SW, Hong SC, Oh MJ, Kim T, Kim HJ, *et al*. Correlations between umbilical and maternal serum resistin levels and neonatal birth weight. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* 2006; **85**:1051–1056.
27 Gemma C, Sookoian S, Alvariñas J, García SI, Quintana L, Kanevsky D, *et al*. Mitochondrial DNA depletion in small- and large-for-gestational-age newborns. *Obesity (Silver Spring)* 2006; **14**:2193–2199.
28 Martínez-Cordero C, Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Hernández-Méndez J, Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational-age infants. *Archives of Medical Research* 2006; **37**:490–494.
29 Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Schiff E, Sivan E. Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005; **193**:1238–1242.
30 Javaid MK, Godfrey KM, Taylor P, Robinson SM, Crozier SR, Dennison EM, *et al*. Umbilical cord leptin predicts neonatal bone mass. *Calcified Tissue International* 2005; **76**:341–347.
31 Bellone S, Rapa A, Petri A, Zavallone A, Strigini L, Chiorboli E, *et al*. Leptin levels as function of age, gender, auxological and hormonal parameters in 202 healthy neonates at birth and during the first month of life. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004; **27**:18–23.
32 Collinson A, Moore S, O'Connell M, Charalambos C, Prentice A. Developmental changes in leptin as a measure of energy status in human infants in a natural ecologic setting. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; **81**:488–494.
33 Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2004; **61**:418–423.
34 Papageorgiou I, Messinis I, Milingos S, Boli A, Kolios G, Seferiadis K. Relation between leptin and cortisol values in umbilical vessels at normal vaginal delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2004; **16**:303–307.
35 Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, *et al*. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight

and neonatal adiposity. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2004; **61**:88–93.
36 Yeung LP, Wong AC, Wang X, Birmingham CL, Lewicka S, Chanoine JP. Different relationship between anthropometric markers and umbilical cord plasma leptin in Asian and Caucasian neonates. *Pediatric Research* 2003; **53**:1019–1024.
37 Yildiz L, Avci B, Ingeç M. Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2002; **40**:1114–1117.
38 Yajnik CS, Lubree HG, Rege SS, Naik SS, Deshpande JA, Deshpande SS, *et al*. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; **87**:5575–5580.
39 Vatten LJ, Nilsen ST, Ødegård RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002; **109**:1131–1135.
40 Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; **35**:282–286.
41 Yang SW, Kim SY. The relationship of the levels of leptin, insulin-like growth factor-I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2000; **13**:289–296.
42 Wolf HJ, Ebenbichler CF, Huter O, Bodner J, Lechleitner M, Foger B, *et al*. Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. *European Journal of Endocrinology* 2000; **142**:623–629.
43 Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany S, Reece EA, Mazor M. Cord leptin level and fetal macrosomia. *Obstetrics & Gynecology* 2000; **96**:707–713.
44 Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D, Malamitsi-Puchner A, Giannaki G, Phocas I, *et al*. Serum leptin concentrations during the perinatal period. *American Journal of Perinatology* 2000; **17**:325–328.
45 Papadopoulou FG, Mamopoulos AM, Triantos A, Constantinidis TC, Papadimas J, Assimakopoulos EA, *et al*. Leptin levels in maternal and cord serum: relationship with fetal development and placental weight. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine* 2000; **9**:298–302.
46 Orbak Z, Darcan S, Coker M, Goksen D. Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2001; **14**:1119–1127.
47 Ochoa R, Zárate A, Hernández M, Galván R, Basurto L. Serum leptin and somatotropin components correlate with neonatal birth weight. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2001; **52**:243–247.
48 Laml T, Hartmann BW, Ruecklinger E, Preyer O, Soeregi G, Wagenbichler P. Maternal serum leptin concentrations do not correlate with cord blood leptin concentrations in normal pregnancy. *Journal of the Society for Gynecological Investigation* 2001; **8**:43–47.
49 Coutant R, Boux de Casson F, Douay O, Mathieu E, Rouleau S, Beringue F, *et al*. Relationships between placental GH concentration and maternal smoking, newborn gender, and maternal leptin: possible implications for birth weight. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; **86**:4854–4859.
50 Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA, *et al*. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; **86**:935–938.
51 Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1999; **50**:177–183.
52 Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, Englaro P, Blum WF, Triep K, *et al*. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1999; **51**:199–204.
53 Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dotsch J, Hanitsch S, *et al*. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; **82**:1480–1483.
54 Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, *et al*. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; **84**:1145–1148.
55 Maffeis C, Moghetti P, Vettor R, Lombardi AM, Vecchini S, Tato L. Leptin concentration in newborns' cord blood: relationship to gender and growth-regulating hormones. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1999; **23**:943–947.
56 Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, Oksanen L, *et al*. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; **82**:3328–3330.
57 Hartmann BW, Wagenbichler P, Soregi G. Maternal and umbilical-cord serum leptin concentrations in normal, full-term pregnancies. *New England Journal of Medicine* 1997; **337**:863.
58 Harigaya A, Onigata K, Nako Y, Nagashima K, Morikawa A. Role of serum leptin in the regulation of weight gain in early infancy. *Biology of the Neonate* 1999; **75**:234–238.
59 Clapp JF, 3rd, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *Journal of the Society for Gynecological Investigation* 1998; **5**:300–303.
60 Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstetrics and Gynecology* 1998; **91**:389–395.
61 Petridou E, Mantzoros CS, Belechri M, Skalkidou A, Dessypris N, Papathoma E, *et al*. Neonatal leptin levels are strongly associated with female gender, birth length, IGF-I levels and formula feeding. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2005; **62**:366–371.
62 Oktem O, Dedeoglu N, Oymak Y, Sezen D, Koksal L, Pekin T, *et al*. Maternal serum, amniotic fluid and cord leptin

levels at term: their correlations with fetal weight. *Journal of Perinatal Medicine* 2004; **32**:266–271.
63 Geary M, Pringle PJ, Persaud M, Wilshin J, Hindmarsh PC, Rodeck CH, *et al*. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999; **106**:1054–1060.
64 Imagawa K, Matsumoto Y, Numata Y, Morita A, Kikuoka S, Tamaki M, *et al*. Development of a sensitive ELISA for human leptin, using monoclonal antibodies. *Clinical Chemistry* 1998; **44**:2165–2171.
65 Carlson MG, Snead WL, Oeser AM, Butler MG. Plasma leptin concentrations in lean and obese human subjects and Prader-Willi syndrome: comparison of RIA and ELISA methods. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1999; **133**:75–80.
66 Geary M, Herschkovitz R, Pringle PJ, Rodeck CH, Hindmarsh PC. Ontogeny of serum leptin concentrations in the human. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1999; **51**: 189–192.
67 Marchini G, Fried G, Östlund E, Hagenäs L. Plasma leptin in infants: relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics* 1998; **101**:429–432.
68 Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; **83**:1243–1246.
69 Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A, *et al*. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstetrics and Gynecology* 2003; **102**:535–543.
70 Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell* 2005; **122**:803–815.
71 Ogueh O, Sooranna S, Nicolaides KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; **85**:1997–1999.
72 Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology* 2002; **282**:L405–L410.
73 Islam MS, Sjöholm Å, Emilsson V. Fetal pancreatic islets express functional leptin receptors and leptin stimulates proliferation of fetal islet cells. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000; **24**:1246–1253.
74 Aparicio T, Kermorgant S, Darmoul D, Guilmeau S, Hormi K, Mahieu-Caputo D, *et al*. Leptin and Ob-Rb receptor isoform in the human digestive tract during fetal development. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; **90**:6177–6184.
75 Grisaru-Granovsky S, Samueloff A, Elstein D. The role of leptin in fetal growth: a short review from conception to delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008; **136**:146–150.
76 Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006; **194**:1537–1545.
77 Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, *et al*. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; **392**:398–401.
78 Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, *et al*. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; **387**:903–908.
79 Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; **94**:11073–11078.
80 Matsuda J, Yokota I, Tsuruo Y, Murakami T, Ishimura K, Shima K, *et al*. Development changes in long-form leptin receptor expression and localization in rat brain. *Endocrinology* 1999; **140**:5233–5238.
81 Billewicz WZ, Kemsley WF, Thomson AM. Indices of adiposity. *British Journal of Preventive & Social Medicine* 1962; **16**:183–188.
82 Matsuda J, Yokota I, Iida M, Murakami T, Naito E, Ito M, *et al*. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; **82**:1642–1644.
83 Wilkin TJ, Murphy MJ. The gender insulin hypothesis: why girls are born lighter than boys, and the implications for insulin resistance. *International Journal of Obesity (London)* 2006; **30**:1056–1061.
84 Deurenberg-Yap M, Schmidt G, van Staveren WA, Deurenberg P. The paradox of low body mass index and high body fat percentage among Chinese, Malays and Indians in Singapore. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000; **24**:1011–1017.
85 Modi N, Thomas EL, Uthaya SN, Umranikar S, Bell JD, Yajnik C. Whole body magnetic resonance imaging of healthy newborn infants demonstrates increased central adiposity in Asian Indians. *Pediatric Research* 2009; **65**:584–587.
86 Malina RM, Huang YC, Brown KH. Subcutaneous adipose tissue distribution in adolescent girls of four ethnic groups. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1995; **19**:793–797.
87 Bu L, Setchell KD, Lephart ED. Influences of dietary soy isoflavones on metabolism but not nociception and stress hormone responses in ovariectomized female rats. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005; **3**:58.
88 Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, Hirve SS, Rao S, Barker DJ, *et al*. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2003; **27**:173–180.

Paediatric and Perinatal Epidemiology
Affiliated to the Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research

doi: 10.1111/ppe.12074

Maternal Weight Status, Cord Blood Leptin and Fetal Growth: a Prospective Mother–Child Cohort Study (Rhea Study)

Polyxeni Karakosta,[a,b] Vaggelis Georgiou,[a] Eleni Fthenou,[a] Eleni Papadopoulou,[c,d,g] Theano Roumeliotaki,[a] Andrew Margioris,[f] Elias Castanas,[b] Marilena Kampa,[b] Manolis Kogevinas,[c,d,e,g] Leda Chatzi[a]

[a]*Department of Social Medicine, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece,*
[b]*Department of Experimental Endocrinology, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece,*
[c]*CREAL, Centre for Research in Environmental Epidemiology,*
[d]*IMIM, Hospital del Mar Research Institute,*
[e]*CIBERESP, CIBER Epidemiologia y Salud Pública, Barcelona, Spain,*
[f]*Department of Clinical Chemistry – Biochemistry, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, and*
[g]*National School of Public Health, Athens, Greece*

Abstract

Background: Leptin is an adipocyte-secreted hormone that regulates energy homeostasis, while its role in fetal programming remains poorly understood. We aimed to evaluate the effect of maternal weight status on cord blood leptin levels and their combined effect on fetal growth.

Methods: We included 638 mother–child pairs from the prospective mother–child cohort 'Rhea' study in Crete, Greece with singleton pregnancies, providing cord blood serum samples for leptin analysis and complete data on birth outcomes. Multivariable logistic and linear regression models were used adjusting for confounders. Generalised additive models were used to explore the form of the relationship between cord leptin and continuous birth outcomes.

Results: Log cord leptin was positively associated with birthweight {β-coef: 176.5 [95% confidence interval (CI): 133.0, 220.0] }, ponderal index (β-coef: 1.0 [95% CI: 0.6, 1.4]) and gestational age (β-coef: 0.7 [95% CI: 0.5, 0.8]). Excessive weight gain during pregnancy was associated with a threefold increased risk for cord hyperleptinaemia {relative risk (RR): 3.0, [95% CI: 1.5, 6.3] }. Maternal pre-pregnancy overweight/obesity [body mass index (BMI) ≥25 kg/m^2] increased the risk of giving birth to a hyperleptinaemic neonate (RR: 2.1 [95% CI: 1.4, 3.2] and the effect of log leptin on birthweight (β-coef: 219.1 [95% CI: 152.3, 285.9] compared with women with a BMI <25 kg/m^2 (β-coef: 150.5 [95% CI: 93.1, 207.9].

Conclusions: Higher cord blood leptin levels are associated with increased size at birth and gestational age, while maternal pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy represent significant indicators of cord blood leptin.

Keywords: *pregnancy, BMI, leptin, cord blood, birth outcomes.*

Childhood obesity is one of the most serious public health challenges of the 21st century. In Europe, childhood obesity has increased dramatically in recent decades, while one of the largest increases has been recorded in Crete, Greece (around 15% of children are obese and 30% overweight at the age of 12 years).[1,2] Among pregnant women, the incidence of obesity ranges from 18.5 to 38.3%, with pre-gravid overweight representing one of the most frequent high-risk obstetric situations.[3,4] Recent studies in humans and animals have shown that metabolic pathways involved in regulation of growth and child weight gain are largely affected by intrauterine developmental phases of high plasticity.[5]

Leptin is a hormone heavily involved in the control of energy balance,[6] regulation of body weight, metabolism and endocrine responses to fasting.[7] It is expressed predominantly in adipocytes[8] and acts as an endocrine signal of energy reserves to the hypothalamus and other tissues.[9] Impaired neurotrophic actions of leptin on the hypothalamus during neonatal

Correspondence:
Polyxeni Karakosta, Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, PO Box 2208, Heraklion, Crete 71003, Greece.
E-mail: p_karakosta@hotmail.com

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

life can have permanent structural and functional effects; detrimental consequences have been described in states of either high[10] or low[11] leptin levels. Leptin resistance in adulthood represents a common phenotypic outcome reported in a number of animal models of programming (including those of neonatal overfeeding, maternal high-fat feeding, and maternal diet-induced obesity).[12] However, whether maternal obesity has an effect on leptin resistance during the very early stages of life is less clear,[13] as is their combined effect on metabolic programming.[10,14]

Epidemiological studies have shown that in neonates, cord blood leptin concentration correlates with indices of fetal growth, including birthweight and length, head circumference, ponderal index, adiposity and bone mineral content and density.[15] A recently published meta-analysis showed evidence of the positive relationship between leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth in healthy mother–newborn pairs.[16] Although previous reports have shown higher leptin in cord blood of fetuses born to obese mothers,[17,18] there are no large-scale population-based cohort studies evaluating the effect of maternal weight status (pre-pregnancy and during pregnancy) on cord blood leptin and their combined effects on fetal growth.

The objective of the present study was to evaluate the effect of maternal weight status on cord blood leptin levels and to examine the combined effect of the two on adverse neonatal outcomes in a large scale population-based cohort in Crete, Greece.

Methods

Subjects

The 'Rhea' project is a mother–child study that examines prospectively a population-based cohort of pregnant women and their children at the prefecture of Heraklion, Crete, Greece.[19] Pregnant women (Greek and immigrant) who became pregnant within a 12-month period, starting in February 2007, were contacted in one of the area maternity clinics (two private clinics and two public hospitals), and asked to participate in the study. The same protocol and joint training was followed in all locations. The first contact was made before 15 weeks' gestation, at the time of the first major ultrasound examination and participants were invited to provide blood and urine samples and to participate in a face-to-face interview. Women were contacted again at various times during pregnancy, at birth, at 8–10 weeks after delivery and for child's follow-up at the 6th and 18th months, and at 4 years of age. Face-to face completed questionnaires together with self-administered questionnaires and medical records were used to obtain information on dietary, environmental and psychosocial exposures during pregnancy and early childhood. The study was approved by the ethical committee of the University hospital of Heraklion, Crete, Greece and all mothers provided written informed consent after complete description of the study.

Detailed characteristics of the Rhea mother–child cohort in Crete have been described elsewhere.[19] A total of 1317 (82%) women were followed until delivery. Women with multiple pregnancies ($n = 40$), abortions/fetal deaths ($n = 52$) were excluded from the present analysis. Circulating levels of cord blood leptin were measured in 642 women (52%), who had sufficient volume (>1 mL) of cord serum sample for analysis. Among them, information on birth outcomes (birthweight, gestational age) was available for 638 (99%) neonates. Hence, a cohort of 638 mother–child pairs was available for the present analysis.

Cord blood leptin measurements

Umbilical cord blood samples were collected at delivery in 10-mL BD gel separator vacutainers. The samples were centrifuged within 2 h at 2500 rpm for 10 min. After centrifugation, serum was separated into 0.5-mL aliquots and stored at –80°C until assayed. Human leptin was determined in cord blood serum with Quantikine Human Leptin Immunoassay (solid phase enzyme-linked immunosorbent assay, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). All samples were measured in duplicates and in case of a coefficient of variation >5%, a third measurement was performed; mean values were calculated and all curves were normalised to a reference curve [leptin range: 0.2–51.9 ng/mL, mean standard deviation (SD): 7.2 (6.2)]. Inter- and intra-assay precision were <5.4 and <3.3%, respectively. The minimum detectable dose of leptin was less than 7.8 pg/mL. The average recovery of leptin spiked to four different levels in two samples throughout the range of the assay in serum cord blood sample was evaluated in our laboratory and was 88%. Neonates with cord blood leptin between the 10th and 90th percentile were considered to have normal leptin status (reference group, $n = 512$). All other subjects

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

were divided into two groups: 1) group A, with cord blood leptin levels over the 90th percentile (>14.6 ng/mL, $n = 63$, hyperleptinaemia); 2) group B, with cord blood leptin under the 10th percentile (<2.1 ng/mL, $n = 63$, hypoleptinaemia). Both hypo- and hyperleptinaemic neonates were compared with the reference group in the analyses.

Maternal metabolic profile

Maternal fasting serum samples were collected at the first major ultrasound visit at or before 15 weeks' gestation. Plasma triglycerides, total cholesterol, high-density (HDL) and low-density lipoprotein (LDL), and glucose concentrations were determined by standard enzymatic procedures (AU5400 High-Volume Chemistry Analyzer, Olympus America, Inc., Melville, New York). Insulin was measured by a solid-phase chemiluminescent immunometric assay (IMMULITE 2000, Siemens Healthcare Diagnostics, Inc., Deerfield, Illinoi). Insulin sensitivity was assessed by the calculation of a homeostasis model assessment (HOMA-R) approach [HOMA-IR = fasting glucose (mg/dL) ×fasting insulin/405].[20]

Maternal anthropometric characteristics

Pre-pregnancy weight according to women's self-report to the attending midwife at the time of the first interview was considered the official pre-pregnancy weight and recorded in the medical chart. Height, measured at the first prenatal visit, and pre-pregnancy weight were used to calculate pre-pregnant body mass index (BMI) [weight(kg)/height(m)^2]. BMI was categorised according to the World Health Organization (WHO) definitions as: underweight/normal (BMI <25k/m^2) and overweight/obese (BMI >25 kg/m^2). Gestational weight gain was recorded through computer-assisted interviews during the first and third trimesters and medical records and was calculated as: body weight at delivery (objective) – pre-pregnancy weight (self-reported). Gestational weight gain was classified in three categories (within, above and below recommendations), according to pre-pregnancy BMI and the 2009 Institute of Medicine guidelines (for BMI <18.5 kg/m^2: recommended total weight gain 12.5–18.0 kg, for BMI = 18.5–24.9 kg/m^2: weight gain 11.5–16.0 kg, for BMI = 25.0–29.9 kg/m^2: weight gain 7.0–11.5 kg and for BMI ≥30.0 kg/m^2: weight gain 5.0–9.0 kg).[21]

Pregnancy complications

Women were screened for gestational diabetes mellitus (GDM) at 24–28 weeks, and were classified as having GDM at the index pregnancy if two or more of the four plasma glucose values obtained during the 100-g 3-h oral glucose tolerance test were abnormal according to criteria proposed by Carpenter and Coustan:[22] fasting>= 95 mg/dL, 1 h >= 180 mg/dL, 2 h>= 155 mg/dL and 3 h>= 140 mg/dL. Information on gestational hypertension/preeclampsia was obtained through computer-assisted interviews and medical records at the third trimester. Data on caesarean section or vaginal delivery was obtained from the hospital medical records.

Birth outcomes

Birthweight, birth length, head and abdominal circumferences were obtained from the hospital delivery logs, clinical examination and medical records, and were reported in g and mm, respectively. Ponderal index, a measure of infant adiposity, was calculated as: birthweight (kg)/birth length (m).[3]

Gestational age was based on the interval between the last menstrual period and the date of delivery of the baby for 84% of the subjects. When the menstrual estimate of gestational age was inconsistent by 7 or more days with the ultrasound measurement taken in the first trimester of pregnancy, a quadratic regression formula describing the relationship between crown-rump length and gestational age was used instead.[23]

Small (SGA) and large for gestational age (LGA) neonates were defined as live-born infants below the 10th or over the 90th percentile respectively of birthweight for gestational age in a referent population.[24] In the current analysis, Spanish growth curves were used to calculate SGA neonates, as Greek growth curves are not available.[25]

Potential confounders

Potential confounders included characteristics that have an established or potential association with cord blood leptin levels and/or birth outcomes: data on maternal age, educational level (low, medium, high), marital status (married–engaged/single), origin (Greek/non-Greek), smoking use during pregnancy (yes/no), parity (multiparous/primiparous), maternal working status during pregnancy (yes/no), and

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

physical activity before and during pregnancy (yes/no) was collected by means of (repeated) questionnaires during pregnancy [first trimester (10–14 weeks); third trimester (28–32 weeks)]. The use of folic acid and iron supplements during pregnancy (yes/no), and alcohol consumption during pregnancy (≤2.5/>2.5 g/day) were assessed by a validated food frequency questionnaire that was administered by trained research nurses between 14 and 18 weeks of gestation.[26] Delivery type (vaginal/caesarean), time of delivery (07:30–19:29 h/19:30–07:29 h), and infant sex (boy/girl) were obtained from hospital records.

Statistical analyses

Outliers were identified by the Tukey test[27] (MedCalc Version 12.4.0; MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) and excluded from further analyses. Cord blood leptin failed the Kolmogorov–Smirnov normality test and a logarithmic transformation was used to normalise the distribution ($\log_{10}$ scale). Leptin was assessed as continuous exposure ($\log_{10}$ transformed) and as categorical according to percentiles. Continuous, non-normally distributed variables were tested by using Mann–Whitney and Kruskal–Wallis non-parametric statistical tests. Normally distributed variables were tested with *t*-test, whereas categorical variables were tested with chi-square test (Pearson's or Cramer's chi-square with Monte Carlo correction).

Associations of cord blood leptin levels with the outcomes of interest were estimated with multivariable logistic regression models for binary outcomes (i.e. preterm birth, SGA, and LGA) or, multivariable linear regression models for continuous outcomes (i.e. gestational age, birthweight, ponderal index) after adjusting for confounders. Estimated associations were described as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI; logistic regression models) or β-coefficients and 95% CI (linear regression models). Multivariable log-binomial or log-Poisson regression models, if convergence failed, were performed to examine the association between maternal pre-pregnancy BMI and weight gain and cord leptin after adjusting for confounders. Estimated associations were described as relative risk (RR) with 95% CIs.

Potential confounders related with the exposure and/or the outcomes of interest in the bivariate models with a *P* value <0.05 were included in the multivariable models, except for maternal age and maternal education that were included *a priori* in all analyses. Gestational age (completed weeks) was included *a priori* in all multivariable models for birthweight, head circumference and ponderal index. In order to assess whether the association between cord blood leptin and birth outcomes was different by strata of maternal pre-pregnancy weight status, effect modification was evaluated using the likelihood ratio test and stratified models were obtained.

Additionally, we applied generalised additive models to explore the shape of the relationships between cord blood leptin and continuous outcomes. These models indicated non-linear relationships for birthweight and gestational age, after adjusting for confounders. Restricted cubic spline models, as well as lowess smooth were used to plot the observed associations. Testing of all hypotheses was conducted assuming a 0.05 significance level and a two-sided alternative hypothesis. We used STATA S.E. version 11.2 for the statistical analyses (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Background characteristics of the 638 mother–child pairs included in the present analysis with respect to maternal BMI subgroups and cord blood leptin levels are shown in Table 1. Women with pre-pregnancy BMI > 25 kg/m^2 were more likely to be Greek (96.0 vs. 87.6%, *P* value = 0.001), multiparous (69.0 vs. 59.7%, *P* value = 0.032) and to abstain from exercise before conception (14.3 vs. 22.7%, *P* value = 0.016), compared with women with BMI < 25 kg/m^2. Overweight and obese women had at the first prenatal visit elevated levels of biochemical biomarkers of cardiovascular disease risk (higher LDL, lower HDL, higher triglycerides, higher fasting glucose, higher insulin and HOMA index), and a higher rate of caesarean sections compared with women with normal weight. Cord blood leptin was not associated with any of the biomarkers of cardiovascular disease or with maternal age. No significant differences in sociodemographic and lifestyle characteristics were found between mother–child pairs included in this analysis and those excluded (data not shown).

Table 2 presents the associations between maternal pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy with cord blood leptin, after adjustment for potential confounders. Each 1 kg/m^2 increase in pre-pregnancy BMI was associated with a 10% increased

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

Table 1. Background characteristics of mother–child pairs according to maternal pre-pregnancy BMI and cord blood leptin levels in the mother–child cohort, 'Rhea' study in Crete, Greece

	Maternal pre-pregnancy BMI			Cord blood leptin (ng/mL)	
	<25 kg/m^2 (n = 397)	≥25 kg/m^2 (n = 198)		(n = 638)	
	Mean ± SD or N (%)	Mean ± SD or N (%)	P value	Mean ± SD	P value
Maternal socio-demographic and lifestyle characteristics					
Age (years)	29.6 ± 0.3	29.2 ± 0.4	0.440		0.125
Origin			0.001*		0.015*
Greek	345 (87.6)	190 (96.0)		7.0 ± 56.9	
Other	49 (12.4)	8 (4.0)		10.3 ± 10.1	
Marital status			0.415		0.671
Married	347 (87.6)	178 (89.9)		7.3 ± 6.4	
Other	49 (12.4)	20 (10.1)		7.0 ± 6.0	
Education			0.185		
Low	78 (19.7)	52 (26.3)		7.9 ± 7.6	
Medium	210 (53.0)	98 (49.5)		7.1 ± 6.1	
High	108 (27.3)	48 (24.2)		7.1 ± 5.7	
Physical activity before pregnancy			0.016*		0.839
Yes	88 (22.7)	28 (14.3)		6.7 ± 4.8	
No	299 (77.3)	168 (85.7)		7.5 ± 6.6	
Smoking during pregnancy			0.073		0.047*
Yes	96 (24.4)	35 (17.9)		6.4 ± 5.1	
No	298 (75.6)	161 (82.1)		7.6 ± 6.6	
Alcohol during pregnancy (g/day)			0.246		0.098
≤ 2.5	257 (93.8)	137 (96.5)		7.5 ± 6.4	
> 2.5	17 (6.2)	5 (3.5)		8.4 ± 4.6	
Maternal metabolic characteristics					
Total cholesterol (mg/dL)	199.1 ± 2.87	207.1 ± 4.0	0.100		0.627
LDL (mg/dL)	115.8 ± 2.2	125.0 ± 3.5	0.030*		0.788
HDL (mg/dL)	61.4 ± 1.1	56.8 ± 1.3	0.007*		0.195
Triglycerides (mg/dL)	110.1 ± 3.4	127.3 ± 4.8	0.001*		0.586
Fasting glucose (mg/dL)	73.7 ± 0.8	77.9 ± 1.5	0.025*		0.106
Insulin (mU/mL)	11.4 ± 0.9	19.4 ± 2.5	<0.001*		0.160
HOMA index	1.6 ± 0.2	3.4 ± 0.7	<0.001*		0.287
Gestational diabetes			0.114		0.350
Yes	22 (6.3)	18 (10.1)		8.0 ± 7.8	
No	329 (93.7)	160 (89.9)		7.0 ± 5.9	
Gestational hypertension/preeclampsia			0.788		0.215
Yes	16 (4.6)	9 (5.1)		6.0 ± 4.8	
No	333 (95.4)	167 (94.9)		7.1 ± 6.0	
Obstetrical characteristics					
Parity			0.031*		0.020*
Multiparae	233 (59.7)	131 (69.0)		6.9 ± 6.2	
Primiparae	157 (40.3)	59 (31.0)		7.9 ± 6.6	
Delivery type			0.034*		0.003*
Vaginal	219 (55.2)	91 (46.0)		8.0 ± 7.2	
Cesarean	178 (44.8)	107 (54.0)		6.4 ± 5.0	
Time of delivery			0.544		0.006*
07:30–19:29 h	304 (76.6)	156 (78.8)		7.0 ± 5.8	
19:30–07:29 h	93 (23.4)	42 (21.2)		8.5 ± 7.4	
Neonatal characteristics					
Cord leptin (ng/mL)	6.9 ± 6.2	8.1 ± 6.5	0.014*		
Gender			0.663		<0.001*
Male	200 (50.4)	96 (48.5)		6.0 ± 5.2	
Female	197 (49.6)	102 (51.5)		8.4 ± 6.9	

BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; HOMA, homeostatic model assessment; SD, standard deviation.
*Statistically significant differences at P value <0.05, based on Mann–Whitney U-test for two independent samples, Kruskal–Wallis one -way ANOVA by ranks, Pearson's r or Spearman's rho correlation coefficient and chi-square analysis for categorical variables. Missing values have been excluded pair-wise.

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

Table 2. Associations of maternal pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy with cord blood leptin levels in the mother–child cohort, 'Rhea' study in Crete, Greece

			Total weight gain during pregnancy (kg)[b]		
	Pre-pregnancy BMI (kg/m^2)[a] (n = 595)	Pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m^2[a] (n = 198)	Within recommendations (n = 155)	Above recommendations (n = 116)	Below recommendations (n = 224)
	Adjusted β-coef. [95% CI]				
Cord blood leptin (ng/mL)	0.1* [0.0, 0.3]	1.9* [0.8, 3.0]	Reference	1.5* [0.2, 2.9]	–0.9 [–2.1, 0.2]
	Adjusted RR [95% CI]				
Leptin status according to percentiles[c]					
Reference group (n = 512)	Reference	Reference			
Hypoleptinaemia (n = 63)	1.0 [0.9, 1.0]	1.0 [0.9, 1.0]	Reference	0.7 [0.2, 1.8]	1.2 [0.6, 2.5]
Hyperleptinaemia (n = 63)	1.1* [1.0, 1.1]	2.1* [1.4, 3.2]	Reference	3.0* [1.5, 6.3]	0.4* [0.2, 1.0]

β-coef., beta coefficient; 95% CI, 95% confidence interval; RR, risk ratio. *P value <0.05.
All models are adjusted for maternal age, maternal education, gestational age at birth and parity.
[a]Also adjusted for delivery type and origin.
[b]Also adjusted for infant sex and birthweight.
[c]Reference group: cord blood leptin levels between 10th and 90th percentile (2.1–14.6 ng/mL); Hypoleptinaemia: cord blood leptin levels under the 10th percentile (<2.1 ng/mL); Hyperleptinaemia: cord blood leptin levels over the 90th percentile (>14.6 ng/mL).

risk for delivering a neonate with high cord blood leptin levels, while maternal pre-pregnancy overweight/obesity increased twofold the risk of giving birth to a neonate with hyperleptinaemia (adjusted RR: 2.1 [95% CI: 1.4, 3.2]) after adjustment for maternal age, maternal education, gestational age at birth, parity, origin and delivery type. Excessive weight gain during pregnancy, i.e. more than recommended, was associated with a threefold increased risk for cord blood hyperleptinaemia (RR: 3.0, [95% CI: 1.5, 6.3]). In an additional analysis, we excluded outliers for maternal weight [pre-pregnancy BMI (n = 5) and weight gain (n = 4)] and the results remained essentially unaltered (data not shown).

Table 3 presents the results from the multivariate regression analysis on the association between cord blood leptin and birth outcomes. High levels of log leptin were positively associated with birthweight (β-coef: 176.5 [95% CI: 133.0, 220.0]), head circumference (β-coef: 2.5 [95% CI: 0.7, 4.2]) and ponderal index (β-coef: 1.0 [95% CI: 0.6, 1.4]) after adjustment for maternal age, education, pre-pregnancy BMI, smoking during pregnancy, delivery type, gestational age and infant sex. When leptin was examined in percentiles, hyperleptinaemia was positively associated with birthweight (β-coef: 208.9 [95% CI: 102.3, 315.5], ponderal index (β-coef: 1.0 [95% CI: 0.0, 1.9]) and large for gestational age neonates (OR: 2.5 [95% CI: 1.3, 4.6]). On the contrary, hypoleptinaemia was positively associated with preterm birth (OR: 6.9 [95% CI: 3.6, 13.2]) and negatively associated with birthweight (β-coef: –183.7 [95% CI:-295.5,71.9] and ponderal index (β-coef: –1.3 [95% CI:–2.4, –0.3]. Leptin levels were not found to be associated with small for gestational age neonates.

The results of multivariate regression analyses stratified by maternal pre-pregnancy BMI (P value for interaction = 0.02) are shown in Table 4; the shape of the relationships in the stratified analysis is shown in Figure 1. In overweight-obese mothers, increased log leptin was associated with increased birthweight β-coef: 219.1 g [95% CI: 152.3, 285.9]), while the effect was much lower for mothers with normal weight (β-coef: 150.5 g [95% CI: 93.1, 207.9]; Table 4).

To evaluate the possibility of confounding by gestational diabetes and gestational hypertension/preeclampsia, we performed additional analyses including only uncomplicated pregnancies (n = 470); the results remained essentially the same with the original analysis (Supporting Information Table S1).

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

Table 3. Associations of cord blood leptin with birth outcomes in the mother–child cohort, 'Rhea' study in Crete, Greece

	Birthweight (g)	Ponderal index (kg/m^3)	Gestational age (weeks)	Preterm		Small for gestational age	Large for gestational age
	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[b] [95% CI]	Adjusted OR[b] [95% CI]	Adjusted OR[c] [95% CI]	Adjusted OR[b][95% CI]	
Cord blood leptin (ng/mL, $\log_{10}$ scale)	176.5* [133.0, 220.0]	1.0* [0.6, 1.4]	0.7* [0.5, 0.8]	0.3* [0.2, 0.4]	0.4* [0.3, 0.7]	0.9 [0.5, 1.4]	1.7* [1.2, 2.2]
Leptin status according to percentiles[d]							
Reference group ($n = 512$)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Hypoleptinaemia ($n = 63$)	−183.7* [−295.5, −71.9]	−1.3* [−2.4, −0.3]	−1.3* [−1.7, −0.9]	6.9* [3.6, 13.2]	4.4* [2.1, 9.1]	0.5 [0.1, 2.4]	1.1 [0.5, 2.3]
Hyperleptinaemia ($n = 63$)	208.9* [102.3, 315.5]	1.0* [0.0, 1.9]	0.7* [0.4, 1.1]	0.2 [0.0, 1.5]	0.3 [0.0, 2.7]	0.7 [0.2, 3.1]	2.5* [1.3, 4.6]

β-coef., beta coefficient; 95% CI, 95% confidence interval; RR, risk ratio. *P value <0.05.
All models are adjusted for maternal age, maternal education, pre-pregnancy body mass index, smoking during pregnancy and delivery type;
[a]Also adjusted for gestational age and infant sex.
[b]Also adjusted for origin.
[c]Also adjusted for birthweight.
[d]Reference group: cord blood leptin levels between 10th and 90th percentile (2.1–14.6 ng/mL); hypoleptinaemia: cord blood leptin levels under the 10th percentile(<2.1 ng/mL); hyperleptinaemia: cord blood leptin levels over the 90th percentile (>14.6 ng/mL).

Comments

In this prospective, population-based mother–child cohort study, we provide novel evidence that pre-pregnancy overweight/obesity represents an important indicator of cord blood leptin that increases its effect on birthweight.

We found a clear association between leptin and birthweight. The hormone and its receptor are present in several fetal tissues (lung, liver and kidney) and assist in the regulation of brain and bone development in the prenatal and neonatal periods.[28] The circulation of significant amounts of leptin in the umbilical cord blood has generated an interest for its potential roles in growth *in utero*.[29] Based on observational studies, this role seems to be independent of the insulin and insulin-like growth factor axes, despite the fact that leptin levels are correlated with insulin and insulin-like growth factor 1 levels.[30] In both adults and neonates, leptin circulates in levels proportional to adiposity. Accordingly, we found a significant association between leptin and ponderal index, which is a rough measure of adiposity in neonates. These results are in accordance with previous studies evaluating the association between cord blood leptin and anthropometric measures at birth.[16]

We have shown for the first time that high maternal BMI before pregnancy represents a significant determinant of cord blood leptin and enhances its effects on fetal growth. Similar to previous studies,[31] we have found that women who were overweight/obese before conception had elevated levels of biochemical biomarkers of metabolic risk factors in early pregnancy. A recent meta-analysis showed that overweight or obese women carry an increased risk for preterm birth in both developed and developing countries, while the beneficial effects of maternal overweight on low birthweight were greater in developing countries.[32] The components of the maternal obesogenic environment that may mediate the neurotrophic actions of leptin are not well established.[33] Recent studies exploring the effect of maternal overnutrition on fetal plasma leptin concentrations suggest that high maternal BMI increases fetal plasma glucose and insulin concentrations, which in turn increase leptin synthesis and secretion from fetal adipose tissue.[34] These hormones act synergistically on central neurons in the energy balance regulating system, alter appetite regulation and adipocyte metabolism and ultimately lead to neonates who have increased birth size and adiposity.[34] Data from animal studies confirm that maternal overnutrition in late

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

Table 4. Associations of cord blood leptin with birth outcomes according to maternal pre-pregnancy BMI, in the mother–child cohort, 'Rhea' study in Crete, Greece

	Maternal pre-pregnancy BMI <25 kg/m^2 (n = 397)			Maternal pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m^2 (n = 198)		
	Birthweight (g)	Ponderal index (kg/m^3)	Gestational age (weeks)	Birthweight (g)	Ponderal index (kg/m^3)	Gestational age (weeks)
	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[b] [95% CI]	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[a] [95% CI]	Adjusted β-coef.[b] [95% CI]
Cord blood leptin (ng/mL, $\log_{10}$ scale)	150.5* [93.1, 207.9]	1.0* [0.5, 1.5]	0.7* [0.5, 0.9]	219.1* [152.3, 285.9]	1.1* [0.3, 1.8]	0.6* [0.4, 0.9]
Leptin status according to percentiles[c]						
Reference group (n = 512)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Hypoleptinaemia (n = 63)	−171.6* [−310.5, −32.8]	−1.1 [−2.2, 0.0]	−1.2* [−1.7, −0.7]	−216.0* [−407.4, −24.7]	−1.8 [−4.1, 0.4]	−1.4* [−2.1, −0.8]
Hyperleptinaemia (n = 63)	133.4 [−10.3, 277.0]	0.5 [−0.7, 1.6]	0.9* [0.4, 1.4]	316.4* [159.3, 473.6]	1.9* [0.2, 3.6]	0.6 [0.0, 1.2]

β-coef., beta coefficient; 95% CI, 95% confidence interval; RR, risk ratio. *P value <0.05.

All models are adjusted for maternal age, maternal education, smoking during pregnancy and delivery type.

[a]Also adjusted for gestational age and infant sex.

[b]Also adjusted for origin.

[c]Reference group: cord blood lesptin levels between 10th and 90th percentile (2.1–14.6 ng/mL); hypoleptinaemia: cord blood leptin levels under the 10th percentile(<2.1 ng/mL); hyperleptinaemia: cord blood leptin levels over the 90th percentile (>14.6 ng/mL).

pregnancy leads to an increase in the expression of leptin mRNA in fetal visceral fat and enhanced fat mass during postnatal life.[35–37] Another study has shown that offsprings of rat dams fed an obesogenic diet exhibit an amplified and prolonged neonatal leptin surge, suggesting that hyperleptinaemia during the immediate postnatal period, in which neuronal development occurs, results in the developmental programming of leptin resistance and thus obesity in these rats.[10,33]

Diabetes and hypertensive disorders during pregnancy have already been associated with alterations in cord blood leptin profile.[38] In this regard, we undertook an additional analysis to address the question whether these maternal obstetric complications (gestational diabetes and hypertension) affect the role of leptin in fetal growth and adiposity; the aforementioned results remained unaltered when women with such disorders were excluded from the analysis.

Strengths of the present study include the population based-prospective study design, the large numbers of infants with cord blood leptin measurements and the comprehensive assessment of potential confounding factors. The study population included women from the follow-up of a mother–child cohort, giving us the opportunity to account for the effect of exposures assessed prospectively within the cohort. We did not observe substantial differences between the crude and the adjusted models. Thus, it is unlikely that over-adjustment affected our findings. These results should be interpreted in the context of the study limitations. Pre-pregnancy weight was self-reported; consequently, there could be measurement error in the calculation of pre-pregnancy BMI, most likely by underestimating the true BMI and classifying a proportion of obese women as non-obese.[39,40] However, because weight was reported before the child was born, this misclassification is unlikely to vary by birth outcomes and thus, the most likely consequence would have been to under- (rather than over-) estimate the true magnitude of the association. The results from the stratified analysis by pre-pregnancy BMI status should be interpreted with caution as the sample size was relatively small. In the absence of validated Greek growth curves, we chose to use growth curves from a Spanish population

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

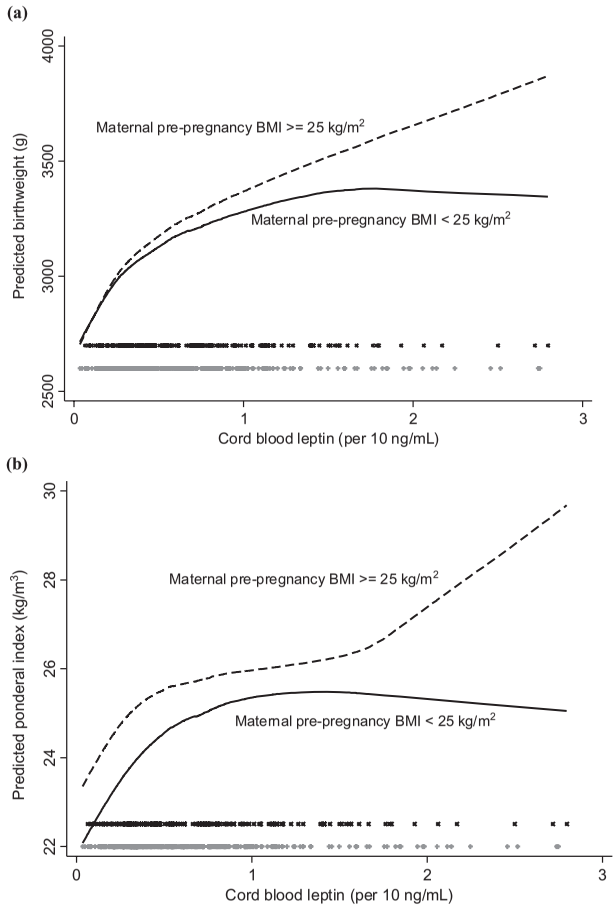


Figure 1. Lowess smooth of the adjusted association between birthweight (g) (a) and ponderal index (kg/m3) (b) with cord blood leptin concentration (per 10 ng/mL). Predicted values were estimated by restricted cubic spline models; (+) represent pregnant women with pre-pregnancy BMI <25 kg/m^2 and (x) represent women with pre-pregnancy BMI ≥25 kg/m^2.

because both populations are Mediterranean and share several lifestyle characteristics and dietary habits. A selection bias could theoretically be generated by the possibility that we included only women performing an early ultrasound. However, all pregnant women in Greece have to attend several compulsory prenatal visits, one of which takes place between 12 and 15 weeks of gestation, which is the time of our enrolment phase. Moreover, the study sample in 'Rhea' cohort included pregnant women who visited both public hospitals and private maternity clinics, so the study population is representative of the entire population of pregnant women in the Heraklion prefecture. Although we incorporated extensive information on potential social and environmental factors that are associated with fetal growth, there may be other unidentified factors linked both with pregnancy complications, fetal growth and cord blood leptin that could explain this association.

In summary, results from this population-based prospective study demonstrate that high cord blood leptin levels are associated with increased size at birth. Pre-pregnancy maternal BMI and weight gain during pregnancy represent significant indicators of cord blood leptin. The increased secretion of cord blood leptin as a result of maternal obesity may also be a key event in the subsequent adulthood leptin resistance within hypothalamic neurons, suggesting that *in utero* exposure to an obesogenic environment, both in addition to and independent of genetic susceptibilities, is capable of metabolic programming. Further follow-up of this cohort will allow determining if cord blood leptin has an additional effect on childhood obesity.

Acknowledgements

This project received funding through the Special Account for Research of the University of Crete, Greece (321/10-09-2010), for the research proposal 'CORLEP: Leptin in cord blood as a predictor of early development of childhood obesity' (KA 3000, Principal Investigator: Leda Chatzi). The authors would particularly like to thank all the cohort participants for their generous collaboration. The authors declare no conflict of interest.

References

1 Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity* 2006; 1:11–25.
2 Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, Anagnostopoulou T, Apostolaki I. Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000; 24:765–771.
3 Taffel SM, Keppel KG, Jones GK. Medical advice on maternal weight gain and actual weight gain. Results from the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 678:293–305.
4 Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obesity Reviews* 2008; 9:140–150.
5 Roth CL, Sathyanarayana S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: potential implications in the child born small for gestational age (SGA). *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2012; 13:129–140.

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

6 Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic–pituitary function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997; 94:1023–1028.
7 Harris RB. Leptin – much more than a satiety signal. *Annual Review of Nutrition* 2000; 20:45–75.
8 Mostyn A, Keisler DH, Webb R, Stephenson T, Symonds ME. The role of leptin in the transition from fetus to neonate. *Proceedings of the Nutrition Society* 2001; 60:187–194.
9 Korner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children – role of adipocytokines. *Pediatric Research* 2007; 61:640–645.
10 Kirk SL, Samuelsson AM, Argenton M, Dhonye H, Kalamatianos T, Poston L, *et al*. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *Plos ONE* 2009; 4:e5870.
11 Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, *et al*. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005; 146:4211–4216.
12 Ozanne SE. Sugaring appetite development: mechanisms of neuroendocrine programming. *Endocrinology* 2011; 152:4007–4009.
13 Bouret SG. Leptin, nutrition, and the programming of hypothalamic feeding circuits. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series Pediatric Program* 2010; 65:25–35. discussion 35-29.
14 Glavas MM, Kirigiti MA, Xiao XQ, Enriori PJ, Fisher SK, Evans AE, *et al*. Early overnutrition results in early-onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high-fat diet. *Endocrinology* 2010; 151:1598–1610.
15 Alexe DM, Syridou G, Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. *Clinical Medicine and Research* 2006; 4:326–335.
16 Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011; 25:150–163.
17 Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2009; 123:682–689.
18 Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance *in utero*. *Diabetes Care* 2009; 32:1076–1080.
19 Chatzi L, Plana E, Daraki V, Karakosta P, Alegkakis D, Tsatsanis C, *et al*. Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. *American Journal of Epidemiology* 2009; 170:829–836.
20 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabtologia* 1985; 28:412–419.
21 Weight Gain During Pregnancy. *Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: National Academies Press (US), 2009.
22 Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982; 144:768–773.
23 Westerway SC, Davison A, Cowell S. Ultrasonic fetal measurements: new Australian standards for the new millennium. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 40:297–302.
24 Goldenberg RL, Patterson ET, Freese MP. Maternal demographic, situational and psychosocial factors and their relationship to enrollment in prenatal care: a review of the literature. *Women and Health* 1992; 19:133–151.
25 Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Audi L, Gusinye M, Vicens-Calvet E, *et al*. Fetal growth regulation and intrauterine growth retardation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2004; 17 (Suppl 3):435–443.
26 Chatzi L, Mendez M, Garcia R, Roumeliotaki T, Ibarluzea J, Tardon A, *et al*. Mediterranean diet adherence during pregnancy and fetal growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) mother–child cohort studies. *British Journal of Nutrition* 2012; 107:135–145.
27 Tukey J. *Explanatory Data Analysis*. Reading, MA: Addison-Wesley Pub. Co., 1977.
28 Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role. *Biochemical Society Transactions* 2001; 29:57–63.
29 Sivan E, Lin WM, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes* 1997; 46:917–919.
30 Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA, *et al*. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86:935–938.
31 Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010; 140:365–371.
32 McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* (Clinical Research Ed.) 2010; 341:c3428.
33 Alfaradhi MZ, Ozanne SE. Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Frontiers in Genetics* 2011; 2:27.
34 McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction* 2006; 131:415–427.
35 Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition increases leptin expression in perirenal and subcutaneous adipose tissue in the postnatal lamb. *Endocrinology* 2007; 148:6157–6163.
36 Muhlhausler BS, Roberts CT, Yuen BS, Marrocco E, Budge H, Symonds ME, *et al*. Determinants of fetal leptin synthesis, fat mass, and circulating leptin concentrations in well-nourished ewes in late pregnancy. *Endocrinology* 2003; 144:4947–4954.
37 Muhlhausler BS, Roberts CT, McFarlane JR, Kauter KG, McMillen IC. Fetal leptin is a signal of fat mass independent of maternal nutrition in ewes fed at or above maintenance

© 2013 John Wiley & Sons Ltd

energy requirements. *Biology of Reproduction* 2002; 67:493–499.
38 Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clinical Endocrinology* 2012; 76: 2–11.
39 Guerra S, Sartini C, Mendez M, Morales E, Guxens M, Basterrechea M, *et al*. Maternal prepregnancy obesity is an independent risk factor for frequent wheezing in infants by age 14 months. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2013; 27:100–108.
40 Visscher TL, Viet AL, Kroesbergen IH, Seidell JC. Underreporting of BMI in adults and its effect on obesity prevalence estimations in the period 1998 to 2001. *Obesity* (Silver Spring). 2006; 14:2054–2063.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site:

Table S1. Associations of cord blood leptin with birth outcomes, including only uncomplicated pregnancies by gestational diabetes and/or gestational hypertension/ preeclampsia in the mother–child cohort, 'Rhea' study in Crete, Greece.

© 2013 John Wiley & Sons Ltd