

Laboratorinė medicina.
2011, t. 13, Nr. 4(52), p. 212–224.

Individo sveikatos programavimas perinataliniu laikotarpiu

Eglė Marija Jakimavičienė¹
Karolina Bartkutė²
Rūta Morkūnienė²
Gražina Drąsutienė³
Janina Tutkuvienė¹

Santrauka

Naujagimio kūno dydis yra suminis motinos organizmo ir socialinės gerovės atspindys. Vaisiaus augimo potencialas yra paveldimas, tačiau realią raidą gimdoje lemia epigenetiniai veiksniai – metabolinė ir hormoninė aplinka, kuri veikia genų raišką. Pastaruoju metu sparčiai daugėja epidemiologinių ir eksperimentinių bei perspektyviųjų augimo programavimo tyrimų. Tai yra procesas, kai kritiniais raidos laikotarpiais veikiantys veiksniai turi ilgalaikių padarinių. Pastaruoju metu manoma, kad širdies ir kraujagyslių patologija, hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas, nutukimas, metabolinis sindromas, osteoporozė, įvairūs navikai gali išsivystyti dėl to, kad kritiniu augimo laikotarpiu buvo paveikta kūno sandara, fiziologija ir metabolizmas.

Vaisiaus augimas priklauso nuo motinos amžiaus, antropometrinių rodiklių – motinos gimimo svorio, ūgio ir svorio iki nėštumo, svorio prieaugio nėštumo metu. Nenuginčijamai palikuonių intrauterinę raidą veikia nėščiosios mitybos pobūdis, žalingi įpročiai. Vaisiaus augimą ir atskirų vaisiaus audinių vystymąsi reguliuojantys hormonai taip pat atlieka svarbų vaidmenį programuojant vaisiaus augimą. Iš medžiagų apykaitos biocheminių rodiklių šiuo metu labiausiai nagrinėjamas leptinas ir jo reikšmė lipidų apykaitai.

Visi išvardyti veiksniai turi įtakos vaisiaus raidai ir naujagimio fizinei būklei, tačiau gamtos sukurtas apsauginis mechanizmas lemia gana siaurą minimalaus ir maksimalaus naujagimių dydžio kitimo intervalą. Mažo gimimo svorio individui prisitaikant prie genetiškai nulemtu savo kūno dydžio kartais vyksta vadinamasis atsigriebimas (angl. *catch-up growth*) – šis procesas ypač ryškus dėl perinataliniu laikotarpiu susiformavusio „taupiojo“ (angl. *thrifty*) fenotipo.

Straipsnyje apžvelgiamas sveikatos programavimas augimo laikotarpiu ir pagrindiniai šio proceso veiksniai.

Reikšminiai žodžiai: naujagimiai, gimimo svoris, augimo programavimas, sveikatos programavimas, motina, antropometrija, medžiagų apykaita, perinatalinio augimo veiksniai.

ĮVADAS

Naujagimio kūno dydis yra suminis motinos organizmo ir socialinės gerovės atspindys. Motinos augimo ypatumai, mityba, gyvensena iki nėštumo ir nėštumo metu turi įtakos palikuonių raidai. Pastaruoju metu sparčiai daugėja epidemiologinių ir eksperimentinių bei perspektyviųjų tyrimų duome-

nų apie vadinamąjį vaisiaus augimo programavimą. Augimo programavimo procesą 1991 m. pirmasis apibūdino A. Lucas – jis teigė, kad kritinių raidos periodų veiksniai gali sukelti ilgalaikių padarinių [1]. Pastaruoju metu manoma, kad II tipo cukrinis diabetas, hipertenzija, širdies ir kraujagyslių ligos, nutukimas, metabolinis sindromas, osteoporozė, policistinis kiau-

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Anatomijos, histologijos ir antropologijos katedra

Department of Anatomy, Histology and Anthropology, Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania

El. paštas: egle.jakimaviciene@mf.vu.lt

širdžių sindromas, šizofrenija, įvairūs navikai galbūt išsivysto dėl vaisiaus kūno sandaros, fiziologijos ir metabolizmo kitimų [2, 3].

Šiame straipsnyje apžvelgiama literatūra apie augimo programavimą ir pagrindines jam įtaką darančių veiksnių grupes bei ilgalaikius jų padarinius organizmo raidai. Paveldėti veiksniai lemia vaisiaus augimo gimdoje potencialą ir dydį, kuris optimaliomis sąlygomis galėtų būti pasiektas. Tačiau realus augimas labai priklauso nuo metabolinės ir hormoninės intrauterinės aplinkos [2, 4, 5]. Įvairūs motinos bei išoriniai veiksniai daro įtaką biocheminiams procesams (pvz., azoto oksido ir poliaminų sintezei), sukelia DNR denaturaciją, histonų modifikaciją ir lemia genų raišką [6]. Nuo moters amžiaus priklauso jos vaisingumo lygis ir palikuonių išgyvenamumas bei sveikatos būklė [7, 8]. Kita svarbi veiksnių, turinčių reikšmės naujagimio fizinei būklei, grupė yra motinos antropometriniai rodikliai – motinos gimimo svoris, svoris iki nėštumo, jo kaita nėštumo metu, ūgis, kūno masės indeksas (KMI) [9]. Motinos mityba, žalingi įpročiai nenuginčijamai veikia vaisiaus raidą [10].

Hormonai reguliuoja vaisiaus augimą, atskirų vaisiaus audinių vystymąsi ir atlieka svarbų vaidmenį vykstant intrauteriniam programavimui. Tokie hormonai kaip insulinas, į insuliną panašūs augimo faktoriai, gliukokortikoidai padeda vaisiui prisitaikyti prie vyraujančių sąlygų gimdoje, taip padidindami išgyvenamumą ir gimimo tikimybę [11]. Daug duomenų sukaupta apie leptiną ir jo vaidmenį lipidų apykaitai bei apetitui reguliavimui. Leptinas, gaminamas vaisiaus adipocituose ir placentoje, yra periferinis sotumo signalas, palaiko energinius ir homeostazės procesus: kontroliuoja riebalų kaupimą, turi lipostatinį poveikį, reguliuoja energijos tiekimą ir šilumos gamybos (termogenines) funkcijas dar iki gimimo [12, 13].

Visi išvardyti veiksniai turi įtakos vaisiaus raidai ir naujagimio fizinei būklei, tačiau gamtos sukurtas apsauginis mechanizmas lemia gana siaurą minimalaus ir maksimalaus naujagimių dydžio kitimo intervalą. Mažo gimimo svorio individui prisitaikant prie genetiškai nulemtos savo kūno dydžio, kartais vyksta vadinamasis atsigriebimas (angl. *catch-up growth*) – šis procesas ypač ryškus dėl perinataliniu laikotarpiu susiformavusio vadinamojo taupiojo (angl. *thrifty*) fenotipo [14].

Apžvelgsime sveikatos programavimą augimo laikotarpiu ir pagrindinius šio proceso veiksnius.

AUGIMO PROGRAMAVIMAS

Dar 1974 m. A. DiOrneris biomedicinos srities mokslinėje literatūroje pavartojo terminą „programavimas“. Tyrinėdamas nervų sistemos raidą jis teigė, kad hormonai, metabolitai ir neurosiuntikliai, veikdami kritiniais augimo laikotarpiais, programuoja smegenų vystymąsi, funkcinis organizmo sutrikimas ir ligų riziką [15]. Ankstyvuose žmogaus raidos etapuose ilgalaikių padarinių turinčius sutrikimus galima apibendrinti ir išskirti keletą jų grupių: 1) tiesioginė pažaida (pvz., galūnės amputacija dėl amniono sąaugų); 2) adaptacinė pažaida (kūno audinių struktūros ir funkcijų prisitaikymas prie aplinkos) [1, 16]. Taigi vaisiaus augimo ir raidos genetinį reguliavimą veikia epigenetiniai motinos (endogeniniai) bei aplinkos (egzogeniniai) veiksniai, prie kurių besivystantis organizmas prisitaiko. Retrospektyvių epidemiologinių tyrimų autoriai pastebėjo mažo gimimo svorio ryšį su širdies ir kraujagyslių ligomis [17] bei II tipo diabetu [18] ir išklė hipotezę apie individo perinatalinės raidos nulemtas sveikatos problemas [19].

Manoma, kad sulėtėjęs vaisiaus augimas siejasi su ilgalaikiais struktūros ir funkcijos pokyčiais, kurie lemia suaugusiųjų ligas (angl. *fetal origins* hipotezė) [20, 21]. Taip pat išplėtotą idėją, kad tokie pokyčiai turi biologinę vertę nepakankamos mitybos sąlygomis augantiems vaisiams – taip formuojasi vadinamasis taupusis fenotipas [14, 19]. Vienas iš ląstelių dalijimąsi lemiančių veiksnių yra gliukozės, insulino ir į insuliną panašių augimo faktorių pusiausvyra. Ryšys tarp mažo gimimo svorio ir liesumo (angl. *thinness*) bei audinių atsparumo insulinui suaugus aiškinamas taip: kai į vaisiaus organizmą patenka per mažai maisto medžiagų, gliukozė vartojama taupiau – pirmiausia aprūpinamos smegenys, o kituose organuose (kepenyse, raumenyse) vystosi atsparumas insulinui, kasoje mažėja ląstelių [22]. Sumažėja vaisiaus raumenų masės augimas, naujagimiai gimsta mažesnio svorio. Raumeninio audinio atsparumas insulinui išlieka ir suaugus, atsiranda daugiau susijusių metabolinių sutrikimų [14].

Taupiojo fenotipo hipotezė paaiškina individo struktūrinį ir funkcinį prisitaikymą prie konkrečių sąlygų gimdoje. Praeito šimtmečio septintajame dešimtmetyje J. V. Nylas suformulavo vadinamąją taupiojo genotipo

teoriją. Ja mėginama paaiškinti genetinį polinkį sirgti cukriniu diabetu: toks genotipas buvo naudingas maisto nepritekliaus sąlygomis ir leido išgyventi badaujant, tačiau esant maisto pertekliui jis tapo žalingas sveikatai [23]. Šia teorija siekiama paaiškinti dramatišką nutukimo ir metabolinių ligų išplitimą kai kuriose populiacijose, istoriškai ilgą laiką gyvenusiose maisto stygiaus sąlygomis, pavyzdžiui, Samoa gentyje [16, 24]. Abi hipotezės bei augimo programavimo sąvoka remiasi žmogaus organizmo plastiškumo galimybėmis, užtikrinančiomis evoliucinį ir ontogenezinį prisitaikymą prie įvairių maitinimosi sąlygų [25].

ENDOKRININIS INTRAUTERINIO AUGIMO PROGRAMAVIMAS

Hormonai reguliuoja vaisiaus augimą ir atskirų vaisiaus audinių vystymąsi, taip pat jie veikia placentos augimą bei efektyvumą ir derina vaisiaus augimo poreikius su tiekiamos energijos ištekliais, taigi yra labai svarbūs intrauteriniam programavimui [26]. Prenatalinis hormonų vaidmuo tyrinėjamas eksperimentiškai pašalinus endokrinines liaukas, sulėidžiant hormonus motinai ar vaisiui, dirbtinai keičiant genų raišką [26]. Kai kurių hormonų stoka sukelia specifinius augimo sulėtėjimo pokyčius, kiti hormonai netiesiogiai veikia vaisiaus raidą, keisdami placentos augimą, vaisiaus medžiagų apykaitą ar kitus augimo veiksnius. Vaisiaus kraujotakoje cirkuliuojantys hormonai atsiranda iš kelių pagrindinių šaltinių: vaisiaus endokrininių liaukų, gimdos ir placentos audinių, motinos endokrininių liaukų, be to, vaisiaus ar placentos audiniai gali pagaminti hormonus iš plazmoje cirkuliuojančių pirmtakių molekulių [11]. Vaisiaus kasa, skydliaukė, hipofizė ir antinksčiai pradedą funkcionuoti pirmąjį nėštumo trečdali, o trečiąjį jie ypač jautriai reaguoja į metabolinius signalus. Gimda ir placenta gamina steroidus, peptidus, glikoproteinus ir eikozanoidus, kurie išskiriami tiek į gimdos, tiek į bimbūnę kraujotaką. Placentos barjeras praleidžia lipofilinius motinos hormonus (steroidus, skydliaukės hormonų), kurių kiekis priklauso nuo koncentracijos gradiento ir barjero pralaidumo. Vaisiaus kraujo hormonų koncentracija kinta tiek dėl raidos ypatumų (didėja ir mažėja priklausomai nuo audinių ir organų morfologinės ir funkcinės brandos), tiek reaguojant į mitybos ir kitus signalus (re-

guluoja katabolinių ir anabolinių procesų pusiausvyrą). Tokie hormonai kaip insulinas, I ir II, tiroksinas, gliukokortikoidai padeda vaisiui prisitaikyti prie vyraujančių sąlygų gimdoje, taip padidindami išgyvenamumo gimdoje ir gimimo tikimybę [11]. Insulinas, I ir II, tiroksinas ir somatotropinas skatina augimą, o jeigu jų nėra ar jų kiekis sumažėja, vaisiaus ir atskirų audinių raida sulėtėja ar sutrinka [26]. Gliukokortikoidai ir kiti glikemiją didinantys hormonai (gliukagonas, katecholaminai) augimą slopina [11].

Insulino augimą reguliuojantis vaidmuo įrodytas eksperimentiškai: dirbtinai sukėlus jo trūkumą, tiriamųjų gyvūnų augimas sulėtėja 50–60 %, jo trūkumas pakenkė kaulų mineralizacijai, kepenų, blužnies, smegenų raidai [26]. Insulinas labiau veikia audinių augimą nei jų diferenciaciją [26]. Vaisiaus insulino koncentracijos sumažėjimas arba mažesnis šio hormono aktyvumas yra simetriško vaisiaus augimo atsilikimo priežastis. Vaisiaus hiperinsulinemija įvairiems eksperimentiniams gyvūnams ir žmogui didina riebalų kiekį, sukelia vaisiaus makrosomiją [26].

I insulino panašūs augimo faktoriai I ir II, kaip ir insulinas, skatina vaisiaus intrauterinį augimą ir anabolinius medžiagų apykaitos procesus, II tipo faktorius turi reikšmės ir placentos augimui. Jie abu yra mitogenai ir svarbūs įvairių mezenchiminių ląstelių proliferacijai, diferenciacijai, gyvybingumui, regeneracijai ir apoptozei (kuri vyksta vaisiaus tipo ląstelėms keičiantis į suaugusio tipo ląsteles), skatina raumenų, kaulų, smegenų, antinksčių ląstelių diferenciaciją, ypač vėlyvuojau nėštumo laikotarpiu [26].

Gliukokortikoidai vis dažniau vartojami brandinant vaisiaus plaučius, kai gresia priešlaikinis gimimas, jais dažnai gydoma motinos bronchų astma, odos ligos, jie skiriami nustačius vaisiaus antinksčių hipoplaziją, be to, jų kiekis didėja tiek fizinio (nepakankama mityba, šaltis), tiek psichologinio streso metu [27]. Per didelis gliukokortikoidų kiekis sutrikdo normalų vaisiaus audinių (ypač nervinio, riebalinio) brendimą [27]. Eksperimentinių tyrimų su gyvūnais metu (suleidžiant gliukokortikoidų ar sukeltant stresą) įrodyta, kad nėščiosios organizme padidėjęs kortizolio kiekis sutrikdo vaisiaus pogumburio-hipofizės-antinksčių veiklos pusiausvyrą, sumažina smegenų (hipokampo, mig-

dolinio kūno) receptorių jautrumą gliukokortikoidams, dėl to sutrinka grįžtamuju ryšiu pagrįstas reguliavimas ir streso hormonų koncentracija išlieka didesnė nei normali ilgesnį laiką [11, 28]. Ilgalaikis gliukokortikoidų poveikis sutrikdo gliukozės homeostazę, lemia vaisiaus svorio sumažėjimą, didina širdies ir kraujagyslių ligų riziką, skatina pakitusį suaugusio individo elgesį [27–30]. Įprastai padidėjęs motinos kortizolio kiekis placentoje, dalyvaujant fermento 11 β -hidroksisteroiddehidrogenazės antram tipui (11 β -HSD2), verčiamas neaktyviu kortizonu. Fermento sumažėjimas nėštumo metu didina gliukokortikoidų kiekį ir lemia su tuo susijusius padarinius [28]. Taigi motinos stresas nėštumo metu siejasi su intrauteriniu augimo sulėtėjimu, sumažėjusiu naujagimio svoriu, padidėjusia priešlaikinio gimdymo rizika, su vaiko ir suaugusiojo emociniais, pažintiniais sutrikimais, ankstyvu lytiniu brendimu, širdies ir kraujagyslių bei metabolinių ligų rizika [27–29, 31, 32].

Apetito reguliavimas ir leptinas

Maitinimasis yra sudėtingas procesas, kurį tiesiogiai ir grįžtamuju ryšiu reguliuoja centrinės nervų sistemos ir periferinių audinių bei organų (riebalinio audinio, virškinamojo trakto, kasos) sąveika. Įvairūs nerviniai ir endokrininiai signalai, medžiagų apykaitos produktų koncentracijos pokyčiai informuoja pogumburio soto ir alkio centrus apie organizmo energinius poreikius. Nustatyta, kad kai kurios medžiagos veikia apetitą: vienos jį skatina ir didina maisto suvartojimą (oreksigeninės), kitos – mažina (anoreksigeninės). Apetitą žadina neuropeptidas Y, su *agouti* genu susijęs baltymas, melaniną koncentruojantis hormonas, -endorfinas, dinorfinas, galaninas, į galaniną panašus peptidas, gliukokortikoidai, -aminosviesto rūgštis ir kt.; slopina – leptinas, bombezinas, kortikotropiną atpalaiduojantis faktorius, cholecistokininas, kokainas, -melanocitus stimuliuojantis hormonas, gliukagonas, insulinas ir kt. [33–35]. Riebalinis audinys išskiria grupę medžiagų, vadinamų adipocitokiniais arba „nutukimo signalinėmis molekulėmis“. Pastaruoju metu šios medžiagos intensyviai tiriama. Vienas iš pirmųjų aprašytų (1994 m.) adipocitokinų yra leptinas [35].

Leptinas yra maisto suvartojimo ilgalaikis reguliatorius, išskiriamas

tuomet, kai organizmas nebadauja [35]. Pagrindinė jo sintezės vieta yra riebalinis audinys, mažesniais kiekiais jį gamina skrandžio gleivinės, krūtų liaukinio audinio ląstelės, miocitai, placenta. Esama nuomonė, kad leptiną gamina ir smegenys. Kraujyje jis cirkuliuoja laisvas arba susijungęs su leptiną sujungiančiais baltymais [34, 36]. Šis peptidinės kilmės hormonas, veikdamas pogumburio neuronus, slopina alkio pojūtį ir apetitą, didina energijos eikvojimą bei šilumos gamybą (termogenezę), aktyvina simpatinę nervų sistemą [36]. Be to, nustatyta, kad leptinas svarbus žmogaus reprodukcinėi sistemai (ypač jos brendimui), gyvūnų atsparumui stresui, žmogaus centrinės nervų sistemos ir kaulų vystymuisi, hemopoezei ir kt. [36].

Vaisiaus leptinas palaiko energinius ir homeostazės procesus: kontroliuoja riebalų kaupimą, turi lipostatinių poveikį, reguliuoja energijos tiekimą ir šilumos gamybos funkcijas dar iki gimimo [12, 13]. Virkštelės kraujo serume aptinkamas leptinas gaminamas vaisiaus organizme, motinos leptinas dėl didelės savo molekulinės masės nepereina placentos barjero [37, 38]. Dėl placentoje gaminamo leptino kiekio vaisiaus kraujotakoje vienos nuomonės nėra: kai kurie tyrėjai nurodo, kad dauguma leptino patenka į motinos kraujotaką [38], kiti, remdamiesi akivaizdžiu leptino koncentracijos sumažėjimu po gimimo, teigia, kad nemaža dalis turėtų cirkuliuoti ir vaisiaus kraujyje [39]. Vaisiaus audiniuose (plaučiuose, kasoje, kepenyse, inkstuose, raumenyse) aptikti leptino receptoriai rodo, kad jis svarbus prenataliniam augimui ir raidai [37].

Leptino koncentracijos skirtumus lemia: amžius (kūdikių du tris kartus didesnė nei suaugusiųjų), lytis (naujagimių mergaičių didesnė nei berniukų), nutukimo šeiminių anamnezė, tautybė, gimimo svoris [36]. Nustatyta, kad virkštelės kraujo serume leptino koncentracija siejasi ne tik su naujagimio kūno mase, bet ir su ūgiu, ponderaliniu indeksu, galvos, krūtinių ir blauzdos apimtimis, odos riebalinių klosčių storiumu [37, 39, 40]. Mažo pagal nėštumo laiką svorio naujagimių leptino koncentracija daug mažesnė nei atitinkančio gestaciją svorio ir atspindi mažesnę jų pasyviąją masę [37, 39]. Kita vertus, nustatyta, kad motinų, sergančių cukriniu diabetu, naujagimių leptino koncentracija yra patikimai didesnė nei kontrolinės grupės ir siejasi su didesne pasyviąja mase [40].

MOTINOS ANTROPOMETRINIŲ IR MEDŽIAGŲ APYKAITOS RODIKLIŲ ĮTAKA PRENATALINIAM AUGIMUI

Iš visų nagrinėjamų antropometrinių rodiklių nėštumo metu labiausiai keičiasi moterų kūno masė, pasyvioji masė, pilvo ir krūtinės laštos apimtis bei skersmuo. Yra duomenų, kad tarp visų konstitucinių tipų moterų egzistuoja tiesioginė priklausomybė tarp naujagimio gimimo svorio ir pačios motinos gimimo svorio, svorio prieš nėštumą ir svorio prieaugio per nėštumą, taip pat tarp naujagimio kūno ilgio ir motinos ūgio bei jos gimimo svorio [2]. Tačiau kai kuriuose tyrimuose ryškesnių motinos antropometrinių rodiklių ir naujagimio svorio sąsajų neaptikta [9].

Motinos gimimo svoris

Yra duomenų, kad motinų gimimo svoris stipriai tiesiogiai susijęs su jų palikuonių gimimo svoriu ir su placentos svoriu, net ir atsižvelgus į suaugusios motinos ūgį bei nėštumų skaičių [41]. Moterų, kurios gimė mažo svorio, naujagimiai dažniausiai turi mažą ponderalinį indeksą. Šis indeksas nekoreliuoja su tėvo gimimo svoriu. Naujagimio kūno ilgis gimimo metu daugiau siejasi su tėvo gimimo svoriu nei su motinos rodikliais [41, 42]. Mažo motinos gimimo svorio įtaka jos palikuonių svoriui bandoma aiškinti pačios motinos intrauteriniu laikotarpiu patirtais bendrais ar gimdos kraujagyslių pažeidimais, užprogramuotais medžiagų apykaitos pokyčiais ir dėl to sutrikusia placentos raida [2, 43]. Šios išvalgos rodo, kad sutrikusi moteriškosios lyties vaisiaus raida gali veikti ir jos palikuonių sveikatą [43, 44]. Išnagrinėjus Norvegijos registro duomenis nustatyta, kad mažesnis nei 2000 g motinų gimimo svoris yra susijęs su didesniu perinataliniu jų palikuonių mirtingumu [45]. Tokių motinų palikuonių perinatalinio mirtingumo rizika padidėja 1,5 karto, palyginti su motinomis, kurių gimimo svoris buvo 3500–3999 g [46]. Savo ruožtu mažo svorio (2500–2999 g) palikuonių mirtingumo rizika didėja tada, kai motinos gimimo svoris buvo mažas (2500–2999 g) arba didesnis nei 4000 g [45].

Motinos antropometriniai rodikliai iki nėštumo

Kai kurių tyrimų duomenimis, naujagimių svoris yra susijęs su motinos

ūgiu: aukštesnės moterys gimdo sunkesnius naujagimius [47, 48]. Be to, aukštesnėms moterims mažesnė tikimybė pagimdyti prieš laiką [48]. Mažas motinos ūgis didina vaisiaus ir motinos dubens disproporcijos, priešlaikinio gimdymo, intrauterinio augimo sulėtėjimo, perinatalinio mirtinumo riziką [49–51]. Kita vertus, nustatyta, kad vaikams, kurių motinų ūgis yra mažesnis kaip 150 cm, yra perpus mažesnė tikimybė turėti antsvorio, palyginti su vaikais, kurių motinų ūgis yra didesnis [52]. Yra duomenų, kad motinos dubens dydis tiesiogiai susijęs su naujagimio liemens ilgiu [47].

Didesnio svorio motinų vaikai taip pat yra didesnio svorio ir jų KMI suaugus yra didesnis [41, 53]. Nutukusioms moterims būdingas sumažėjęs vaisingumas, o jų nėštumą dažniau komplikuoja gestacinis diabetas, preklampsija, įvairios infekcijos [54, 55]. Dėl šių priežasčių nutukusioms nėščiosioms labiau gresia savaiminiai abortai, negyvagimių gimimas, vaisiaus makrosomija ir įvairios kitos perinatalinės komplikacijos [55–57]. Dar 1976 metais antropometriniais metodais nustatyta, kad nutukusių motinų naujagimių poodinis riebalinis audinys buvo patikimai didesnis nei normalaus svorio moterų [58]. Moderniais metodais (magnetiniu branduolių rezonansu) Londone ištyrus 105 sveikas motinų (KMI svyravo nuo 16,7 iki 36) ir naujagimių poras, nustatyta, kad kiekvienas motinos KMI padidėjimo vienetas didina bendrą ir vidinių riebalų, iš jų ir intrahepatinių, kiekį naujagimio organizme [59].

Kita vertus, mažas motinos svoris didina riziką pagimdyti mažo svorio naujagimius, priešlaikinio gimdymo riziką [57, 60]. Prancūzijoje atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad rizika pagimdyti mažo svorio naujagimį didėjo ir tada, kai normalaus KMI moters svoris prieš nėštumą sumažėjo [61]. Mažesnis negu 45 kg motinos svoris nėštumo metu didina jos palikuonims riziką sirgti širdies ir kraujagyslių ligomis suaugus [62].

Yra duomenų, kad motinos ūgis ir svoris skirtingai veikia naujagimių berniukų ir mergaičių antropometrinius rodiklius [63].

G. Drašutienė ir kt. tyrė Lietuvos nėščiųjų antropometrinių rodiklių kitimus per pastaruosius 20 metų ir nustatė nereikšmingas naujagimio svorio ir motinos ūgio bei svorio iki nėštumo sąsajas tik vienoje tiriamųjų grupėje (gimdžiusių 1986–1987 m.) [9].

Motinos svorio prieaugis viso nėštumo metu ir atskirais nėštumo trečdaliais

Moterys nėštumo metu priauga vidutiniškai po 12–14 kg [9, 64]. H. Soltani ir bendraautorai tyrė antropometrinius pokyčius normalaus nėštumo metu ir išsiaiškino, kad nėščiosios kūno masė labiausiai padidėja tarp 13 ir 36 nėštumo savaitės ir vidutiniškai yra 10,8 kg, o 4,6 kg sudaro riebalinis audinys. Tiek absoliutus, tiek santykinis kūno masės prieaugis yra tuo didesnis, kuo moters kūno masė nėštumo pradžioje yra mažesnė. Ir atvirkščiai: kuo nėštumo pradžioje kūno masė didesnė, tuo prieaugis mažesnis [9, 64]. Kai kurių labai smulkių moterų (kurios iki nėštumo svėrė mažiau kaip 50 kg) svoris padidėjo maždaug trečdaliu, o daugiau sveriančių šis rodiklis gerokai mažesnis, gali būti net neigiamas [9].

Kuo mažesnis KMI nėštumo pradžioje, tuo didesnis masės prieaugis nustatytas nėštumo pabaigoje [48]. Nepakankamą KMI turinčių nėščiųjų kiekvienas priaugtas kilogramas vidutiniškai padidina naujagimio kūno masę 44,9 g, o turinčių antsvorio nėščiųjų – tik 11,9 g. Nėštumo metu liesos moters organizmas pirmiausia stengiasi įgyti trūkstamą kūno masę iki fiziologiškai optimalios, tačiau nereikėtų pamiršti, kad per didelis kūno masės prieaugis gali būti susijęs su tam tikra vaisiaus ar nėščiosios patologija [9].

Motinos svorio prieaugis pirmuoju ir antruoju nėštumo trečdaliu lemė skirtingą naujagimio svorio prieaugį: vienas priaugtas kilogramas pirmąjį nėštumo trečdalį didina naujagimio svorį 31 g, o antrąjį – 26 g. Motinos svorio prieaugis per trečiąjį nėštumo trečdalį naujagimio svorio prieaugiui įtakos neturėjo. Naujagimio ponderalinis indeksas siejosi su motinos svorio prieaugiu pirmąjį ir trečiąjį nėštumo trečdalį: pirmąjį kiekvienas priaugtas kilogramas ponderalinį indeksą padidino 0,21 vieneto, trečiąjį – 0,12 [65]. Nustatyta, kad mažas kūno masės prieaugis antrąjį ir trečiąjį nėštumo trečdalį didina vaisiaus intrauterinio augimo atsilikimo riziką [62].

Motinos medžiagų apykaitos rodikliai

Iš visų medžiagų apykaitos rodiklių normalaus nėštumo metu visų konstitucinių tipų moterims labiausiai keičiasi lipidų apykaita, t. y. didėja bendro cholesterolio, mažo tankio lipopro-

teinų cholesterolio (MTL) ir triacilglicerolių kiekis. Baltymų ir angliavandenių apykaitos rodiklių kaita priklauso nuo nėštumo laiko ir moters konstitucijos, tačiau šių rodiklių svyravimai neviršija normos [9].

Turinčių didesnę KMI nėščiųjų cholesterolio koncentracija padidėja daug mažiau negu turinčių mažą KMI cholesterolio koncentracija [9]. M. Kitajima su bendraautorais atliko perspektyvų tyrimą ir įrodė, kad tarp motinos kraujo serume triacilglicerolių koncentracijos 24–32-ą nėštumo savaitę ir naujagimio kūno masės gimimo metu yra patikimas tiesioginis ryšys [66]. Naujagimio kūno masės sąsajos su lipidų koncentracijos rodikliais kinta nuo nereikšmingų korelacijų nėštumo pradžioje iki stiprių jo pabaigoje [9].

PRENATALINIAI AUGIMO PROGRAMAVIMO VEIKSNIAI

Motinos amžius

Motinos amžius yra svarbus veiksnys, lemiantis naujagimio išgyvenamumą ir sveikatos būklę. Vyresnis nėščiosios ir gimdyvės amžius didina cukrinio diabeto, savaiminio persileidimo, negimdinio nėštumo, nėščiųjų hipertenzijos, vaisiaus trisomijos, naujagimio ir motinos mirtingumo bei cezario pjūvio operacijos riziką [8, 50]. Remiantis Gazos ruože atlikto tyrimo duomenimis, moterys, vyresnės nei 35 metų, turi didesnę priešlaikinio gimdymo bei kitų medicininių komplikacijų tikimybę [48]. Be to, vyresnio amžiaus moterys rečiau pastoja – gamta tarsi apsaugo vyresnę moterį nuo didžiulių energijos išteklių reikalaujančio nėštumo ir laktacijos, didindama anovuliacinių ciklų skaičių [7, 50]. Didėjant motinos amžiui, taip pat didėja naujagimio ūgis, galvos, pečių apimtis ir galvos ilgis.

Patikimai skiriasi vyresnių nei 40 metų ir paauglių motinų naujagimių kūno dydis [50]. Pastebėta, kad vyresnių moterų svoris iki nėštumo ir nėštumo pabaigoje yra didžiausias, tačiau svorio priaugis nėštumo metu – mažiausias [50]. Kuo vėlesnis nėštumas, tuo didesnį riebalų kiekį turi naujagimis. Tai siejasi ir su tuo, kad vyresnių moterų kūno masė bei riebalų kiekis yra didesnis [47]. Didesnis svoris iki nėštumo gali lemti vaisiaus makrosomiją. Kaip jau minėta, vyresnės motinos dažniau serga cukriniu diabetu, o tai dar labiau didina riziką pagimdyti didelio svorio naujagimį [8, 50].

Kita vertus, labai jaunos pastojusios paauglės dar nėra pasiekusios savo galutinio ūgio ir svorio. Ankstyvo nėštumo metu vyksta tarsi varžybos tarp nėščiosios ir vaisiaus dėl maisto medžiagų ir tai lemia mažesni naujagimių ūgį ir svorį. Mažesnis naujagimių ūgis bei padidėjusi priešlaikinio gimdymo grėsmė susijusi ir su mažesniais galutinai nesusiformavusio paauglių kaulinio dubens matmenimis [2, 8, 50]. Paauglės turi plonesnį pododinių riebalų sluoksnį, yra liesesnės nei subrendusios moterys. Jamaikoje atlikto tyrimo duomenys parodė ryškius antropometrinių duomenų (svorio, ūgio, dvigalvio ir trigalvio raumenų, pomentinės ir viršklubinės odos raukšlių) skirtumus tarp paauglių bei subrendusių nėščiųjų nėštumo pradžioje (iki 15 sav.), tačiau svorio priaugis viso nėštumo metu buvo daug didesnis paauglių grupėje. Didesnis svorio priaugis demonstruoja atsigriebimo fenomeną, kuris veikia kaip kompensacinis mechanizmas ir padeda apsaugoti naujagimį [8]. Dažniausiai mažo gimimo svorio naujagimius pagimdo jaunesnės nei 20 metų bei vyresnės nei 35 metų moterys [10].

Motinos mityba

Maisto medžiagų ir deguonies tiekimas vaisiui – ypač svarbus augimo programavimo veiksnys [16]. Tyrinėjama tiek kiekybinė, tiek kokybinė motinos mitybos įtaka intrauterinei raidai ir postnatalinei sveikatai. Galimybę išanalizuoti tiesioginę motinos mitybos nepritekliaus įtaką naujagimio dydžiui ir vėlesnei individo sveikatai suteikė istoriniai vadinamosios olandų bado žiemos ir Leningrado blokados duomenys. Rezultatai nevienareikšmiai. Olandijos tiriamieji, kurių motinos ankstyvu nėštumo laikotarpiu badavo, sulaukė šešiasdešimties metų patikimai dažniau turėjo antsvorio, palyginti su tais, kurių motinos atitinkamu laikotarpiu maitinosis normaliai [68]. Badavimas pirmuosius du nėštumo trečdalius siejosi su padidėjusia nutukimo rizika, o paskutinį nėštumo trečdalį bei pirmaisiais 3–5 gyvenimo mėnesiais mažino tikimybę nutukti [69]. Patikimų skirtumų tarp pagyvenusių Leningrado blokados metu ir prieš ją gimusių tiriamųjų (vidutinis amžius 52,3 metų ir 53,1 metų) sveikatos rodiklių neaptikta [70]. Tai aiškinama ilgesne Leningrado blokados trukme (1941–1944) ir blogomis gyvenimo sąlygomis iki ir po blokados, dėl ko jos metu gimę kūdikiai nepatyrė augimo atsigriebimo reiškinio [14]. Maisto medžiagų trūksta ne tik dėl badavimo, bet ir dėl nė-

čiųjų vėmimo ar esant trumpoms pertraukoms tarp nėštumų [6]. Per didelis su maistu gaunamos energijos ir maisto medžiagų kiekis taip pat lėtina placentos ir vaisiaus augimą, didina palikuonių mirtingumą [6].

Nustatyta atskirų maisto medžiagų suvartojimo įtaka naujagimių svoriui ir tolesnei sveikatai. Motinos, kurios vėlyvuju nėštumo laikotarpiu valgė mažai baltymų, gimdė mažesnio svorio naujagimius, ypač jeigu nėštumo pradžioje dar ir vartojo daug angliavandenių [41]. Didžiausią įtaką naujagimio svoriui turi mėsos baltymų kiekis [41]. Mažas baltymų ir angliavandenių santykis bei mažas riebalų kiekis motinos racione lemia sumažėjusį vaisiaus ir placentos augimą, taip pat siejasi su padidėjusiu kraujospūdžiu suaugus [71, 72].

Subalansuotas riebalų rūgščių kiekis nėščiosios maiste yra itin svarbus veiksnys normaliai naujagimio raidai bei augimui. Prancūzijoje atlikto tyrimo duomenimis, moterims, kurios vartojo daugiau ilgųjų grandinių polinesočiųjų riebalų rūgščių ar omega-3 riebalų rūgščių (žuvies ar žuvų taukų), nustatyta ilgesnė nėštumo trukmė, jų naujagimiai gimė didesni, rečiau pasitaikė sulėtėjęs vaisiaus augimas, nėštumo sukelta hipertenzija, priešlaikinis gimdymas [73]. Didesnio svorio naujagimių gimimą, ilgesnę nėštumo trukmę moterims, kurios nėštumo metu vartojo daugiau jūros gėrybių, patvirtino ir Danijoje atlikti tyrimai [74, 75].

Placenta

Vaisiaus mityba ir hormoninė aplinka ypač priklauso nuo placentos veiklos. Užgimusios placentos dydis ir svoris negali tiksliai nurodyti jos gebėjimo tiekti maistingąsias medžiagas vaisiui, tačiau siejasi su naujagimio dydžiu [76, 77]. Tyrinėjama placentos rodiklių (dydžio ir efektyvumo) įtaka perinatalinei individo fizinei būklei ir vėlesnei sveikatai, jų priklausomybė nuo motinos mitybos ir kitų veiksnių. Nustatyta, kad badavusių moterų placenta yra mažesnė negu bado nepatyrusiųjų. Badaujant antrąjį ir trečiąjį nėštumo trečdalį, placenta yra ir mažiau efektyvi (naujagimiai gimsta mažesni), o badaujant tik prieš apvaisinimą ar pirmąjį nėštumo trečdalį, placentos efektyvumas didesnis (naujagimiai gimsta didesni) [77].

Daugelyje eksperimentų aptiktas ryšys tarp placentos dydžio ir vaikinų gyvūnų mitybos pobūdžio. Ypač maža placenta rasta tada, kai tokių gyvūnų maiste buvo didelis angliavandenių ir mažas baltymų kiekis [26].

Panašūs rezultatai gauti ir perspektyvuosiuose nėščių moterų tyrimuose, įvertinus jų mitybą nėštumo metu. Su mažu placentos svoriu siejasi didelis angliavandenių suvartojimas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir mažas baltymų, ypač pieno, suvartojimas vėlyvuojų [41].

Taip pat nustatyta, kad ryšys tarp placentos dydžio ir vėlesnių gimusio individo širdies ir kraujagyslių ligų tikimybės yra U formos: grėsmė susirgti didėja tiek esant neproporcingai mažai, tiek didelei placentai [78]. Didžiausią arterinį kraujospūdį turėjo tie suaugę asmenys, kurių gimimo svoris buvo mažas, o placentos buvo didelės [72]. Patyrusioms chirurginei placentos nepakankamumą žiurkėms nustatytas mažesnis kelių kartų palikuonių gimimo svoris ir padidėjęs arterinis kraujospūdis suaugus, padidėjęs pirmos kartos palikuonių leptino kiekis ir svoris [79].

Placentos efektyvumą apibūdina jos svorio (ar paviršiaus ploto) ir naujagimio svorio santykis [26, 41, 77]. Jo padidėjimas rodo placentos efektyvumo sumažėjimą. Placentos rodikliams skiriamas ypatingas dėmesys, nes jie parodo intrauterinį aplinkos sutrikimus, net jeigu naujagimio svoris yra normos ribose. Pasiūlytas netgi placentos fenotipo terminas [76].

Žalingi motinos įpročiai

Nustatytas atvirkštinis ryšys tarp motinos rūkymo bei alkoholio vartojimo ir naujagimio kūno masės [10, 13, 41, 80, 81]. Rūkančios ir vartojančios alkoholį motinos dažniau pagimdo negyvagimius, mažus pagal nėštumo trukmę (MGA) naujagimius, dažniau gimdo prieš laiką [10]. Lietuvoje iš moterų, pagimdžiusių MGA naujagimius 1995–1998 m., 87 % vartojo alkoholinius gėrimus, 80 % – narkotikus, 68 % rūkė [10].

Nikotinas veikia ne vieną augimo programavimo grandį: mažina motinos apetitą ir sukelia placentos kraujagyslių susitraukimus; galbūt mažina leptino koncentraciją ir receptorių jautrumą; anglies monoksidas gali sutrikdyti oksidacijos procesus; taip pat yra duomenų, kad nikotinas mažina insulino kiekį ir sukelia kasos ląstelių apoptozę [13, 80]. Nustatyta, kad motinos rūkymas labiausiai sumažina naujagimio svorį, ilgį, galvos apimtį [13, 80], tačiau neveikia poodinio riebalinio sluoksnio [81, 82] ar kaulų mineralizacijos lygio [83].

Apžvelgus keletą studijų, nagrinėjančių motinos rūkymo nėštumo metu įtaką naujagimio svoriui ir vėlesnei individo sveikatai, paaiškėjo, kad vaikų

antsvoris ir nutukimas siejasi su motinos rūkymu nėštumo metu ir su įpročio intensyvumu. Motinų, kurios visą nėštumą rūkė, vaikams nutukimo rizika yra beveik dvigubai didesnė nei tiems vaikams, kurių motinos nustojo rūkyti nėštumo metu. Motinų, kurios viso nėštumo metu rūkė daugiau kaip po 10 cigarečių per dieną, vaikų antsvorio ir nutukimo paplitimas didesnis nei tų vaikų, kurių motinos nėštumo metu surūkydavo mažiau kaip 10 cigarečių per dieną ar visai nerūkė [13]. Su motinos rūkymu ir vargingomis sąlygomis vaikystėje siejasi ir trumpesnis suaugusiojo kojų ilgis, kuris yra jautresnis išorinių sąlygų poveikio rodiklis negu ūgis [84].

Motinai vartojant alkoholinius gėrimus, vaisius ima augti lėčiau. Jo augimą lėtina suaktyvėję prostaglandinai, kurie sukelia placentos ir vaisiaus kraujagyslių spazmus, audinių hipoksiją. Vartojusioms alkoholį motinoms tikimybė pagimdyti MGA naujagimį buvo 10 kartų didesnė negu jo nevartojusioms [10]. Vartojimo intensyvumas ir kiekis turi lemiamą reikšmę. Apskaičiuota, kad kasdien suvartojant po 3–5 alkoholinius gėrimus naujagimio svoris mažėja 165 g, o kasdien išgeriant mažiau kaip vieną alkoholinį gėrimą – 14 g [85].

Motinos cukrinis diabetas

Daug duomenų sukaupia apie nėščiųjų cukrinį diabetą, kurio įtaka naujagimio dydžiui itin didelė. Vaisius vystosi ir auga nenormalioje metabolinėje aplinkoje, nes per dideli motinos kraujyje gliukozės, lipidų ir aminorūgščių kiekiai pereina per placenta [86, 87]. Motinos diabetas, gestacinis diabetas ar net nedidelis gliukozės tolerancijos sutrikimas lemia vaisiaus hiperglikemiją ir hiperinsulinemiją, padidėjusią leptino koncentraciją kraujo plazmoje ir padidėjusią riebalinę masę [40]. Manoma, kad vaisiaus hiperinsulinemija didina atsparumą insulinui ir leptinui, reguliuodama receptorių jautrumą. Užprogramuotas centrinis atsparumas insulinui ir leptinui gali lemti hiperfagiją, o audinių atsparumas sukelia hiperinsulinemiją ir per didelį riebalinių ląstelių augimą, abu veiksniai didina nutukimo riziką [86].

Sergančių diabetu motinų naujagimiai gimsta didesni, Švedijos registro duomenimis, net 47 % tokių naujagimių svoris yra didelis pagal nėštumo trukmę [88]. Naujagimio gimimo svoris koreliuoja su motinos diabeto kontrole nėštumo metu. Tinkamai kontroliavusių savo glikemiją moterų naujagimiai daug dažniau gimė normalaus svorio, palyginti su naujagimiais tų

moterų, kurių diabeto kontrolė buvo patenkinama ar bloga [40, 86]. Tačiau naujagimio makrosomiją lemia ne tik motinos hiperglikemija, bet ir pakitusi hormonų – ne tik insulino ir leptino, bet ir placentos augimo hormono, rezistino ir kt. reguliacija [87].

Sergančių diabetu motinų vaikai ir paaugliai patikimai dažniau turi antsvorio ir yra nutukę [13, 89], ypač jeigu jie gimė dideli pagal nėštumo trukmę [13], taip pat jeigu motinos ir tėvo KMI yra didesnis negu 30 kg/m² [89].

APLINKOS VEIKSNIAI IR NAUJAGIMIO SVORIS

Socialiniai ir ekonominiai veiksniai

Populiaciniame tyrime, naudodamiesi 1995–1997 metų Lietuvos naujagimių registracijos duomenų baze, Ž. Padai-ga ir bendraautorai ištyrė motinos socialinės padėties bei gyvenamosios vietos mažo svorio (< 2500 g) naujagimių rizikai. Vienišos (neištekėjusios, išsiskyrusios ir našlės) moterys patikimai dažniau gimdo MGA naujagimius, tad šeiminei padėčiai yra vienas iš svarbiausių socialinių ekonominių veiksnių. Menkas motinos išsilavinimas taip pat reikšmingai didina tikimybę pagimdyti MGA naujagimį, net atsižvelgiant į kai kuriuos biologinius veiksnius (motinos amžių, gimdymų skaičių, akušerinę anamnezę) bei prenatalinės priežiūros lygį [10, 90]. Kuo mažiau kartų konsultuojamasi nėštumo metu gydymo įstaigoje, tuo didesnė rizika pagimdyti prieš laiką. Rizika didėja, kai apsilankoma mažiau kaip keturis kartus [48].

Populiacijos naujagimių vidutinis svoris – jautrus socialinės gerovės rodiklis. Net ir išsivysčiusioje visuomenėje svyruojant ekonominiams rodikliams kinta ir naujagimių vidutinis svoris: gyvenimo lygiui gerėjant, svoris didėja, o kriziniais laikotarpiais – mažėja [91]. Jautriausi ekonominiams pokyčiams yra menkesnio išsilavinimo moterų naujagimiai [91].

Klimato veiksniai

Yra duomenų, kad kai kurie naujagimio rodikliai priklauso nuo jo gimimo (o kartu ir pradėjimo) mėnesio. Graikijoje atlikto tyrimo duomenimis, naujagimiai, gimę šaltuoju metų laiku, t. y. rudenį ir žiemą, yra didesnio gimimo svorio, motinų nėštumo trukmė buvo ilgesnė, rečiau pasitaikė vaisiaus augimo sulėtėjimas ir priešlaikinis gim-

dymas [92]. Be to, galbūt gimimas šaltuoju metų laiku susijęs su ilgaamžiškumu [92]. Australijoje atlikto tyrimo duomenimis, naujagimiai, gimę spalio mėnesį, buvo didžiausio svorio, o gegužės – mažiausio. Naujagimių, gimusių žiemą ir pavasarį, kojos ir rankos buvo ilgesnės nei tų, kurie gimę vasarą ir rudenį [93]. Sezoniniai svyravimai siejami su šviesaus periodo įtaka įvairių hormonų (pvz., melatonino) sekrecijai, vitamino D gamybai, be to, su sezonišku susijęs vaisių ir daržovių vartojimas, energijos eikvojimas, sergamumas infekcinėmis ligomis [93]. Mūsų duomenimis, 2004–2009 metais gimusių 18470 naujagimių svorio sezoninių svyravimų nenustatyta, atskirais metais registruojami ne visada statistiškai reikšmingi skirtumai tarp skirtingais mėnesiais gimusių berniukų ir mergaičių svorio, ūgio ir nėštumo trukmės [94].

GIMIMO SVORIS IR INDIVIDUO SVEIKATOS PROGRAMAVIMAS

Mažo gimimo svorio naujagimiai

Vaisiaus augimo sulėtėjimo rizikos veiksniai yra preeklampsija, intrauterinė infekcija, placentos funkcijos nepakankamumas, motinos rūkymas, netinkama motinos mityba, mažas motinos svoris, mažas motinos svorio prieaugis nėštumo metu, paauglių nėštumas, mažesnė placentos masė ar silpnėsnė funkcija, temperatūra, kuri netiesiogiai veikia gimdos kraujotaką, t. y. maistingųjų medžiagų ir deguonies tiekimą vaisiui, taip pat socialiniai veiksniai [4, 36, 95]. Augimo sulėtėjimui būdinga vaisiaus hipoglikemija, kurios metu mažėja insulino sekrecija, skatinamas baltymų skilimas ir lėtinamas augimas, todėl mažo gimimo svorio naujagimiai, palyginti su normalaus gimimo svorio naujagimiais, yra liesesni, turi mažiau raumenų, jų kaulų mineralų sudėtis skurdesnė [95]. Naujagimiams, kuriems buvo nustatytas sulėtėjęs vaisiaus augimas, yra didesnė neurologinių, kvėpavimo, virškinimo ir širdies ir kraujagyslių komplikacijų rizika naujagimystės laikotarpiu [4]. Mažų pagal nėštumo trukmę naujagimių virkštelės kraujyje rastos reikšmingai mažesnės į insulino panašaus augimo faktoriaus 1, jį surišančio baltymo 3 bei leptino koncentracijos nei atitinkančių nėštumo trukmę naujagimių [39, 96]. Mažas pagal nėštumo trukmę (MGA) naujagimio svoris yra dažnas, bet ne-

būtinis intrauterinio augimo sulėtėjimo padarinys.

MGA terminas įvairiuose tyrimuose vartojamas labai skirtingai. Krameris apžvelgė ir pateikė dažniausius apibūdinimus: gimimo svoris žemiau 10-o (ar 5-o) procentilio, atsižvelgiant į lytį ir gestacijos amžių, gimimo svoris mažiau nei 2500 g, kai nėštumo trukmė yra 37 ir daugiau savaitių, gimimo svoris nukrypęs daugiau negu 2 SD žemiau vidurkio [97]. Švedų mokslininkai, vertindami MGA vaikų žemo ūgio riziką suaugus, nustatė, jog įvairių gimimo dydžio apibrėžimo kriterijų naudojimas lėmė labai skirtingus rezultatus [98]. Šiuo metu pasaulyje atliekama nemažai epidemiologinių tyrimų, kurių tikslas yra nustatyti ir atskirti fiziologiškai mažo svorio ir ūgio vaikus nuo intrauterinės patologijos nulemtu mažo gimimo svorio vaikų. J. Gardosis ir bendraautorai rekomenduoja vaisiaus augimą intranataliniu laikotarpiu bei gimimo svorį ir ūgį vertinti atsižvelgiant į motinos ūgį, svorį prieš nėštumą ar pirmąjį nėštumo trečdali, buvusių nėštumų ir gimdymų skaičių, etninę grupę, vaisiaus lytį [99]. Naujosios Zelandijos mokslininkai nustatė, jog MGA naujagimiai, kurie buvo atrinkti atsižvelgiant į individualius veiksnius, dažniau patyrė įvairias komplikacijas (cezario pjūvio operacija, virkštelės kraujotakos pokyčiai, mažesnis ponderalinis indeksas, hipoglikemija, užsitęsęs hospitalizacijos laikotarpis ir padidėjęs perinatalinis mirtingumas) negu tie MGA naujagimiai, kurių gimimo svoris ir (ar) ūgis buvo nustatomi pagal bendrą populiacinę metodiką [100]. Be to, šiame tyrimo pastebėta, kad atitinkantiems nėštumo trukmę vaikams ir vaikams, kurių mažą gimimo svorį lėmė fiziologiniai ir motinos konstituciniai veiksniai, buvo retesnė perinatalinė patologija [100].

MGA vaikai patikimai dažniau būna žemo ūgio vaikystėje bei suaugę [101, 102]. Didžioji mažų pagal nėštumo trukmę vaikų dalis jau pirmaisiais gyvenimo metais ar net mėnesiais ūgiu pasiveja bendraamžius [102, 103]. Tačiau tam tikra MGA vaikų dalis (10–15 %) auga lėtai, dvejų metų ir suaugę lieka žemo ūgio [101]. Vaikų gimimo ūgis bei tėvų taikininis ūgis yra vieni iš labiausiai pirmųjų metų postnatalinį augimą veikiančių veiksnių [104]. Didesnei MGA vaikų daliai lytinis brendimas prasideda vėliau negu bendroje vaikų populiacijoje, tačiau kai kurie mažo gimimo dydžio vaikai patiria ankstyvą lytinį brendimą, o tai dar labiau sumažina jų ūgį suaugus [105].

Nepaisant mažo pagal nėštumo trukmę naujagimio „tikrumo“ įvertinimo problemų, daugelio tyrimų duomenimis, mažesnė negu 3000 g išnešioti naujagimio kūno masė siejasi su didesne hipertenzijos, išeminės širdies ligos, gliukozės tolerancijos sutrikimo, atsparumo insulinui, II tipo cukrinio diabeto, hiperlipidemijos, hiperkortizolemijos, nutukimo, obstrukcinės plaučių ligos, inkstų nepakankamumo, osteoporozės, reprodukcijos sutrikimo rizika suaugus [2, 3, 14, 106–108].

Mokslinėje literatūroje plačiai aprašomas mažo gimimo svorio ir atsparumo insulinui ryšys. D. Barkeris ir kolegos vieni iš pirmųjų įrodė, jog mažas gimimo svoris yra susijęs su sumažėjusiu jautrumu insulinui bei su gliukozės tolerancijos sutrikimu, II tipo cukriniu diabetu, dislipidemija [14, 21]. Padidėjęs insulino kiekis, atspindintis sumažėjusį jautrumą insulinui, yra vienas iš ankstyvųjų sutrikusios medžiagų apykaitos požymių, kuris atsiranda MGA vaikams jau prieš brendimą [109, 110]. *EarlyBird Diabetes* longitudinalinis tyrimas nenustatė ryšio tarp gimimo svorio ir 8 metų amžiaus vaikų atsparumo insulinui, kuris labiausiai siejosi su dabartiniu (8 metų) vaiko svoriu [111]. Gali būti, kad šios sąsajos išryškės vėliau – paauglystėje ar suaugus. M. Valūnienė nustatė ir daugiau pakitusių 6 metų amžiaus MGA vaikų medžiagų apykaitos rodiklių – mažesni adiponektino kiekį, didesni bendrą ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio kiekį [112].

Nepaisant daugelyje tyrimų randamo ryšio tarp gimimo svorio ir vėlesnių metabolinių komplikacijų, patologiniai fiziologiniai šio ryšio mechanizmai išlieka neaiškūs. Didesnė dalis mokslinių tyrimų yra retrospektyvieji, gimimo svoris ir ūgis yra žinomi iš tos šalies gimimo registru, o tiriami pacientai suaugę. Todėl neabejotinai atsiranda mažo gimimo svorio ar ūgio apibrėžimo paklaida, neaišku, kada atsirado metabolinių pakitimų. Vis daugiau duomenų pateikia suplanuoti ilgalaikiai stebimieji tyrimai, kurių metu stebimi mažo ir atitinkančio nėštumo trukmę svorio vaikai nuo gimimo iki ikimokyklinio ar vyresnio amžiaus, kai yra galimybė atlikti ir pakartoti hormonų ir biocheminius tyrimus, iširti daugiau kūno dydžio ir sudėties rodiklių. Nustatyta, kad ikimokyklinio amžiaus vaikų, kurių gimimo svoris buvo mažesnis nei 3000 g, augimas net tris kartus dažniau atsilieka, palyginti su vaikais, kurių gimimo svoris buvo 3000–3500 g, o antsvorio tikimybė yra tris kartus mažesnė [52].

JAV duomenys rodo, kad mažesnio negu 10-as procentilis svorio naujagimių augimo greitis ankstyvoje kūdikystėje (3–6 mėn.) yra didesnis negu didelio svorio (90-as procentilis) naujagimių, bet vis dėlto jie išlieka mažo svorio (žemiau 25-o procentilio) iki 4–7 metų [95]. M. Valūnienės duomenimis, išnešioti vaikai, kurių vidutinis gimimo svoris 2500 g, per pirmuosius dvejus postnatalinio augimo metus bei šešerių metų amžiaus buvo mažesni ir liesni nei gimę atitinkančio nėštumo trukmę svorio [112]. Beveik penktadalis šešerių metų amžiaus mažo gimimo svorio vaikų išliko žemo ūgio ir mažo svorio (< 2 SD) [112]. Kita vertus, nustatyta, kad pirmaisiais metais mažo gimimo svorio kūdikių KMI didėja greičiau negu normalaus gimimo svorio (t. y. matomas atsigriebimo reiškinys), o šešerių metų amžiaus mažo gimimo svorio vaikų riebalinis audinys linkęs kauptis liemens srityje [112–114]. Mokslinėje literatūroje diskutuojama, kad akivaizdus mažo pagal nėštumo trukmę gimimo svorio vaikų atsigriebimo reiškinys – greitas jų augimas po gimimo – yra dar vienas metabolinių komplikacijų suaugus rizikos veiksnys [1, 47, 11, 115].

Didelio gimimo svorio naujagimiai

Vaisiaus makrosomijai (>4000 g) didžiausią įtaką turi du veiksniai – didelis motinos KMI ir triacilglicerolių koncentracijos padidėjimas nėštumo metu [9], taip pat su dideliu naujagimio svoriu susiję veiksniai: motinos cukrinis diabetas, nutukimas, didelis motinos ūgis, didelis motinos svoris ir KMI prieš nėštumą, didelis svorio prieaugis nėštumo metu, anksčiau gimę dideli vaikai, daug kartų gimdžiusi, patyrusi persileidimų moteris, vyriškosios lyties vaisius, nėštumo trukmė daugiau nei 40 savaitių, motinos tautybė, gimimo svoris, motinos amžius (jaunesnės nei 17 metų, vyresnės nei 35 metų), nerūkančios motinos, mažesnis negu 200 mg kofeino suvartojimas per parą, didesnis negu 10 metų išsilavinimas, šeiminė padėtis (ištekėjusios moterys) [50, 56, 95, 116–120]. Anksčiausias diagnostinis antropometrinis vaisiaus hipertrofijos rodiklis yra ultragarsu nustatyta jo pilvo apimtis [121].

Moterų, kurios pagimdė didelio svorio naujagimius, antrojo nėštumo trečdalyje pradžioje insulino, gliukozės, MTL cholesterolio koncentracija serume buvo didesnė, o DTL cholesterolio – mažesnė. Lieknų moterų, pagimdžiusių didelio svorio vaikus, insulino

koncentracija buvo didesnė, palyginti su moterimis, pagimdžiusiomis normalaus svorio naujagimius. Taigi kraujo rodikliai, kurie siejasi su metaboliniu sindromu, yra nepriklausomi nuo motinos KMI makrosomijos rizikos veiksniai [55]. Kroatijoje atlikto tyrimo duomenimis, didelio ir normalaus svorio naujagimių gliukozės koncentracija virkštelės kraujyje nesiskyrė. Didelio svorio vaikų virkštelės kraujyje nustatyta daug didesnė insulino ir į insulina panašaus augimo faktoriaus I koncentracija, be to, didelių mergaičių hormonų koncentracija buvo didesnė nei berniukų [122].

Didelio gimimo svorio naujagimių augimas yra lėtesnis, tačiau svoris nesumažėja žemiau 70-o procentilio visą ankstyvąją vaikystę [95]. Didesnis naujagimis ir greitas augimas ankstyvoje vaikystėje susiję su didesne aktyviaja mase ir padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika sulaukus šešerių metų amžiaus [123]. Nustatyta, kad didesnis gimimo svoris ir greitesnis augimas kūdikystėje yra I tipo cukrinio diabeto, atsirandančio iki 15 metų, rizikos veiksniai [124]. Manoma, kad padidėjus insulino poreikiui augančiame organizme, yra „perkraunamos“ ląstelės, tai lemia jų destrukciją ir sudaro sąlygas išsivystyti cukriniam diabetui [65, 123, 124].

Naujagimio dydžio sąsajos su suaugusiųjų mirtingumu ir sergamumu

Daug duomenų apie mirtingumo, sergamumo, kraujo lipidų, fibrinogeno, gliukozės tolerancijos, insulino, leptino KMI, arterinio kraujospūdžio, arterijų sienelių būklės, kaulų tankio, raumeninio audinio kiekio vyresniame amžiuje priklausomybę nuo gimimo svorio suteikė 1943–1947 metais (į periodą pateko ir Olandijos bado žiema 1944–1945 m.) gimusių 2254 vyrų ir moterų (*Dutch famine cohort*) [68, 69, 125], Anglijos Hertfordšyro kohortos (gimę 1911–1939 37615 vyrai ir moterys) [126], Švedijos kohortos duomenys [127]. Mažas gimimo svoris yra ankstyvo mirtingumo veiksnys, o mažo gimimo svorio asmenys, išgyvenę kūdikystę ir vaikystę, turi daug didesnę riziką sirgti ir mirti nuo širdies ir kraujagyslių ligų [2]. Danijoje atlikto tyrimo duomenys parodė, kad gimimo svoris susijęs su bendru mirtingumu dėl įvairių priežasčių: mažas (2000–2750 g) gimimo svoris didina mirtingumą 17 %, o didelis (4251–5500 g.) – 7 % [128]. Pastaruoju metu skelbiami ir panašūs sisteminių metaanalizių rezultatai apie gimimo

svorio įtaką mirtingumui ir sergamumui [129].

Žmonių, kurie gimimo metu buvo mažo svorio, liesi ar mažo ūgio, sergamumas koronarine širdies liga ir infarktu, insultu, II tipo cukriniu diabetu buvo didesnis [2, 130, 131]. Gimimo svoris atvirkščiai susijęs su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais: padidėjusiu kraujo spaudimu, dislipidemija ir gliukozės tolerancijos sutrikimu, be to, šios sąsajos nepriklauso nuo nėštumo trukmės ir yra vaisiaus augimo sulėtėjimo, o ne priešlaikinio gimimo padarinys [132]. Taip pat pastebėtas trumpesnių individo kojų ryšys su padidėjusia insulino rezistentiškumo, cukrinio diabeto ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika [84].

NAUJAGIMIO MAITINIMAS IR SVEIKATOS PROGRAMAVIMAS

Vis daugiau duomenų, kad maitinimas motinos pienu apsaugo nuo autoimuninių procesų Langerhanso salelių ląstelėse, nuo II tipo diabeto bei nutukimo ateityje [4, 133]. Pastaruoju metu atliktų keliolikos tyrimų duomenys nevienareikšmiai [134], tačiau apžvelgsime keletą rezultatų, patvirtinančių apsauginę natūralaus maitinimo reikšmę. Motinos piene esantis leptinas yra svarbus svorio reguliavimui tuoj po gimimo ir suaugus [4]. Maitinti motinos pienu naujagimiai per pirmąsias dvi gyvenimo dienas prarado daugiau svorio negu pieno mišiniais maitinti naujagimiai [135]. Ilgesnis maitinimas krūtimi siejasi su mažesniu kūdikio svorio prieaugiu ir lėtesniu žasto apimties didėjimu per antrą pirmųjų metų pusmetį [123]. Kūdikių, maitintų motinos pienu per pirmuosius 6–18 mėn., liesoji kūno masė nustatyta didesnė, palyginti su kūdikių, maitintų pieno mišiniais [123]. Šie duomenys rodo, kad natūraliai maitinami kūdikiai sugeba valgyti pagal energijos poreikį [4].

Jau minėjome, kad greitas svorio priaugimas kūdikystėje padidina nutukimo ir metabolinių sutrikimų riziką vėlesniame gyvenime. Kūdikio mitybos pobūdis lemia skirtingą maisto medžiagų pasisavinimą. Ištyrus didelę grupę natūraliai ir dirbtinai maitintų Europos vaikų, paaiškėjo, kad ypač skiriasi baltymų pasisavinimas: dirbtinai maitinami kūdikiai pasisavina 55–80 % daugiau baltymų, nei maitinami motinos pienu [130]. Didesnis baltymų kiekis skatina į insulina panašaus augimo faktoriaus I sekreciją, tai lemia ląstelių proliferaciją, todėl pagreitėja augimas ir gausėja riebalai

nio audinio. Yra duomenų, kad vaikų antsvorio atsiradimo riziką didina baltymų suvartojimas per pirmuosius dvejus metus, o angliavandenių ar riebalų suvartojimas įtakos neturi [130]. Tai patvirtina ir tyrimai, kuriuose stebėtas mažų pagal nėštumo trukmę vaikų augimas, dirbtinai juos maitinant mišiniais, turinčiais skirtingą baltymų kiekį [136]. Didėnis baltymų kiekis dirbtiniuose pieno mišiniuose ūgiui įtakos nedaro. Atrodo, kad mažesnis baltymų suvartojimas kūdikystėje sumažina riziką vėliau turėti antsvorio ir nutukti.

Taigi natūralus maitinimas reguluoja energinių medžiagų pasisavinimą pagal organizmo poreikius ir apsaugo nuo per didelio baltymų kiekio, sutrikdančio riebalinio audinio raidą. Todėl manoma, kad jis yra ypač svarbus mažo pagal nėštumo trukmę svorio, nutukusių motinų naujagimių mišybei ir gali sušvelninti ar netgi panaikinti intrauterinio augimo sutrikimo padarinius [1].

IŠVADOS

Akivaizdu, kad perinataliniu laikotarpiu vykstantys procesai labai svarbūs individo augimui ir sveikatai. Įvairūs prenataliniai veiksniai lemia naujagimio dydžio pokyčius, savo ruožtu neatitinkantis nėštumo trukmės naujagimio dydis (per didelis ar per mažas) siejasi su sergamumu ir mirtingumu suaugus. Biologinės sutrikusio intrauterinio augimo pasekmės gali išryškėti ne tik ankstyvuojų postnataliniu augi-

mo laikotarpiu, bet ir vyresniame amžiuje bei pasireikšti žemaūgiškumu, padidėjusiu sergamumu širdies ir kraujagyslių ligomis, hipertenzija, dislipidemija, gliukozės tolerancijos sutrikimu, II tipo cukriniu diabetu ir kitomis patologijomis. Nors daugelyje tyrimų įrodytas ryšys tarp mažo gimimo svorio ar ūgio ir metabolinių komplikacijų suaugus, tačiau patologiniai fiziologiniai šio ryšio mechanizmai išlieka neaiškūs. Ne kiekvieno naujagimio mažas pagal nėštumo trukmę svoris yra dėl sulėtėjusio augimo, būtina tikslinti sulėtėjusio augimo ir optimalaus naujagimio svorio kriterijus. Mokslinėms išvadoms, suformuluotoms iš stebimųjų ir daugiausia retrospektyviųjų tyrimų duomenų, reikalinga laiko patikrinta kritinė interpretacija. Pastebėta, jog sergamumo ir mirtingumo rizika ypač didėja tada, kai vyksta spartus MGA vaikų postnatalinis augimo šuolis pirmaisiais gyvenimo metais. Daugelis tyrėjų patvirtino natūralaus maitinimo ir sumažinto baltymų kiekio dirbtiniuose mišiniuose apsauginį poveikį, padedantį išvengti medžiagų apykaitos sutrikimų. Tolesnis mažų, didelių ir nėštumo trukmę atitinkančių vaikų augimo stebėjimas suteikia galimybę geriau suprasti postnatalinio augimo bei ankstyvųjų medžiagų apykaitos pokyčių svarbą vėlyvųjų metabolinių komplikacijų išsivystymui, nustatyti veiksnius ir priemones, leidžiančias išsaugoti individo sveikatą. ◆

Gauta: 2011 11 30
Priimta spaudai: 2011 12 28

LITERATŪRA

- Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998; 128: 401S–6.
- Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 344S–52.
- Richiardi L, Askling J, Granath F, Akre O. Body size at birth and adulthood and the risk for germ-cell testicular cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(7): 669–73.
- Guilloteau P, Zabieski R, Hammon HM, Metges CC. Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2009; 60(2): 17–35.
- Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. Edinburg: Churchill Livingstone, 1998.
- Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 2004; 134(9): 2169–72.
- Kirchengast S. Maternal age and pregnancy outcome – an anthropological approach. *Anthropol Anz* 2007; 65(2): 181–91.
- Wang Y, Tanbo T, Abyholm T, Henriksen T. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(1): 31–7.
- Drąsutienė GS, Tutkuvienė J, Zakarevičienė J, Ramašauskaitė D, Kasilovskienė Ž, Laužikienė D, ir kt. Neščiųjų antropometrinių rodiklių, medžiagų apykaitos ir naujagimių fizinės būklės pokyčiai per pastaruosius dešimtmečius. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(1): 10–26.
- Dičkutė J, Padaiga Ž, Grabauskas V, Gažauskienė A, Basys V, Obelinis V. Ar motinos socialiniai veiksniai, gyvenimo ir darbo sąlygos nėštumo laikotarpiu didina naujagimių mažo gimimo svorio riziką Lietuvoje? *Medicina* 2002; 38(3): 321–30.

Summary

PERINATAL HEALTH PROGRAMMING

Eglė Marija Jakimavičienė,
Karolina Bartkutė,
Rūta Morkūnienė, Gražina
Drąsutienė, Janina Tutkuvienė

Neonatal body size and subsequent growth is a reflection of parental health and socioeconomic welfare. Fetal growth potential is hereditary; however the real intrauterine development is determined by epigenetic factors – metabolic and hormonal environment that conditions gene expression. An amount of epidemiological and experimental evidence as well as prospective studies on growth programming is rapidly growing. The growth programming is usually definable as a process of growth alteration whereby a stimulus, which affects a fetus at a critical period of development, can have long-term consequences on the health status of the individual. It is hypothesized, that fetal programming may influence development of chronic diseases such as II type diabetes, obesity, osteoporosis, hypertension, cardiovascular disorders and even some kinds of cancer.

Fetal growth depends on maternal age and anthropometric parameters – maternal birth weight, body size before pregnancy and weight gain during pregnancy. Environmental factors (maternal nutrition and addictions) can also have a great influence on newborns growth. Hormones regulating the growth and development of specific fetal tissues likewise play an important role in intrauterine programming. Leptin concentration and its relation to other lipids are currently considered one of the most significant biochemical indicators of fetal growth alteration.

All of the following factors may affect the developing fetus and newborn's physical status, but nature has developed a protective mechanism, which leads to relatively narrow range of the median size of the newborn over time. Low-birth-weight individual adapts to the altered metabolic environment, and sometimes manifests the catch up phenomenon. This process is especially intense in the light of “thrifty phenotype”, developed during the perinatal period.

The article reviews the mechanism and the patterns of the fetal health programming and the key factors in this process – maternal anthropometric, metabolic and lifestyle contributors to the future growth and disease.

Keywords: newborns, birth weight, growth programming, health programming, mother, anthropometry, metabolism, perinatal growth factors.

11. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004; 127: 515–26.
12. McMillen IC, Mühlhauser BC, Duffield JA, Yuen BSJ. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proceedings of the nutrition society* 2004; 63: 405–12.
13. Huang J. Prenatal programming of obesity by fetal malnutrition: a role for leptin. *Nutritional Bytes* 2005; 10(1): 1–5.
14. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5–20.
15. Dörner A, Dörner G. Environment-dependent brain differentiation and fundamental process of life. *Acta Biol Med Germ* 1974; 33: 129–48.
16. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2007; 19(1): 1–19.
17. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077–81.
18. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019–22.
19. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595–601.
20. Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: S3–9.
21. Barker DJ, Fall CH. Fetal and infant origins of cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1993; 68: 797–9.
22. Grino M. Prenatal nutritional programming of central obesity and the metabolic syndrome: role of adipose tissue glucocorticoid metabolism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289(5): R1233–5.
23. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353–62.
24. Elisaia AJT, Barzel B, Wood-Bradley RJ, Henry SL, Cullen-McEwen LA, Bertram JF, Armitage JA. The role of maternal diet in programming obesity, hypertension and metabolic disease and its relevance to the Western Pacific population. *Samoa Med J* 2009; 1(1): 8–15.
25. Frisanchi AR. Developmental adaptation: where we go from here. *Am J Hum Biol* 2009; 21(5): 694–703.
26. Fowden AL, Sferruzzi-Perri AN, Coan PM, Constancia M, Burton GJ. Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation. *J Physiol* 2009; 587(Pt 14): 3459–72.
27. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(Suppl 3): U49–62.
28. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci* 2009; 3(19): 1–9.
29. Nugent JL, Khashan AS, Baker PN. Reduced infant birth weight in the North West of England consequent upon ‘maternal exposure’ to 7/7 terrorist attacks on central London. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(2): 118–21.
30. Bolten MI, Wurmser H, Buske-Kirschbaum A, Papoušek M, Pirke KM, Hellhammer D. Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Arch Womens Ment Health* 2011; 14(1): 33–41.
31. Rondo PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(2): 266–72.
32. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48(3–4): 245–61.
33. McMillen IC, Adam CL, Mühlhäusler BS. Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. *J Physiol* 2005; 565(1): 9–17.
34. Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA, Chan KY, Wong WP. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185(1–2): 73–9.
35. Stasiūnienė N, Praškevičius A. Peptidai, reguliuojantys maisto suvartojimą bei kūno svorį. *Medicina* 2005; 41(12): 989–1001.
36. Alexe DM, Syridou G, Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later life degenerative outcomes. *Clin Med Res* 2006; 4(4): 326–35.
37. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011; 25(2): 150–63.
38. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dötsch 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5): 1480–3.
39. Valuniene M, Verkauskiene R, Boguszewski M, Dahlgren J, Lasienne D, Lasas L, Wikland KA. Leptin levels at birth and in early postnatal life in small- and appropriate-for-gestational-age infants. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(10): 784–91.
40. Tapanaim P, Leinonen E, Ruokonen A, Knip M. Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers. *Horm Res* 2001; 55(4): 185–90.
41. Godfrey K, Robinson S, Barker DJP, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ* 1996; 312(7028): 410–4.
42. Godfrey KM, Barker DJP, Robinson S, Osmond C. Mother’s birthweight and diet in pregnancy in relation to the baby’s thinness at birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(6): 663–7.
43. Kuzawa CW. Developmental origins of life history: growth, productivity, and reproduction. *Am J Hum Biol* 2007; 19(5): 654–61.
44. Langley-Evans SC. Metabolic programming in pregnancy: studies in animal models. *Genes Nutr* 2007; 2(1): 33–8.
45. Skjaerven R, Wilcox AJ, Oyen N, Magnus P. Mothers’ birth weight and survival of their offspring: population based study. *BMJ* 1997; 314(7091): 1376–80.
46. Nordtveit TI, Melve KK, Skjaerven R. Mothers’ and fathers’ birth characteristics and perinatal mortality in their offspring: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24(3): 282–92.
47. Veena SR, Krishnaveni GV, Wills AK, Hill JC, Fall CHD. A principal components approach to parent-to-newborn body composition associations in South India. *BMC Pediatrics* 2009; 9: 16.
48. Abu Hamad K, Abed Y, Abu Hamad B. Risk factors associated with preterm birth in the Gaza Strip: hospital based case-control study. *East Mediterr Health J* 2007; 13(5): 1132–41.
49. Hacker NF, Moore JG. *Essentials of obstetrics and gynaecology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998.
50. Kirchengast S, Hartmann B, Schwappe KW, Husslein P. Impact of maternal body built characteristics on newborn size in two different European populations. *Am J Hum Biol* 2003; 15(2): 220–8.
51. Zhang X, Mumford SL, Cnattingius S, Schisterman EF, Kramer MS. Reduced birthweight in short or primiparous mothers: physiological or pathological? *BJOG* 2010; 117(10): 1248–54.
52. Varela-Silva MI, Azcorra H, Dickinson F, Bogin B, Frisanchi AR. Influence of maternal stature, pregnancy age and infant birth weight on growth during childhood in Yucatan, Mexico: a test of the intergenerational effects hypothesis. *Am J Hum Biol* 2009; 21(5): 657–63.
53. Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *BMJ* 2001; 323(7325): 133–5.
54. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy out-

- come: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(8): 1175–82.
55. Clausen T, Burski TK, Øyen 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.
 56. Ørskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 115–20.
 57. Kalk P, Guthmann F, Krause K, Relle K, Godes M, Gossing G, et al. Impact of maternal body mass index on neonatal outcome. *Eur J Med Res* 2009; 14(5): 216–22.
 58. Whitelaw AG. Influence of maternal obesity on subcutaneous fat in the newborn. *Br Med J* 1976; 1(6016): 985–6.
 59. Modi N, Murgasova D, Ruager-Martin R, Thomas EL, Hyde MJ, Gale C, et al. The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. *Pediatr Res* 2011; 70(3): 287–91.
 60. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011; 40(1): 65–101.
 61. Diouf I, Charles MA, Thiebaugeorges O, Forhan A, Kaminski M, Heude B. The EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Maternal weight change before pregnancy in relation to birthweight and risks of adverse pregnancy outcomes. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(10): 789–96.
 62. Stein CE, Fall CHD, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJP. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996; 348(9037): 1269–73.
 63. Lampl M, Gotsch F, Kusanovic JP, Gomez R, Nien JK, Frongillo EA, Romero R. Sex differences in fetal growth responses to maternal height and weight. *Am J Hum Biol* 2010; 22(4): 431–43.
 64. Soltani H, Fraser RB. A longitudinal study of maternal anthropometric changes in normal weight, overweight and obese women during pregnancy and postpartum. *Br J Nutr* 2000; 84(1): 95–101.
 65. Brown JE, Murtaugh MA, Jacobs Jr DA, Margellos HC. Variation in newborn size according to pregnancy weight change by trimester. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 205–9.
 66. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24–32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5 Pt 1): 776–80.
 67. Thame M, Trotman H, Osmond C, Fletcher H, Antonie M. Body composition in pregnancies of adolescents and mature women and the relationship to birth anthropometry. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(1): 47–53.
 68. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185(1–2): 93–8.
 69. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295(7): 349–53.
 70. Stanner SA, Yudkin JS. Fetal programming and the Leningrad Siege study. *Twin Res* 2001; 4(5): 287–92.
 71. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci* 1994; 86(2): 217–22.
 72. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301(6746): 259–62.
 73. Drouillet P, Forhan A, De Lauzon-Guillain B, Thiebaugeorges O, Goua V, Magnin G, et al. Association between maternal seafood consumption before pregnancy and fetal growth: evidence for an association in overweight women. The EDEN mother-child cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23(1): 76–86.
 74. Olsen SF, Olsen J, Frische G. Does fish consumption during pregnancy increase fetal growth? A study of the size of the newborn, placental weight and gestational age in relation to fish consumption during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 971–7.
 75. Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Kesmodel U, Henriksen TB, et al. Duration of pregnancy in relation to seafood intake during early and mid pregnancy: prospective cohort. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 749–58.
 76. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(1): 1–13.
 77. Roseboom TJ, Painter RC, de Rooij SR, van Abeelen AF, Veenendaal MV, Osmond C, Barker DJ. Effects of famine on placental size and efficiency. *Placenta* 2011; 32(5): 395–9.
 78. Martyn CN, Barker DJP, Osmond C. Mothers pelvic size, fetal growth and death from stroke and CHD in men. *Lancet* 1996; 348: 1264–68.
 79. Anderson CM, Lopez F, Sandeen A, Johnson L. Placental insufficiency: programming of leptin secretion, blood pressure, and postnatal growth in two generations of Sprague-Dawley rats. *Biol Res Nurs* 2009; 10(3): 284–91.
 80. Beyerlein A, Rückinger S, Toschke AM, Schaffrath Rosario A, von Kries R. Is low birth weight in the causal pathway of the association between maternal smoking in pregnancy and higher BMI in the offspring? *Eur J Epidemiol* 2011; 26(5): 413–20.
 81. D'Souza SW, Black P, Richards B. Smoking in pregnancy: associations with skinfold thickness, maternal weight gain and fetal size at birth. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6277): 1661–3.
 82. Durmuş B, Ay L, Hokken-Koelega AC, Raat H, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW. Maternal smoking during pregnancy and subcutaneous fat mass in early childhood. The Generation R Study. *Eur J Epidemiol* 2011; 26(4): 295–304.
 83. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, Cooper C. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Min Res* 2001; 16(9): 1694–703.
 84. Li L, Dangour AD, Power C. Early life influences on adult leg and trunk length in the 1958 British birth cohort. *Am J Hum Biol* 2007; 19: 836–43.
 85. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984; 252(14): 1875–9.
 86. Buinauskienė J, Buinauskaitė E, Marmienė V. The influence of glycemic control during pregnancy on the development of offspring of diabetic mothers. *Acta medica Lituanica* 2003; 10(4): 203–6.
 87. Higgins M, Mc Auliffe F. A review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6(2): 116–25.
 88. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. Birth size distribution in 3 705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1145–9.
 89. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C, et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1745–50.
 90. Verkauskienė R. Small for gestational age infants: hormonal regulation of intrauterine growth, variation in size at birth and relation to parental factors [Doctoral thesis]. Kaunas: Kaunas University of Medicine, 2001.
 91. Tutkuvienė J, Morkuniene R, Bartkute K, Drazdiene N. Body size of newborns in relation to mother's ethnicity and education: A pilot study from Vilnius city (Lithuania), 2005–2010. *Anthropol Anz* 2011; 68(4): 471–84.

92. Flouris AD, Spiropoulos Y, Sakellariou GJ, Koutedakis Y. Effects of Seasonal programming on fetal development and longevity: links with environmental temperature. *Am J Hum Biol* 2009; 21(2): 214–6.
93. McGrath JJ, Keeping D, Saha S, Chant DC, Lieberman DE, O'Callaghan MJ. Seasonal fluctuations in birth weight and neonatal limb length; does prenatal vitamin D influence neonatal size and shape? *Early Hum Dev* 2005; 81(7): 609–18.
94. Bartkutė K, Andriukaiytė Morkūnienė R, Tutkuvienė J. Sezoniškumo įtaka naujagimio kūno dydžiui: pavasaris – puikus metas. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Studentų mokslinės draugijos LXIII konferencijos tezės. Vilnius, 2011; p. 107.
95. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczumski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(12): 1225–31.
96. Verkauskienė R, Lašienė D, Lašas L, Valūnienė M, Boguszewski M, Niklasson A, et al. Insulin like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-3 at birth and in early postnatal life in small, appropriate and large for gestational age infants in Lithuania. *Lietuvos Endokrinologija* 2001; 9(1,2): 24–34.
97. Kramer MS. Maternal nutrition, pregnancy outcome and public health policy. *CMAJ* 1998; 159(6): 663–5.
98. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38(5): 733–9.
99. Gardosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res* 2006; 65(Suppl 3): 15–28.
100. McCowan L, Stewart AW, Francis A, Gardosi J. A customised birthweight centile calculator developed for a New Zealand population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44(5): 428–31.
101. Lee PA, Kendig JW, Kerrigan JR. Persistent short stature, other potential outcomes, and the effect of growth hormone treatment in children who are born small for gestational age. *Pediatrics* 2003; 112: 150–62.
102. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423: 193–5.
103. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul* 2000; 34(1): 33–6.
104. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998; 102(6): 72–9.
105. Miles HL, Hofman PL, Cutfield WS. Fetal origins of adult disease: a paediatric perspective. *Rev Endocr Metab Disord* 2005; 6(4): 261–8.
106. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004; 5(3): 147–53.
107. Verkauskiene R, Czernichow P, Levy-Marchal C. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2006; 1(3): 439–47.
108. Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, Toman M, Norris SA, Gray IP. Influence of catch-up growth on glucose tolerance and beta-cell function in 7-year-old children: results from the birth to twenty study. *Pediatrics* 2008; 121(6): 1715–22.
109. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004; 47(6): 1064–70.
110. Valūnienė M. Postnatal growth and hormonal status in children born small for gestational age: summary of doctoral dissertation. Kaunas: KMU, 2008.
111. Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Murphy MJ, Voss LD, Wilkin TJ. Little evidence for early programming of weight and insulin resistance for contemporary children: EarlyBird Diabetes Study report 19. *Pediatrics* 2006; 118(3): 1118–23.
112. Valūnienė M, Danylaitė A, Kryžiūtė D, Ramanauškaitė G, Lašienė D, Lašas L, Verkauskienė R. Ponaťaliniis mažu ir atitinkančių gestacijos amžių vaikų augimas per pirmuosius šešerius gyvenimo metus. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45(1): 51–60.
113. Adair LS. Size at birth and growth trajectories to young adulthood. *Am J Hum Biol* 2007; 19(3): 327–37.
114. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C, Dunger D. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4266–9.
115. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005; 331: 929–31.
116. Chatfield J. ACOG Issues Guidelines on Fetal Macrosomia. *Am Fam Physician* 2001; 64(1): 169–70.
117. Adesina OA, Olayemi O. Fetal macrosomia at the University College Hospital, Ibadan: a 3-year review. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23(1): 30–3.
118. Mello G, Parretti E, Mecacci F, Lucchetti R, Lagazio C, Pratesi M, et al. Risk factors for fetal macrosomia, the importance of positive oral glucose challenge. *Eur J Endocrinol* 1997; 137(1): 27–33.
119. Pezzarossa A, Orlandi N, Baggi V, Dazzi D, Ricciarelli E, Coppola F, et al. Effects of maternal weight variations and gestational diabetes mellitus on neonatal birth weight. *J Diabetes Complications* 1996; 10(2): 78–83.
120. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the United States: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynaecol* 2003; 188(5): 1372–8.
121. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. The relation between fetal abdominal circumference and birthweight: findings in 3512 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(2): 186–90.
122. Jakišć J, Mikulandra F, Perisa M, Miletić T, Dubovec Z, Skugor D, et al. Effect of insulin and insulin-like growth factor I on the fetal macrosomia in healthy women. *Coll Antropol* 2001; 25(2): 535–43.
123. Joklekar CV, Fall CH, Deshpande VU, Joshi N, Bhalerao A, Solat V, et al. Newborn size, and childhood growth, and cardiovascular disease risk factors at the age of 6 years; The Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(10): 1534–44.
124. Dahlquist GG, Pundziūtė-Lycka A, Nystrom L. Birthweight and risk of type 1 diabetes in children and young adults: a population-based register study. *Diabetologia* 2005; 48(6): 1114–7.
125. Roseboom TJ, van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Bleker OP. Adult survival after prenatal exposure to the Dutch famine 1944–1945. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2001; 15: 220–5.
126. Syddall HE, Sayer AA, Simmonds SJ, Osmond C, Cox V, Dennison EM, et al. Birth weight, infant weight gain, and cause-specific mortality: the Hertfordshire Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161(11): 1074–80.
127. Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilová I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29. *BMJ* 1998; 317(7153): 241–5.
128. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Weight at birth and all-cause mortality in adulthood. *Epidemiology* 2008; 19(2): 197–203.
129. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E, et al.

- Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011; 40(3): 647–61.
130. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 1836–45.
131. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005; 112(10): 1414–8.
132. 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 literature. *J Hypertens* 2000; 18(7): 815–31.
133. Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr* 2001; 131(3): 874S–80.
134. Ryan AS. Breastfeeding and the risk of childhood obesity. *Coll Antropol* 2007; 31(1): 19–28.
135. Dollberg S, Lahav S, Mimouni FB. A comparison of intakes of breast-fed and bottle-fed infants during the first two days of life. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 209–11.
136. Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, Fewtrell M, Cole TJ, Stephenson T, et al. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: evidence from 2 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5): 1133–44.
-