



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ & ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σχέση θυρεοειδικής λειτουργίας και αυτοαντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση παχυσαρκίας και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά 4 και 6 ετών: στοιχεία από την μελέτη ΡΕΑ

Βασιλική Α. Πιτσούνη
Ιατρός Παθολόγος

Επιβλέπων: Καθηγητής Χρήστος Λιονής
Καθηγητής Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας
Φροντίδας Υγείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Συνεπιβλέποντες **Λ. Χατζή**, Επίκουρος Καθηγήτρια
Επιδημιολογίας Διατροφής, Τομέας
Κοινωνικής Ιατρικής, Παν. Κρήτης
Μ. Βαφειάδη, Μεταδιδακτορική Βιολόγος-
Επιδημιολόγος, Κλινική Προληπτικής
Ιατρικής και Διατροφής

Συμβουλευτική **Κ. Μαργετάκη** Βιοστατιστικός
Επιτροπή:

Ηράκλειο, Ιούνιος 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	4
Περίληψη	5
Abstract	7
1. Εισαγωγή	9
1.1 Ο Θυρεοειδής αδένας και η λειτουργία του	9
1.2 Η φυσιολογία του θυρεοειδή αδένου και οι θυρεοειδικές ορμόνες κατά την διάρκεια της κύησης	10
1.3 Η Θυρεοειδική λειτουργία στο έμβρυο	11
1.4 Υποθυρεοειδισμός κατά την διάρκεια της κύησης	11
1.5 Υπερθυρεοειδισμός κατά την διάρκεια της κύησης	12
1.6 Θυρεοειδικά Αντισώματα	12
1.7 Παιδική παχυσαρκία	13
1.7.1 Ορισμοί	13
1.7.2 Δείκτης μάζας σώματος	13
1.7.3 Περίμετρος μέσης	13
1.7.4 Επιδημιολογικά στοιχεία για την παχυσαρκία	14
1.8 Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο	15
1.8.1 Υπέρταση	15
1.8.2 Δυσλιπιδαιμία	16
1.9 Θυρεοειδική λειτουργία και καρδιαγγειακή νόσος	17
2. Σκοπός της μελέτης	18
3. Μεθοδολογία	19
3.1 Η μελέτη μητέρας παιδιού Ρέα	19
3.1.1 Επανεξέταση στα 4 έτη	19
3.1.2 Επανεξέταση στα 6 έτη	20
3.2 Ισχύς του δείγματος-Συμμετέχοντες για την παρούσα ανάλυση	21
3.3 Θέματα ηθικής και δεοντολογίας	21
3.4 Συλλογή δεδομένων	21
3.5 Έκθεση	21
3.6 Εκβάσεις	22
3.6.1 Δείκτες Παχυσαρκίας	22
3.6.2 Δείκτες Καρδιαγγειακού κινδύνου	22
3.7 Στατιστική Ανάλυση	23
4. Αποτελέσματα	25
4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος	25
4.1.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά της μητέρας	25
4.1.2 Χαρακτηριστικά ορμονών και αντισωμάτων	26

4.1.3 Βασικά χαρακτηριστικά των παιδιών	26
4.1.4 Εκβάσεις στα 4 έτη	27
4.1.5 Εκβάσεις στα 6 έτη	28
4.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση για την σχέση των θυρεοειδικών ορμονών και την παρουσία αυτοαντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με δείκτες παχυσαρκίας και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά 4 ετών	29
4.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση για την σχέση των θυρεοειδικών ορμονών και την παρουσία αυτοαντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με δείκτες παχυσαρκίας και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά 6 ετών	30
5. Συζήτηση	35
6. Συμπεράσματα	38
Βιβλιογραφία	39

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά Μητέρας	25
Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ορμονών και αντισωμάτων	26
Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά παιδιών	26
Πίνακας 4. Εκβάσεις στα 4 χρόνια	27
Πίνακας 5. Εκβάσεις στα 6 χρόνια	28
Πίνακας 6: Μοντέλα παλινδρόμησης των θυρεοειδικών ορμονών στην εγκυμοσύνη με καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και παχυσαρκία σε παιδιά 4 ετών	31
Πίνακας 7: Μοντέλα παλινδρόμησης των θυρεοειδικών ορμονών στην εγκυμοσύνη με καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και παχυσαρκία σε παιδιά 6 ετών	32
Πίνακας 8 Μοντέλα παλινδρόμησης των θυρεοειδικών αντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και παχυσαρκία σε παιδιά 4 ετών	33
Πίνακας 9 Μοντέλα παλινδρόμησης των θυρεοειδικών αντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και παχυσαρκία σε παιδιά 6 ετών	34

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τους καθηγητές μου, κ. Λιονή και κ. Χατζή που μου έδωσαν την ευκαιρία και την καθοδήγησή τους για να ασχοληθώ με αυτό το αντικείμενο, αλλά και όλους τους καθηγητές που μου έδωσαν τα εφόδια γι' αυτό

Την κ. Βαφειάδη και την κ. Μαργετάκη, για την πρόθυμη και απαραίτητη βοήθεια και υποδοχή τους, όπως και όλη την ομάδα της μελέτης «Ρέα»

Και την οικογένεια και τους φίλους μου που μου συμπαραστάθηκαν στην προσπάθεια αυτή και με ενθάρρυναν κάθε στιγμή.

Περίληψη

Τίτλος: Σχέση θυρεοειδικής λειτουργίας και αυτοαντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση παχυσαρκίας και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά 4 και 6 ετών: στοιχεία από την μελέτη ΡΕΑ.

Της: Μεταπτυχιακής φοιτήτριας Βασιλικής Πιτσούνη

Επιβλέποντες: Χρ. Λιονής, Καθηγητής Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας

Φροντίδας Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Συνεπιβλέποντες: 1. Α. Χατζή, Επίκουρος Καθηγήτρια Επιδημιολογίας Διατροφής,
Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

2. Δρ Μ. Βαφειάδη, Βιολόγος

Συμβουλευτική επιτροπή: Αικατερίνη Μαργετάκη, Βιοστατιστικός

Ημερομηνία: 04/06/18

Σκοπός της μελέτης Η δυσλειτουργία των θυρεοειδικών ορμονών και η παρουσία των θυρεοειδικών αντισωμάτων στην εγκυμοσύνη και η σχέση τους με δείκτες παχυσαρκίας και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην παιδική ηλικία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και είναι το αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Μέθοδος Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος της προοπτικής μελέτης μητέρας-παιδιού 'Ρέα', στην Κρήτη. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης συλλέχθηκαν δείγματα από τις μητέρες για θυρεοειδικές ορμόνες (TSH, free T₄ και free T₃) και για θυρεοειδικά αντισώματα (έναντι θυρεοπεροξειδάσης-TPO και έναντι θυρεοσφαιρίνης-Tg). Σε παιδιά 4 και 6 ετών εκτιμήθηκαν δείκτες παχυσαρκίας και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω δειγμάτων αίματος και κλινικής εξέτασης. Υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για 659 ζεύγη μητέρας-παιδιού. Έγιναν αναλύσεις με την χρήση πολυπαραγοντικών μοντέλων παλινδρόμησης και έλεγχος για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Εκβάσεις Σε παιδιά 4 και 6 ετών μελετήθηκαν: ο δείκτης μάζας σώματος, η περίμετρος μέσης, η αρτηριακή πίεση, η ολική χοληστερόλη και η HDL και LDL χοληστερόλη.

Αποτελέσματα Τα θετικά Tg αντισώματα σχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ($\beta = -4.03$, CI -7.6, -0.5, $p = 0.03$) σε παιδιά 4 ετών και τα θετικά

ΤΡΟ αντισώματα σχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ($\beta = -3.26$, CI $-6.26, 0.10$, $p = 0.058$) σε παιδιά 6 ετών. Τα παιδιά των θετικών για Tg αντισώματα μητέρων φάνηκε να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυξημένη περίμετρο μέσης (RR= 1.77, CI= 1.24, 2.53, $p = 0.002$) στην ηλικία των 4 ετών, σε σχέση με τα παιδιά των μητέρων με αρνητικά αντισώματα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες δεν φάνηκαν να σχετίζονται με παχυσαρκία ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συμπεράσματα Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και αυξημένη περίμετρος μέσης, παράγοντες που συνδέονται με καρδιαγγειακή νόσο, βρέθηκαν συχνότερα σε παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν θετικά θυρεοειδικά αντισώματα.

Λέξεις κλειδιά: Θυρεοειδής, Αντισώματα, Εγκυμοσύνη, Καρδιαγγειακή νόσος, HDL χοληστερόλη, περίμετρος μέσης

Abstract

Title: Association between thyroid function and thyroid autoantibodies in pregnancy with adiposity measures and cardiometabolic traits in 4- and 6-year-old children: the Rhea mother-child cohort in Crete, Greece.

By: Vasiliki Pitsouni, MPH student

Supervisors: 1 C. Lionis, Professor of General Practice and Primary Health Care at University of Crete

2. L. Chatzi, Assistant Professor of Epidemiology and Nutrition Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete

Date: 04/06/2018

Objective The effects of maternal thyroid function and thyroid antibodies during early pregnancy on childhood body composition and cardiometabolic risk factors are mostly unknown and are the objective of this study.

Design, Setting and Participants This study used data from the prospective mother-child cohort “Rhea” study in Crete, Greece. Maternal serum samples in the first trimester of pregnancy were tested for thyroid hormones (TSH, free T₄ and free T₃) and thyroid antibodies (thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody). Adiposity measures and cardiometabolic risk factors in children at age of 4 and 6 years were evaluated via blood sampling and clinical examination. Data were available for 659 mother-child pairs. Multivariable log-Poisson and linear regression models were used adjusted for possible cofounders.

Main Outcome Measures Outcomes included body mass index, waist circumference, blood pressure, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol at the age of 4 and 6 years-old.

Results TG-Abs positivity was negatively associated with HDL cholesterol levels ($\beta = -4.03$, CI -7.6, -0.5, $p = 0.03$) in 4-year-old children and TPO-Abs positivity was negatively associated with HDL cholesterol levels ($\beta = -3.26$, CI -6.26, 0.10, $p = 0.058$) in 6-year-old children. Children of TG-Abs positive mothers were at high risk for greater waist circumference (RR= 1.77, CI= 1.24, 2.53, $p = 0.002$) at the age of 4. Maternal thyroid dysfunction was not associated with obesity or cardiometabolic risk factors in children.

Conclusion Lower HDL cholesterol levels and greater waist circumference, indicating an adverse cardiovascular health profile, were more prevalent in children of thyroid antibodies positive mothers.

Key words: Thyroid, Antibodies, Pregnancy, Cardiometabolic, HDL cholesterol, waist circumference

1. Εισαγωγή

1.1 Ο θυρεοειδής αδένας και η λειτουργία του

Ο θυρεοειδής αδένας είναι ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας του ανθρώπινου σώματος. Εντοπίζεται στην πρόσθια περιοχή του τραχήλου, μπροστά και εκατέρωθεν της τραχείας, έχει μάζα περίπου 20 γραμμάρια και αποτελείται από 2 λοβούς (δεξιό και αριστερό), οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους με τον ισθμό. Ο θυρεοειδής αδένας παράγει τρεις ορμόνες: 1) τη θυροξίνη ή τετραϊωδοθυρονίνη (T4) και 2) την τριιωδοθυρονίνη (T3) που ρυθμίζουν το μεταβολισμό όλων των ιστών, και 3) την καλσιτονίνη που ελαττώνει τα επίπεδα του ασβεστίου του αίματος. Η σύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών ρυθμίζεται από τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH) που παράγεται στην υπόφυση, η οποία, με τη σειρά της, εξαρτάται από την έκκριση της θυροεκλυτικής ορμόνης (TRH) που παράγεται στον υποθάλαμο. Απαραίτητο για τη σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών είναι το ιώδιο, το οποίο βρίσκεται συγκεντρωμένο στο θυρεοειδή και το οποίο ο οργανισμός το προσλαμβάνει μέσω των τροφών (Harrison 2005)

Τα τρία κύρια αντιγόνα του αδένου είναι η θυροσφαιρίνη (thyroglobulin, TG), η θυροειδική υπεροξειδάση (thyroid peroxidase, TPO) που μέχρι προ τινός ήταν γνωστή ως μικροσωματικό αντιγόνο και ο υποδοχέας της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid stimulating hormone receptor, TSH-R). Η θυροσφαιρίνη-TG αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη του αδένου, με καθοριστικό ρόλο στη σύνθεση και στην αποθήκευση των θυρεοειδικών ορμονών. Συντίθεται από τα κύτταρα των σφαιρινών θυλακίων του θυρεοειδούς και εκκρίνεται στον αυλό, όπου και συνιστά το κύριο συστατικό του κολλοειδούς. Τα TG αντισώματα ανιχνεύονται με έμμεσο ανοσοφθορισμό, παθητική αιμοσυγκόλληση, RIA ή ELISA. Οι τίτλοι των αντι-TG είναι ιδιαίτερα υψηλοί στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ενώ στους περισσότερους ασθενείς με άλλα θυρεοειδικά νοσήματα είναι, κατά μέσο όρο χαμηλότεροι. Η θυροειδική υπεροξειδάση-TPO αποτελεί βασικό ενζύμο των θυροειδικών κυττάρων. Καταλύει την οξείδωση του ιωδίου, την ιωδίωση των αμινοξικών καταλοίπων τυροσίνης της TG και τη σύνδεση των ιωδιωμένων τυροσίνων για την παραγωγή των ορμονών T₃ και T₄. Η ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων έναντι του θυρεοειδικού μικροσωματικού αντιγόνου γινόταν με έμμεσο ανοσοφθορισμό ή παθητική αιμοσυγκόλληση. Για τον προσδιορισμό TPO αντισωμάτων χρησιμοποιούνται κυρίως μέθοδοι RIA και ELISA και CHIA. Οι

υψηλότεροι τίτλοι αντι-TPO ανιχνεύονται σε ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto χωρίς θεραπεία (Harrison 2005).

1.2 Η φυσιολογία του θυρεοειδή αδένος και οι θυρεοειδικές ορμόνες κατά την διάρκεια της κύησης.

Οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας παρατηρούνται τέσσερις με πέντε φορές συχνότερα στις γυναίκες από τους άνδρες, και ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θυρεοειδική λειτουργία στην έγκυο μεταβάλλεται για να καλύψει τις ανάγκες του αυξημένου μεταβολισμού της (Glinoe 1997). Οι κύριες αλλαγές της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά την διάρκεια της κύησης αφορούν: στην αύξηση στον ορό της θυροδεσμευτικής σφαιρίνης (TBG) και την διέγερση των υποδοχέων της θυροτροπίνης (thyroid-stimulating hormone [TSH]) από την ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG). Η αύξηση της θυροδεσμευτικής σφαιρίνης (TBG) έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση στον ορό των ολικών, όχι των ελεύθερων, συγκεντρώσεων της θυροξίνης (T₄) και τρι-ιωδοθυρονίνης (T₃). Τα επίπεδα της ολικής T₄ και T₃ αυξάνονται κατά προσέγγιση 50 τις εκατό στην διάρκεια του πρώτου μισού της κύησης. Μετά την εικοστή εβδομάδα όπου επιτυγχάνεται μια νέα σταθερή κατάσταση, το συνολικό ποσοστό της παραγωγής του θυρεοειδή σε ορμόνες επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα κύησης (Skjöldebrand et al, 1982). Οι συγκεντρώσεις της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) αρχίζουν να αυξάνονται αμέσως μετά την γονιμοποίηση και μεγιστοποιούνται την 10^η με 12^η εβδομάδα. Κατά την διάρκεια αυτής της αιχμής οι συγκεντρώσεις στον ορό της ελεύθερης T₄ και αντίστοιχα T₃ αυξάνονται ελαφρά και η θυροτροπίνη (TSH) στον ορό μειώνεται ανάλογα (Ballabio et al, 1991). Ωστόσο σε ένα ποσοστό 10 με 20 τις εκατό των γυναικών η συγκέντρωση της TSH στον ορό είναι πολύ χαμηλή ή μη ανιχνεύσιμη (Goodwin et al. 1992, Hershman 2004). Επιπλέον φαίνεται πως οι ανάγκες σε ιώδιο είναι μεγαλύτερες στις έγκυες από τον υπόλοιπο γυναικείο πληθυσμό και αυτό φαίνεται να οφείλεται από την μια στην αυξημένη σύνθεση μητρικής T₄ που χρειάζεται για να διατηρηθεί η μητέρα ευθυρεοειδική και από την άλλη στην αυξημένη κάθαρση ιωδίου από τους νεφρούς. (Glinoe 2004). Ο πληθυσμός της Ελλάδος θεωρείται πως έχει επάρκεια ιωδίου (Koutras et al., 2003).

1.3 Η θυρεοειδική λειτουργία στο έμβρυο

Ο θυρεοειδής αδένας στο έμβρυο αρχίζει να λειτουργεί στο τέλος του πρώτου τριμήνου. Πριν αρχίσει να λειτουργεί, όλες οι θυρεοειδικές ορμόνες στο έμβρυο προέρχονται από την μητρική κυκλοφορία. (Burrow et al., 1994) Το κατά πόσο οι μητρικές θυρεοειδικές ορμόνες διαπερνούν τον πλακούντα είναι αμφιλεγόμενο, ωστόσο οι μητρικές θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται πως είναι κριτικής σημασίας για την ανάπτυξη του εμβρύου, ειδικά στο πρώτο τρίμηνο που το έμβρυο δεν έχει δικό του λειτουργικό θυρεοειδή αδένά. (Vulsma et al, 1989)

1.4 Υποθυρεοειδισμός κατά την διάρκεια της κύησης.

Ανάμεσα στις διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά την διάρκεια της κύησης περιλαμβάνονται ο έκδηλος, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός και η μητρική υποθυροξιναιμία δηλαδή η μεμονωμένη χαμηλή μητρική ελεύθερη ολική θυροξίνη (T4). Ο έκδηλος υποθυρεοειδισμός (αυξημένη TSH, και χαμηλές συγκεντρώσεις FT4) που επιπλέκει την κύηση είναι σπάνιος και αφορά το 0.3 με 0.5 τις εκατό των γυναικών που υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο στις ΗΠΑ. Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός (αυξημένη TSH, φυσιολογικές συγκεντρώσεις FT4) είναι πιο συχνός από τον έκδηλο και βρίσκεται στο 2 με 2.5 τις εκατό των γυναικών που πραγματοποιούν προσυμπτωματικό έλεγχο στις ΗΠΑ (Allan et al 2000, Klein et al 1991, Krassas et al 2015). Ο υποθυρεοειδισμός στην κύηση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για μια πληθώρα επιπλοκών, όπως: προεκλαμψία και υπέρταση, πρόωρη αποκόλληση πλακούντα, πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης, αυξημένη συχνότητα καισαρικών τομών, αιμορραγία μετά τον τοκετό, περιγεννητική θνητότητα και θνησιμότητα, νευροαναπτυξιακές και γνωσιακές διαταραχές στο παιδί (LaFranchi et al 2005, Leung et al 1993, Stagnaro-Green 2005, Nazarpour et al 2015, Pop et al 1999, Idris et al 2005, Willoughby et al 2013). Ο κίνδυνος για αυτές τις εκβάσεις είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες με έκδηλο υποθυρεοειδισμό σε σχέση με τις γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, και επίσης εμφανίζεται αυξημένος στις γυναίκες με ευθυρεοειδική αυτοάνοση θυρεοειδική νόσο (Casey et al 2005, Wilson et al 2012). Η επίδραση της μεμονωμένης μητρικής υποθυροξιναιμίας σε περιγεννητικές και άλλες εκβάσεις σχετιζόμενες με το νεογνό, δεν είναι ξεκάθαρη (Casey et al 2007).

1.5 Υπερθυρεοειδισμός κατά την διάρκεια της κύησης.

Ως υπερθυρεοειδισμός ορίζεται η αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών στην κυκλοφορία του αίματος, που οφείλεται σε υπερλειτουργία του θυρεοειδούς (κατεσταλμένη TSH, αυξημένη free T₄ ή/και T₃). Η νόσος του Grave's (υπερθυρεοειδισμός και θυρεοειδική αυτοανοσία) και ο υπερθυρεοειδισμός από αυξημένη έκκριση χοριακής γοναδοτροπίνης αποτελούν τα κυριότερα αίτια υπερθυρεοειδισμού στην κύηση αν και μπορεί να προκληθεί από οποιοδήποτε άλλο αίτιο (Mestman 2004). Η εμφάνιση έκδηλου υπερθυρεοειδισμού στην κύηση είναι σχετικά σπάνια και βρίσκεται περίπου 0,1-0,4% όλων των κυήσεων (Krassas et al 2010). Η εγκυμοσύνη που επιπλέκεται από υπερθυρεοειδισμό που δεν ελέγχεται, μπορεί να έχει δυσμενείς εκβάσεις στην μητέρα και το νεογνό. Αυτές αφορούν σε περιγεννητικές επιπλοκές όπως προεκλαμψία, περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης ή χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό, αποκόλληση πλακούντα, γέννηση νεκρού εμβρύου αλλά και καρδιομυοπάθεια και θυρεοειδική νόσο του νεογνού (Millar et al 1994, Mitsuda et al 1992, Mannisto et al 2013). Τα υψηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών έχουν συσχετιστεί και με καρδιαγγειακά συμβάματα. Στην μελέτη του Ρότερνταμ (The Rotterdam study) φάνηκε πως αυξημένες τιμές ελεύθερης θυροξίνης (fT₄) στον ορό σχετίζονται θετικά με αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή θνητότητα, σε ενήλικες ασθενείς, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Bano et al, 2017).

1.6 Θυρεοειδικά Αντισώματα

Η παρουσία των θυρεοειδικών αντισωμάτων αποτελεί αυτοάνοση πάθηση και σχετίζεται με δυσλειτουργία του θυρεοειδή αδένος με αποτέλεσμα κυρίως τον υποθυρεοειδισμό. Τα αντισώματα έναντι θυρεοσφαιρίνης (TGAb) μόνα τους, χωρίς την παρουσία των αντισωμάτων έναντι περοξειδάσης (TPOAb) δεν σχετίζονται με σημαντική διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας (Hollowell et al, 2002). Η μελέτη NHANES στις ΗΠΑ έδειξε πως στον γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός των θετικών αντισωμάτων έναντι περοξειδάσης (TPOAb) και έναντι θυρεοσφαιρίνης (TGAb) είναι 11.3% και 10.4% αντίστοιχα και βρίσκονται συχνότερα σε γυναίκες ενώ η παρουσία τους αυξάνει με την ηλικία (Hollowell et al, 2002). Η παρουσία αντισωμάτων TPO σε έγκυες με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία είχε σαν συνέπεια αυξημένο κίνδυνο για αποβολή κυήματος, ενδομήτριο θάνατο, περιγεννητική θνησιμότητα και μακροσωμία εμβρύου και διπλάσιο σχεδόν κίνδυνο

για προωρότητα (Bussen, Steck 1995, Prummel, Wiersinga 2004, Männistö et al 2009, He et al 2012, Karakosta et al 2012). Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη από τους Heikkinen et al, τα παιδιά των μητέρων με θετικά ΤΡΟ αντισώματα στην εγκυμοσύνη είχαν μεγαλύτερο από διπλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου και ήταν πιθανότερο να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα σε σχέση με εκείνα που οι μητέρες τους είχαν αρνητικά αντισώματα (Heikkinen 2017).

1.7 Παιδική παχυσαρκία

1.7.1 Ορισμοί: Ο όρος παχυσαρκία αναφέρεται στην περίσσεια σωματικού λίπους. Ο δείκτης μάζας σώματος, η περιμέτρος μέσης και το πάχος των δερματικών πτυχών παριστούν ικανοποιητικούς δείκτες παχυσαρκίας στα παιδιά (Boeke et al 2013).

1.7.2 Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι ο πιο ευρέως διαδεδομένος δείκτης παχυσαρκίας και ορίζεται ως το πηλίκο του βάρους σε κιλά προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα, kg/m^2 , προκειμένου να υπολογιστεί το βάρος σταθμισμένο ως προς το ύψος. Από μελέτες έχει φανεί πως τα επίπεδα του ΔΜΣ σχετίζονται τόσο με το σωματικό λίπος, όσο και με παράγοντες κινδύνου για την υγεία (Pietrobelli et al. 1998, Mei et al. 2002), κυρίως καρδιαγγειακούς (Freedman et al. 2001). Στα παιδιά, η κατανομή του ΔΜΣ αλλάζει με την ηλικία, όπως αλλάζουν και οι κατανομές για το βάρος και το ύψος. Ως αποτέλεσμα, ενώ ο απόλυτος ΔΜΣ είναι κατάλληλος δείκτης του σωματικού βάρους ενός ενήλικα, εκατοστημόρια ειδικά για την ηλικία και το φύλο χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τα όρια του χαμηλού βάρους, του υγιούς βάρους, του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στα παιδιά (Barlow 2007). Στις ΗΠΑ, καταρτίστηκαν το 2000 οι πίνακες ανάπτυξης του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) από τα δεδομένα 5 ερευνών εθνικής εμβέλειας: the National Health Examination Surveys II και III τη δεκαετία του 60, the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) I και II τη δεκαετία του 70 και NHANES III, 1988-1994. Δημιουργήθηκαν έτσι οι καμπύλες ανάπτυξης ανά φύλο και ανά ηλικία κατά μήνα ζωής, από τα 2 έως τα 19 έτη (Kuczmarski et al., 2002). Το 2006, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εξέδωσε πίνακες ανάπτυξης για τα παιδιά από τη γέννηση μέχρι τα 5 έτη (WHO, 2014). Έτσι λοιπόν στα παιδιά χρησιμοποιείται ένας στατιστικός ορισμός της παχυσαρκίας που βασίζεται στο 85ο και το 95ο εκατοστημόριο ενός πληθυσμού αναφοράς κατά φύλο και κατά ηλικία (Barlow and Dietz, 1998). Σύμφωνα με τους ορισμούς του Κέντρου ελέγχου και

πρόληψης νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC), του Institute of Medicine (IOM) και του International Obesity Task Force (IOTF) , υπέρβαρο θεωρείται ένα παιδί με ΔΜΣ μεταξύ 85^{ης} και 95^{ης} εκατοστιαίας αναλογίας για την ηλικία και το φύλο του, ενώ η παχυσαρκία αναφέρεται σε παιδιά με ΔΜΣ άνω της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης για την ηλικία και το φύλο (Barlow 2007, Cole Lobstein 2012). Επειδή ο ΔΜΣ δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ λιπώδους και μυϊκού ιστού, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες ανθρωπομετρήσεις για καλύτερη και πιο αξιόπιστη εικόνα της σωματικής σύνθεσης. Τέτοιες μετρήσεις είναι η περίμετρος μέσης και το πάχος των δερματικών πτυχών (Savva 2000).

1.7.3 Η περίμετρος μέσης μετράει το σωματικό λίπος αξιόπιστα και ειδικά το κοιλιακό λίπος (Grundy et al. 2013). Ο ΠΟΥ συνιστά να μετράται η περίμετρος μέσης στο τέλος πολλαπλών συνεχόμενων αναπνοών, σε επίπεδο παράλληλο με το πάτωμα, στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας ψηλαφητής πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας (WHO 2017).

1.7.4 Επιδημιολογικά στοιχεία για την παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας στην Ελλάδα και πολλές άλλες χώρες. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας παγκοσμίως, τριπλασιάστηκε σχεδόν, μεταξύ 1975 και 2016 (WHO 2017). Ο ΠΟΥ αναφέρει πως το 2016, περίπου 41 εκατομμύρια παιδιά κάτω των πέντε ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα (WHO 2017). Το 2013 η συχνότητα των υπέρβαρων (και παχύσαρκων) παιδιών ήταν περίπου 24% για τα αγόρια και 22% για τα κορίτσια, στις χώρες του OECD και η Ελλάδα κατείχε την πρώτη θέση ανάμεσα τους (OECD 2015). Σε μία μελέτη η Hassapidou et al μετρήσε τον επιπολασμό της κοιλιακής παχυσαρκίας σε παιδιά 7 και 9 ετών στην Ελλάδα και την βρήκε 25% και 30% αντίστοιχα (Hassapidou et al 2017). Όσο αυξάνει ο επιπολασμός της παχυσαρκίας τόσο αυξάνει και η συχνότητα των επιπλοκών της, με αποτέλεσμα την τεράστια αύξηση των συνδεόμενων με την παχυσαρκία νοσημάτων παγκοσμίως. Μια πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας περιγράφει σε διάφορες μελέτες, τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά να φτάνει το 3.3%, ενώ στα υπέρβαρα παιδιά ήταν 11.9%, και στα παχύσαρκα 29.2% (Friend et al 2013). Ο Hatzis et al, αναφέρει πως ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά σχολικής και προσχολικής ηλικίας στην Κρήτη αγγίζει το 3% (Hatzis et al 2014).

1.8 Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Το **μεταβολικό σύνδρομο** είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την συνάθροιση παραγόντων κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο στους ενήλικες: κοιλιακή παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση. Η συνύπαρξη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου συναντάται όμως και στα παιδιά, ιδιαιτέρως στα υπέρβαρα και παχύσαρκα (IDF 2017). Σε μία μελέτη ο Koskinen et al έδειξε πως το μεταβολικό σύνδρομο της παιδικής ηλικίας σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για παρουσία μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή (Koskinen et al. 2017).

1.8.1 Υπέρταση:

Ορισμός: Το 2017, η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics (AAP) δημοσίευσε νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση και την θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους. Δημιουργήθηκαν νέοι πίνακες για τις τιμές της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης στα παιδιά με βάση το σωματικό βάρος. Με βάση τους νέους πίνακες οι τιμές της αρτηριακής πίεσης κατηγοριοποιούνται ως φυσιολογική ΑΠ (50^η εκατοστιαία θέση), αυξημένη ΑΠ (>90^η εκατοστιαία θέση), υπέρταση σταδίου 1 ($\geq 95^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση) και υπέρταση σταδίου 2 (>95^η εκατοστιαία θέση + 12mmHg) (Flynn et al. 2017). Η Ευρωπαϊκή εταιρεία υπέρτασης όπως και η Ελληνική εταιρεία υπέρτασης προτείνουν τις ίδιες τιμές ΑΠ για την διάγνωση της υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους (Lurbe et al. 2016, Stergiou et al. 2013).

Επιδημιολογικά δεδομένα: Η υπέρταση είναι στενά συνδεδεμένη με την παχυσαρκία στην παιδική ηλικία. Από εθνικές μελέτες επιπολασμού παρατηρείται αύξηση στον επιπολασμό της υπέρτασης στα παιδιά και αυτό φαίνεται να συνδέεται εν μέρει με την αύξηση της παχυσαρκίας (NHANES 1998-2008). Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους στις ΗΠΑ είναι 3.5%. Ο επιπολασμός της αυξημένης ΑΠ (ή αλλιώς προ-υπέρτασης, που συμπεριλαμβάνει τιμές μεταξύ 90^{ης} και 94^{ης} εκατοστιαίας θέσης ή μεταξύ 120/80 και 130/80 mmHg στους εφήβους) είναι επίσης 2.2% με 3.5%, με μεγαλύτερη συχνότητα σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους (Flynn 2017). Μελέτες έχουν δείξει πως όσα παιδιά έχουν ΔΜΣ $\geq 95^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση για το φύλο και την ηλικία έχουν τριπλάσιο κίνδυνο για να αναπτύξουν υπέρταση από τα παιδιά με ΔΜΣ <95^η εκατοστιαία θέση (Daniels, Sorof

2002). Έχει φανεί πως υψηλή ΑΠ στα παιδιά σχετίζεται με υψηλή ΑΠ στην ενήλικη ζωή και εμφάνιση υπέρτασης σε νέους ενήλικες (Chen & Wang 2008).

Η συνύπαρξη πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η υπέρταση, οδηγεί σε ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, από αυτόν που θα μπορούσε να προκαλέσει μεμονωμένα κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες. Η μελέτη The Strong Heart Study, που έγινε σε Ινδιάνους έφηβους με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, έδειξε μεγαλύτερο επιπολασμό της υπερτροφίας της αριστερής κοιλιάς LVH (43.2% vs 11.7%), της διάτασης του αριστερού κόλπου (63.1% vs 21.9%; $P < .001$), και μειωμένη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλιάς (LV) σε σχέση με όσους δεν είχαν πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Chinali et al. 2008).

1.8.2 Δυσλιπιδαιμία

Ορισμός: Πρόκειται για διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών που έχει ως αποτέλεσμα τα ακόλουθα: αυξημένη ολική χοληστερόλη (TC), αυξημένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C), μειωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C), αυξημένα τριγλυκερίδια (TG) (Expert panel, pediatrics 2011). Στους ενήλικες η δυσλιπιδαιμία είναι ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (KAN) και η θεραπεία της έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του κινδύνου για KAN (Kopin, Lowenstein 2017).

Φυσιολογικές τιμές. Οι φυσιολογικές τιμές των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του αίματος στα παιδιά εξαρτώνται από το φύλο και την ηλικία. Έτσι λοιπόν οι πίνακες με τις τιμές αναφοράς των λιπιδίων έχουν προκύψει από πληθυσμιακά δεδομένα από την μελέτη NHANES (Dai et al. 2014). Οι τιμές των λιπιδίων στον ορό αλλάζουν με την ηλικία και την φυσιολογική ανάπτυξη. Οι λιποπρωτεΐνες είναι πολύ μειωμένες στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα κατά την γέννηση και αυξάνονται αργά μέχρι τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής. Τα επίπεδα τους παραμένουν αρκετά σταθερά από τα δύο χρόνια μέχρι την εφηβεία (Innis, Hamilton 1992).

Επιδημιολογικά δεδομένα Στις ΗΠΑ ένα ποσοστό περίπου 20% των παιδιών 6 με 19 ετών έχουν διαταραγμένη τιμή σε ένα ή περισσότερα λιπίδια (Dai et al. 2014). Στην Ελλάδα η Girvalaki et al μετρήσε την συχνότητα των παραγόντων κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου σε εφήβους στην Κρήτη, στο χρονικό διάστημα μεταξύ 1989 και 2011, και βρήκε πως 35% των συμμετεχόντων είχε αυξημένη ολική χοληστερόλη

(Girvalaki et al. 2011). Φαίνεται πως η πιθανότητα διαταραγμένων τιμών στα λιπίδια είναι υψηλότερη σε παιδιά με υψηλό ΔΜΣ (Riano-Galan 2017). Είναι πολύ σημαντικό να πούμε πως οι παθολογικές τιμές των λιποπρωτεϊνών στην παιδική ηλικία συνεχίζουν να εμφανίζονται και στην μετέπειτα ενήλικη ζωή (Webber et al. 1991). Ο έκδηλος και ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός έχει σχετιστεί σημαντικά με την δυσλιπιδαιμία (Lioudaki et al. 2013, Pucci et al. 2000).

1.9 Θυρεοειδική λειτουργία και καρδιαγγειακή νόσος

Η σχέση θυρεοειδικής λειτουργίας και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πιο ξεκάθαρη στους ενήλικες. Έχει φανεί πως η θυρεοειδική λειτουργία (ακόμα και εντός φυσιολογικών ορίων) είναι στενά συνδεδεμένη με την αύξηση του σωματικού βάρους και την παχυσαρκία στον γενικό πληθυσμό (Knudsen 2005) και πως ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα στους ενήλικες (Floriani et al. 2017). Όμως και σε παιδιά και εφήβους έχουν γίνει αρκετές μελέτες για τον ίδιο λόγο. Δεδομένα από την μελέτη NHANES 2007-2010 κατέδειξαν πως η θυρεοτροπίνη (TSH) και οι θυρεοειδικές ορμόνες σχετίζονται με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου (υπέρταση, λιπίδια, ΔΜΣ) σε εφήβους (Le 2016). Μία μελέτη κοορτής σε παιδιά 6 ετών έδειξε πως υψηλότερες συγκεντρώσεις FT4 σχετίζονται με μεγαλύτερη αρτηριακή σκλήρυνση που μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση (Barjaktarovic, Korevaar 2017) ενώ μια αντίστοιχη μελέτη έδειξε πως υψηλές συγκεντρώσεις TSH και FT3 αυξάνουν τον κίνδυνο υπέρτασης σε παιδιά σχολικής ηλικίας (Chen, Wang 2011).

Δεδομένα από πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως η αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος, ακόμα και σε ευθυρεοειδικά άτομα αυξάνει τον κίνδυνο για παράγοντες που σχετίζονται με πρώιμες αθηρωματικές βλάβες όπως είναι η ολική και LDL χοληστερόλη, η CRP και το πάχος του ενδοθηλίου των καρωτίδων (İşgüven et al, 2015, Liu et al 2018). Η συσχέτιση των θυρεοειδικών αντισωμάτων με την αυξημένη CRP καταδεικνύει μια χρόνια φλεγμονή. Η χρόνια φλεγμονή έχει στενά σχετιστεί με το μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία (Monteiro, Azevedo 2010). Επίσης προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως τα TPOAbs προάγουν την κυτταρική ανοσία και το σύστημα του συμπληρώματος και επάγουν ακόμα περισσότερο την φλεγμονή (Mikoś et al 2014, Czarnocka et al. 1997).

Η σχέση των μητρικών θυρεοειδικών ορμονών με το μεταβολικό σύνδρομο στους απογόνους έχει μελετηθεί κυρίως σε πειραματικό επίπεδο και ελάχιστα με άλλες μελέτες. Σε πειραματικό επίπεδο ο μητρικός υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός σε ποντίκια συνδέθηκε με αρνητικές καρδιαγγειακές εκβάσεις στους απογόνους τους (Santos et al. 2012, Lino et al. 2015). Λίγες προοπτικές μελέτες έχουν γίνει που μελετούν την σχέση μητρικής θυρεοειδικής λειτουργίας και παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου. Ο έκδηλος υποθυρεοειδισμός στο πρώτο τρίμηνο της κύησης έχει συνδεθεί με αγγειακές δυσπλασίες στα νεογνά (Su et al. 2011) και η παρουσία αυτοαντισωμάτων στην μητέρα με μεταβολικό σύνδρομο στους έφηβους απογόνους τους (Heikkinen et al. 2017). Μία μελέτη μόνο, the generation R study, εξέτασε προοπτικά την σχέση της μητρικής θυρεοειδικής λειτουργίας με την παχυσαρκία και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και συμπέραναν πως οι μητρικές θυρεοειδικές ορμόνες στην αρχή της κύησης φαίνεται να σχετίζονται με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Godoy et al. 2014).

2. Σκοπός της μελέτης

Με βάση την μελετώμενη έως τώρα βιβλιογραφία υποθέτουμε πως η διαταραχή των θυρεοειδικών ορμονών όπως και η παρουσία αυτοαντισωμάτων στην κύηση σχετίζονται θετικά με την εμφάνιση παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά προσχολικής ηλικίας.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την σχέση της διαταραχής της θυρεοειδικής λειτουργίας και την παρουσία αυτοαντισωμάτων σε έγκυες γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη Ρέα, στην Κρήτη με την εμφάνιση παχυσαρκίας και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά τους, σε ηλικία 4 και 6 ετών.

Ειδικότερα, στόχος είναι να εξεταστεί η σχέση ανάμεσα στις θυρεοειδικές ορμόνες (TSH, fT₄ και fT₃) και τα θυρεοειδικά αντισώματα (TPO και Tg) στην μητέρα με τον δείκτη μάζας σώματος και την περίμετρο μέσης, όπως και με την ολική και HDL χοληστερόλη και την αρτηριακή πίεση, σε παιδιά 4 και 6 ετών.

3 Μεθοδολογία

3.1 Η μελέτη μητέρας- παιδιού Ρέα.

Η μελέτη Ρέα, είναι μία προοπτική μελέτη κοορτής μητέρας- παιδιού. Ο πληθυσμός της αποτελείται από γυναίκες που κυοφόρησαν στη διάρκεια ενός έτους (Οκτώβριος 2007-Οκτώβριος 2008) στο νομό Ηρακλείου και τα παιδιά τους. Έγκυοι γυναίκες, Ελληνίδες και αλλοδαπές προσεγγίστηκαν και τους ζητήθηκε να συμμετάσχουν στη μελέτη κατά το διάστημα Φεβρουάριος 2007 - Μάρτιος 2008. Με βάση το σχεδιασμό της μελέτης, προσεγγίστηκαν αρχικά 1.765 γυναίκες που είχαν συμπληρώσει το 16^ο έτος της ηλικίας τους και είχαν επαρκή γνώση της ελληνικής γλώσσας, από τις οποίες 1.610 (91%) δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη και 1403 (82%) από αυτές παρακολουθήθηκαν μέχρι τη γέννηση. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν μόνο οι μονήρεις κήσεις (n=1363) (Chatzi et al., 2017, Kritsotakis et al., 2015). Η πρώτη προσέγγιση έγινε πριν τη 15^η εβδομάδα κύησης κατά τη διενέργεια του πρώτου μεγάλου υπερηχογραφήματος. Από τις συμμετέχουσες ζητήθηκαν δείγματα αίματος και ούρων και η συμμετοχή τους σε συνέντευξη. Κατόπιν, υπήρξε επικοινωνία με τις γυναίκες αυτές στον έκτο μήνα της κύησης, στον τοκετό, 8-10 εβδομάδες μετά από αυτόν καθώς και 9-18 μήνες από τη γέννηση. Ερωτηματολόγια, αυτοσυμπληρούμενα ή με τη μορφή συνέντευξης καθώς και ιατρικά αρχεία χρησιμοποιήθηκαν για να ληφθούν πληροφορίες για διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία της μητέρας, το εκπαιδευτικό της επίπεδο, το ύψος, το βάρος προ κύησης, το αναπαραγωγικό και ιατρικό ιστορικό καθώς και τον τρόπο ζωής της μητέρας αναφορικά με θέματα όπως το κάπνισμα, το παθητικό κάπνισμα, την κατανάλωση φαρμάκων, τη διατροφή και τη φυσική της δραστηριότητα.

3.1.1 Επανεξέταση στα 4 έτη

Η επόμενη φάση της μελέτης, που βρίσκεται στο πεδίο ενδιαφέροντος της παρούσας εργασίας, διεξήχθη από τον Οκτώβριο του 2011 έως το Δεκέμβριο του 2012, με τα παιδιά να έχουν συμπληρώσει το 4^ο έτος της ηλικίας τους. Η προγραμματισμένη επανεξέταση του παιδιού στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου είτε στα προκαθορισμένα ιατρικά κέντρα, είχε διάρκεια 2 ωρών και προσήλθαν 929 παιδιά. Η εξέταση αποτελείτο από 4 μέρη: εκτίμηση της νευροανάπτυξης, φυσική εξέταση, βιολογικά δείγματα και ερωτηματολόγια.

Οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις ήταν εστιασμένες σε ποικίλες εκβάσεις και περιελάμβαναν: α) εκτιμήσεις για την ανάπτυξη και τη σωματική διάπλαση των παιδιών, (βάρος, ύψος, περιφέρεια κεφαλής και μέσης και μέτρηση των δερματικών πτυχώσεων σε 4 σημεία του σώματος: τρικέφαλος, υποωμοπλατιαία, υπερλαγόνια και μηριαία, β) έλεγχος και εκτίμηση για ατοπική δερματίτιδα, γ) μέτρηση αρτηριακής πίεσης, δ) σπιρομέτρηση για την εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας.

Δείγματα αίματος και ούρων δόθηκαν από τα παιδιά των οποίων οι γονείς συναίνεσαν σε αυτό. Λιπίδια και λιποπρωτεΐνες, μικροθρεπτικά συστατικά, (P, Ca, Mg, Fe, φυλλικό οξύ), αδιπονεκτίνες, ορισμένοι φλεγμονώδεις δείκτες, θυροειδικές ορμόνες και επίμονοι οργανικοί ρύποι, ήταν οι κύριοι βιοδείκτες που αναλύθηκαν στα συγκεκριμένα δείγματα.

Στα ερωτηματολόγια των γονέων, επικαιροποιήθηκαν η διεύθυνση και κάποια βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά. Οι ερωτήσεις αφορούσαν: διαιτολόγιο, φυσική άσκηση, τρόπο ζωής (ύπνος, παρακολούθηση τηλεόρασης, παιδικός σταθμός), παιδικές ασθένειες, μολύνσεις και η θεραπεία τους, αλλεργίες, ασθματική αναπνοή, ατοπική δερματίτιδα, τροφικές αλλεργίες, οικιακές συνθήκες κ.ά.

3.1.2 Επανεξέταση στα 6 έτη

Το 2014 διεξήχθη η τελευταία επανεξέταση των συμμετεχόντων στη μελέτη Ρέα και περιελάμβανε 4 μέρη: εκτίμηση της νευροανάπτυξης, φυσική εξέταση, βιολογικά δείγματα και ερωτηματολόγια.

Η φυσική εξέταση των παιδιών περιελάμβανε: α) εκτιμήσεις για την ανάπτυξη και τη σωματική διάπλαση των παιδιών, (βάρος, ύψος, περιφέρεια κεφαλής και μέσης) και μέτρηση των δερματικών πτυχώσεων σε 4 σημεία του σώματος. Διεξήχθη μέτρηση αρτηριακής πίεσης και σπιρομέτρηση για την εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας. Συνελέγησαν δείγματα αίματος, ούρων και τριχών από τα παιδιά των οποίων οι γονείς συναίνεσαν.

Τυποποιημένες συνεντεύξεις με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή των μητέρων και/ή των πατέρων έλαβαν χώρα προκειμένου να ληφθούν πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή και άσκηση του παιδιού, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας, τις οικιακές συνθήκες και τις οικογενειακές συνήθειες.

3.2 Ισχύς του δείγματος - Συμμετέχοντες για την παρούσα ανάλυση

Λόγω έλλειψης προηγούμενης γνώσης, για τους υπολογισμούς μεγέθους δείγματος της κύριας ανάλυσης υποθέσαμε μια κλινικά σημαντική μέση αναμενόμενη διαφορά στη χοληστερόλη των 10 mg/dl. Στον έλεγχο διπλής υπόθεσης (two-sided hypothesis test) για σφάλμα τύπου I με επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$ και 80% ισχύς, το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος είναι $N= 446$.

Υπήρχαν δεδομένα για τις θυρεοειδικές ορμόνες ή/και αντισώματα για 1170 γυναίκες. Από αυτές παρακολούθησαν την επανεξέταση για τα παιδιά τους στα 4 ή/και 6 έτη και υπάρχουν διαθέσιμες μετρήσεις για 715 παιδιά (710 στα 4 έτη και 502 στα 6) εκ των οποίων πλήρη πληροφορία για βασικά χαρακτηριστικά ήταν διαθέσιμη για 659 (653 στα 4 έτη και 436 στα 6) παιδιά τα οποία αποτελούν τον τελικό πληθυσμό της παρούσας μελέτης.

3.3 Θέματα ηθικής και δεοντολογίας

Όλες οι γυναίκες παρείχαν γραπτή συγκατάθεση αφού ενημερώθηκαν πλήρως για την μελέτη. Άδεια για την πραγματοποίησή της δόθηκε από την σχετική Επιτροπή Ηθικής της Ιατρικής Σχολής, του Πανεπιστημίου Κρήτης.

3.4 Συλλογή δεδομένων

Οι πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία των μητέρων όπως η ηλικία, η τοκότητα και το εκπαιδευτικό επίπεδο, καθώς και τις συνήθειες κατά την εγκυμοσύνη αντλήθηκαν από τα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν πριν και μετά τον τοκετό.

3.5 Έκθεση

Δείγματα ορού από τις μητέρες συλλέχθηκαν στην πρώτη επίσκεψη, σε σωληνάρια κενού των 10ml, φυγοκεντρήθηκαν και διατηρήθηκαν στους -80 C μέχρι την ανάλυση. Έγιναν ποσοτικές αναλύσεις για την TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη), free T4 (ελεύθερη θυροξίνη), free T3 (ελεύθερη τριωδοθυρονίνη), TPO-Ab (αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής περοξειδάσης), TG-Ab (αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης) [Immulite 2000 immunoassay system (Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA)]. Οι φυσιολογικές τιμές για τις θυρεοειδικές ορμόνες καθορίστηκαν με βάση τις κατάλληλες για το τρίμηνο κύησης τιμές αναφοράς

(Karakosta et al 2011). Τα TPO και TG αντισώματα θεωρήθηκαν θετικά όταν είχαν τιμές ≥ 35 IU/ml και >40 IU/ml αντίστοιχα.

3.6 Εκβάσεις

3.6.1 Δείκτες παχυσαρκίας

Σε παιδιά 4 και 6 ετών εκτιμήθηκαν ανθρωπομετρικά στοιχεία.

Βάρος και ύψος: Το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν μια φορά σε κάθε παιδί και στις δύο επανεξετάσεις. Μετρήθηκε το βάρος σώματος με ψηφιακή ζυγαριά (SecaBellissima 841), στο πλησιέστερο 0.1 kg, σε όρθια θέση, χωρίς υποδήματα, με ελαφριά ένδυση. Η μέτρηση του ύψους έγινε με υψόμετρο (Seca 213), στο πλησιέστερο 0.1 cm, σε όρθια θέση, χωρίς υποδήματα, με χαλαρούς ώμους και ελεύθερα χέρια και ευθειασμό της κεφαλής.

ΔΜΣ: Από τις μετρήσεις ύψους και βάρους υπολογίστηκαν οι τιμές του δείκτη μάζας σώματος ΔΜΣ ($\text{βάρος}/\text{ύψος}^2$). Ακολούθως έγινε κατηγοριοποίηση του ΔΜΣ (φυσιολογικό βάρος/ υπέρβαρο/ παχύσαρκο) με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του International Obesity Task Force IOTF (Cole T.J. et al 2012). Ο ΔΜΣ αναλύθηκε ως συνεχής μεταβλητή και ως διχότομη (φυσιολογικό βάρος-υπέρβαρο vs παχύσαρκα).

Περίμετρος μέσης: Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε δύο φορές, στο πλησιέστερο 0.1 cm, στο υψηλότερο σημείο της άνω λαγόνιας ακρολοφίας, στο τέλος της εκπνοής, με χρήση μη εκτατής μετροταινίας Seca 201(d=1mm). Η περίμετρος μέσης χωρίστηκε επίσης στην 75^η εκατοστιαία θέση και το όριο ήταν τα 55,5 εκατοστά.

3.6.2 Δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου

Εκτιμήθηκαν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά 4 και 6 ετών. **Συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση:** Μετρήθηκε σε καθιστή θέση, μετά από ξεκούραση 5 λεπτών, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, από κατάλληλα εκπαιδευμένους ερευνητές, με αυτόματο πιεσόμετρο (Pro Care 400, Dinamap), με κατάλληλη περιχειρίδα για το μέγεθος του βραχιονίου. Έγιναν πέντε διαδοχικές μετρήσεις (3 μετρήσεις στα 6 χρόνια), με 1 λεπτό απόσταση μεταξύ τους και υπολογίστηκε ο μέσος όρος όλων των μετρήσεων για την ανάλυση. Η αρτηριακή πίεση εξετάστηκε ως συνεχής μεταβλητή.

Λιπίδια: Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από τα παιδιά με κατάλληλη τεχνική, σε σωληνάρια κενού αέρος των 10 ml, φυγοκεντρήθηκαν και διατηρήθηκαν στους -

80 C μέχρι την ανάλυση. Έγινε ανάλυση των λιπιδίων, ολική χοληστερόλη και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C), με πρότυπες ενζυμικές μεθόδους Medicon σε αυτόματο αναλυτή (AU5400 high-volume chemistry analyzer; Olympus America Inc.). Η HDL χοληστερόλη κατηγοριοποιήθηκε σε φυσιολογική ≥ 40 mg/dl και χαμηλή < 40 mg/dl. Η HDL εξετάστηκε ως συνεχής και ως διχότομη μεταβλητή (φυσιολογική vs χαμηλή).

3.7 Στατιστική ανάλυση

Αρχικά έγινε περιγραφική ανάλυση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης, των εκθέσεων και των εκβάσεων με βάση τα ερευνητικά ερωτήματα που έχουμε θέσει. Στη συνέχεια εξετάστηκαν μονοπαραγοντικές συσχετίσεις. Έγινε συγχρονικός έλεγχος συσχέτισης μεταξύ των εκθέσεων και των εκβάσεων μέσω του ελέγχου χ^2 για τις κατηγορικές εκβάσεις ενώ στην περίπτωση των συνεχών εκβάσεων εφαρμόστηκε είτε ο έλεγχος t-test (δεδομένα με κανονική κατανομή) ή ο Mann-Whitney U-test (δεδομένα που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή).

Επιπλέον αναπτύχθηκαν πολυμεταβλητά μοντέλα παλινδρόμησης, ανάλογα με τον τύπο των μεταβλητών, προκειμένου να ελεγχθούν οι επιδράσεις πιθανών συγχυτικών παραγόντων στην σχέση έκθεσης-έκβασης. Για συνεχείς μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε η γραμμική παλινδρόμηση (linear regression), ενώ για δίτιμες μεταβλητές εφαρμόστηκε Poisson παλινδρόμηση με ανθεκτικά τυπικά σφάλματα. Ως μέτρα συσχέτισης παρουσιάζονται οι συντελεστές β (γραμμική παλινδρόμηση) και οι σχετικοί κίνδυνοι (Risk Ratio – RR) (Poisson παλινδρόμηση) συνοδευόμενοι από τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

Προκειμένου να διερευνηθεί αποτελεσματικά η επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών της μητέρας στην εμφάνιση της παιδικής παχυσαρκίας και των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, δημιουργήθηκαν πολυάριθμα πολυπαραγοντικά μοντέλα που περιελάμβαναν τόσο τις εκθέσεις και τις εκβάσεις, όπως ορίστηκαν στο δεύτερο μέρος της παρούσας εργασίας, όσο και τους δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες τους. Η επιλογή των συγχυτικών παραγόντων έγινε είτε a priori, όπως το φύλο και η ακριβής ηλικία του παιδιού που περιελήφθησαν σε όλα τα πολυπαραγοντικά μοντέλα, καθώς είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη η επίδραση τους στην ανάπτυξη του παιδιού, είτε μέσω στατιστικής προσέγγισης. Ελέγχθηκε μονοπαραγοντικά η σχέση ενός μεγάλου πλήθους παραμέτρων κατά τη διάρκεια της κύησης, κατά τη γέννηση και σε επόμενες φάσεις της ανάπτυξης του παιδιού, τόσο με

τις εκθέσεις, όσο και με τις εκβάσεις με χρήση Students' t-test για τις συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές και χ^2 (Chi-square test) για τις ποιοτικές. Βρέθηκε ότι η ηλικία της μητέρας (χρόνια), η εθνικότητα (ελληνική/άλλη), η τοκότητα (πρωτότοκη/πολύτοκη), το κάπνισμα της μητέρας κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (ναι/όχι), το εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας (χαμηλό/μεσαίο/υψηλό), ο δείκτης μάζας σώματος πριν την εγκυμοσύνη (kg/m^2), η διάρκεια του θηλασμού (μήνες) και το βάρος γέννησης (γρ) σχετίζονταν τόσο με τις εκθέσεις όσο και με τις εκβάσεις σε επίπεδο σημαντικότητας <0.10 και συμπεριελήφθησαν στα μοντέλα.

Άλλοι συγχυτικοί παράγοντες οι οποίοι ελέχθησαν αλλά δεν είχαν σημαντική επίδραση στην παρούσα ανάλυση ήταν η οικογενειακή κατάσταση, η εργασία της μητέρας, η ηλικία της κύησης, η προωρότητα, η χρήση φαρμάκων για τον θυρεοειδή, το κάπνισμα σε όλη την διάρκεια της κύησης.

Για όλες τις πολυπαραγοντικές στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε ως επίπεδο σημαντικότητας το 5%. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS (Version 23).

4. Αποτελέσματα

4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

4.1.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά της μητέρας

Αναφορικά με την ομάδα των μητέρων υπό εξέταση, είχαν μέση ηλικία τα 29,9 έτη (SD 4,93) και ήταν στην συντριπτική τους πλειοψηφία ελληνικής καταγωγής (94,4%). Το εκπαιδευτικό τους επίπεδο ποικίλλει με το 16,4% να είναι απόφοιτοι της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης, οι μισές περίπου 50,2% της μέσης και το 33,4% να έχουν φοιτήσει στην ανώτερη εκπαίδευση. Οι μισές περίπου (45,2%) ήταν πρωτότοκες και κάπνιζαν στο πρώτο τρίμηνο σε ποσοστό 15,6%. Οι μητέρες είχαν μέσο ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη 24,8 (SD 4,8) και θήλασαν κατά μέσο όρο 4,06 μήνες (SD 4,30). (Πίνακας 1)

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά Μητέρας

	N (%)	Mean (SD)
Ηλικία	659	29,9 (4,93)
Εθνικότητα		
Ελληνική	622 (94,4)	
Άλλη	37 (5,6)	
Κάπνισμα στο πρώτο τρίμηνο		
Όχι	103 (15,6)	
Ναι	556 (84,4)	
Εκπαιδευτικό επίπεδο μητέρας		
Χαμηλό	108 (16,4)	
Μεσαίο	331 (50,2)	
Υψηλό	220 (33,4)	
Τοκότητα		
Πρωτότοκη	298 (45,2)	
Πολύτοκη	361 (54,8)	
Διάρκεια Θηλασμού (μήνες)	659	4.06 (4,30)
Δείκτης μάζας σώματος πριν την εγκυμοσύνη (kg/m ²)	659	24,8 (4,8)

4.1.2 Χαρακτηριστικά ορμονών και αντισωμάτων

Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη TSH μετρήθηκε κατά μέσο όρο (SD) στο 1,33 (1,42) mIU/l, η free T4 στο 1,22 (0,21) ng/dl και η free T3 στο 3,4 (0,97) pg/ml. Στο σύνολο των θυρεοειδικών αντισωμάτων (TG και TPO) ήταν θετικά στο 16,4% των μητέρων, ενώ ένα ποσοστό 14,1% είχε θετικά TPO και μόνο 7,4% θετικά αντισώματα TG. (Πίνακας 2)

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ορμονών και αντισωμάτων

Εκθέσεις	N	(%)	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση
TSH (mIU/l)	659		1,33	1,42
FT4 (ng/dl)	658		1,22	0,21
FT3 (pg/ml)	653		3,4	0,97
Θυρεοειδικά Αντισώματα				
Όχι	551	83,6		
Ναι	108	16,4		
Αντισώματα έναντι Θυρεοσφαιρίνης (TG)				
Όχι	607	91,2		
Ναι	49	7,4		
Αντισώματα έναντι Περοξειδάσης (TPO)				
Όχι	566	85,9		
Ναι	93	14,1		

4.1.3 Βασικά χαρακτηριστικά των παιδιών

Από τα 659 παιδιά που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη λίγο περισσότερα από τα μισά ήταν αγόρια (N=350, 53,1%), ενώ 309 (46,9%) ήταν κορίτσια. Το μέσο βάρος γέννησης τους ήταν 3216,04 gr ($\pm 447,72$). (Πίνακας 3)

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά παιδιών

Χαρακτηριστικά παιδιού	N	(%)	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση
Φύλο				
Αγόρι	350	53,1		
Κορίτσι	309	46,9		
Βάρος γέννησης (gr)	659		3216,04	447,72

4.1.4 Εκβάσεις στα 4 έτη

Στην ηλικία των 4 ετών ο μέσος ΔΜΣ ήταν 16,43 (SD 1,94) kg/m². Η περίμετρος μέσης είχε μέση τιμή 53,64 (SD 4,95). Παχύσαρκα χαρακτηρίζονται το 7,4% των παιδιών ηλικίας 4 ετών με βάση τους ορισμούς του IOTF ενώ περίμετρο μέσης πάνω από την 75^η εκατοστιαία θέση είχε το 26,5% των παιδιών.

Αναφορικά με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ο μέσος όρος της ολικής χοληστερόλης ήταν 155,72 (SD 27,2) mg/dl και της HDL χοληστερόλης ήταν 49,2 (SD 11,2) mg/dl. Το 17,9% των παιδιών είχε χαμηλή HDL (<40 mg/dl). Η μέση συστολική πίεση ήταν 90,3 (SD 7,51) και η μέση διαστολική 53,46 (SD 5,08) mmHg. (Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Εκβάσεις στα 4 χρόνια

ΕΚΒΑΣΕΙΣ 4 χρόνια	N	(%)	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση
Χοληστερόλη (mg/dl)	560		155,72	27,2
HDL (mg/dl)	560		49,2	11,2
HDL ≥40 mg/dl	460	82,1		
HDL <40 mg/dl	100	17,9		
ΣΠ (mmHg)	507		90,3	7,51
ΔΠ (mmHg)	507		53,46	5,08
ΔΜΣ (kg/m ²)	653		16,43	1,94
Περίμετρος Μέσης (cm)	646		53,64	4,95
Περίμετρος μέσης <55,5 cm	475	73,5		
Περίμετρος μέσης ≥55,5 cm	171	26,5		
Παχυσαρκία	653	99,1		
Φυσιολογικό βάρος-Υπέρβαρα	604	91,7		
Παχύσαρκα	49	7,4		
Ηλικία (έτη)	658		4,2	0,2

HDL= υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, ΣΠ= Συστολική πίεση, ΔΠ= Διαστολική πίεση, ΔΜΣ= Δείκτης μάζας σώματος

4.1.5 Εκβάσεις στα 6 έτη

Στην επανεξέταση των παιδιών στην ηλικία των 6 ετών, ο μέσος ΔΜΣ ήταν 16,9 (SD 2,6) kg/m² και η μέση τιμή για την περίμετρο μέσης ήταν 58,7 (SD 7,06) cm. Από τα 437 παιδιά τα 49 (11,2%) ήταν παχύσαρκα και από τα 434 τα 103 (15,6%) είχαν περίμετρο μέσης μεγαλύτερη ή και ίση από 55,5 εκατοστά.

Σχετικά με τους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ήταν 163,6 (SD 23,5) mg/dl και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης HDL 58,4 (SD 12,13) mg/dl. Το 3,8% των παιδιών είχε χαμηλή HDL. Η μέση συστολική πίεση ήταν 94,9 (SD 9,14) και η μέση διαστολική 54,8 (SD 6,58) mmHg. (Πίνακας 5)

Πίνακας 5. Εκβάσεις στα 6 χρόνια

ΕΚΒΑΣΕΙΣ 6 χρόνια	N	(%)	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση
Χοληστερόλη (mg/dl)	400		163,63	23,55
HDL (mg/dl)	400		58,4	12,13
Low HDL				
HDL φυσιολογική	381	96,2		
HDL χαμηλή	15	3,8		
ΣΠ (mmHg)	426		94,93	9,14
ΔΠ (mmHg)	426		54,81	6,58
ΔΜΣ (kg/m ²)	436		16,93	2,64
Περίμετρος Μέσης (cm)	434		58,74	7,06
Περίμετρος μέσης <55,5 cm	331	50,2		
Περίμετρος μέσης ≥55,5 cm	103	15,6		
Παχυσαρκία	437			
φυσιολογικό βάρος-υπέρβαρα	388	88,8		
παχύσαρκα	49	11,2		
Ηλικία (έτη)	438		6,6	0,3

4.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση για την σχέση των θυρεοειδικών ορμονών και την παρουσία αυτοαντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με δείκτες παχυσαρκίας και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά 4 ετών.

Στους πίνακες 6 και 8 παρατίθενται τα αποτελέσματα των πολυπαραγοντικών αναλύσεων που αφορούν στις εκβάσεις υπό μελέτη, κατά την επανεξέταση των παιδιών στην ηλικία των 4 ετών. Σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0.05, διαφαίνονται τα εξής: η αύξηση της μητρικής TSH στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης φαίνεται να συμβάλει στην αύξηση της διαστολικής πίεσης στο παιδί ($\beta=0.40$, CI 0.02-0.77, $p=0.04$) στα 4 έτη, ενώ η παρουσία των αντισωμάτων έναντι θυρεοσφαιρίνης (TG) φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με την HDL λιποπρωτεΐνη του παιδιού ($\beta= - 4.03$, CI -7.6,-0.5, $p= 0.03$). Από την παλινδρόμηση για τις διχότομες μεταβλητές φαίνεται πως η παρουσία των αντισωμάτων TG στις μητέρες διπλασιάζει σχεδόν τον κίνδυνο (RR= 1.93, CI 1.2-3.2, $p= 0.01$) για χαμηλή HDL λιποπρωτεΐνη, σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν αρνητικά αντισώματα. Επίσης αξίζει να σημειωθεί πως διαφαίνεται μια τάση και η παρουσία των ολικών αντισωμάτων (RR=1.49, CI 0.97-2.3, $p= 0.06$) αλλά και των TPO αντισωμάτων (RR= 1.47, CI 0.9-2.3, $p= 0.09$) να αυξάνουν τον κίνδυνο για χαμηλή HDL, χωρίς τα αποτελέσματα αυτά να είναι στατιστικά σημαντικά.

Η παρουσία των ολικών αντισωμάτων στην μητέρα αυξάνει τον κίνδυνο (RR= 1.45, CI= 1.08,1.95, $p= 0.014$) για αυξημένη περίμετρο μέσης, όπως και τα θετικά αντισώματα θυρεοσφαιρίνης (TG) αυξάνουν τον κίνδυνο (RR= 1.77, CI= 1.24,2.53, $p= 0.002$) για περίμετρο μέσης πάνω από την 75^η εκατοστιαία θέση σε παιδιά 4 ετών, σε σχέση με εκείνα των οποίων οι μητέρες είχαν αρνητικά αντισώματα. Επίσης παρατηρείται μια οριακά στατιστικά σημαντική σχέση (RR= 1.36, CI= 0.99,1.87, $p=0.056$) ανάμεσα στα θετικά αντισώματα TPO στην μητέρα και στην εμφάνιση αυξημένης περιμέτρου μέσης στα παιδιά.

Από τις αναλύσεις των υπόλοιπων θυρεοειδικών ορμονών με τις εκβάσεις που σχετίζονται με τους δείκτες παχυσαρκίας αλλά και τις εκβάσεις καρδιαγγειακού κινδύνου, που μελετήθηκαν στα 4 χρόνια, δεν βρέθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Η παραπάνω ανάλυση έγινε με έλεγχο ως προς την ηλικία της μητέρας, το επίπεδο εκπαίδευσής της, την τοκότητα, το ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, το κάπνισμα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, το φύλο του παιδιού, τη διάρκεια μητρικού θηλασμού και το βάρος γέννησης.

4.3 Πολυπαραγοντική ανάλυση για την σχέση των θυρεοειδικών ορμονών και την παρουσία αυτοαντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με δείκτες παχυσαρκίας και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά 6 ετών.

Η αυξημένη free T3 στη μητέρα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης φάνηκε να αυξάνει, στατιστικά σημαντικά, τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας RR= 1.37, CI 1.03-1.8, (p= 0.03) σε παιδιά ηλικίας 6 ετών. Δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των υπόλοιπων ορμονών και των εκβάσεων που μελετήθηκαν στα 6 χρόνια (Πίνακας 7).

Η παρουσία θετικών ολικών αντισωμάτων στις μητέρες, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, φάνηκε πως σχετίζεται αρνητικά με την HDL χοληστερόλη $\beta = -3.6$, CI -6.8,-0.4, (p= 0.03) στα 6 έτη και πως αυτό είναι στατιστικά σημαντικό. Επίσης η παρουσία μόνο των αντισωμάτων TPO φαίνεται να σχετίζεται οριακά σημαντικά με μείωση της HDL $\beta = -3.26$, CI -6.6,0.1, (p= 0.058) στην ίδια ηλικία.

Ο κίνδυνος εμφάνισης χαμηλής HDL λιποπρωτεΐνης στα 6 χρόνια έδειξε να αυξάνεται με την παρουσία ολικών αντισωμάτων στην μητέρα RR 3.64, CI 1.4-9.6, (p=0.009), με την παρουσία TG αντισωμάτων RR 3.86, CI 1.3-11.3, (p=0.014) αλλά και όταν παρουσιάζονται θετικά TPO αντισώματα RR 4.16, CI 1.5-11.3, (p=0.005) στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν αρνητικά θυρεοειδικά αντισώματα.

Η παραπάνω ανάλυση έγινε με έλεγχο ως προς την ηλικία της μητέρας, το επίπεδο εκπαίδευσής της, την τοκότητα, το ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, το κάπνισμα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, το φύλο του παιδιού, τη διάρκεια μητρικού θηλασμού και το βάρος γέννησης (Πίνακες 7 και 9).

Δημόσια Υγεία και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας

Πίνακας 6: Μοντέλα παλινδρόμησης των θυρεοειδικών ορμονών στην εγκυμοσύνη με καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και παχυσαρκία σε παιδιά 4 ετών

	TSH				FT4				FT3					
	N	beta	95% (CI)	p-value	N	beta	95% (CI)	p-value	N	beta	95% (CI)	p-value		
Καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά	Χοληστερόλη (mg/dl)	560	-0,18	(-1.76, 1.39)	0,82	559	-6,93	(-17.54, 3.67)	0,2	555	0,49	(-2.08, 3.07)	0,71	
	HDL (mg/dl)	560	0,08	(-0.56, 0.73)	0,79	559	-0,21	(-4.54, 4.12)	0,92	555	0,29	(-0.76, 1.35)	0,58	
	Low HDL			95% (CI)	p-value			95% (CI)	p-value			95% (CI)	p-value	
		560	1,03	(0.94, 1.13)	0,58	559	0,86	(0.36, 2.09)	0,74	555	0,85	(0.68, 1.06)	0,16	
	ΣΠ (mmHg)	507	0,43	(-0.12, 0.98)	0,13	506	-2,91	(-6.03, 0.20)	0,07	501	-0,19	(-0.88, 0.49)	0,58	
	ΔΠ (mmHg)	507	0,40	(0.02, 0.77)	0,04	506	-1,34	(-3.47, 0.79)	0,22	501	-0,17	(-0.64, 0.29)	0,47	
	ΔΜΣ (kg/m2)	653	0,09	(-0.005, 0.19)	0,06	652	0,54	(-0.15, 1.23)	0,13	647	0,01	(-0.15, 0.16)	0,94	
	Περίμετρος Μέσης (cm)	646	0,23	(-0.03, 0.49)	0,09	654	1,27	(-0.52, 3.05)	0,17	640	0,03	(-0.37, 0.43)	0,89	
	Δείκτες παχυσαρκίας	Παχυσαρκία			95% (CI)	p-value			95% (CI)	p-value			95% (CI)	p-value
			653	1,06	(0.94, 1.19)	0,30	652	1,87	(0.59, 5.83)	0,28	647	1,11	(0.87, 1.42)	0,40
Π.Μέσης>75		646	1,03	(0.95, 1.11)	0,470	645	1,68	(0.96, 2.93)	0,067	640	1,06	(0.93, 1.22)	0,360	

Σταθμισμένα για: φύλο, ηλικία μητέρας, εθνικότητα, επίπεδο εκπαίδευσης, κάπνισμα στο 1^ο τρίμηνο, ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, βάρος γέννησης, διάρκεια θηλασμού, ηλικία παιδιού

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος, ΣΠ= Συστολική πίεση, ΔΠ= Διαστολική πίεση, Low HDL= χαμηλή HDL χοληστερόλη

Δημόσια Υγεία και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας

Πίνακας 7: Μοντέλα παλινδρόμησης των θυρεοειδικών ορμονών στην εγκυμοσύνη με καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και παχυσαρκία σε παιδιά 6 ετών

	TSH				FT4				FT3				
	N	beta	95% (CI)	p-value	N	beta	95% (CI)	p-value	N	beta	95% (CI)	p-value	
Καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά	Χοληστερόλη (mg/dl)	400	0,84	(-0.56, 2.23)	0,24	400	-7,77	(-18.02, 2.48)	0,14	399	0,21	(-2.42, 2.84)	0,88
	HDL (mg/dl)	400	0,45	(-0.26, 1.15)	0,21	400	0,5	(-4.73, 5.73)	0,85	399	-0,04	(-1.38, 1.30)	0,96
	Low HDL	396	0,89	(0.58, 1.39)	0,63	396	4,53	(0.84, 24.35)	0,08	395	1,09	(0.64, 1.88)	0,74
				(-0.59, 0.43)				(-5.62, 1.87)				(-0.52, 1.40)	
	ΣΠ (mmHg)	426	-0,08	(-0.45, 0.29)	0,75	426	-1,87	(-5.15, 1.87)	0,33	425	0,44	(-0.41, 1.40)	0,37
	ΔΠ (mmHg)	426	-0,08	(-0.11, 0.29)	0,68	426	-2,44	(-0.19, 2.01)	0,11	425	0,29	(0.99, 0.99)	0,41
	ΔΜΣ (kg/m ²)	436	0,04	(-0.38, 0.42)	0,64	436	0,90	(-0.81, 5.03)	0,16	435	-0,01	(-0.81, 0.28, 0.27)	0,99
	Περίμετρος Μέσης (cm)	434	0,02	(0.84, 1.20)	0,93	434	2,11	(0.74, 4.18)	0,20	436	1,37	(1.03, 1.83)	0,03
				(0.94, 1.10)				(0.49, 2.19)				(0.84, 1.25)	
	Δείκτες παχυσαρκίας	437	1,01	(0.84, 1.20)	0,94	437	1,76	(0.74, 4.18)	0,20	436	1,37	(1.03, 1.83)	0,03
(0.94, 1.10)				(0.49, 2.19)				(0.84, 1.25)					
Π. Μέσης >75	434	1,02	(0.84, 1.20)	0,623	434	1,04	(0.74, 2.19)	0,908	433	1,02	(0.84, 1.25)	0,81	

Σταθμισμένα για: φύλο, ηλικία μητέρας, εθνικότητα, επίπεδο εκπαίδευσης, κάπνισμα στο 1^ο τρίμηνο, ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, βάρος γέννησης, διάρκεια θηλασμού, ηλικία παιδιού

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος, ΣΠ= Συστολική πίεση, ΔΠ= Διαστολική πίεση, Low HDL= χαμηλή HDL χοληστερόλη

Πίνακας 8: Μοντέλα παλινδρόμησης των θυρεοειδικών αντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και παχυσαρκία σε παιδιά 4 ετών

	Antibodies Positive				TG-Ab-Positive				TPO-Ab-Positive				
	n/n (total)	beta	95% (CI)	p- value	n/n (total)	beta	95% (CI)	p- value	n/n (total)	beta	95% (CI)	p-value	
Καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά	Χοληστερόλη (mg/dl)	90/555	-1,23	(-7.40, 4.93)	0,69	40/552	-6,43	(-15.00, 2.51)	0,16	77/555	-1,59	(-8.11, 4.92)	0,63
	HDL (mg/dl)	90/555	-1,47	(-3.99, 1.04)	0,25	40/552	-4,03	(-7.59, -3.92)	0,027	77/555	-0,79	(-1.43, 1.86)	0,56
	ΣΠ (mmHg)	83/418	0,05	(-1.68, 1.77)	0,96	40/498	-1,53	(-2.68, 0.85)	0,21	70/501	0,42	(-1.66, 2.26)	0,66
	ΔΠ (mmHg)	83/501	-0,58	(-1.76, 0.59)	0,33	40/498	-1,06	(-2.68, 0.56)	0,20	70/501	-0,41	(-1.66, 0.85)	0,53
		n/n total	RR	95% (CI)	p- value	n/n total	RR	95% (CI)	p- value	n/n total	RR	95% (CI)	p-value
	Low HDL	90/555	1,49	(0.97, 2.28)	0,066	40/557	1,93	(1.16, 3.20)	0,011	77/555	1,47	(0.94, 2.30)	0,09
		n/n total	beta	95% (CI)	p- value	n/n total	beta	95% (CI)	p- value	n/n total	beta	95% (CI)	p-value
	ΔΜΣ (kg/m2)	105/647	0,34	(-0.05, 0.73)	0,08	48/644	0,35	(-0.19, 0.91)	0,21	90/647	0,37	(-0.04, 0.78)	0,08
	Περίμετρος Μέσης (cm)	104/640	0,75	(-0.26, 1.76)	0,15	47/637	0,95	(-0.48, 2.38)	0,19	90/640	0,60	(-0.46, 1.67)	0,27
		n/n total	RR	95% (CI)	p- value	n/n total	RR	95% (CI)	p- value	n/n total	RR	95% (CI)	p-value
Παχυσαρκία	105/647	1,66	(0.89, 3.08)	0,11	48/644	1,68	(0.68, 4.11)	0,26	90/647	1,77	(0.94, 3.34)	0,08	
Π. Μέσης>75	106/646	1,45	(1.08, 1.95)	0,014	47/643	1,77	(1.24, 2.53)	0,002	92/646	1,36	(0.99, 1.87)	0,056	

Σταθμισμένα για: φύλο, ηλικία μητέρας, εθνικότητα, επίπεδο εκπαίδευσης, κάπνισμα στο1^ο τρίμηνο, ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, βάρος γέννησης, διάρκεια θηλασμού, ηλικία παιδιού

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος, ΣΠ= Συστολική πίεση, ΔΠ= Διαστολική πίεση, Low HDL= χαμηλή HDL χοληστερόλη

Δημόσια Υγεία και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας

Πίνακας 9: Μοντέλα παλινδρόμησης των θυρεοειδικών αντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και παχυσαρκία σε παιδιά 6 ετών

	Antibodies Positive				TG-Ab-Positive				TPO-Ab-Positive				
	n/n (total)	beta	95%(CI)	p-value	n/n (total)	beta	95% (CI)	p-value	n/n (total)	beta	95% (CI)	p-value	
Καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά	Χοληστερόλη (mg/dl)	62/399	-3,51	(-9.85, 2.83)	0,28	26/396	-3,96	(-13.29, 5.37)	0,40	56/399	-4,16	(-10.78, 2.47)	0,22
	HDL (mg/dl)	62/399	-3,61	(-6.82, -0.396)	0,028	26/396	-3,59	(-8.32, 1.12)	0,13	56/399	-3,26	(-6.62, 0.10)	0,058
	ΣΠ (mmHg)	67/425	0,62	(-1.65, 2.88)	0,59	31/422	0,11	(-3.06, 3.27)	0,95	59/425	-0,10	(-2.50, 2.92)	0,93
	ΔΠ (mmHg)	67/425	-0,07	(-1.72, 1.58)	0,93	31/422	1,10	(-1.19, 3.40)	0,35	59/425	-0,63	(-2.36, 1.11)	0,48
		n/n total	RR	95%(CI)	p-value	n/n total	RR	95% (CI)	p-value	n/n total	RR	95% (CI)	p-value
	Low HDL	60/395	3,64	(1.38, 9.58)	0,009	25/392	3,86	(1.31, 11.34)	0,014	54/395	4,16	(1.54, 11.27)	0,005
		n/n total	beta	95%(CI)	p-value	n/n total	beta	95% (CI)	p-value	n/n total	beta	95% (CI)	p-value
	ΔΜΣ (kg/m ²)	67/435	0,15	(-0.52, 0.81)	0,67	31/432	0,09	(-0.84, 1.03)	0,85	59/435	0,20	(-0.51, 0.91)	0,58
	Περίμετρος Μέσης (cm)	67/433	0,36	(-1.42, 2.13)	0,69	31/430	0,35	(-2.13, 2.84)	0,78	59/433	0,34	(-1.54, 2.21)	0,73
	Δείκτες παχυσαρκίας		n/n total	RR	95% (CI)	p-value	n/n total	RR	95% (CI)	p-value	n/n total	RR	95% (CI)
Παχυσαρκία		67/436	1,19	(0.63, 2.24)	0,60	31/433	1,13	(0.47, 2.72)	0,79	59/436	1,17	(0.59, 2.28)	0,65
Π. Μέσης>75		67/434	1,11	(0.74, 1.68)	0,61	31/431	1,11	(0.61, 1.19)	0,74	59/434	1,09	(0.71, 1.67)	0,69

Σταθμισμένα για: φύλο, ηλικία μητέρας, εθνικότητα, επίπεδο εκπαίδευσης, κάπνισμα στο 1^ο τρίμηνο, ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, βάρος γέννησης, διάρκεια θηλασμού, ηλικία παιδιού

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος, ΣΠ= Συστολική πίεση, ΔΠ= Διαστολική πίεση, Low HDL= χαμηλή HDL χοληστερόλη

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την προοπτική μελέτη που κάναμε εξετάσαμε την σχέση των θυρεοειδικών ορμονών και την παρουσία των αυτοαντισωμάτων στην εγκυμοσύνη με την εμφάνιση παχυσαρκίας και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά 4 και 6 ετών και δείξαμε πως η παρουσία των θυρεοειδικών αντισωμάτων αυξάνει τον κίνδυνο για χαμηλή HDL χοληστερόλη στα 4 και στα 6 χρόνια, όπως και τον κίνδυνο για αυξημένη περίμετρο μέσης στα 4 χρόνια. Η παρούσα μελέτη είναι από όσο γνωρίζουμε η πρώτη που μελετάει την σχέση των αυτοαντισωμάτων με καρδιομεταβολικούς δείκτες σε παιδιά προσχολικής ηλικίας.

Από τις αναλύσεις που έγιναν στα 4 έτη, φάνηκε πως τα TG αντισώματα σχετίζονται αρνητικά με την HDL όταν αυτή εξετάσθηκε ως συνεχής μεταβλητή, αλλά και πως η παρουσία των TG αντισωμάτων διπλασιάζει σχεδόν τον κίνδυνο για χαμηλή HDL όταν αυτή εξετάσθηκε ως διχότομη, ενώ η παρουσία των TPO και των ολικών αντισωμάτων δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρόλο που διαφαίνεται μία τάση για αυξημένο κίνδυνο για χαμηλή HDL. Αντιθέτως στις αναλύσεις που έγιναν στα 6 έτη φάνηκε πως τα ολικά και κυρίως τα TPO αντισώματα σχετίζονται αρνητικά με την HDL χοληστερόλη, ενώ όταν αυτά εξετάσθηκαν ως διχότομη μεταβλητή φάνηκε πως κυρίως τα TPO αλλά και τα TG, όπως και τα ολικά αντισώματα τετραπλασιάζουν σχεδόν τον κίνδυνο για χαμηλή HDL χοληστερόλη.

Αναφορικά με την περίμετρο μέσης οι αναλύσεις μας έδειξαν πως τα ολικά αντισώματα, τα TPO αλλά κυρίως τα TG αντισώματα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για περίμετρο μέσης άνω της 75^{ης} εκατοστιαίας θέσης στα 4 χρόνια. Αυτή η σχέση δεν φάνηκε στα 6 χρόνια.

Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν εν μέρει με την μελέτη των Heikkinen et al, οποία βρήκε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ μητρικών αυτοαντισωμάτων με μεταβολικό σύνδρομο και αυξημένη περίμετρο μέσης (Heikkinen et al 2017). Η ανωτέρω μελέτη κατέδειξε πως μόνο τα TPO αντισώματα σχετίζονται με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά. Αξίζει να σημειώσουμε πως η συγκεκριμένη μελέτη έγινε σε παιδιά 16 ετών. Με βάση και τα δικά μας αποτελέσματα θα μπορούσαμε να υποθέσουμε πως τα μητρικά TG αντισώματα έχουν κάποια επίδραση σε μικρότερη ηλικία, ενώ μεγαλώνοντας αυτό αλλάζει και φαίνεται να επιδρούν περισσότερο τα TPO αντισώματα, χωρίς αυτό να μπορούμε να το αποδείξουμε. Επιπλέον εμείς δείξαμε μια σημαντική σχέση μεταξύ TGAb και περιμέτρου μέσης

στα 4 έτη, αλλά δεν καταφέραμε να δείξουμε μια αντίστοιχη σχέση με τα TPOAbs στα 6 έτη και αυτό ίσως να οφείλεται στο μικρό εύρος διακύμανσης.

Γνωρίζουμε πως τις πρώτες είκοσι εβδομάδες της ζωής, η ανάπτυξη του εμβρύου εξαρτάται αποκλειστικά από την μητρική θυρεοειδική λειτουργία (Vulsma et al., 1989) ενώ τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα συναντώνται σε μία στις δέκα γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Klein et al.,1991). Στο παρελθόν η παρουσία TPOAbs στην έγκυο σχετίστηκε με μακροσωμία στο έμβρυο (Männistö et al.,2013). Δεδομένα από πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως η αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος, ακόμα και σε ευθυρεοειδικά άτομα αυξάνει τον κίνδυνο για παράγοντες που σχετίζονται με πρώιμες αθηρωματικές βλάβες όπως είναι η ολική και LDL χοληστερόλη, η CRP και το πάχος του ενδοθηλίου των καρωτίδων (İşgüven et al, 2015, Liu et al 2018). Η συσχέτιση των θυρεοειδικών αντισωμάτων με την αυξημένη CRP καταδεικνύει μια χρόνια φλεγμονή. Η χρόνια φλεγμονή έχει στενά σχετιστεί με το μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία (Monteiro 2010). Επιπλέον η φλεγμονή έχει φανεί ότι αναστέλλει την δράση της HDL χοληστερόλης in vivo (McGillicuddy 2009). Επίσης προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως τα TPOAbs προάγουν την κυτταρική ανοσία και το σύστημα του συμπληρώματος και επάγουν ακόμα περισσότερο την φλεγμονή (Mikós et al 2014, Czarnocka et al., 1997). Η χρόνια φλεγμονή θα μπορούσε να είναι ο παθογενετικός μηχανισμός που συνδέει την θυρεοειδική αυτοανοσία με τους παράγοντες πρώιμου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η παρουσία των θυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων σε πλειάδα αυτοάνοσων νοσημάτων θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που σχετίζεται με τις υπό μελέτη εκβάσεις (Nakamura et al., 2008). Η αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος και μεταβολικού συνδρόμου είναι γνωστή και κύριο ρόλο σε αυτό φαίνεται να διαδραματίζουν οι αδιπνεκτίνες, οι οποίες συμμετέχουν τόσο στην αιτιοπαθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου όσο και στην αυτοανοσία (Medina 2018). Ωστόσο δεν μπορούμε να γνωρίζουμε εάν η μητέρα κληροδοτεί στο παιδί την αυτοανοσία, ή το περιβάλλον της φλεγμονής κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής ή αν ακόμα μέσω των αντισωμάτων διαταράσσεται η θυρεοειδική λειτουργία.

Σε μία αντίστοιχη μελέτη που έγινε από τους Godoy et al, σε παιδιά 6 ετών, φάνηκε πως η χαμηλή μητρική TSH και η υψηλή μητρική ft4 σχετίζονται με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και υψηλή διαστολική πίεση (Godoy et al 2014). Στην

παρούσα μελέτη φάνηκε πως η υψηλή μητρική TSH σχετίζεται θετικά με την διαστολική πίεση στα 4 έτη, ενώ η μητρική ft3 σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση παχυσαρκίας στα 6 έτη, ευρήματα που όμως δεν παρουσίασαν κάποια συστηματικότητα κατά τις αναλύσεις. Η σχέση μεταξύ TSH και δείκτη μάζας σώματος ήταν μη στατιστικά σημαντική ($p= 0,06$). Δεν μπορούμε να εξηγήσουμε αυτή την διαφορά στα ευρήματα μεταξύ των δύο μελετών, αλλά μπορούμε να εικάσουμε πως χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αναδείξουν την σχέση μεταξύ θυρεοειδικών ορμονών στην κύηση και παχυσαρκίας στους απογόνους.

Στα δυνατά σημεία της μελέτης μας συμπεριλαμβάνεται ο σχεδιασμός της. Αποτελεί μέρος μιας μεγάλης πληθυσμιακής, προοπτικής μελέτης, που συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό βιολογικών δειγμάτων αλλά και ανθρωπομετρικών μετρήσεων. Η παρούσα μελέτη εξέτασε εκθέσεις σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές και αυτό μας έδωσε την δυνατότητα να ελέγξουμε την επίδραση της έκθεσης προοπτικά μέσα στον χρόνο. Επίσης, είχαμε την δυνατότητα να χρησιμοποιήσουμε τις ειδικές τιμές αναφοράς των θυρεοειδικών ορμονών βασισμένες στον πληθυσμό και το τρίμηνο κύησης (Karakosta et al 2011) που μας επέτρεψε την σωστή ερμηνεία και ταξινόμηση των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας. Η στρατολόγηση γυναικών που είχαν κάνει υπέρηχο νωρίς στην εγκυμοσύνη, θα μπορούσε να εισάγει σφάλμα διαλογής, αλλά πρέπει να πούμε πως στην Ελλάδα όλες σχεδόν οι έγκυες γυναίκες επισκέπτονται υποχρεωτικά τον γυναικολόγο πολλές φορές κατά την διάρκεια της κύησης και μια από αυτές τις επισκέψεις γίνεται μεταξύ 12^{ης} και 15^{ης} εβδομάδας, δηλαδή την ίδια χρονική περίοδο που έγινε η στρατολόγηση. Επιπλέον πρέπει να πούμε πως συμπεριλήφθηκαν γυναίκες που γέννησαν τόσο σε ιδιωτικές όσο και σε δημόσιες κλινικές, οπότε ο πληθυσμός της μελέτης προέρχεται από διαφορετικά κοινωνικο-οικονομικά στρώματα και είναι αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού του Ηρακλείου-Κρήτης. Όσον αφορά τα αποτελέσματα των πολυπαραγοντικών αναλύσεων είναι σημαντικό να πούμε πως δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στα σταθμισμένα και μη σταθμισμένα μοντέλα, όποτε είναι μάλλον απίθανο να υπήρξε πάνω από το κανονικό έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (overadjustment) ή να υπάρχουν σημαντικοί συγχυτικοί παράγοντες που δεν συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση (omitted variable bias).

Στα αδύνατα σημεία της μελέτης μας οφείλουμε να αναφέρουμε πως οι μετρήσεις των λιπιδίων, δεν έγιναν με προηγηθείσα νηστεία, όμως πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως αυτό δεν είναι απαραίτητο και έχει μικρή κλινική σημασία

(Steiner et al 2011). Επιπλέον, δεν εξαιρέσαμε από το δείγμα όσες μητέρες είχαν διαβήτη κύησης, παρ' ότι ο διαβήτης θα μπορούσε να έχει επίδραση στην εμφάνιση παχυσαρκίας στα παιδιά. Για να ελαχιστοποιήσουμε αυτόν τον περιορισμό, συμπεριλάβαμε στους συγχυτικούς παράγοντες όσες γυναίκες είχαν υψηλό δείκτη μάζας σώματος πριν την εγκυμοσύνη. Χωρίς να μπορεί να προβλεφθεί, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα σφάλματος τύπου 1, με δεδομένο ότι έγινε μια πληθώρα αναλύσεων. Ένας επίσης περιορισμός είναι ότι δεν διερευνήθηκε το εάν οι γυναίκες με θετικά αντισώματα ήταν ευθυρεοειδικές ή μη. Αυτό θα βοηθούσε στο σχηματισμό πληρέστερης εικόνας για την επίδραση των αντισωμάτων στις υπό μελέτη εκβάσεις όταν οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι φυσιολογικές.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά φάνηκε πως τόσο η παρουσία των θυρεοσφαιρινικών TG αντισωμάτων όσο και η παρουσία των αντισωμάτων έναντι περοξειδάσης TPO στην κύηση σχετίζονται θετικά με δείκτες παχυσαρκίας (περίμετρος μέσης) και δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη HDL) σε παιδιά 4 και 6 ετών.

Γνωρίζοντας πως η παιδική παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο στην παιδική ηλικία αποτελούν έναν από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως (WHO 2017) αλλά και στη χώρα μας (OECD 2015, Hatzis et al 2014), ενώ ο επίπτωση τους συνεχίζει διαρκώς να αυξάνεται, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τους παράγοντες εκείνους που συμβάλλουν στην εμφάνισή τους. Από την παρούσα μελέτη φάνηκε πως η θυρεοειδική αυτοανοσία διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση αυτών των εκβάσεων και αυτό πιθανόν να συμβαίνει με διαμεσολαβητή την φλεγμονή. Σίγουρα στο μέλλον θα χρειαστούν περισσότερες προοπτικές ή/και κλινικές μελέτες για να διευκρινίσουν την σχέση μεταξύ αυτοανοσίας στην κύηση και καρδιομεταβολικού συνδρόμου στο παιδί.

Όσον αφορά την δημόσια υγεία είναι σημαντικό στο μέλλον να γνωρίζουμε εάν οι απόγονοι των μητέρων με θυρεοειδική αυτοανοσία θα χρειάζεται να υποβάλλονται νωρίς στην ζωή τους σε προσυμπτωματικό έλεγχο για λιπίδια, υπέρταση και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου και σε μετέπειτα παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής τους.

References

- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7(3):127-30.
- Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 ;73(4):824-31.
- Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, van der Lugt A, Ikram MA, Franco OH, Peeters RP, Kavousi M. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. *Circ Res*. 2017 8;121(12):1392-1400.
- Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Gaillard R, de Rijke YB, Visser TJ, Jaddoe VWV Peeters RP. Childhood thyroid function, body composition and cardiovascular function. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):319-327.
- Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*. 1998;102(3):E29.
- Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120 Suppl 4:S164-92.
- Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120 Suppl 4:S164-92.
- Boeke CE, Oken E, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Gillman MW. Correlations among adiposity measures in school-aged children. *BMC Pediatr*. 2013; 13:99.
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994 ;331(16):1072-8.
- Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod*. 1995 ;10(11):2938-40.

- 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.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(2):239-45.
- CDC 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>
- Chatzi L, Leventakou V, Vafeiadi M, Koutra K, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, Karachaliou M, Daraki V, Kyriklaki A, Kampouri M, Fthenou E, Sarri K, Vassilaki M, Fasoulaki M, Bitsios P, Koutis A, Stephanou EG, Kogevas M. Cohort Profile: The Mother-Child Cohort in Crete, Greece (Rhea Study). *Int J Epidemiol.* 2017 1;46(5):1392-1393k.
- Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008;117(25):3171–3180 pmid:18559702
- Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiac markers of pre-clinical disease in adolescents with the metabolic syndrome: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(11):932–938
- Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012 ;7(4):284-94.
- Czarnocka B, Janota-Bzowski M, McIntosh RS, Asghar MS, Watson PF, Kemp EH, Carayon P, Weetman AP. Immunoglobulin G kappa antithyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis: epitope-mapping analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 ;82(8):2639-44.
- Dai S, Yang Q, Yuan K, Loustalot F, Fang J, Daniels SR, Hong Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol: distribution and prevalence of high serum levels in children and adolescents: United States National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2010. *J Pediatr.* 2014;164(2):247-53.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128
- Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J.* 2017

- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 ;140(3).
- Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108(3):712-8.
- Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 ;11(2):71-80
- Girvalaki C, Vardavas C, Papandreou C, Christaki G, Vergetaki A, Tsiligianni IG, Hatzis C, Kafatos A. Trends in metabolic syndrome risk factors among adolescents in rural Crete between 1989 and 2011. *Hormones (Athens)*. 2014;13(2):259-67.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 ; 18(2):133-52.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997 ;18(3):404-33.
- Godoy GA, Korevaar TI, Peeters RP, Hofman A, de Rijke YB, Bongers-Schokking JJ, Tiemeier H, Jaddoe VW, Gaillard R. Maternal thyroid hormones during pregnancy, childhood adiposity and cardiovascular risk factors: the Generation R Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 ;81(1):117-25.
- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Nov;75(5):1333-7.
- Grundy SM, Neeland IJ, Turer AT, Vega GL. Waist circumference as measure of abdominal fat compartments. *J Obes*. ;2013:454285.
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition edited by D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, 2,607 pp., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005, vol II, p. 2014-2016

- Hassapidou M, Tzotzas T, Makri E, Pagkalos I, Kaklamanos I, Kapantais E, Abrahamian A, Polymeris A, Tziomalos K. Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7- and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. BMC Public Health. 2017 ;17(1):126.
- Hatzis CM, Papandreou C, Sifaki-Pistolla D, Jildeh C, Kafatos AG. The metabolic syndrome among preschool and school age children and adolescents in Crete in the first decade of the 21st century. Hormones (Athens). 2014 ;13(4):588-90.
- He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Endocrinol. 2012;167(4):455-64
- Heikkinen AL, Päckilä F, Hartikainen AL, Vääräsmäki M, Männistö T, Suvanto E. Maternal Thyroid Antibodies Associates With Cardiometabolic Risk Factors in Children at the Age of 16. J Clin Endocrinol Metab. 2017 1;102(11):4184-4190.
- Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(2):249-65.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. 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.
- IDF 2017. Available at: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents>
- Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 ;63(5):560-5.
- Innis SM, Hamilton JJ. Effects of developmental changes and early nutrition on cholesterol metabolism in infancy: a review. J Am Coll Nutr. 1992 ;11
- İşgüven P, Gündüz Y, Kılıç M. Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016 5;8(2):150-6.
- Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, Boumpas D, Castanas E, Kogevinas M, Chatzi L. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of

- gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12):4464-72.
- Karakosta P, Chatzi L, Bagkeris E, Daraki V, Alegakis D, Castanas E, Kogevinas M, Kampa M. First- and Second-Trimester Reference Intervals for Thyroid Hormones during Pregnancy in "Rhea" Mother-Child Cohort, Crete, Greece. *J Thyroid Res.* 2011;2011:490783.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, Mitchell ML. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991 ;35(1):41-6.
- Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4019-24.
- Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2017 5;167(11):ITC81-ITC96.
- Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Prineas R, Sabin MA, Burns T, Berenson G, Bazzano L, Venn A, Viikari JSA, Hutri-Kähönen N, Raitakari O, Dwyer T, Juonala M. Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc.* 2017 ;6(8).
- Koutras DA, Alevizaki M, Tsatsoulis A, Vagenakis AG. Greece is iodine sufficient. *Lancet.* 2003 Aug 2;362(9381):405-6.
- Krassas G, Karras SN, Pontikides N. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues. *Hormones (Athens).* 2015 ;14(1):59-69.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):702-55.
- Kritsotakis G, Chatzi L, Vasilaki M, Georgiou V, Kogevinas M, Philalithis A, Koutis A. (2015). Social capital, tolerance of diversity and adherence to Mediterranean diet: the Mother-Child Cohort (Rhea study). *Public Health Nutrition,* 18(7):1300-7.

- Kuczmariski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002 ;(246):1-190.
- LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid*. 2005; 15(1):60-71.
- Le TN, Celi FS, Wickham EP 3rd. Thyrotropin Levels Are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Euthyroid Adolescents. *Thyroid*. 2016; 26(10):1441-1449.
- Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993 ;81(3):349-53.
- Lino CA, da Silva IB, Shibata CE, Monteiro Pde S, Barreto-Chaves ML. Maternal hyperthyroidism increases the susceptibility of rat adult offspring to cardiovascular disorders. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;416:1-8.
- Lioudaki E, Mavroeidi NG, Mikhailidis DP, Ganotakis ES. Subclinical hypothyroidism and vascular risk: an update. *Hormones (Athens)*. 2013;12(4):495-506. Review.
- Liu J, Duan Y, Fu J, Wang G. Association Between Thyroid Hormones, Thyroid Antibodies, and Cardiometabolic Factors in Non-Obese Individuals With Normal Thyroid Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 5;9:130.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016 ;34(10):1887-920.
- Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol*. 2013 1;178(5):731-40.
- Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto-Luukkonen E. 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.

- McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, Joshi MR, Chiquoine EH, Billheimer JT, Rothblat GH, Reilly MP. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation*. 2009 3;119(8):1135-45.
- Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, Jiménez-Arellano MP, Saavedra MA, Cruz-Domínguez MP, Jara LJ. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res*. 2018. pii: S1043-6618(17)31334-8.
- Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2002 ;75(6):978-85.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 ;18(2):267-88.
- Mikoś H, Mikoś M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol*. 2014;65(2):150-5.
- 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.
- Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease. *Obstet Gynecol*. 1992 ;80(3 Pt 1):359-64.
- Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010. pii: 289645.
- Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, Eguchi K. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest*. 2008 ;31(10):861-5.
- Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(7):387-96.
- OECD (2015) Obesity. Available at: <http://www.oecd.org/health/Obesity-Update-2014.pdf> (Accessed: 11 December 2017)
- Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr*. 1998;132(2):204-10.

- Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulmsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999 ;50(2):149-55.
- Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol*. 2004 ;150(6):751-5.
- Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 ;24 Suppl 2:S109-12. Review.
- Riaño-Galán I, Fernández-Somoano A, Rodríguez-Dehli C, Valvi D, Vrijheid M, Tardón A. Proatherogenic Lipid Profile in Early Childhood: Association with Weight Status at 4 Years and Parental Obesity. *J Pediatr*. 2017;187:153-157.
- Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension*. 2013 ;62(2):247-54.
- Santos SO, Loureiro SM, Alves IG, Jesus CS, Santos PR, Santos MR, Dias DP, Santana-Filho VJ, Badauê-Passos D Jr. Experimental gestational hypothyroidism evokes hypertension in adult offspring rats. *Auton Neurosci*. 2012 25;170(1-2):36-41.
- Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 ;24(11):1453-8.
- Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 ;190(1):211-7.
- Skjöldebrand L, Brundin J, Carlström A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Aug;100(4):504-11.
- Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002 ;40(4):441-7.
- 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.

- Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM. Fasting Might Not Be Necessary Before Lipid Screening: A Nationally Representative Cross-sectional Study. *Pediatrics*. 2011;128(3):463-470.
- Stergiou GS, Vazeou A, Stefanidis CJ, Kapogiannis A, Georgakopoulos D, Stabouli S, Douma S, Doumas M, Zebekakis P, Makris T, Tsioufis CP, Manolis A. Practical recommendations for the diagnosis, investigation and management of hypertension in children and adolescents: hellenic society of hypertension consensus document. *Hellenic J Cardiol*. 2013 ;54(3):199-211.
- Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. 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.
- Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*. 1989 Jul 6;321(1):13-6.
- Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1991 1;133(9):884-99.
- WHO (2014) What is overweight and obesity? Available at:http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/ (Accessed: 16 May 2018).
- WHO (2016) Obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (Accessed: 11 December 2017).
- WHO 2011. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/
- Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF. Effects of maternal hypothyroidism on offspring hippocampus and memory. *Thyroid*. 2014; 24(3):576-84.
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 ;119(2 Pt 1):315-20.