Θηλασμός, προεφηβική παχυσαρκία και ανάπτυξη πρόωρης εφηβείας

Γιουνσού Τσόε, MD [1,2] ; Σούρακ Ρίου, Διδάκτωρ [3,4] ; Τζιντζού Τσόι, MD [5] κ.ά.

Συνεργασίες Συγγραφέων Πληροφορίες άρθρου

Αναφέρω Δικαιώματα Μετρήσεις Σχόλια

JAMA Netw Open
Δημοσιεύτηκε στο διαδίκτυο: 18 Αυγούστου 2025
2025;8;(8):e2527455.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.27455

ΣΧΕΤΙΚΆ ΆΡΘΡΑ ΦΙΓΟΎΡΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΌ ΠΕΡΙΕΧΌΜΕΝΟ

Βασικά σημεία

Ερώτηση: Σχετίζεται ο αποκλειστικός θηλασμός στην πρώιμη βρεφική ηλικία με κεντρική πρώιμη εφηβεία;

Ευρήματα Σε αυτή τη μελέτη κοόρτης με 322.731 παιδιά, όσα θήλαζαν αποκλειστικά είχαν χαμηλότερο κίνδυνο κεντρικής πρώιμης εφηβείας από εκείνα που τρέφονταν με φόρμουλα ή με μικτή διατροφή. Αυτή η συσχέτιση οφειλόταν στην προεφηβική παχυσαρκία.

Σημασία Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι πρακτικές σίτισης στην πρώιμη ζωή σχετίζονται με τον χρόνο της εφηβείας τόσο άμεσα όσο και μέσω της παιδικής παχυσαρκίας.

Περίληψη

Σημασία Η συχνότητα εμφάνισης της κεντρικής πρώιμης εφηβείας (CPP) αυξάνεται παγκοσμίως, εγείροντας ανησυχία για τις πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της στην υγεία. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ των πρακτικών σίτισης στην πρώιμη ζωή και της CPP δεν είναι επαρκώς κατανοητή.

Στόχος: Να διερευνηθεί η συσχέτιση του θηλασμού κατά τους πρώτους 4 έως 6 μήνες ζωής με το Χρόνιο Πυελικό Πόνο (ΧΠΠ) σε αγόρια και κορίτσια και κατά πόσον αυτή η συσχέτιση προκαλείται από την προεφηβική παχυσαρκία.

Σχεδιασμός, Περιβάλλον και Συμμετέχοντες Αυτή η πανεθνική, αναδρομική μελέτη κοόρτης χρησιμοποίησε δεδομένα ισχυρισμών υγείας από τη Βάση Δεδομένων της Εθνικής Υπηρεσίας Ασφάλισης Υγείας της Νότιας Κορέας μεταξύ 1ης Ιανουαρίου 2007 και 31ης Δεκεμβρίου 2020. Επιλέξιμα ήταν παιδιά που υποβλήθηκαν σε τακτικούς ελέγχους υγείας στους 4 έως 6 μήνες (εξέταση 1) και 66 έως 71 μήνες (εξέταση 7). Αποκλείστηκαν παιδιά με συννοσηρότητες, που απεβίωσαν κατά την περίοδο παρακολούθησης, που είχαν ελλιπείς πληροφορίες ή που διαγνώστηκαν με Χρόνιο

Πυελικό Πόνο πριν από την ηλικία των 6 ετών. Τα δεδομένα αναλύθηκαν μεταξύ 9 Οκτωβρίου 2024 και 14 Ιανουαρίου 2025.

Πρότυπα πρακτικών σίτισης έκθεσης που συλλέχθηκαν μέσω ερωτηματολογίου που αναφέρθηκε από τον κύριο φροντιστή κατά τη διάρκεια της εξέτασης 1.

Κύρια Αποτελέσματα και Μέτρα Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η συχνότητα εμφάνισης Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ), όπως ορίζεται από τους διαγνωστικούς κώδικες της *Δέκατης Αναθεώρησης της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων* και τη χορήγηση αγωνιστών ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης. Η συσχέτιση μεταξύ των πρακτικών σίτισης και της συχνότητας εμφάνισης ΧΠΠ αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα πολυμεταβλητό μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox για την εκτίμηση των προσαρμοσμένων λόγων κινδύνου (AHR) και των 95% CI. Διεξήχθη ανάλυση αιτιώδους διαμεσολάβησης εντός ενός αντιπαραδείγματος για την ποσοτικοποίηση της διαμεσολάβησης από το υπερβολικό βάρος ή την παχυσαρκία στην παιδική ηλικία.

Αποτελέσματα Μεταξύ 322.731 παιδιών (58,1% κορίτσια), το 46,0% θήλαζε αποκλειστικά, το 34,9% τρεφόταν με φόρμουλα και το 19,1% τρεφόταν με μικτή διατροφή. Σε σύγκριση με τα παιδιά που θήλαζαν αποκλειστικά, τα παιδιά που τρέφονταν με φόρμουλα είχαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ) στα αγόρια (AHR, 1,16; 95% CI, 1,10-1,21) και στα κορίτσια (AHR, 1,60; 95% CI, 1,24-2,06), ακολουθούμενα από τα αγόρια που τρέφονταν με μικτή διατροφή (AHR, 1,14; 95% CI, 1,07-1,20) και τα κορίτσια (AHR, 1,45; 95% CI, 1,07-1,97). Η διαμεσολάβηση μέσω της προεφηβικής παχυσαρκίας αντιπροσώπευε το 7,2% (bootstrap 95% CI, 4,5%-12,1%) και το 17,8% (bootstrap 95% CI, 6,6%-30,0%) της συσχέτισης μεταξύ της σίτισης με φόρμουλα και του CPP σε αγόρια και κορίτσια, αντίστοιχα.

Συμπεράσματα και Σχετικότητα Σε αυτή την πανεθνική, αναδρομική μελέτη κοόρτης, ο θηλασμός κατά τους πρώτους 4 έως 6 μήνες ζωής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο Χρόνιου Πυελικού Πνεύμονα (ΧΠΠ) σε αγόρια και κορίτσια. Αυτή η συσχέτιση οφειλόταν εν μέρει στην προεφηβική παχυσαρκία, υπογραμμίζοντας τον κρίσιμο ρόλο της διατροφής στην πρώιμη ηλικία στον χρόνο της εφηβείας.

Εισαγωγή

Η ηλικία έναρξης της εφηβείας έχει μειωθεί προοδευτικά τις τελευταίες δεκαετίες, [1] συνοδευόμενη από αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης κεντρικής πρώιμης εφηβείας (CPP) παγκοσμίως. [2,3] Η πρώιμη εφηβεία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων υγείας στην ενήλικη ζωή, όπως ο διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο καρκίνος. [4] Ενώ περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η κατανάλωση σόγιας [5] και η έκθεση σε χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές [6] έχουν αναγνωριστεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για CPP, η παιδική παχυσαρκία αναγνωρίζεται ως ένας σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας. [7]

Το μητρικό γάλα είναι η πρώτη πηγή διατροφής που λαμβάνουν τα νεογνά αμέσως μετά τη γέννηση και συνήθως χρησιμεύει ως η μοναδική πηγή διατροφής κατά τους πρώτους 4 έως 6 μήνες ζωής, πριν από την εισαγωγή συμπληρωματικών τροφών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τον αποκλειστικό θηλασμό για τους πρώτους 6 μήνες ζωής και τη συνέχιση του θηλασμού με συμπληρωματικές τροφές έως την ηλικία των 2 ετών ή μεγαλύτερη. [8] Ο θηλασμός ωφελεί τη νευροανάπτυξη και παρέχει μακροπρόθεσμη προστασία από διάφορες ασθένειες, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και ο καρκίνος. [9-12] Μεταξύ των διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν τον κίνδυνο επακόλουθης παχυσαρκίας, όπως ο οικογενειακός τρόπος ζωής και η γονική παχυσαρκία, οι πρώιμες πρακτικές σίτισης παίζουν κρίσιμο ρόλο στον μεταβολικό προγραμματισμό κατά τη βρεφική ηλικία. [13]

Οι επιπτώσεις της προεφηβικής παχυσαρκίας στην εφηβική ανάπτυξη πιστεύεται ότι διαφέρουν μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. [14,15] Αρκετές μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ θηλασμού και εφηβικής ανάπτυξης έχουν δείξει διαφορετικές κατευθύνσεις μεταξύ των φύλων. [16,17] Οι μηχανισμοί που διέπουν τις διαφορές στην εφηβική ανάπτυξη που σχετίζεται με την παχυσαρκία παραμένουν ασαφείς και η έρευνα σχετικά με τη συσχέτιση των πρακτικών θηλασμού με την έναρξη της εφηβείας στα αγόρια είναι περιορισμένη.

Αυτή η μελέτη διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ του τύπου κύριας σίτισης κατά τους πρώτους 4 έως 6 μήνες ζωής και του κινδύνου Χρόνιου Πυελικού Πυρετού στη Νότια Κορέα. Επιπλέον, διερευνήσαμε εάν το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία κατά την προεφηβική περίοδο μεσολαβεί σε αυτή τη συσχέτιση.

Μέθοδοι

Πηγή δεδομένων

Αυτή η αναδρομική μελέτη κοόρτης χρησιμοποίησε δεδομένα από την Εθνική Βάση Δεδομένων Πληροφοριών Υγείας (NHID) και το Εθνικό Πρόγραμμα Ελέγχου Υγείας για Βρέφη και Παιδιά (NHSPIC), τα οποία και τα δύο έχουν θεσπιστεί από την Εθνική Υπηρεσία Ασφάλισης Υγείας (NHIS) στη Νότια Κορέα. Η μελέτη αυτή εγκρίθηκε από το Συμβούλιο Θεσμικής Αναθεώρησης του Νοσοκομείου Guri του Πανεπιστημίου Hanyang με άρση της ενημερωμένης συγκατάθεσης, επειδή η μελέτη χρησιμοποίησε ανώνυμα δευτερογενή δεδομένα από το NHIS και δεν υπήρχαν προσωπικά αναγνωρίσιμες πληροφορίες που να ήταν προσβάσιμες στους ερευνητές. Η μελέτη αυτή τήρησε την κατευθυντήρια γραμμή αναφοράς για την Ενίσχυση της Αναφοράς Παρατηρητικών Μελετών στην Επιδημιολογία (STROBE).

Το NHIS είναι ένα υποχρεωτικό, καθολικό πρόγραμμα ασφάλισης υγείας που καλύπτει περισσότερο από το 98% του πληθυσμού της Νότιας Κορέας, και το NHID είναι μια ολοκληρωμένη δημόσια βάση δεδομένων που περιλαμβάνει δεδομένα σχετικά με τη χρήση υγειονομικής περίθαλψης, κοινωνικοδημογραφικές μεταβλητές, κωδικούς διάγνωσης με βάση τη Διεθνή *Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων, Δέκατη Αναθεώρηση* (*ICD-10*), αρχεία συνταγογράφησης και θνησιμότητα.18 Το

NHSPIC είναι ένα τυποποιημένο πρόγραμμα ελέγχου υγείας για παιδιά προσχολικής ηλικίας (4-71 μηνών), συμπεριλαμβανομένων ανθρωπομετρικών μετρήσεων και αναπτυξιακών αξιολογήσεων μέσω ερωτηματολογίων που αναφέρουν οι φροντιστές.19 Περιλαμβάνει 7 προγραμματισμένες εξετάσεις σε ηλικία 4 έως 6 μηνών, 9 έως 12 μηνών, 18 έως 24 μηνών, 30 έως 36 μηνών, 42 έως 48 μηνών, 54 έως 60 μηνών και 66 έως 71 μηνών. Συμπεριλάβαμε παιδιά που υποβλήθηκαν τόσο στην εξέταση 1 (4-6 μήνες) όσο και στην εξέταση 7 (66-71 μήνες) για την αξιολόγηση των πρακτικών κύριας σίτισης και της κατάστασης βάρους πριν από την εφηβεία .

Πληθυσμός μελέτης

Εξετάσαμε παιδιά που γεννήθηκαν μεταξύ 1ης Ιανουαρίου 2007 και 31ης Δεκεμβρίου 2010. Τα παιδιά που ολοκλήρωσαν και τις δύο εξετάσεις 1 και 7 ήταν επιλέξιμα. Αποκλείσαμε παιδιά με συννοσηρότητες, που απεβίωσαν κατά την περίοδο παρακολούθησης, που τους έλειπαν πληροφορίες ή που είχαν διαγνωστεί με Χρόνιο Πυελικό Πόνο πριν από την ηλικία των 6 ετών. Το τελικό δείγμα παρακολουθήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα που ήταν διαθέσιμα έως τις 31 Δεκεμβρίου 2020, αλλά η παρακολούθηση για κάθε παιδί περιορίστηκε στην ηλικία των 10 ετών για τα αγόρια και στην ηλικία των 9 ετών για τα κορίτσια, ανάλογα με το έτος γέννησής τους.

Παράγοντες Κινδύνου και Συνμεταβλητές

Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ελήφθησαν από το NHID. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση κατηγοριοποιήθηκε σε τεταρτημόρια με βάση τα ασφάλιστρα υγείας, ώστε να αντικατοπτρίζεται το εισόδημα του νοικοκυριού. Η κατοικία ταξινομήθηκε ως αστική ή αγροτική με βάση την καταχωρημένη διεύθυνση από την 1η Ιανουαρίου του έτους γέννησης. Οι πρόωροι τοκετοί, οι πολλαπλοί τοκετοί και οι καισαρικές τομές προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τους διαγνωστικούς κωδικούς *ICD-10* . Το βάρος γέννησης και ο τύπος κύριας σίτισης συλλέχθηκαν από ένα ερωτηματολόγιο που αναφέρθηκε από τον κύριο φροντιστή κατά τη διάρκεια της εξέτασης 1. Ο τύπος σίτισης κατηγοριοποιήθηκε ως αποκλειστικά θηλασμός, σίτιση με φόρμουλα ή μικτή σίτιση. Οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις από την εξέταση 7 χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (βάρος σε κιλά διαιρούμενο με το ύψος σε μέτρα στο τετράγωνο). Με βάση το Διάγραμμα Ανάπτυξης για τα Κορεάτικα Παιδιά του 2007, χρησιμοποιήθηκαν [20] εκατοστημόρια ΔΜΣ για την ηλικία και το φύλο για την ταξινόμηση της παχυσαρκίας (≥95ο εκατοστημόριο), του υπερβολικού βάρους (85ο-95ο εκατοστημόριο) και του φυσιολογικού βάρους (<85ο εκατοστημόριο). Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα ομαδοποιήθηκαν για ανάλυση. Οι μητρικές μεταβλητές περιελάμβαναν την ηλικία κατά τον τοκετό και τις προγεννητικές συννοσηρότητες. Οι λεπτομερείς ορισμοί των μεταβλητών παρέχονται στον πίνακα 1 του Συμπληρώματος 1 .

Οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες επιλέχθηκαν εκ των προτέρων με βάση την κλινική σημασία και την προηγούμενη βιβλιογραφία και βελτιστοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μια κατευθυνόμενη ακυκλική γραφική προσέγγιση [21] (eΣχήμα 1 στο Συμπλήρωμα 1). Οι τελικές συνμεταβλητές περιελάμβαναν πρόωρο τοκετό (ναι, όχι), χαμηλό βάρος γέννησης (ναι, όχι), πολλαπλό τοκετό (ναι, όχι), καισαρική τομή (ναι, όχι), ηλικία μητέρας κατά τον τοκετό (<25, 20-35, ≥35 έτη), διαβήτη κύησης (ναι, όχι), υπέρταση κύησης (ναι, όχι), κοινωνικοοικονομική κατάσταση (πρώτο έως τέταρτο τεταρτημόριο) και

τόπο κατοικίας (αστική, αγροτική). Το προεφηβικό υπερβολικό βάρος ή παχυσαρκία δεν συμπεριλήφθηκε στην κύρια ανάλυση, καθώς θεωρήθηκε πιθανός μεσολαβητής.

Ορισμός του CPP

Τα παιδιά που εμφάνισαν εκβλάστηση του μαστού πριν από την ηλικία των 8 ετών στα κορίτσια και διόγκωση των όρχεων μεγαλύτερη από 4 mL πριν από την ηλικία των 9 ετών στα αγόρια, μαζί με προχωρημένη οστική ηλικία, υποψιάστηκαν πρόωρη εφηβεία και υποβλήθηκαν σε δοκιμασία διέγερσης με γοναδοτροπίνη (GnRH). Η κεντρική πρόωρη εφηβεία διαγνώστηκε όταν το μέγιστο επίπεδο ωχρινοτρόπου ορμόνης υπερέβη τα 5,0 IU/L.22 Λαμβάνοντας υπόψη τη μέση καθυστέρηση περίπου 1,5 έτους από την αρχική αναγνώριση δευτερογενούς σεξουαλικής ανάπτυξης έως τη διάγνωση του Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ) στα νοσοκομεία, 23 το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Νότιας Κορέας (NHIS) επιτρέπει την έναρξη της θεραπείας με αγωνιστή GnRH για το ΧΠΠ πριν από την ηλικία των 9 ετών για τα κορίτσια και την ηλικία των 10 ετών για τα αγόρια και τη συνέχισή της μέχρι την ηλικία των 12 ετών για τα κορίτσια και την ηλικία των 13 ετών για τα αγόρια. Στη μελέτη μας, ορίσαμε το Χρόνιο Πόνο (ΧΠΠ) ως εξής2 , 22 : (1) τουλάχιστον 1 επίσκεψη σε εξωτερικό ή εσωτερικό ιατρείο με κύρια διάγνωση που αντιστοιχεί στους κωδικούς *ICD-10* E22.8, E30.1 ή E30.8 και (2) τουλάχιστον 1 χορήγηση αγωνιστή GnRH (οξική λευπρολίδη, παμοϊκή τριπτορελίνη ή οξική τριπτορελίνη) πριν από την ηλικία των 9 ετών για κορίτσια (έως 8 ετών και 364 ημερών) και 10 ετών για αγόρια (έως 9 ετών και 364 ημερών). Η ημερομηνία διάγνωσης ορίστηκε ως η ημερομηνία της πρώτης χορήγησης αγωνιστή GnRH.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση δεδομένων πραγματοποιήθηκε μεταξύ 9 Οκτωβρίου 2024 και 14 Ιανουαρίου 2025. Τα δεδομένα εκφράζονται ως ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση (SD) για τις συνεχείς μεταβλητές ή ο αριθμός και το ποσοστό για τις κατηγορικές μεταβλητές. Για να συγκρίνουμε τις 3 ομάδες με βάση τον τύπο σίτισης (αποκλειστικά θηλάζουσες, σιτηρέσιμες με φόρμουλα και μικτή σίτιση), πραγματοποιήσαμε ανάλυση διακύμανσης και δοκιμές $\chi 2$ για συνεχείς και κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Πραγματοποιήθηκε ένα πολυμεταβλητό μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox για τον εντοπισμό παραγόντων που σχετίζονται με τον χρόνιο καρκίνο του πυελικού εδάφους (CPP) και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως προσαρμοσμένοι λόγοι κινδύνου (AHR) και 95% CI. Η υπόθεση αναλογικών κινδύνων αξιολογήθηκε και επιβεβαιώθηκε χρησιμοποιώντας υπολείμματα Schoenfeld. Σχεδιάστηκαν καμπύλες Kaplan-Meier για την απεικόνιση των εκτιμήσεων επιβίωσης χωρίς CPP σύμφωνα με τον κύριο τύπο σίτισης. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις ευαισθησίας για την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των ευρημάτων. Πραγματοποιήσαμε μια ανάλυση διαμεσολάβησης βασισμένη σε παλινδρόμηση, όπως περιγράφεται από τον VanderWeele [24] , για να εξετάσουμε εάν το προεφηβικό υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία μεσολαβεί στη συσχέτιση μεταξύ του κύριου τύπου σίτισης και του CPP. Οι στατιστικές αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το SAS Enterprise Guide, έκδοση 7.1 (SAS Institute Inc) και το R, έκδοση 4.4.0 (R Foundation for Statistical Computing). Ένα αμφίπλευρο $P < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Πρόσθετες λεπτομέρειες παρέχονται στις ηλεκτρονικές μεθόδους στο Παράρτημα 1 .

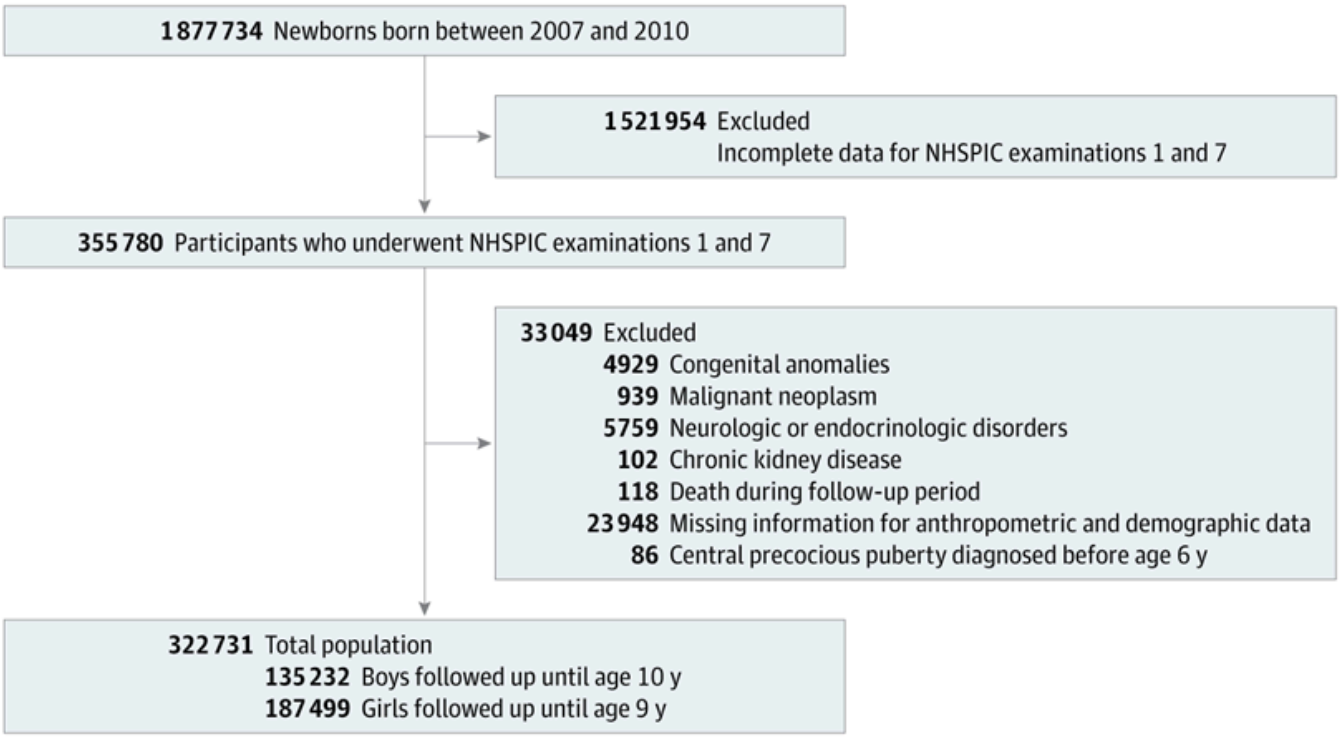
Αποτελέσματα

Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη

Αρχικά, εξετάσαμε 1.877.734 παιδιά που γεννήθηκαν μεταξύ 2007 και 2010. Μεταξύ αυτών, 355.780 παιδιά που ολοκλήρωσαν και τις δύο εξετάσεις 1 και 7 ήταν επιλέξιμα (Σχήμα). Αποκλείσαμε 33.049 παιδιά που είχαν συννοσηρότητες, πέθαναν κατά την περίοδο παρακολούθησης, είχαν ελλιπείς πληροφορίες ή διαγνώστηκαν με Χρόνιο Πυελικό Πόνο (ΧΠΠ) πριν από την ηλικία των 6 ετών. Μεταξύ των 322.731 συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, 135.232 (41,9%) ήταν αγόρια και 187.499 (58,1%) ήταν κορίτσια, με μέσο (SD) βάρος γέννησης 3,19 (0,49) kg. Κατά τους πρώτους 4 έως 6 μήνες ζωής, το 46,0% των παιδιών θήλαζαν αποκλειστικά, το 34,9% τρέφονταν με φόρμουλα και το 19,1% τρέφονταν με μικτή διατροφή (Πίνακας 1). Τα αγόρια ήταν πιο πιθανό να τρέφονται με φόρμουλα και μεικτό γάλα παρά αποκλειστικά θηλάζοντα (43,4% και 44,0% έναντι 39,9%, P < 0,001). Ο πρόωρος τοκετός, ο πολλαπλός τοκετός και η καισαρική τομή ήταν πιο συχνά μεταξύ των παιδιών που τρέφονταν με φόρμουλα (3,1%, 5,6% και 45,2% αντίστοιχα) σε σύγκριση με τα παιδιά που τρέφονταν με μικτή διατροφή (2,3%, 4,4% και 39,5% αντίστοιχα) και αποκλειστικά θηλάζοντα (1,2%, 1,6% και 35,4% αντίστοιχα) (P < 0,001 για όλες τις συγκρίσεις). Τα παιδιά που τρέφονταν με φόρμουλα είχαν επίσης το χαμηλότερο μέσο βάρος γέννησης σε σύγκριση με τα παιδιά που τρέφονταν με μικτή διατροφή και τα παιδιά που τρέφονταν αποκλειστικά με θηλασμό (μέσος όρος [SD], 3,15 [0,51] έναντι 3,19 [0,50] και 3,22 [0,46] kg, αντίστοιχα· P < ,001) και το υψηλότερο ποσοστό χαμηλού βάρους γέννησης (<2,5 kg) (6,4% έναντι 4,9% και 3,0%, αντίστοιχα· P < ,001). Η συχνότητα εμφάνισης υπερβολικού βάρους ή παχυσαρκίας στην εξέταση NHSPIC 7 ήταν παρόμοια στις ομάδες που τρέφονταν με φόρμουλα και με μικτή διατροφή, αλλά χαμηλότερη στην ομάδα που τρέφονταν αποκλειστικά με θηλασμό (18,7% έναντι 18,7% έναντι 17,6%, αντίστοιχα· P < ,001), όπως και η συχνότητα εμφάνισης χρόνιου πυελικού καρκίνου (3,0% έναντι 3,0% έναντι 2,8%, αντίστοιχα· P < ,001). Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν επίσης στην ηλικία της μητέρας, στη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη κύησης και υπέρτασης, στην κοινωνικοοικονομική κατάσταση και στον τόπο διαμονής μεταξύ των ομάδων σίτισης (Πίνακας 1).

Μεγάλη προβολή Λήψη

Σχήμα. Διάγραμμα ροής του πληθυσμού μελέτης



Το άθροισμα των συμμετεχόντων που αποκλείστηκαν για κάθε λόγο υπερβαίνει τον συνολικό αριθμό αποκλεισμών (n = 33.049) επειδή ορισμένα άτομα πληρούσαν περισσότερα από 1 κριτήρια αποκλεισμού. Το NHSPIC υποδεικνύει το Εθνικό Πρόγραμμα Ελέγχου Υγείας για Βρέφη και Παιδιά στην Κορέα.

Μεγάλη προβολή Λήψη

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ανά κύριο τύπο σίτισης

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants by Primary Feeding Type

Characteristic	Participants, No. (%)			P value
	Exclusively breastfed (n = 148 402)	Formula-fed (n = 112 738)	Mixed-fed (n = 61 591)	
Child				
Sex				
Female	89 208 (60.1)	63 776 (56.6)	34 515 (56.0)	<.001
Male	59 194 (39.9)	48 962 (43.4)	27 076 (44.0)	<.001
Preterm birth	1772 (1.2)	3471 (3.1)	1393 (2.3)	<.001
Birth weight, mean (SD), kg	3.22 (0.46)	3.15 (0.51)	3.19 (0.50)	<.001
Low birth weight (<2.5 kg)	4386 (3.0)	7228 (6.4)	3042 (4.9)	<.001
Multiple birth	2340 (1.6)	6308 (5.6)	2730 (4.4)	<.001
Cesarean delivery	52 566 (35.4)	50 982 (45.2)	24 350 (39.5)	<.001
Overweight or obesity[a]	26 162 (17.6)	21 074 (18.7)	11 544 (18.7)	<.001
Central precocious puberty	4126 (2.8)	3428 (3.0)	1820 (3.0)	<.001
Maternal				
Age at delivery, y				
<25	4208 (2.8)	3833 (3.4)	1703 (2.8)	<.001
25-35	124 792 (84.1)	89 614 (79.5)	49 337 (80.1)	
≥35	19 402 (13.1)	19 291 (17.1)	10 551 (17.1)	
Gestational diabetes	9298 (6.3)	8269 (7.3)	4255 (6.9)	<.001
Gestational hypertension	2214 (1.5)	2929 (2.6)	1169 (1.9)	<.001
Socioeconomic status, quartile				
First (lowest)	36 488 (24.6)	29 231 (25.9)	14 881 (24.2)	<.001
Second	36 809 (24.8)	28 786 (25.5)	15 150 (24.6)	
Third	37 570 (25.3)	27 491 (24.4)	15 638 (25.4)	
Fourth (highest)	37 535 (25.3)	27 230 (24.2)	15 922 (25.9)	
Residence				
Urban	66 475 (44.8)	49 031 (43.5)	28 538 (46.4)	<.001
Rural	81 927 (55.2)	63 707 (56.5)	33 008 (53.6)	

[a] From the seventh infant health checkup (conducted at age 66-71 months).

Συσχετίσεις μεταξύ του κύριου τύπου σίτισης και του CPP

Τα αποτελέσματα των αναλογικών αναλύσεων κινδύνου Cox για τον εντοπισμό των παραγόντων που σχετίζονται με το Χρόνιο Πόνο (ΧΠΠ) παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Μετά την προσαρμογή για πιθανούς παράγοντες κινδύνου, ο τύπος κύριας σίτισης συσχετίστηκε σημαντικά με το ΧΠΠ τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια. Συγκεκριμένα, σε σύγκριση με τα αγόρια που θηλάζουν αποκλειστικά, τα αγόρια που τρέφονται με φόρμουλα είχαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο ΧΠΠ (AHR, 1,16; 95% CI, 1,10-1,21; *P* < .001), ακολουθούμενα από τα αγόρια που τρέφονται με μικτή διατροφή (AHR, 1,14; 95% CI, 1,07-1,20; *P* < .001). Η συσχέτιση ήταν πιο έντονη στα κορίτσια. Σε σύγκριση με τα κορίτσια που θήλαζαν αποκλειστικά, ο υψηλότερος κίνδυνος Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ) παρατηρήθηκε σε κορίτσια που τρέφονταν με φόρμουλα (AHR, 1,60; 95% CI, 1,24-2,06; *P* < .001), ακολουθούμενα από κορίτσια που τρέφονταν με μικτή διατροφή (AHR, 1,45; 95% CI, 1,07-1,97; *P* < .001). Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier έδειξαν σημαντικές διαφορές στη σωρευτική συχνότητα εμφάνισης ΧΠΠ ανά τύπο κύριας σίτισης και στα δύο φύλα, με τον χαμηλότερο κίνδυνο να παρατηρείται μεταξύ των παιδιών που θήλαζαν αποκλειστικά (log-rank *P* < .001) (eΣχήμα 2 στο Συμπλήρωμα 1).

Μεγάλη προβολή Λήψη

Πίνακας 2. Συσχετίσεις μεταξύ του πρωτογενούς τύπου σίτισης και της κεντρικής πρώιμης εφηβείας σε παιδιά, στρωματοποιημένα ανά φύλο

Table 2. Associations Between Primary Feeding Type and Central Precocious Puberty in Children Stratified by Sex

	Male (n = 135 232)		Female (n = 187 499)	
Variable	AHR (95% CI)	*P* value	AHR (95% CI)	*P* value
Primary feeding type				
Exclusively breastfed	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Formula-fed	1.16 (1.10-1.21)	<.001	1.60 (1.24-2.06)	<.001
Mixed-fed	1.14 (1.07-1.20)	<.001	1.45 (1.07-1.97)	<.001
Preterm birth				
No	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Yes	1.42 (0.65-3.11)	.38	1.26 (1.06-1.50)	.009
Low birth weight				
No	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Yes	1.99 (1.21-3.26)	.007	1.17 (1.05-1.30)	.003
Multiple birth				
No	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Yes	1.10 (0.61-1.97)	.75	1.21 (1.07-1.37)	.003
Cesarean delivery				
No	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Yes	1.13 (0.01-1.42)	.28	1.04 (1.00-1.09)	.06
Maternal age at delivery, y				
<25	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
25-35	1.51 (0.53-4.26)	.44	1.24 (1.07-1.45)	.005
≥35	2.42 (0.90-6.52)	.08	1.43 (1.24-1.66)	<.001
Gestational diabetes				
No	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Yes	1.41 (0.95-2.08)	.09	1.16 (1.07-1.25)	<.001
Gestational hypertension				
No	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Yes	1.01 (0.47-2.17)	.98	1.16 (1.01-1.33)	.03
Socioeconomic status, quartile				
First (lowest)	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Second	1.01 (0.74-1.39)	.93	1.05 (0.99-1.12)	.10
Third	1.12 (0.82-1.54)	.46	1.07 (1.00-1.13)	.04
Fourth (highest)	1.15 (0.84-1.58)	.40	1.03 (0.97-1.09)	.40
Residence				
Rural	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Urban	1.03 (0.99-1.07)	.18	1.40 (1.12-1.75)	.003

Abbreviations: AHR, adjusted hazard ratio; NA, not applicable.

Το χαμηλό βάρος γέννησης συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ) τόσο στα αγόρια (AHR, 1,99; 95% CI, 1,21-3,26; *P* = 0,007) όσο και στα κορίτσια (AHR, 1,17; 95% CI, 1,05-1,30; *P* = 0,003). Αντίθετα, μόνο στα κορίτσια, σημαντικές συσχετίσεις με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ) βρέθηκαν για την ηλικία της μητέρας 25 έως 35 ετών (AHR, 1,24; 95% CI, 1,07-1,45; *P* = .005) και 35 ετών και άνω (AHR, 1,43; 95% CI, 1,24-1,66; *P* < .001), τον διαβήτη κύησης (AHR, 1,16; 95% CI, 1,07-1,25; *P* < .001), την υπέρταση κύησης (AHR, 1,16; 95% CI, 1,01-1,33; 1,01-1,33; *P* = .03), τον πρόωρο τοκετό (AHR, 1,26; 95% CI, 1,06-1,50), τις πολλαπλές κυήσεις (AHR, 1,21; 95% CI, 1,07-1,37· *P* = 0,003) και διαμονή σε αστικές περιοχές (AHR, 1,40· 95% CI, 1,12-1,75· *P* = 0,003). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συσχετίσεις μεταξύ του κύριου τύπου σίτισης και του CPP ήταν ελαφρώς εξασθενημένες όταν ο ΔΜΣ συμπεριλήφθηκε ως συνμεταβλητή (eTable 2 στο Συμπλήρωμα 1). Οι αναλύσεις υποομάδων σε παιδιά που δεν γεννήθηκαν πριν από την ημερομηνία γέννησης (eTable 3 στο Συμπλήρωμα 1) ή με χαμηλό βάρος γέννησης (eTable 4 στο Συμπλήρωμα 1) έδωσαν αποτελέσματα σύμφωνα με αυτά της κύριας ανάλυσης.

Μεσολαβητικές επιπτώσεις του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας

Η ανάλυση διαμεσολάβησης αποκάλυψε ότι το προεφηβικό υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία μεσολάβησε μερικώς στη συσχέτιση μεταξύ του κύριου τύπου σίτισης και του Χρόνιου Πόνο (CPP) και στα δύο φύλα (Πίνακας 3). Σε σύγκριση με τα παιδιά που θηλάζουν αποκλειστικά, τα αγόρια που τρέφονται με φόρμουλα είχαν υψηλότερο κίνδυνο CPP (συνολικό φαινόμενο AHR, 1,20· bootstrap 95% CI, 1,15-1,25), με το 7,2% (bootstrap 95% CI, 4,5%-12,1%) της επίδρασης να προκαλείται από την προεφηβική παχυσαρκία. Στα κορίτσια, η συνολική επίδραση της σίτισης με φόρμουλα ήταν μεγαλύτερη (AHR, 1,59· bootstrap 95% CI, 1,50-1,67), με το 17,8% (bootstrap 95% CI, 6,6%-30,0%) της συσχέτισης να προκαλείται. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν η προεφηβική παχυσαρκία αντιμετωπίστηκε ως συνεχής μεταβλητή του ΔΜΣ (eΠίνακας 5 στο Συμπλήρωμα 1).

Μεγάλη προβολή Λήψη

Πίνακας 3. Επίδραση της προεφηβικής παχυσαρκίας ή υπερβολικού βάρους στη σχέση μεταξύ του πρωτογενούς τύπου σίτισης και της κεντρικής πρώιμης εφηβείας

Table 3. Mediation Effect of Prepubertal Overweight or Obesity on the Association Between Primary Feeding Type and Central Precocious Puberty

	Male (n = 135 232)		Female (n = 187 499)	
Variable	AHR (bootstrap 95% CI)[a]	*P* value	AHR (bootstrap 95% CI)[a]	*P* value
Primary feeding type: formula-fed vs exclusively breastfed				
Total effect	1.20 (1.15-1.25)	<.001	1.59 (1.50-1.67)	<.001
Controlled direct effect	1.17 (1.11-1.23)	<.001	1.66 (1.56-1.75)	<.001
Natural direct effect	1.18 (1.13-1.23)	<.001	1.48 (1.39-1.57)	<.001
Natural indirect effect	1.05 (1.05-1.06)	<.001	1.03 (1.03-1.04)	<.001
Percentage mediated	7.2 (4.5-12.1)	<.001	17.8 (6.6-30.0)	<.001
Primary feeding type: mixed-fed vs exclusively breastfed				
Total effect	1.17 (1.11-1.23)	<.001	1.44 (1.34-1.54)	<.001
Controlled direct effect	1.14 (1.07-1.21)	<.001	1.52 (1.40-1.63)	<.001
Natural direct effect	1.15 (1.09-1.21)	<.001	1.39 (1.29-1.49)	<.001
Natural indirect effect	1.06 (1.05-1.06)	<.001	1.04 (1.03-1.04)	<.001
Percentage mediated	9.3 (5.3-14.8)	<.001	12.4 (3.4-22.4)	<.001

Abbreviation: AHR, adjusted hazard ratio.

[a] Models were adjusted for low birth weight, preterm birth, multiple birth, cesarean delivery, maternal age at delivery, gestational diabetes, gestational hypertension, socioeconomic status, and residence.

Συζήτηση

Σε αυτήν την πανεθνική, αναδρομική μελέτη κοόρτης, διαπιστώσαμε ότι τα παιδιά που δεν θήλαζαν αποκλειστικά κατά τους πρώτους 4 έως 6 μήνες είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ), ανεξάρτητα από το φύλο. Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία στην προεφηβική ηλικία αναγνωρίστηκαν ως πιθανοί μεσολαβητές στη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και ΧΠΠ και στα δύο φύλα.

Σε αυτή τη μελέτη, ο θηλασμός κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία συσχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ), εν μέρει λόγω του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας στην προεφηβεία και στα δύο φύλα. Ενώ η συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και εφηβικής ανάπτυξης έχει διερευνηθεί προηγουμένως, μελέτες που ανέλυσαν τα αποτελέσματα ξεχωριστά ανά φύλο παραμένουν περιορισμένες. Μέχρι σήμερα, 4 μελέτες έχουν συμπεριλάβει αγόρια

και κορίτσια, [16,17,25,26] με μόνο 1 να διεξάγει ανάλυση στρωματοποιημένη ανά φύλο.16 Οι Kwok et al.25 διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και κατανάλωσης γάλακτος στην παιδική ηλικία και ηλικίας έναρξης της εφηβείας σε Κινέζικα παιδιά (αγόρια και κορίτσια μαζί) στο Χονγκ Κονγκ και δεν ανέφεραν σημαντική συσχέτιση. Ομοίως, οι Karaolis-Danckert et al.17 ανέφεραν ότι τα παιδιά που θήλασαν για περισσότερο από 4 μήνες παρουσίασαν καθυστερημένη ηλικία στην ταχύτητα μέγιστης ανάπτυξης σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν θήλασαν. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση εξασθενήθηκε και έχασε στατιστική σημασία μετά την προσαρμογή για συνμεταβλητές. Στη Νότια Κορέα, οι Lee et al.26 ανέφεραν ότι ο θηλασμός για περισσότερο από 6 μήνες ήταν προστατευτικός έναντι της πρώιμης εφηβικής ανάπτυξης τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια. Ωστόσο, η ανάλυσή τους δεν ήταν στρωματοποιημένη ανά φύλο. Αντίθετα, οι Hvidt et al16 εξέτασαν αγόρια και κορίτσια ξεχωριστά και διαπίστωσαν ότι τα αγόρια που δεν θήλαζαν ή είχαν θηλασμό για μικρότερη διάρκεια εμφάνισαν νωρίτερα έναρξη εφηβείας από τα αγόρια που θήλαζαν αποκλειστικά, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση για τα κορίτσια.

Αυτές οι διαφορές στις συσχετίσεις που αφορούν συγκεκριμένα το φύλο μπορούν να αποδοθούν σε εθνοτικές διαφορές. Η ομάδα που μελετήθηκε από τους Hvidt et al [16] στη Δανία αποτελούνταν κυρίως από λευκά άτομα, ενώ η δική μας ομάδα περιελάμβανε κυρίως άτομα από την Ανατολική Ασία, κυρίως Κορεάτες. Στοιχεία από άλλες μελέτες υποστηρίζουν επίσης εθνοτικές διαφορές στη συσχέτιση των πρακτικών σίτισης με την εφηβική ανάπτυξη. Σε μια πολυεθνική μελέτη, τα κορίτσια που τρέφονταν μόνο με φόρμουλα παρουσίασαν πρόωρη έναρξη εφηβείας περίπου 2,5 μήνες νωρίτερα, αλλά αυτό ήταν πιο έντονο μεταξύ των μαύρων παιδιών και λιγότερο έντονο μεταξύ των παιδιών από την Ασία ή τα νησιά του Ειρηνικού. [27] Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ανάπτυξη του μαστού συμβαίνει νωρίτερα στα μαύρα κορίτσια, [28] και η ηλικία εμμηναρχής διαφέρει επίσης μεταξύ των ασιατικών, μαύρων και λευκών πληθυσμών, [29-31 υποδεικνύοντας] ότι ο χρόνος ενεργοποίησης του υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων άξονα μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με γενετικούς ή βιολογικούς παράγοντες.

Οι διαφορές στα πρότυπα πρακτικών σίτισης μπορεί επίσης να συμβάλλουν στις ανισότητες στη συσχέτιση του θηλασμού με το Χρόνιο Πόνο (CPP) μεταξύ των χωρών. Στη μελέτη μας, το ποσοστό θηλασμού στους 6 μήνες ήταν 46,0%, το οποίο ήταν χαμηλότερο από τα ποσοστά που αναφέρθηκαν στη Δανία (64,0%), [16] στις ΗΠΑ (55,8%), [32] και στη Σρι Λάνκα (50,8%). [33] Επιπλέον, ο τρόπος χορήγησης του μητρικού γάλακτος (είτε απευθείας είτε μέσω μπιμπερό) ή η διάρκεια του θηλασμού μπορεί επίσης να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα και δεν συμπεριλήφθηκαν στο σχεδιασμό της μελέτης μας.

Ο κίνδυνος Χρόνιου Πυελικού Πυρετού (ΧΠΠ) ήταν ομοίως αυξημένος τόσο στις ομάδες μικτής σίτισης όσο και στις ομάδες που τράφηκαν με φόρμουλα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η προστατευτική συσχέτιση μπορεί να είναι ειδική για τον αποκλειστικό θηλασμό. Επιπλέον, η ανάλυση διαμεσολάβησης έδειξε ότι το προεφηβικό υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία πιθανώς μεσολάβησαν στη συσχέτιση μεταξύ του θηλασμού στην πρώιμη ζωή και του ΧΠΠ. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την πιθανή σχέση μεταξύ της διατροφής στην πρώιμη ζωή και του χρόνου της εφηβείας,

με την παιδική παχυσαρκία πιθανώς να χρησιμεύει ως βασικός παράγοντας. [22,34,35] Σε σύγκριση με τη σίτιση με φόρμουλα, ο θηλασμός κατά το πρώτο έτος της ζωής έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας ή παχυσαρκίας. [36,37] Επιπλέον, τα κορίτσια με παχυσαρκία μπορεί να είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ΧΠΠ, αν και η συσχέτιση στα αγόρια παραμένει ασαφής. [22] Παρ' όλα αυτά, το ποσοστό που μεσολαβήθηκε ήταν μέτριο, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχουν και άλλες βιολογικές οδοί πέρα από την προεφηβική παχυσαρκία που μπορεί να συμβάλλουν στη συσχέτιση του θηλασμού και του ΧΠΠ.

Μία πιθανή εξήγηση για αυτό το εύρημα είναι η συσχέτιση μεταξύ του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) και της παραγωγής σεξουαλικών ορμονών. Αν και η συγκέντρωση του IGF-1 στο γάλα τύπου φόρμουλας είναι χαμηλότερη από ό,τι στο ανθρώπινο γάλα, [38] τα βρέφη που τρέφονται με τύπο τείνουν να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις IGF-1 στην κυκλοφορία του αίματος στην ηλικία των 3 μηνών από τα βρέφη που θηλάζουν.39 Τα αυξημένα επίπεδα IGF-1 στη βρεφική ηλικία έχουν συσχετιστεί με αυξημένη γραμμική ανάπτυξη40 και μπορεί να επιταχύνουν την εφηβική ανάπτυξη ενισχύοντας την παραγωγή σεξουαλικών στεροειδών και την έκκριση GnRH.41-43

Μια άλλη υπόθεση αφορά διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος. Το ανθρώπινο γάλα περιέχει ωφέλιμα βακτήρια που διαμορφώνουν κυρίως το μικροβίωμα του βρέφους, επηρεάζοντας το γαστρεντερικό ή το ανοσοποιητικό σύστημα και τη νευρολογική ανάπτυξη.44 Αρκετές μελέτες έχουν δείξει διαφορές στο μικροβίωμα του εντέρου μεταξύ θηλαζόντων και βρεφών που τρέφονται με φόρμουλα. Τα θηλάζοντα βρέφη παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ωφέλιμων βακτηρίων, όπως *το Bifidobacterium , και χαμηλότερη μικροβιακή ποικιλομορφία, ενώ* τα βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ποικιλομορφία, με υψηλότερα επίπεδα Firmicutes και Proteobacteria.45,46 Επιπλέον, αναδυόμενα στοιχεία έχουν συνδέσει τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου με την ορμονική ρύθμιση, υποδηλώνοντας ότι η επίδραση του μητρικού γάλακτος στο έντερο μπορεί να παίζει ρόλο στην τροποποίηση της έναρξης της εφηβείας.47,48 Τα πρότυπα σίτισης κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής μπορεί να μεταβάλλουν τη μικροβιακή ισορροπία, επηρεάζοντας ενδεχομένως την παιδική παχυσαρκία και την έκκριση ορμονών του φύλου.49

Η πρώιμη βρεφική ηλικία είναι μια κρίσιμη περίοδος της ζωής για τη δημιουργία βασικών φυσιολογικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένου του μικροβιώματος του εντέρου και των ορμονικών και μεταβολικών οδών, που μπορεί να επηρεάσουν τον χρόνο της εφηβείας. [50,51] Απαιτείται μελλοντική έρευνα για να διευκρινιστούν οι υποκείμενοι βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ο θηλασμός επηρεάζει την εφηβική ανάπτυξη. Επιπλέον, δεδομένου του σχετικά χαμηλού και μειούμενου ποσοστού αποκλειστικού θηλασμού στη Νότια Κορέα (από 42,8% το 2010-2012 σε 13,1% το 2019-2020), [52] μπορεί να δικαιολογηθούν στρατηγικές δημόσιας υγείας για την προώθηση του θηλασμού. Αυτή η πτωτική τάση μπορεί να αποδοθεί σε παράγοντες όπως η αυξημένη μητρική απασχόληση, οι περιορισμένες πολιτικές γονικής άδειας, η αυξημένη μητρική ηλικία κατά τον τοκετό και οι ανισότητες στα μητρικά μορφωτικά επίπεδα και τις διατροφικές γνώσεις. [52,53] Για την αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων, οι εθνικές εκπαιδευτικές εκστρατείες και

η ανάπτυξη ενός φιλικού προς τον θηλασμό περιβάλλοντος εργασίας μπορούν να βοηθήσουν στην υποστήριξη βιώσιμων πρακτικών θηλασμού.

Δυνατά σημεία και περιορισμοί

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά τον διαμεσολαβητικό ρόλο της προεφηβικής παχυσαρκίας στη συσχέτιση μεταξύ του τύπου σίτισης στην πρώιμη ζωή και του Χρόνιου Πυελικού Πόνο (ΧΠΠ) σε μια μεγάλη πληθυσμιακή ομάδα, παρέχοντας νέες γνώσεις σχετικά με τους μηχανισμούς που συνδέουν τη διατροφή στην πρώιμη ζωή και τον χρόνο της εφηβείας. Αυτή η μελέτη επωφελείται από τη χρήση μιας πανεθνικής ομάδας με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση από τη βρεφική ηλικία έως την παιδική ηλικία και ολοκληρωμένη προσαρμογή για βασικούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά και οι καταστάσεις της μητρικής υγείας. Επιπλέον, καθώς χρησιμοποιήσαμε δεδομένα βασισμένα σε μητρώα με αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια για το ΧΠΠ και μια σαφή χρονολογική ακολουθία έκθεσης, διαμεσολαβητή και έκβασης, ελαχιστοποιήσαμε την μεροληψία λανθασμένης ταξινόμησης και ικανοποιήσαμε την απαίτηση του αντιπαράδειγματος της χρονικής διάρκειας για την ανάλυση διαμεσολάβησης. Τέλος, οι αναλύσεις με στρωματοποίηση ανά φύλο και ευαισθησία επιβεβαίωσαν την αξιοπιστία των ευρημάτων της μελέτης μας.

Αυτή η μελέτη είχε επίσης αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, τα δεδομένα σχετικά με την ηλικία της μητέρας κατά την εμμηναρχή, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τον χρόνο έναρξης της εφηβείας στις κόρες, δεν ήταν διαθέσιμα λόγω των περιορισμών της βάσης δεδομένων του NHIS. Δεύτερον, μόνο παιδιά που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές GnRH στο πλαίσιο του συστήματος αποζημίωσης ασφαλιστικών εξόδων συμπεριλήφθηκαν στις περιπτώσεις CPP. Το κορεατικό NHIS χρησιμοποιεί ένα μοντέλο πληρωμής με αμοιβή ανά υπηρεσία, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε πιθανή υπερδιάγνωση CPP για την εκπλήρωση των κριτηρίων αποζημίωσης. Ωστόσο, η κλινική επιβεβαίωση του CPP με βάση τα καθιερωμένα διαγνωστικά κριτήρια μπορεί να μειώσει τον πιθανό αντίκτυπο αυτής της ανησυχίας. Τρίτον, δεν μπορέσαμε να αξιολογήσουμε τη δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας του θηλασμού και του κινδύνου CPP. Τέταρτον, ο τρόπος με τον οποίο χορηγήθηκε στα παιδιά μητρικό γάλα (μπιμπερό έναντι άμεσης σίτισης από το στήθος, που υποδεικνύει τον χρόνο επαφής δέρματος με δέρμα μεταξύ μητέρας και βρέφους), δεν συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση. Επιπλέον, το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία στην ηλικία των 66 έως 71 μηνών μοντελοποιήθηκε ως σταθερή συνμεταβλητή και όχι ως χρονικά μεταβαλλόμενη μεταβλητή λόγω της δομής των δεδομένων, η οποία μπορεί να έχει περιορίσει την ικανότητα πλήρους αντανάκλασης της χρονικής μεταβλητότητάς της. Τέλος, δεδομένου του παρατηρητικού σχεδιασμού της μελέτης, δεν μπορεί να συναχθεί αιτιότητα λόγω της πιθανότητας μη μετρήσιμης ή υπολειμματικής σύγχυσης.

Συμπεράσματα

Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη κοόρτης, ο αποκλειστικός θηλασμός κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο Χρόνιου Πυελικού Πνεύμονα (ΧΠΠ) τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια, και αυτή η συσχέτιση οφειλόταν εν μέρει στο υπερβολικό βάρος ή την παχυσαρκία πριν από

την εφηβεία. Απαιτούνται περαιτέρω διαχρονικές προοπτικές μελέτες για την αξιολόγηση της συσχέτισης του θηλασμού με τον χρόνο και την εξέλιξη της εφηβείας.

Πληροφορίες άρθρου

Ημερομηνία αποδοχής για δημοσίευση: 30 Μαΐου 2025.

Δημοσίευση: 18 Αυγούστου 2025. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.27455

Ανοικτή Πρόσβαση: Αυτό είναι ένα άρθρο ανοιχτής πρόσβασης που διανέμεται σύμφωνα με τους όρους της Άδειας CC-BY . © 2025 Choe Y et al. *JAMA Network Open* .

Αντίστοιχοι Συγγραφείς: Yong Joo Kim, MD, PhD (kyjoo@hanyang.ac.kr), και Seung Yang, MD, PhD (jxisfriend@hanyang.ac.kr), Τμήμα Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Hanyang, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Σεούλ, Νότια Κορέα.

Συνεισφορές Συγγραφέων: Οι Δρ. Choe και Ryu είχαν πλήρη πρόσβαση σε όλα τα δεδομένα της μελέτης και αναλαμβάνουν την ευθύνη για την ακεραιότητα των δεδομένων και την ακρίβεια της ανάλυσης των δεδομένων. Οι Δρ. Choe και Ryu συνέβαλαν εξίσου ως συν-πρώτοι συγγραφείς. Οι Δρ. Kim και Yang συνέβαλαν εξίσου ως συν-επικεφαλής συγγραφείς.

Ιδέα και σχεδιασμός: Choe, Choi, Na, Lee, Kim, Yang.

Απόκτηση, ανάλυση ή ερμηνεία δεδομένων: Choe, Ryu, Kim.

Σύνταξη του χειρογράφου: Choe, Ryu, Kim.

Κριτική ανασκόπηση του χειρογράφου για σημαντικό πνευματικό περιεχόμενο: Choi, Na, Lee, Kim, Yang.

Στατιστική ανάλυση: Choe, Ryu, Na, Kim.

Λήψη χρηματοδότησης: Choe.

Διοικητική, τεχνική ή υλική υποστήριξη: Choe, Yang.

Επίβλεψη: Τσόε, Τσόι, Λι, Κιμ, Γιανγκ.

Γνωστοποιήσεις Σύγκρουσης Συμφερόντων: Δεν αναφέρθηκε καμία.

Χρηματοδότηση/Υποστήριξη: Η παρούσα μελέτη υποστηρίχθηκε από την επιχορήγηση HY-202400000003281 από το Πανεπιστήμιο Hanyang και το Βραβείο Έρευνας Seokcheon 2024 από την Κορεατική Παιδιατρική Εταιρεία.

Ρόλος του Χρηματοδότη/Χορηγού: Οι χρηματοδότες δεν είχαν κανένα ρόλο στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή της μελέτης, στη συλλογή, διαχείριση, ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων, στην

προετοιμασία, την αναθεώρηση ή την έγκριση του χειρογράφου και στην απόφαση υποβολής του χειρογράφου για δημοσίευση.

Δήλωση Κοινής Χρήσης Δεδομένων: Βλέπε Παράρτημα 2 .

Πρόσθετες πληροφορίες: Αυτή η μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα από τη βάση δεδομένων της Εθνικής Υπηρεσίας Ασφάλισης Υγείας (Αρ. NHIS-2023-1-319).

Αναφορές

1. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, et al. Παγκόσμιες τάσεις στην ηλικία έναρξης της εφηβείας, αξιολογημένες με βάση την ανάπτυξη του μαστού στα κορίτσια: μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. *JAMA Pediatr* . 2020;174(4):e195881. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.5881 ΑρθροPubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

2. Kang S, Park MJ, Kim JM, Yuk JS, Kim SH. Συνεχείς αυξανόμενες τάσεις στην κεντρική συχνότητα εμφάνισης πρώιμης εφηβείας μεταξύ αγοριών και κοριτσιών στην Κορέα από το 2008 έως το 2020. *PLoS One* . 2023;18(3):e0283510. doi: 10.1371/journal.pone.0283510PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

3. Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, Hickey M, Juul A. Τάσεις στη συχνότητα εμφάνισης κεντρικής πρώιμης εφηβείας και φυσιολογικής παραλλαγής εφηβείας σε παιδιά στη Δανία, 1998 έως 2017. *JAMA Netw Open* . 2020;3(10):e2015665. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15665 ΑρθροPubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

4. Sun Y, Liu H, Mu C, Liu P, Hao C, Xin Y. Πρώιμη εφηβεία: μια ανασκόπηση του ρόλου της ως παράγοντα κινδύνου για μεταβολικές και ψυχικές διαταραχές. *Front Pediatr* . 2024;12:1326864. doi: 10.3389/fped.2024.1326864PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

5. Felício JS, de Alcântara AL, Janaú LC, et al. Συσχέτιση σόγιας και αποκλειστικού θηλασμού με κεντρική πρώιμη εφηβεία: μελέτη περίπτωσης-ελέγχου. *Μπροστινή Ενδοκρινόλη (Λωζάνη)* . 2021; 12:667029. doi: 10.3389/fendo.2021.667029PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

6. Choe Y, Kim KN, Lee YJ, et al. Προγεννητική και παιδική έκθεση σε χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές και πρώιμη θηλαρχή σε 8χρονα κορίτσια: μια προοπτική μελέτη που χρησιμοποιεί Bayesian kernel regression. *Environ Res* . 2024;263(Pt 1):120056. doi: 10.1016/j.envres.2024.120056PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

7. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Παιδική παχυσαρκία και κεντρική πρώιμη εφηβεία. *Front Endocrinol (Λωζάνη)* . 2022;13:1056871. doi: 10.3389/fendo.2022.1056871PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

8. Διατροφή βρεφών και μικρών παιδιών. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Πρόσβαση στις 22 Απριλίου 2025. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding

9. Dieterich CM, Felice JP, O'Sullivan E, Rasmussen KM. Θηλασμός και αποτελέσματα υγείας για τη δυάδα μητέρας-βρέφους. *Pediatr Clin North Am* . 2013;60(1):31-48. doi: 10.1016/j.pcl.2012.09.010PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

10. Gunderson EP. Θηλασμός μετά από διαβήτη κύησης κατά την εγκυμοσύνη: επακόλουθη παχυσαρκία και διαβήτης τύπου 2 στις γυναίκες και τα παιδιά τους. *Diabetes Care* . 2007;30(συμπλήρωμα 2):S161-S168. doi: 10.2337/dc07-s210PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

11. Kim EY. Θηλασμός και σακχαρώδης διαβήτης/νόσος του θυρεοειδούς. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* . 2012;17(2):76-81. doi: 10.6065/apem.2012.17.2.76Google Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

12. Kim YJ. Ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις του ανθρώπινου πρωτογάλακτος και του γάλακτος. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* . 2021;24(4):337-345. doi: 10.5223/pghn.2021.24.4.337PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

13. Koletzko B, von Kries R, Monasterolo RC, κ.ά.· Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης για την Παχυσαρκία στην Παιδική Ηλικία. Διατροφή των βρεφών και κίνδυνος παχυσαρκίας αργότερα. *Adv Exp Med Biol* . 2009;646:15-29. doi: 10.1007/978-1-4020-9173-5_2PubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

14. Choe Y, Cha JH, Kim YJ, et al. Η ταχεία αύξηση βάρους στην πρώιμη ζωή σχετίζεται με κεντρική πρώιμη εφηβεία στα κορίτσια, όχι στα αγόρια - μια πανεθνική πληθυσμιακή μελέτη στην Κορέα. *Front Endocrinol (Λωζάνη)* . 2023;14:1210995. doi: 10.3389/fendo.2023.1210995PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

15. Huang A, Reinehr T, Roth CL. Συνδέσεις μεταξύ παχυσαρκίας και εφηβείας: προσκεκλημένος από τον Manuel Tena-Sempere, Κόρδοβα. *Curr Opin Endocr Metab Res* . 2020;14:160-168. doi: 10.1016/j.coemr.2020.08.004PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

16. Hvidt JJ, Brix N, Ernst A, Lunddorf LLH, Ramlau-Hansen CH. Θηλασμός και χρόνος εφηβείας σε αγόρια και κορίτσια: μια πανεθνική μελέτη κοόρτης. *Paediatr Perinat Epidemiol* . 2021;35(5):578-589. doi: 10.1111/ppe.12767PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

17. Karaolis-Danckert N, Buyken AE, Sonntag A, Kroke A. Επιρροές της γέννησης και της πρώιμης ζωής στον χρόνο έναρξης της εφηβείας: αποτελέσματα από τη μελέτη DONALD (Dortmund Nutritional and Anthropotrically Designed Longitudinally Designed). *Am J Clin Nutr* . 2009;90(6):1559-1565. doi: 10.3945/ajcn.2009.28259PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

18. Cheol Seong S, Kim YY, Khang YH, κ.ά. Προφίλ πόρων δεδομένων: η Εθνική Βάση Δεδομένων Πληροφοριών Υγείας της Εθνικής Υπηρεσίας Ασφάλισης Υγείας στη Νότια Κορέα. *Int J Epidemiol* . 2017;46(3):799-800. doi: 10.1093/ije/dyw253PubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

19. Moon JS. Ανασκόπηση του εθνικού προγράμματος προληπτικού ελέγχου υγείας για βρέφη και παιδιά στην Κορέα. *J Korean Med Assoc* . 2010;53(5):377-385. doi: 10.5124/jkma.2010.53.5.377Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

20. Moon JS. Εφαρμογή των εθνικών διαγραμμάτων ανάπτυξης της Κορέας του 2007: καμπύλες ανάπτυξης και πίνακες. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* . 2009;12(συμπλήρωμα 1):1-5. doi: 10.5223/kjpgn.2009.12.Suppl1.S1Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

21. Williamson EJ, Aitken Z, Lawrie J, Dharmage SC, Burgess JA, Forbes AB. Εισαγωγή στα διαγράμματα αιτιότητας για την επιλογή συγχυτικών παραγόντων. *Respirology* . 2014;19(3):303-311. doi: 10.1111/resp.12238PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

22. Kim SJ, Kim JH, Hong YH, κ.ά. 2022 Κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής για κεντρική πρώιμη εφηβεία σε παιδιά και εφήβους στην Κορέα. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* . 2023;28(3):168-177. doi: 10.6065/apem.2346168.084PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

23. Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, et al. Διαχρονική μελέτη συμπεριφορικών και συναισθηματικών προτύπων σε κορίτσια με κεντρική πρώιμη εφηβεία κατά τη διάρκεια θεραπείας με τριπτορελίνη μακράς δράσης. *Acta Paediatr* . 1997;86(8):808-815. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08602.xPubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

24. VanderWeele TJ. Διαμεσολάβηση: εισαγωγή και προσεγγίσεις που βασίζονται στην παλινδρόμηση. *Εξήγηση στην Αιτιώδη Συμπερασματολογία: Μέθοδοι Διαμεσολάβησης και*

Αλληλεπίδρασης . Oxford University Press; 2015:20-46.

25. Kwok MK, Leung GM, Lam TH, Schooling CM. Θηλασμός, κατανάλωση γάλακτος στην παιδική ηλικία και έναρξη της εφηβείας. *Παιδιατρική* . 2012;130(3):e631-e639. doi: 10.1542/peds.2011-3697PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

26. Lee HA, Kim YJ, Lee H, et al. Η προληπτική επίδραση του θηλασμού για περισσότερο από 6 μήνες στην πρώιμη εφηβική ανάπτυξη σε παιδιά ηλικίας 7-9 ετών στην Κορέα. *Δημόσια Υγεία Διατροφή* . 2015;18(18):3300-3307. doi: 10.1017/S1368980015000518PubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

27. Aghaee S, Deardorff J, Greenspan LC, Quesenberry CP Jr, Kushi LH, Kubo A. Θηλασμός και χρόνος έναρξης της εφηβείας σε κορίτσια: μια πολυεθνική πληθυσμιακή προοπτική μελέτη κοόρτης. *BMC Pediatr* . 2019;19(1):277. doi: 10.1186/s12887-019-1661-xPubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

28. Wu T, Mendola P, Buck GM. Εθνοτικές διαφορές στην παρουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών φύλου και εμμηναρχής μεταξύ των κοριτσιών στις ΗΠΑ: η Τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής, 1988-1994. *Παιδιατρική* . 2002;110(4):752-757. doi: 10.1542/peds.110.4.752PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

29. Lee DH, Kim J, Kim HY. Χρονική τάση της ηλικίας κατά την εμμηναρχή σε Κορεάτισσες γυναίκες που γεννήθηκαν μεταξύ 1927 και 2004: μια πληθυσμιακή μελέτη. *Front Endocrinol (Λωζάνη)* . 2024;15:1399984. doi: 10.3389/fendo.2024.1399984PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

30. Krieger N, Kiang MV, Kosheleva A, Waterman PD, Chen JT, Beckfield J. Ηλικία εμμηναρχής: 50ετείς κοινωνικοοικονομικές τάσεις μεταξύ μαύρων και λευκών γυναικών που γεννήθηκαν στις ΗΠΑ. *Am J Public Health* . 2015;105(2):388-397. doi: 10.2105/AJPH.2014.301936PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

31. Reagan PB, Salsberry PJ, Fang MZ, Gardner WP, Pajer K. Διαφορές Αφροαμερικανών/ Λευκών στην ηλικία της εμμηναρχής: εξήγηση της διαφοράς. *Soc Sci Med* . 2012;75(7):1263-1270. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.05.018PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

32. Έκθεση θηλασμού. Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. Πρόσβαση στις 9 Μαΐου 2025. https://www.cdc.gov/breastfeeding-data/breastfeeding-report-card/index.html

33. Ratnayake HE, Rowel D. Επικράτηση του αποκλειστικού θηλασμού και εμπόδια στη συνέχισή του έως και έξι μήνες στην περιοχή Kandy της Σρι Λάνκα. *Int Breastfeed J.* 2018;13:36. doi: 10.1186/s13006-018-0180-yPubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

34. Wagner IV, Sabin MA, Pfäffle RW, κ.ά. Επιδράσεις της παχυσαρκίας στην ανθρώπινη σεξουαλική ανάπτυξη. *Nat Rev Endocrinol* . 2012;8(4):246-254. doi: 10.1038/nrendo.2011.241PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

35. De Leonibus C, Marcovecchio ML, Chiarelli F. Ενημέρωση σχετικά με την αναστημική ανάπτυξη και την εφηβική ανάπτυξη σε παχύσαρκα παιδιά. *Pediatr Rep* . 2012;4(4):e35. doi: 10.4081/pr.2012.e35PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

36. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. Η συσχέτιση μεταξύ θηλασμού και παιδικής παχυσαρκίας: μια μετα-ανάλυση. *BMC Public Health* . 2014;14(1):1267. doi: 10.1186/1471-2458-14-1267PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

37. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Μπορούν οι επιλογές διατροφής των βρεφών να τροποποιήσουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας αργότερα; *Am J Clin Nutr* . 2009;89(5):1502S-1508S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27113DPubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

38. Collier RJ, Miller MA, Hildebrandt JR, et al. Παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-I στο αγελαδινό γάλα. *J Dairy Sci* . 1991;74(9):2905-2911. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(91)78473-7PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

39. Ong KK, Langkamp M, Ranke MB, et al. Οι συγκεντρώσεις του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα I στη βρεφική ηλικία προβλέπουν διαφορικά κέρδη στο μήκος του σώματος και την παχυσαρκία: η μελέτη Cambridge Baby Growth Study. *Am J Clin Nutr* . 2009;90(1):156-161. doi: 10.3945/ajcn.2008.27408PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

40. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D; Ομάδα Μελέτης ALSPAC. Τα επίπεδα IGF-I στην κυκλοφορία στην παιδική ηλικία σχετίζονται τόσο με την τρέχουσα σύνθεση του σώματος όσο και με τον πρώιμο ρυθμό ανάπτυξης μετά τη γέννηση. *J Clin Endocrinol Metab* . 2002;87(3):1041-1044. doi: 10.1210/jcem.87.3.8342PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

41. Styne DM. Η ρύθμιση της εφηβικής ανάπτυξης. *Horm Res* . 2003;60(συμπλήρωμα 1):22-26. doi: 10.1159/000071222PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

42. Dees WL, Hiney JK, Srivastava VK. Ο IGF-1 επηρεάζει τη ρύθμιση της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης κατά την εφηβεία. *Neuroendocrinology* . 2021;111(12):1151-1163. doi: 10.1159/000514217PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

43. Wolfe A, Divall S, Wu S. Η ρύθμιση της αναπαραγωγικής νευροενδοκρινικής λειτουργίας από την ινσουλίνη και τον ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα-1 (IGF-1). *Front Neuroendocrinol* . 2014;35(4):558-572. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.05.007PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

44. Notarbartolo V, Giuffrè M, Montante C, Corsello G, Carta M. Σύνθεση της μικροχλωρίδας του ανθρώπινου μητρικού γάλακτος και ο ρόλος της στην υγεία των παιδιών. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* . 2022;25(3):194-210. doi: 10.5223/pghn.2022.25.3.194PubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

45. Lee SA, Lim JY, Kim BS, et al. Σύγκριση του προφίλ της μικροχλωρίδας του εντέρου σε βρέφη που θηλάζουν και τρέφονται με φόρμουλα στην Κορέα με χρήση πυροαλληλούχισης. *Nutr Res Pract* . 2015;9(3):242-248. doi: 10.4162/nrp.2015.9.3.242PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

46. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, et al. Ερευνητές της Καναδικής Μελέτης για τη Διαχρονική Ανάπτυξη Υγιών Βρεφών (CHILD). Συσχέτιση της έκθεσης σε φόρμουλα στο νοσοκομείο και των επακόλουθων πρακτικών σίτισης των βρεφών με το εντερικό μικροβίωμα και τον κίνδυνο υπερβολικού βάρους κατά το πρώτο έτος ζωής. *JAMA Pediatr* . 2018;172(7):e181161. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1161 ΑρθροPubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

47. Calcaterra V, Rossi V, Massini G, et al. Πρώιμη εφηβεία και μικροβίωμα: ο ρόλος του άξονα φυλετικών ορμονών-εντερικού μικροβιώματος. *Front Endocrinol (Λωζάνη)* . 2022;13:1000919. doi: 10.3389/fendo.2022.1000919PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

48. Yue M, Zhang L. Εξερευνώντας τη μηχανιστική αλληλεπίδραση μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και της πρόωρης εφηβείας: μια αφηγηματική ανασκόπηση. *Μικροοργανισμοί* . 2024;12(2):323. doi: 10.3390/microorganisms12020323PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

49. Laursen MF, Andersen LB, Michaelsen KF, et al. Η ανάπτυξη της μικροχλωρίδας του βρέφους καθοδηγείται από τη μετάβαση σε οικογενειακές τροφές ανεξάρτητα από τη μητρική παχυσαρκία. *mSphere* . 2016;1(1):e00069-15. doi: 10.1128/mSphere.00069-15PubMed Google ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

50. Ouyang R, Ding J, Huang Y, et al. Ωρίμανση του εντερικού μεταβολισμού κατά το πρώτο έτος της ζωής στους ανθρώπους. *Gut Microbes* . 2023;15(1):2231596. doi: 10.1080/19490976.2023.2231596PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

51. Jeong HR, Hwang IT. Ο ρόλος των μικροRNA ως ρυθμιστών στην έναρξη της εφηβείας: μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* . 2024;29(4):211-219. doi: 10.6065/apem.2346238.119PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

52. Hong J, Chang JY, Oh S. Η τρέχουσα κατάσταση του παρατεταμένου θηλασμού και οι σχετικοί παράγοντες σε κορεάτικα βρέφη και τις μητέρες τους: μια πανεθνική εγκάρσια μελέτη. *J Korean Med Sci* . 2023;38(33):e261. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e261PubMedGoogle Scholar Διασταυρούμενη αναφορά

53. Choi HJ, Kang SK, Chung MR. Η σχέση μεταξύ αποκλειστικού θηλασμού και ανάπτυξης βρέφους: μια μελέτη παρακολούθησης 6 και 12 μηνών. *Early Hum Dev* . 2018;127:42-47. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.011PubMedGoogle ScholarΔιασταυρούμενη αναφορά

Σχόλιο