

**Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΧΡΟΥΣΟΣ**



**ΤΟ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΡΕΣ ΩΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ
ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ, ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ
ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ**

Αθήνα, 2013

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Διδάκτορας: Δέσποινα Α. Μπαστακη

Θέμα: «Το Χρόνιο στρες ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης Μεταβολικού Συνδρόμου, σε παιδιά και εφήβους με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος.»

Ημερομηνία αίτησης υποψηφίου : 16/10/2006 (ΑΠ 1513)

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 12/4/2007 (ΑΠ 5448)

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. Γεώργιος Χρούσος, Καθηγητής –Διευθυντής Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»
2. Χριστίνα Κανακά- Ganteinbein, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Νεανικού Διαβήτη, Μεταβολισμού και Παχυσαρκίας, Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»
3. Αλεξάνδρα – Μαρία Μαγιάκου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Υπεύθυνη Ενδοκρινολογικού τμήματος, Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 22/5/2007

Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης προόδου: 20/4/2008

Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης προόδου: 6/3/2009 (ΑΠ 6378)

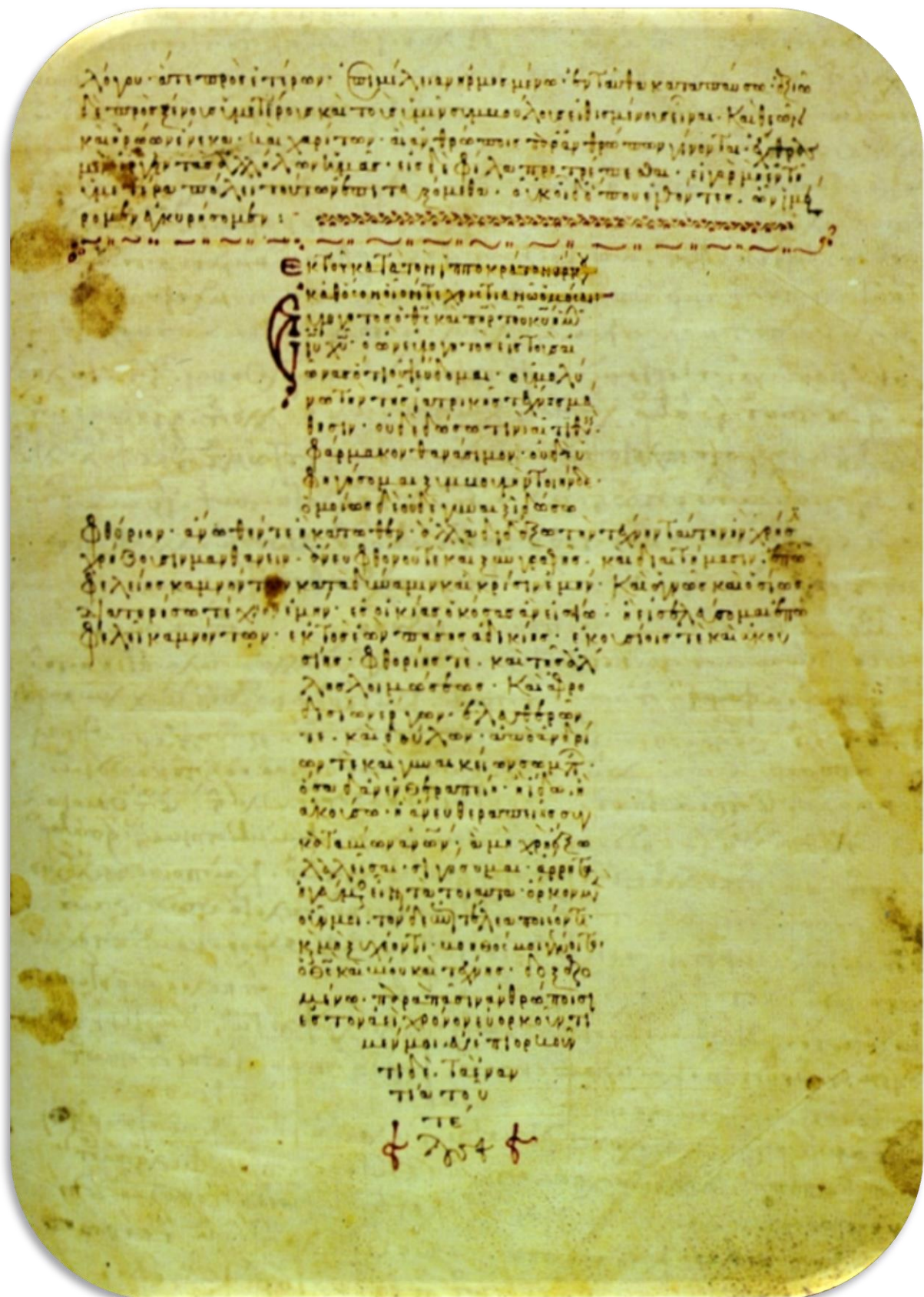
Ημερομηνία κατάθεσης τελικής (τρίτης) προόδου: 6/4/2011 (ΑΠ 7295)

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής:
Ημερομηνία υποστήριξης διδακτορικής διατριβής:
(Βαθμός:)

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής, Μελέτιος Αθανάσιος Δημόπουλος

Μέλη επταμελούς επιτροπής:

1. **Γεώργιος Χρούσος**, Καθηγητής –Διευθυντής στην Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών
2. **Χριστίνα Κανακά-Gantenbein**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας-Νεανικού Διαβήτη στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών
3. **Μαρία-Αλεξάνδρα Μαγιάκου**, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών
4. **Παναγιώτα Περβανίδου**, Λέκτορας Αναπτυξιακής και Συμπεριφορικής Παιδιατρικής στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών
5. **Κατερίνα Παπανικολάου**, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδοψυχιατρικής, Παιδοψυχιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
6. **Εμμανουήλ Ζουμάκης**, Επίκουρος Καθηγητής Μοριακής Βιοχημίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
7. **Σουλτάνα Σιαχανίδου**, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών



Βυζαντινό χειρόγραφο του 12^{ου} αι. Ο όρκος του Ιπποκράτη έχει γραφτεί σε σχήμα σταυρού. (Βιβλιοθήκη Βατικανού)

Ira M. Rutkow, M.D. Surgery: An Illustrated History. page 27, 1993

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	v
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	xx
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	0
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	1
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	17
ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ	31
Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ S100 ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ	43
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	49
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	50
ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	69
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	73
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	77
A1. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ-ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ.....	77
A2. ΔΙΑΤΑΡΧΕΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ	84
B1. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S100B ΣΤΟΝ ΟΡΟ, ΔΜΣ, ΔΙΑΤΑΡΧΕΣ ΑΓΧΟΥΣ- ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ.....	90
B2. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ, ΔΜΣ, ΔΙΑΤΑΡΧΕΣ ΑΓΧΟΥΣ- ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ	97
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	104
 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	 121
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	129
ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	146

Δέσποινα Α. Μπαστάκη, MD
Ιατρός, Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Τηλέφωνα Επικοινωνίας: 210-6430093 (σπίτι), 6936004998 (κινητό)

E-Mail: bdespoina@yahoo.com

2. ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

07/10-σήμερα: Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής: Ανδρέας Φρετζάγιας, Καθηγητής Παιδιατρικής)
Ειδίκευση στην Παιδιατρική

3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

A. Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση:

07/10-σήμερα: Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», Γ΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθύντρια Καθηγήτρια Π. Νικολαΐδου- Καρπαθίου)
Ειδίκευση στην Παιδιατρική (για 3,5 έτη)

4/09- 1/10: Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα- Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής Καθηγητής Γεώργιος Κρεατσάς)
Ειδίκευση στην Παιδιατρική –Νεογνολογία (6 μήνες)

1/06- 4/09: ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Χρούσσος).

Ήμισθος επιστημονικός συνεργάτης της μονάδας ενδοκρινολογίας και μεταβολισμού στο πλαίσιο εκπόνησης διδακτορικής διατριβής.

Διδακτορική Διατριβή:

2007-2012: «Το Χρόνιο Στρες ως Παράγοντας Κινδύνου Ανάπτυξης Μεταβολικού Συνδρόμου, σε Παιδιά και Εφήβους με Αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος»

Α Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών

Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος:

2005 Νομαρχία Αθηνών

Β. Προπτυχιακή εκπαίδευση :

1999- 2005: Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Βαθμός Πτυχίου: Λίαν Καλώς

Γ. Εγκύκλιες Σπουδές:

1997: Απόφοιτος του 3^{ου} Γενικού Λυκείου Αθηνών(με γενικό βαθμό Άριστα, δέκα οκτώ και εννέα ενδέκατα (18 ^{9/11})

1996-1997 : Αριστείο Προόδου, 3^ο Λύκειο Αθηνών, Γενικός βαθμός αποφοίτησης, Άριστα 18 ^{9/11}

1993-1994 : Αριστείο προόδου , 2^ο Πειραματικό Γυμνάσιο Αθηνών, γενικός βαθμός αποφοίτησης , Άριστα 18 ^{11/14}

4. ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

ο Ξένες Γλώσσες:

08/2004: Αγγλικά « Certificate in Advanced English», UNIVERCITY OF CAMBRIDGE

05/2007: Ισπανικά «DIPLOMAS DE ESPANOL COMO LENGUA EXTRANJERA (DELE), Nivel inicial», Instituto Cervantes

- ο Άριστος χειρισμός Η/Υ σε περιβάλλον MS DOS και MS-Windows (Word – Excel – Access – Power Point)

- Άριστος χειρισμός INTERNET και ηλεκτρονικής αλληλογραφίας (MS Explorer, MS Outlook & Outlook Express)
- Γνώσεις χειρισμού στατιστικών πακέτων (SPSS 18.0 for Windows)
- Ελληνική και ξενόγλωσση δακτυλογράφηση

5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

17-18/3/2012: «Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης», 8^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Κολλέγιο Αθηνών

2/2012: Ετήσιο Σεμινάριο «Μητρικού Θηλασμού» της Γ΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών - Μονάδα Νεογνών, Διευθύντρια: Παναγιούλα Μέξη-Μπουρνά

3-6/6/2011: 2nd Summer School of Pediatric Dermatology, Aegean sea-Greece

9-10/04/2011: «Παιδικό Ιχνογράφημα», Σεμινάριο της Ψυχολόγου Νένα Γεωργιάδου, Ν. Ηράκλειο Αττικής

12-13/03/2011: «Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης», 7^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Κολλέγιο Αθηνών

20-21/11/2010: « Η Παιδιατρική στην Πράξη», 8^ο Ενημερωτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Κολλέγιο Αθηνών

09/10/2010: 1^ο Θεματικό Σεμινάριο: « Υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη», 9^ο Εκπαιδευτικό Διήμερο Παιδιατρικής Ενημέρωσης εφ'όλης της ύλης, Pierce College, Αγ. Παρασκευή Αττικής

10/10/2010: 2^ο Θεματικό Σεμινάριο: « Διάγνωση, έλεγχος και αντιμετώπιση του παιδιού με ενούρηση», 8^ο Εκπαιδευτικό Διήμερο Παιδιατρικής Ενημέρωσης εφ'όλης της ύλης, Pierce College, Αγ. Παρασκευή Αττικής

11/09/2010: ESPGHAN Gastroenterology Summer School Hot Spots “News and Controversies in Pediatric Gastroenterology”, Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα

09/04/2010: «Η Γενετική στην Καθημερινή Πράξη», 10^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γενετικής, Αμφιθέατρο Χωρεμείου Ερευνητικού Εργαστηρίου, Παίδων «Η Αγ. Σοφία»

6-7/03/2010 : «Ημέρες Παιδιατρικής Ενημέρωσης», 6^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Κολλέγιο Αθηνών

19-20/3/2010: « Generic Instructor Course», European Resuscitation Council –ERC. Διοργάνωση από το Κυπριακό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ΚΥ.Σ.ΑΝ), Λευκωσία

11/2009: «Newborn Life Support (NLS) Course», European Resuscitation Council – ERC. Διοργάνωση από την Εθνική Εταιρία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (ΕΕΚΑΑ) και την Εθνική Επιτροπή Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης του ΚΕΣΥ (ΕΕΚΑΑΝ), Αθήνα

31/10/2009: « Η Αντιμετώπιση της Παχυσαρκίας στην Κλινική πράξη», 9^ο Διεθνές Συνέδριο Παχυσαρκίας, Movenpick Resort & Thalasso Hotel, Ηράκλειο Κρήτης

10/10/2009: 1^ο Θεματικό Σεμινάριο: « Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία κοινών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος», 8^ο Εκπαιδευτικό Διήμερο Παιδιατρικής Ενημέρωσης εφ’όλης της ύλης, Pierce College, Αγ. Παρασκευή Αττικής

11/10/2009: 2^ο Θεματικό Σεμινάριο: « Διερεύνηση αιμορραγικής διάθεσης στα παιδιά», 8^ο Εκπαιδευτικό Διήμερο Παιδιατρικής Ενημέρωσης εφ’όλης της ύλης, Pierce College, Αγ. Παρασκευή Αττικής

2009: Συμμετοχή στο ετήσιο Πρόγραμμα Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στη Μαιευτική και Γυναικολογία- Β΄ Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Μαγγίνειο Αμφιθέατρο

2009: Συμμετοχή με παρουσιάσεις, στο ετήσιο Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Μαθημάτων Ενδοκρινολογικού Τμήματος, Ά Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής Καθηγητής Γ. Χρούσσος), Χωρέμειο Εργαστήριο

25/10/08: «Παιδική Παχυσαρκία: Όταν το σώμα συναντά την ψυχή», 8^ο Διεθνές Συνέδριο Παχυσαρκίας, Porto Rio, Πάτρα

8/ 7/2006: HELENA Project Workshop, “Methodological Issues In Nutrition and Lifestyle Assessment and Intervention in Adolescents”, Athens, Greece

25/2/2006: 2^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο « Ηλεκτρολυτικές Διαταραχές: Διαταραχές της Ομοιοστασίας του Na⁺ και του K⁺», Divani Caravel, Αθήνα

10-12/2/2006: 9^{ος} κύκλος Εντατικής Εκπαίδευσης στην Ενδοκρινολογία «Λιπίδια-Μεταβολικό Σύνδρομο», Divani Caravel, Αθήνα

26/2/2005: 1^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο - Διαταραχές Της Οξεοβασικής Ισορροπίας και Των Ηλεκτρολυτών, Divani Caravel Hotel, Αθήνα

9-11/5/2003: Εκπαιδευτικό Σεμινάριο « Βασικές αρχές Πλαστικής Χειρουργικής-Συρραφή και Επούλωση Τραυμάτων», στα πλαίσια του 9^{ου} συνεδρίου της ΕΕΦΙΕ, Αθήνα

10/12/2002: Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση, Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ακτινολογίας «Κακώσεις Σπονδυλικής Στήλης» Β΄ Εργαστήριο Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

23-24/2/2002: Σεμινάριο Προετοιμασίας Νέων Ιατρών για Την Υπηρεσία Υπαίθρου, ΕΕΦΙΕ Αθηνών

7-9/12/2001: Κλινικό Φροντιστήριο «Μαζικές Καταστροφές-Βιολογικός Πόλεμος-Χημικός Πόλεμος-Αντιμετώπιση» στα πλαίσια του 3^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου φοιτητών Νοσηλευτικής, Αθήνα

7-9/12/2001: Κλινικό Φροντιστήριο «Οστεοπόρωση: Η νόσος-Παράγοντες κινδύνου-Η σημασία της διατροφής στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση της νόσου» στα πλαίσια του 3^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου φοιτητών Νοσηλευτικής, Αθήνα

30/11/2001: 4^ο Σεμινάριο Εντατική Θεραπεία- Κυκλοφορική Καταπληξία (SHOCK), Αμφιθέατρο Π.Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ», Αθήνα

3-5/12/1999: Κλινικό Φροντιστήριο «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση» στα Πλαίσια του 1^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Φοιτητών νοσηλευτικής, Αθήνα

12-13/3/1999: Σεμινάριο του Διαβητολογικού Κέντρου της Α΄ Προπαιδευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών «Σακχαρώδης Διαβήτης στην Πράξη», Π.Γ.Ν.Α. «ΛΑΙΚΟ»

6. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ- ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Δ. Μπαστάκη, Π. Περβανίδου, Γ. Χουλιάρας, Κ. Παπανικολάου, Χ. Κανακά-Gantenbein, Γ. Χρούσσος. «Κιρκάδιος ρυθμός έκκρισης της Κορτιζόλης, συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης και Δείκτης Μάζας Σώματος σε κλινικό δείγμα Παχύσαρκων παιδιών», 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναπτυξιακής-Συμπεριφορικής Παιδιατρικής και Εφηβικής Ιατρικής, ΙΙΒΕΑΑ, 2-4/3/2012, Αθήνα
Forum Νέων Επιστημόνων, Abstract No: EA03, σελ 51
2. Παναγιώτα Περβανίδου, Δέσποινα Μπαστάκη, Χριστίνα Κανακά- Gantenbein, Γεώργιος Π. Χρούσσος. «Η βραδινή κορτιζόλη σιέλου συσχετίζεται με συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους: στοιχεία για προ-νοσηρότητα του συστήματος στρες», 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο, Ελληνική Εταιρία Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, Ξενοδοχείο Ledra-Marriot, 26-27/11/2010, Αθήνα
3. Μπαστάκη Δ., Περβανίδου Π., Λαζοπούλου Ν., Παπανικολάου Κ., Μαγιάκου Α., Κανακά-Gantenbein Χ., Χρούσος Γ. « Συσχετίσεις μεταξύ απογευματινής και βραδινής κορτιζόλης σιέλου και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους», 9ο Διεθνές Συνέδριο Παχυσαρκίας, Movenpick Resort & Thalasso Hotel, Ηράκλειο Κρήτης, 30-31/10/2009
Τόμος Περιλήψεων, σελίδα 15-16

4. Περβανίδου Π., Λαζοπούλου Ν., Καραμούζης Ι., Μπαστάκη Δ., Γκιοκά Ε., Κανακά-Gantenbein Χ. και Χρούσος Γ. «Το μεταβολικό Σύνδρομο είναι ασταθής διάγνωση στα παιδιά και στους εφήβους: Συσχέτιση της πρωινής κορτιζόλης ορού με τη σταθερότητα των μεταβολικών επιπλοκών», 9ο Διεθνές Συνέδριο Παχυσαρκίας, Movenpick Resort & Thalasso Hotel, Ηράκλειο Κρήτης, 30-31/10/2009
Τόμος Περιλήψεων, σελίδα 13-14

5. Δ. Μπαστάκη, Π. Περβανίδου, Κ. Παπανικολάου, Ελευθερία Λαΐου, Μαρία-Αλεξάνδρα Μαγιάκου, Χ. Κανακά-Gantenbein, Γ. Χρούσος «Η Απογευματινή και Βραδινή Κορτιζόλη Σιέλου Συσχετίζεται με Καταθλιπτική Συμπτωματολογία σε Παχύσαρκα Παιδιά και Εφήβους», 6ο Πανελλήνιο Παιδοψυχιατρικό Συνέδριο, Αίγλη Ζαππείου, 15-17/5/2009
Τόμος Περιλήψεων, σελίδα 33

6. Δέσποινα Μπαστάκη, Παναγιώτα Περβανίδου, Κατερίνα Παπανικολάου, Ελευθερία Λαΐου, Μαρία-Αλεξάνδρα Μαγιάκου, Χριστίνα Κανακά-Gantenbein, Γεώργιος Π. Χρούσος «Συσχετίσεις Μεταξύ Απογευματινής και Βραδινής Κορτιζόλης Σιέλου και Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας σε Παχύσαρκα Παιδιά και Εφήβους». 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Ελληνικού Κολλεγίου Παιδιάτρων με διεθνή Συμμετοχή, Thraki Palace Hotel, Αλεξανδρούπολη 20-22/4/2009

Η ελεύθερη ανακοίνωση βραβεύτηκε με το 1ο βραβείο.

7. Μπαστάκη Δ., Περβανίδου Π., Παπανικολάου Κ., Λαΐου Ε., Μαγιάκου Α., Κανακά-Gantenbein Χ., Χρούσος Γ. « Η Απογευματινή και βραδινή κορτιζόλη σιέλου συσχετίζεται με καταθλιπτική συμπτωματολογία σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους» ,36ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Thraki Palace Hotel, Αλεξανδρούπολη 8-11/4/2009
Τόμος Περιλήψεων, σελίδα 14.

8. Περβανίδου Π., Λαζοπούλου Ν., Καραμούζης Ι., Μπαστάκη Δ., Julius Α., Γκιοκά Ε., Κανακά-Gantenbein Χ. και Χρούσος Γ. «Το μεταβολικό Σύνδρομο είναι ασταθής διάγνωση στα παιδιά και στους εφήβους: Συσχέτιση της πρωινής

κορτιζόλης ορού με τη σταθερότητα των μεταβολικών επιπλοκών», 36ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Thraki Palace Hotel, Αλεξανδρούπολη 8-11/4/2009

Τόμος Περιλήψεων, σελίδα 14.

9. Μπαστάκη Δ., Περβανίδου Π., Κανακά-Gantenbein Χ., Παπανικολάου Κ., Μαγιάκου Α., Χρούσος Γ. «Συσχετίσεις μεταξύ καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου σε υπέρβαρα και παχύσαρκα κορίτσια», 8ο Διεθνές Συνέδριο Παχυσαρκίας, Ξενοδοχείο Porto Rio , Πάτρα, 24-25/10/2008
Τόμος Περιλήψεων, σελίδα 95-96.

10. Μπαστάκη Δ., Περβανίδου Π., Κανακά-Gantenbein Χ., Παπανικολάου Κ., Χρούσος Γ. «Φυλετικά Διμορφικές Συσχετίσεις Μεταξύ Καταθλιπτικής Συμπτωματολογίας και Παραμέτρων του Μεταβολικού Συνδρόμου σε Υπέρβαρα και Παχύσαρκα Παιδιά και Εφήβους», 35ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, 19-22/3/2008
Τόμος Περιλήψεων, σελίδα 34

11. Μπαστάκη Δ. «Αιμορραγίες Πεπτικού στα Παιδιά», Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ά Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, 6/2005

12. Μπαστάκη Δ. «Φυματίωση: Επιδημιολογία, Αιτιοπαθογένεια, Διάγνωση και Αντιμετώπιση της νόσου», Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, 4/2005

13. Κενανίδης Α., Μπαστάκη Δ. «Σύγχρονες Εξελίξεις στην Αιτιολογία και Θεραπευτική προσέγγιση της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας», 9^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Αθήνα, 9-11/5/2003

7. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ-ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Georgia Niktari, Vasiliki Sideri, Eleni Kapsabeli, Efi Tsekoura, Anna Daskalaki, **Despoina Bastaki**, Panagioula Mexi-Bourna, Kostantinos Priftis, Polyxeni Nikolaidou-Karpathiou “ Clinical Presentation Of Congenital Cystic Adenomatoid Malformation in a Premature Neonate”, 2nd Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health in Moscow 2012.
Abstract No: 241-147
2. Pervanidou P, Bastaki D, Kariyannis C Kanaka-Gantenbein C, Papanicolaou K, Papassotiriou I, Chrousos GP. Associations between Serum S100b Protein and Symptoms of Anxiety and Depression in Obese Children. Accepted for poster presentation in the 92th annual meeting of the Endocrine Society, 19-22 June 2010, San Diego, USA.
3. Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C, Bastaki D, Papanikolaou K, Magiakou MA, Laios E and Chrousos GP. Is Cortisol a Biological Link between Childhood Obesity and Depressive Symptomatology? Positive Associations between Evening Salivary Cortisol and Depressive Scores in Obese Children and Adolescents. LWPES/ESPS 8TH Joint Meeting, 9-12 September 2009, New York, USA
4. Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C, Lazopoulou N, Karamouzis I, Bastaki D, Julius A and Chrousos GP. Inconsistency of Metabolic Syndrome Diagnosis and Correlation of Morning Serum Cortisol Concentrations with Stability of Metabolic Abnormalities in Obese Children and Adolescents. LWPES/ESPS 8TH Joint Meeting, 9-12 September 2009, New York, USA
5. C. Kanaka-Gantenbein, I. Kosteria, D. Bastaki, K. Pantelidou, G. Chrousos, M. Liakopoulou “The Persistence of Mood and Posttraumatic Stress Disorders Among Mothers of Diabetic Children and Its Impact on Their Children’s Glycemic Control: Results of a Pilot Prospective Follow-Up Study”, 35th Annual Meeting International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Ljubljana, Slovenia, September 2 - 5, 2009

6. Pervanidou P, Lazopoulou N, Karamouzis I, Bastaki D, Julius A, Christina Kanaka-Gantenbein, and George P. Chrousos. “ Metabolic Syndrome is an Inconsistent Diagnosis in Childhood and Adolescence: Correlation of Morning Serum Cortisol Concentrations with Stability of Metabolic Abnormalities”. 91st Annual Meeting of the Endocrine Society, June 10-14, 2009 Washington DC, USA
7. Pervanidou P, Bastaki D, Papanikolaou K, Laios E, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP. “Afternoon and Evening Salivary Cortisol Concentrations Correlate with Depressive Symptomatology in Obese Children and Adolescents”. 91st Annual Meeting of the Endocrine Society, June 10-14, Washington DC, USA
8. P. Pervanidou, Ch. Kanaka-Gantenbein, N. Lazopoulou, I. Karamouzis, D. Bastaki, A. Julius, & G. P. Chrousos “Is the Metabolic Syndrome a consistent diagnosis in childhood and adolescence? Evidence from a longitudinal study in school aged kids followed at an obesity clinic.” 43rd Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation, Frankfurt am Main, Germany, 1 - 4 April 2009
POSTER No: 1204
9. Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein Ch, Lazopoulou N, Karamouzis I, Bastaki D, Gioka E and Chrousos GP. “Lipid profile in 488 children and adolescents of Greek origin assessed for simple obesity”. (Oral Presentation). Symposium on Lipid Disorders in Childhood, 2nd EAROC meeting, 27-28 November 2008, Vienna, Austria
10. Magda Liakopoulou, Christina Kanaka-Gantenbein, Ioanna Kosteria, Despoina Bastaki, Kallistheni Pantelidou, Vassiliki Kondyli, George Chrousos. “Prevalence of mood and posttraumatic stress disorders among mothers of diabetic children and their impact on their children's glycemic control”. 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Istanbul, Turkey, 20-23 September 2008

11. Pervanidou, P, Bastaki, D, Papanikolaou, K, Kanaka-Gantenbein, C, Chrousos, GP "Associations between depressive symptomatology and the Metabolic Syndrome in overweight and obese adolescent girls" (Poster Presentation) 39th Annual ISPNE (International Society for Psychoneuroendocrinology) meeting, July 17-20 2008, Dresden, Germany
12. P. Pervanidou, D. Bastaki, K. Papanikolaou, C. H. Kanaka-Gantenbein, I. Karamouzis, G. P. Chrousos "Depressive Symptomatology is Associated With Metabolic Syndrome Manifestations in Overweight and Obese Girls: Strong gender Dimorphism", (Poster Presentation) 90th Endocrine Society's Annual Meeting (ENDO) June 15-18 2008, San Francisco, USA
Abstract No: P1-229, page 232
13. P. Pervanidou, **D. Bastaki**, K. Papanikolaou, C. H. Kanaka-Gantenbein & G. P. Chrousos "*Depressive Symptomatology is Associated With Metabolic Syndrome Manifestations in Overweight and Obese Girls: gender Dimorphism*", 42th Annual Scientific Meeting of the European Society For Clinical Investigation (ESCI) Geneva, Switzerland, 26-29/3/2008
Abstract No **429**, European Journal of Clinical investigation 2008, Vol 38 (Suppl. 1):56

8. ΆΛΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΤΕΥΓΜΑΤΑ

- ο Συμμετοχή σε ημερίδες (**IBCLC** Ελλάδος) και σεμινάρια Μητρικού Θηλασμού της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών - Νεογνολογικό Τμήμα (από το 2008 έως σήμερα) και της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών (από το 2010 έως σήμερα).
- ο Συμμετοχή στο Πρόγραμμα Εθελοντισμού των Παγκόσμιων Θερινών Αγώνων **Special Olympics**, Ιατρική κάλυψη των αγώνων, Αθήνα 2011 (20/6/2011 έως 5/7/2011)

- Εκπαιδεύτρια του European Resuscitation Council (ERC) για το σεμινάριο Neonatal Life Support (NLS), από το 2011 έως σήμερα.
- Εκπαιδεύτρια στο Σεμινάριο Ανανηπτών στην «**Ανάνηψη Νεογνού**», από το 2011 έως σήμερα. Το σεμινάριο οργανώνεται από την Ελληνική Εταιρία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (ΕΕΚΑΑ) σε συνεργασία με το Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ) «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και έχει εγκριθεί και πιστοποιηθεί από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ERC).
- Μέλος εφορευτικής επιτροπής επιστημονικής ημερίδας με θέμα «*Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητας και Συνοδή Νοσηρότητα : Σύγχρονα Δεδομένα*», Ελληνική Εταιρεία Μελέτης ΔΕΠΥ, Αμφιθέατρο Χωρεμείου Ερευνητικού Εργαστηρίου, Αθήνα 21/2/2009
- Διοργάνωση και συμμετοχή σε Ενημερωτικές Ομιλίες για της επιπλοκές και την πρόληψη της Παιδικής Και Εφηβικής Παχυσαρκίας στην Κοινότητα Καπανδριτίου, που πραγματοποιήθηκαν τον μήνα Ιούλιο του έτους 2008
- Βασική ομιλήτρια στην εκδήλωση για την Παιδικής Και Εφηβικής Παχυσαρκίας, επιδημιολογία-επιπλοκές και τρόποι πρόληψης, στο Σύλλογο Γονέων Και Κηδεμόνων Του Εκπαιδευτηρίου «Ωθηση», στη Σταμάτα Αττικής στις 16/4/2008

6. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ - ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Pervanidou P, **Bastaki D**, Chouliaras G, Papanikolaou K, Laios E, Kanaka-Gantenbein C, Chrousos GP. «Circadian cortisol profiles, anxiety and depressive symptomatology, and body mass index in a clinical population of obese children». Stress. 2013 Jan; 16(1):34-43.
2. Pervanidou P, Akalestos A, **Bastaki D**, Apostolakou F, Papassotiriou I, Chrousos G. «Increased circulating High-Sensitivity Troponin T concentrations

in children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome: A marker for early cardiac damage?», Metabolism. 2012 Oct 29. *(προς δημοσίευση)*

3. Μπαστάκη Δ., «Παιδική και Εφηβική Παχυσαρκία. Η κρυφή Νόσος», Περιοδικό Άδραξε, Τεύχος 4:73-75, Εκδόσεις Ώθηση, Μαρούσι 2008

***Στον πατέρα και τη μητέρα μου και
σε όσους πραγματικά πιστεύουν σε μένα***

Σε μια αδελφή ...που «γεννήθηκε αργά»

Στον Πάνο της ζωής μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, μου δίνεται η ευκαιρία να ευχαριστήσω όλους όσους βοήθησαν ουσιαστικά για την πραγματοποίησή αυτού του έργου.

Θα ήθελα πρωταρχικά, να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Παιδιατρικής κ. Γεώργιο Χρούσο, που με εμπιστεύτηκε, μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω αυτή τη διδακτορική διατριβή και με ενέπνευσε με το ήθος και τη δημιουργικότητά του.

Θερμότατα ευχαριστώ στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Χριστίνα Κανακά – Ganteinbein, που ήταν και η επιβλέπουσα της διδακτορικής μου διατριβής. Την ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη, την αγάπη και την υπομονή που μου έδειξε από την πρώτη ημέρα της συνεργασίας μας. Την ευχαριστώ θερμά που με στήριξε και με καθοδήγησε και με καθοδηγεί ακόμη και σήμερα, ακούραστα, σε κάθε μου βήμα.

Θερμά ευχαριστώ στην Επίκουρη Καθηγήτρια κα Αλεξάνδρα-Μαρία Μαγιάκου, για τις πολύτιμες παρατηρήσεις και συμβουλές της και στον κο Ιωάννη Παπασωτηρίου, Βιολόγο, Διδάκτωρ Κλινικής Βιοχημείας, Διευθυντή του Βιοχημικού τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», για τις πολύτιμες συμβουλές, την επιστημονική καθοδήγηση και την υλικοτεχνική υποστήριξη.

Σημαντική παρουσία στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν της κας Παναγιώτας Περβανίδου, Παιδίατρος-Αναπτυξιολόγος, Εκλ. Λέκτορας Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, η οποία εμπνεύστηκε την παρούσα μελέτη και με βοήθησε ακούραστα έως την ολοκλήρωση της. Η πολύτιμη συμπαράστασή της αποτελεί για μένα κινητήριο δύναμη έως και σήμερα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κα Κατερίνα Παπανικολάου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδοψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε στην επιλογή και στην εκμάθηση των ψυχομετρικών δεικτών αξιολόγησης των παιδιών της μελέτης.

Ευχαριστώ επίσης την κα Αλεξάνδρα Μαργέλη, Χημικό, Διδάκτορα Βιοχημείας, για την πολύτιμη βοήθειά τους στον προσδιορισμό των ουσιών, από τα δείγματα των παιδιών και εφήβων της μελέτης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κο Γεώργιο Χουλιάρα, Παιδίατρο- Γαστρεντερολόγο, για την πολύτιμη συμβολή του στην στατιστική επεξεργασία μέρους των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Τέλος αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όσους με βοήθησαν και μου συμπαραστάθηκαν κατά τη διάρκεια παραμονής μου στη Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού και στο Ιατρείο Παιδικής Παχυσαρκίας της Α΄ Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής. Ιδιαίτερος ευχαριστώ την παιδοψυχολόγο κα Λουίζα Βελεντζά, Ψυχολόγο, Διδάκτωρα του Πανεπ/μίου Βοστώνης και τη διαιτολόγο Νίκη Φίλλιπα, Κλινική Διαιτολόγος, BSc, PgDiploma King's College University of London, Νοσοκομείο Παίδων Βοστώνης, και Harvard Medical School, για την μοναδική συνεργασία κατά την περίοδο παρέμβασης ψυχολογικής και διαιτολογικής, που πραγματοποιήθηκε στα παιδιά της μελέτης.

Κλείνοντας, πολλά ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση και υπομονή, όλα αυτά τα χρόνια.

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

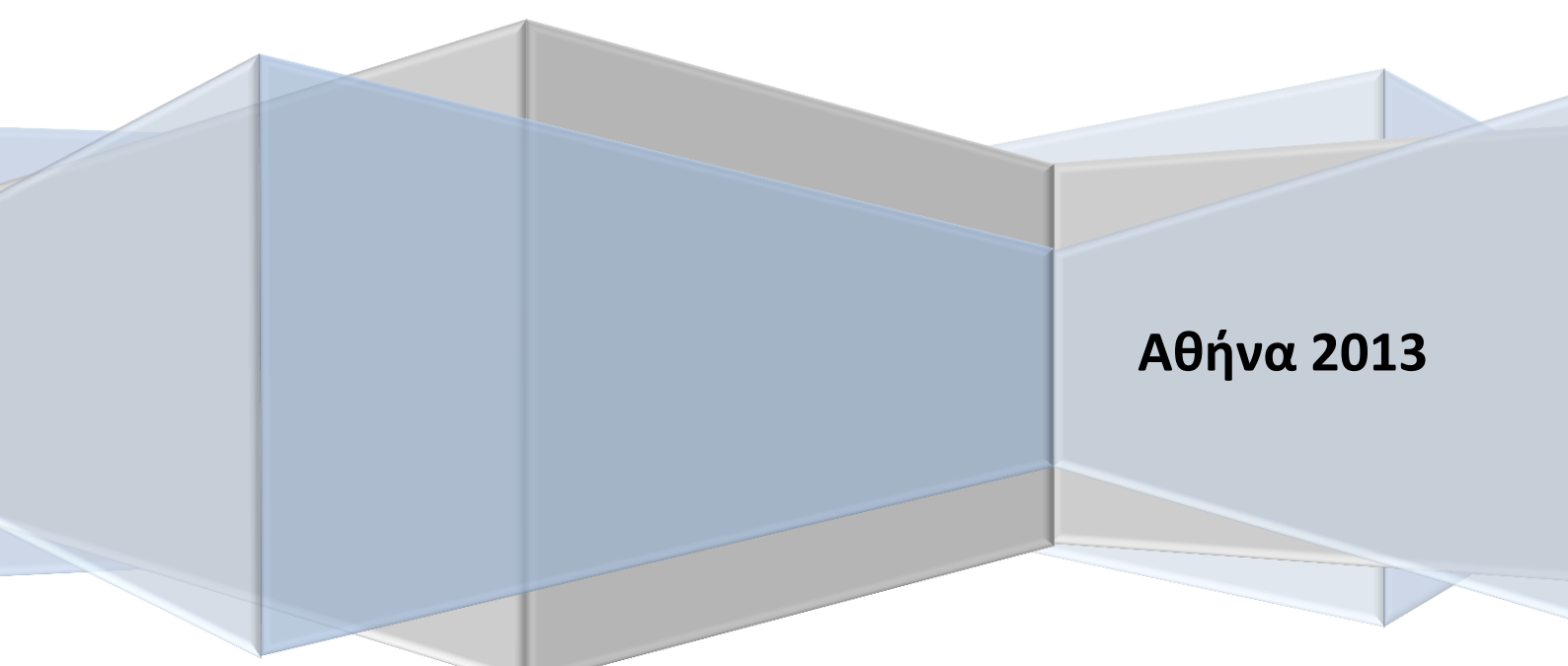
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΧΡΟΥΣΟΣ

**«ΤΟ ΧΡΟΝΙΟ ΣΤΡΕΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ, ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ ΜΕ
ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΔΕΣΠΟΙΝΑ Α. ΜΠΑΣΤΑΚΗ

ΙΑΤΡΟΣ



Αθήνα 2013

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

“As a lifestyle risk, obesity requires a lifestyle approach.”

Maziak et al.

“Childhood obesity: are we missing the big picture? “

Obesity reviews 2008, 9:35-42

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως παχυσαρκία συχνά ορίζεται η περίσσεια λιπώδους ιστού στον οργανισμό σε τέτοιο βαθμό ώστε να επηρεάζεται η υγεία του ατόμου.¹

Τα υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα διαφέρουν από τα άτομα κανονικού βάρους όχι μόνο στην ποσότητα λίπους στον οργανισμό τους, αλλά και στην κατανομή του στο σώμα. Η κατανομή του λιπώδους ιστού στο σώμα, έχει άμεσες επιπτώσεις στην αύξηση κινδύνων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, αλλά και άμεση συνάρτηση με τη σοβαρότητα και τη βαρύτητα των προβλημάτων υγείας που προκαλούνται από αυτή.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI), που ορίζεται ως το βάρος σώματος σε κιλά (kg) διαιρούμενο δια του τετραγώνου του ύψους σε μέτρα (m²), είναι ένα απλό, οικονομικό, αλλά ταυτόχρονα αδρό μέσο για τον προσδιορισμό της παχυσαρκίας, κυρίως στους ενήλικες. Ο υπολογισμός του είναι ίδιος για τα δύο φύλα και για όλες τις ηλικίες πάνω από τα 18 έτη. ΔΜΣ >25 ορίζει τα υπέρβαρα άτομα και ΔΜΣ >30 τα παχύσαρκα.² Ο απλός υπολογισμός του ΔΜΣ λαμβάνοντας υπόψη μόνο το βάρος χωρίς να διακρίνει το ποσοστό της άλιπης μάζας και του λίπους του σώματος, δεν αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την περίσσεια του λίπους, αλλά αποτελεί ένα ικανοποιητικό ανιχνευτικό μέσο για τον καθορισμό της παχυσαρκίας.

Αντίθετα, ο καθορισμός της παχυσαρκίας στα παιδιά και στους εφήβους είναι πιο πολύπλοκη διαδικασία από ότι στους ενήλικες. Σε αυτή την ηλικία εκτός από τη συνεχιζόμενη μεταβολή του ύψους, έχουμε και αλλαγές στη σύσταση του σώματος, λόγω και των ενδοκρινικών μεταβολών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Επιπλέον, υπάρχουν ουσιώδεις διαφορές μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων, με αποτέλεσμα να μην είναι εύκολος ο καθορισμός ενός ενιαίου – παγκόσμιου συστήματος αξιολόγησης του βαθμού παχυσαρκίας για τα παιδιά και τους εφήβους, αντίστοιχα με των ενηλίκων.

Η σοβαρότητα του προβλήματος της παιδικής παχυσαρκίας προκύπτει από την υψηλή συσχέτιση της με τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών νοσημάτων νωρίς στην ενήλικη ζωή, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Εκτός από τις άμεσες επιρροές της

περίσσειας του λιπώδους ιστού στην υγεία αυτή καθαυτή, η παχυσαρκία επιδρά και στην ποιότητα ζωής του παιδιού, επηρεάζει την φυσική, κοινωνική και ψυχολογική υπόστασή του.

Αν και πολλαπλές τροποποιήσεις του γενετικού υλικού συμβάλλουν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας από την παιδική ηλικία, η ραγδαία αύξησή της σε παγκόσμιο επίπεδο, σε «γενετικά σταθερούς» πληθυσμούς, υπερτονίζει το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το περιβάλλον. Η διαφήμιση, ο υπερκαταναλωτισμός, η τεχνολογική έκρηξη, η αστικοποίηση, η οικονομική ανάπτυξη, η καθιστική ζωή, η έλλειψη άσκησης, είναι μερικοί από τους παράγοντες που επιδρούν στη δημιουργία του όρου «obesogenic environments», τα οποία προωθούν την υπερφαγία και την αδρανή στάση ζωής.

Η παιδική ηλικία είναι σημαντική περίοδος για την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Είναι η κατάλληλη περίοδος για παρέμβαση, για πρόληψη και εξάλειψη του προβλήματος, γιατί σε αυτή την ηλικία υιοθετούνται τα διατροφικά πρότυπα και η γενικότερη στάση ζωής. Αναλογιζόμενοι τις διαστάσεις του προβλήματος και τα πόσα γνωρίζουμε στις μέρες μας για τα γενεσιουργά του αίτια, είναι λυπηρό πόσο λίγο έχουμε συμβάλει στην αναχαίτισή του, αλλά ταυτόχρονα πόσο σημαντική είναι η συνεισφορά του καθένα από εμάς στην σωστή επίλυση του προβλήματος.

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ



Ετυμολογικά η παχυσαρκία, προέρχεται από τη λατινική λέξη *obesitas* που σημαίνει λίπος, πάχος. *Ēsus* είναι η παθητική μετοχή του ρήματος *edere* (τρώω), με την προσθήκη του *ob* (*over* = υπέρ). Σύμφωνα με το «The Oxford English Dictionary», η πρώτη χρήση του όρου «obesity» έγινε το 1611 από τον Randle Cotgrave.³

Η παχυσαρκία φαίνεται πως ήταν μια οντότητα που απασχόλησε την ανθρωπότητα από πολύ νωρίς. Οι πρώτες αναφορές χρονολογούνται 30.000 χρόνια πριν, όπου η παχυσαρκία απέκτησε ένα «θετικό» σημειολογικό χαρακτήρα που κράτησε αρκετές χιλιετηρίδες. Στην παλαιολιθική εποχή (23.000-25.000 π.Χ.), ο

υποσιτισμός και η πείνα ταλαιπωρούσαν καθημερινά τους τροφοσυλλέκτες-κυνηγούς. Προϊστορικά αγαλματίδια, μεταξύ των οποίων και η διάσημη πλέον Αφροδίτη του Willendorf (εικόνα), απεικονίζουν γυναικείες μορφές με κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Η χρήση τέτοιων αγαλματιδίων έχει αμφισβητηθεί πολλαπλώς. Το πιο πιθανό σενάριο είναι ότι χρησίμευαν ως σύμβολα γονιμότητας και μητρότητας, ενώ άλλα αντικατόπτριζαν την αφθονία της Γης (Μητέρα - Θεά). Με τις έως τώρα γνώσεις μας, κάτι τέτοιο θα μπορούσε να θεωρηθεί ειρωνικό, γιατί είναι πλέον γνωστό, πως μια από τις αιτίες της υπογονιμότητας είναι σαφώς και η παχυσαρκία.

Παρόμοια αγαλματίδια που ανήκουν στη νεολιθική εποχή μέχρι και την εποχή του χαλκού (2900-1500 π.χ.), έχουν βρεθεί εκτός από την Ευρώπη και στις περιοχές της Ανατολίας και της Μεσοποταμίας. Είναι μάλιστα εντυπωσιακό το γεγονός ότι παρά την απόσταση, αλλά και τους διαφορετικούς πολιτισμούς, τα ειδώλια αυτά έχουν παντού την ίδια μορφή (κεντρική παχυσαρκία, μεγάλη περιφέρεια γλουτών). Ο Μωυσής, ήταν ο πρώτος επίσημος «συγγραφέας δίαιτας», προτείνοντας στους Ιουδαίους να καταναλώνουν ψωμί, κρασί, γάλα, μέλι, καρπούς και ψάρια.⁴

Παρομοίως, στη νεολιθική εποχή και αργότερα μέχρι την εποχή του Χαλκού (μέχρι το 3000 π.Χ.), βρίσκουμε πολλές Μητέρες-Θεές με την ίδια μορφή (κεντρικού τύπου παχυσαρκία και αυξημένη περίμετρο μέσης). Ανάλογες αναφορές υπάρχουν στην Κινεζική, στη Θιβετιανή και στην Ινδική ιατρική, αλλά και στην ιατρική των Μάγια και των Αζτέκων, καταδεικνύοντας έτσι ότι η παχυσαρκία αποτελούσε ιατρικό πρόβλημα ακόμα και στο μακρινό παρελθόν.

Οι Έλληνες ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν την παχυσαρκία σαν νοσογόνο κατάσταση. Ο Ιπποκράτης, ο πατέρας της Ιατρικής, υποστηρίζει πως «Η παχυσαρκία δεν αποτελεί μόνο νόσο, αλλά οδηγεί και σε άλλες επιπλοκές».⁵ Ο τελευταίος υποστήριζε πως ο αιφνίδιος θάνατος είναι πιο συχνός στα παχύσαρκα άτομα απ' ό,τι στα φυσιολογικού σωματικού βάρους, όπως επίσης ότι η παχυσαρκία αποτελεί την αιτία της γυναικείας υπογονιμότητας, παρατηρώντας πως οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν "ακανόνιστης συχνότητας έμμηνο ρύση".

Ο Γαληνός, σημαντικός ιατρός των ρωμαϊκών χρόνων, είχε κατατάξει την παχυσαρκία σε δύο κατηγορίες: μέτρια (moderate) και υπερβολική (immoderate), όπου η πρώτη εθεωρείτο φυσιολογική και η δεύτερη νοσογόνος. Επίσης από τους

ρωμαϊκούς χρόνους, υπάρχουν περιγραφές οι οποίες συνδέουν την παχυσαρκία με την υπνική άπνοια, καθώς και άλλες που περιγράφουν θανάτους λόγω υπερβολικού βάρους.

Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον σακχαρώδη διαβήτη και τις καρδιαγγειακές διαταραχές, έγινε για πρώτη φορά από τον Ινδό Χειρουργό Sushruta τον 6ο αι. μ.Χ.⁶ Κατά τους ιστορικούς χρόνους, συγκεκριμένα κατά τον Μεσαίωνα και την Αναγέννηση, η παχυσαρκία εθεωρείτο ως σημείο πλούτου και ευημερίας, τόσο στην Ευρώπη, όσο και στους πολιτισμούς της Ασίας.⁷

Οι πρώτες αναφορές για το Δείκτη Μάζας Σώματος χρονολογούνται από το 1835. Ο Βέλγος αστρονόμος, μαθηματικός, στατιστικολόγος και κοινωνιολόγος Lambert Adolphe Jacques Quetelet, στο πλαίσιο της έρευνάς του, εισήγαγε την έννοια του "μέσου ανθρώπου" και χρησιμοποίησε την αναλογία του σωματικού βάρους ενός ατόμου προς το τετράγωνο του ύψους του, ως μονάδα μέτρησης της παχυσαρκίας. Το 1948 η παχυσαρκία αναγνωρίστηκε και επίσημα ως νόσος από τη νέο-ιδρυθείσα Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας που τη συμπεριέλαβε και στη Διεθνή Ταξινόμηση των Παθήσεων (International Classification of Diseases-ICD).⁸

Σημαντικά βήματα στον τομέα της παχυσαρκίας έχουν γίνει κυρίως τον 20ο αιώνα. Το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας υπογραμμίζει πλέον τα προβλήματα υγείας και της επιπλοκής της παχυσαρκίας, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, αναγνωρίζοντας τις τεράστιες διαστάσεις που έχει πάρει το πρόβλημα στις μέρες μας, ιδιαίτερα σε ολοένα και μικρότερες ηλικίες.

1.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Ο ακριβής προσδιορισμός του βαθμού παχυσαρκίας και δη σε παγκόσμιο επίπεδο, είναι πολύτιμος για πολλούς λόγους. Πιο συγκεκριμένα επιτρέπει την συγκριτική αξιολόγηση του βάρους ετερογενών ομάδων, μας επιτρέπει να διαχωρίσουμε τα άτομα τα οποία βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας και θνησιμότητας λόγω του αυξημένου βάρους, καθώς και μας καθοδηγεί να θέσουμε προτεραιότητες δράσης τόσο σε ατομικό, όσο και σε συλλογικό επίπεδο. Τέλος με τη χρήση κοινών

σημείων αναφοράς μπορούμε να αξιολογήσουμε ευκολότερα τα αποτελέσματα των παρεμβάσεών μας, καθώς και τη διαχρονική παρακολούθηση των ατόμων αυτών.

Στο πέρασμα του χρόνου, σε μια προσπάθεια ορισμού της παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες μέθοδοι εκτίμησης της παχυσαρκίας, όπως ο ορισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος, η μέτρηση της περιφέρειας μέσης, ο υπολογισμός του λόγου Περιφέρεια Μέσης/Περιφέρεια Γλουτών, υπολογισμός Υποδόριου Λίπους (μέτρηση δερματικών πτυχών, βιοηλεκτρική αντίσταση ιστών, μέθοδος της διπλής φωτονιακής απορρόφησης).

Η πλειοψηφία των ανωτέρω μεθόδων, είναι σχετικά αξιόπιστες και εύκολες στο υπολογισμό, οικονομικές και γρήγορες. Κάποιες όμως, όπως ο λόγος Περιφέρεια Μέσης/Περιφέρεια Γλουτών (Waist to Hip Ratio) και οι μέθοδοι υπολογισμού του υποδόριου λίπους, εμπεριέχουν έναν βαθμό υποκειμενικότητας, όσον αφορά τα σημεία μέτρησης και επιπλέον αντικειμενικής δυσκολίας ανεύρεσης των σωστών σημείων σε πολύ παχύσαρκα άτομα.

1.3.1 ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ

Ο πιο πολυχρησιμοποιούμενος δείκτης αξιολόγησης της παχυσαρκίας στους ενήλικες, όπως προαναφέρθηκε, είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI). Ορίζεται ως ο λόγος του βάρους (σε κιλά) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα)

$$\text{ΔΜΣ (BMI)} = \text{ΒΑΡΟΣ (kg)} / \text{ΥΨΟΣ}^2(\text{m}^2)$$

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, με βάση το ΔΜΣ τα άτομα κατατάσσονται σε κατηγορίες: ελλειποβαρή, φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα, όπως φαίνεται στον **πίνακα 1**.

Πίνακας 1

ΚΑΤΑΤΑΞΗ	BMI (kg/m ²)	
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ	ΔΜΣ (BMI)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ
Ελλειποβαρής	<18.50	Χαμηλός
Σοβαρού βαθμού ελλειποβαρές	<16.00	Χαμηλός, αλλά κίνδυνος εμφάνισης άλλων προβλημάτων υγείας λόγω χαμηλού σωματικού βάρους
Μετρίου βαθμού ελλειποβαρές	16.00 - 16.99	
Μικρού βαθμού ελλειποβαρές	17.00 - 18.49	
Φυσιολογικού βάρους	18.50 - 24.99	Μέσος
Υπέρβαρος	≥25.00	Αυξημένος
Υπέρβαρος	25.00 - 29.99	Αυξημένος
Παχύσαρκος	≥30.00	Αυξημένος
Τάξη I	30.00 - 34.99	Μέτρια αυξημένος
Τάξη II	35.00 - 39.99	Σοβαρά αυξημένος
Τάξη III	≥40.00	Πολύ σοβαρά αυξημένος

Πηγή: WHO 1995, WHO 2000 and WHO 2004

Ο ΔΜΣ είναι ανεξάρτητος από την ηλικία (για άτομα ηλικίας >18 ετών) και είναι ο ίδιος και για τα δύο φύλα. Αξίζει να τονιστεί πως η ίδια τιμή ΔΜΣ δεν αντιστοιχεί πάντα στον ίδιο βαθμό παχυσαρκίας ανάμεσα σε άτομα διαφορετικών φυλετικά πληθυσμιακών ομάδων, αλλά και μεταξύ ειδικών πληθυσμιακών ομάδων (πχ. αθλητές, έγκυες).

Συμπερασματικά, ο ΔΜΣ αποτελεί μία ένδειξη, δεν μπορεί να υπολογίσει άμεσα το σωματικό λίπος, αλλά μπορεί να αποτελέσει έναν αδρό, εύκολο και οικονομικό δείκτη, ο οποίος να αντικατοπτρίζει καλύτερα από τους άλλους δείκτες, τη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους του ατόμου και του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών. Σαφώς, ο κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων υγείας καθορίζεται και από πολλούς άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών συνηθειών του ατόμου, της φυλετικής καταβολής και του βαθμού ημερήσιας φυσικής δραστηριότητας του.

1.3.2. ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΜΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ ΠΡΟΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΙΣΧΙΩΝ

Όπως αναφέρεται παραπάνω, το σπλαχνικό λίπος μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ατόμων με την ίδια απόλυτη τιμή ΔΜΣ. Σε σειρά μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί μεταξύ ατόμων διαφορετικού φύλου, έχει βρεθεί πως οι άντρες έχουν τη διπλάσια ποσότητα σπλαχνικού λίπους σε σχέση με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁹

Τα τελευταία 10 χρόνια, είναι κοινώς παραδεκτό, πως ο αυξημένος Δείκτης περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (Waist to Hip Ratio) (WHR >1.0 στους άνδρες και WHR >0.85 στις γυναίκες) υποδηλώνει αυξημένη συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους.¹⁰ Επίσης, πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως η περίμετρος μέσης ως δείκτης παχυσαρκίας και σπλαχνικού λίπους, όχι μόνο αρκεί, αλλά και είναι πιο αξιόπιστος δείκτης παχυσαρκίας από τη χρήση του ΔΜΣ.¹¹

Ο υπολογισμός της περιμέτρου μέσης, στις περισσότερες πληθυσμιακές μελέτες, μετράται στο μέσο της απόστασης από το κατώτατο σημείο του θωρακικού κλωβού (12^η πλευρά) έως την κορυφή της λαγόνιας ακρολοφίας, της σύστοιχης πλευράς.¹² Σε άλλες μελέτες, υπολογίζεται η περίμετρος της κοιλιακής χώρας στο ύψος του

ομφαλού¹³, γεγονός που μπορεί να υποεκτιμά την ακριβή τιμή της περιμέτρου μέσης¹⁴, ενώ σε άλλες μελέτες μετράται η ελάχιστη διάμετρος της κοιλιακής χώρας¹⁵. Κατά αντιστοιχία η περίμετρος ισχίων μετράται στη μέγιστη διάμετρο των γλουτών.^{16,17}

Συμπερασματικά, η περίμετρος μέσης, η περίμετρος ισχίων και ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων, είναι αξιόπιστοι και απλοί στον υπολογισμό δείκτες, οι οποίοι αδρά συμβάλουν στην εκτίμηση του σπλαχνικού και του συνολικού σωματικού λιπώδους ιστού.

1.4 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ένας ενιαίος τρόπος αξιολόγησης της παιδικής παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο, όπως συμβαίνει για τους ενήλικες, για τον πολύ απλό λόγο, ότι το ύψος και το βάρος είναι δύο συνιστώσες που μεταβάλλονται σε σχέση με την ηλικία έως την ενηλικίωση.

Αρχικά έγινε προσπάθεια από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, χωρίς την αναμενόμενη επιτυχία, να οριστεί ένας «πληθυσμός αναφοράς», σε παγκόσμιο επίπεδο, λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά φυλετικά, γενετικά και πολιτισμικά χαρακτηριστικά των επιμέρους ομάδων και αφετέρου, έγινε προσπάθεια για τον καθορισμό τις απόλυτης τιμής του ΔΜΣ, η οποία θα ορίζει τότε ένα παιδί είναι υπέρβαρο και τότε είναι παχύσαρκο, κατά αντιστοιχία με τον ορισμό των ενηλίκων. Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει πως στα παιδιά και στους εφήβους, ο ΔΜΣ μεταβάλλεται με την ηλικία κατά τέτοιο τρόπο ώστε να είναι αυξημένος στα νεογνά, μειώνεται στα παιδιά προσχολικής ηλικίας και τελικά αυξάνεται εκ νέου καθ' όλη την προεφηβική και εφηβική περίοδο, έως την ενηλικίωση.

Με βάση τα δεδομένα αυτά, πολλές χώρες έχουν κατασκευάσει εκατοστιαίες θέσεις για τον ΔΜΣ σε συνάρτηση με την ηλικία, αντίστοιχες με εκείνες του βάρους σε σχέση με την ηλικία και του ύψους σε σχέση με την ηλικία.

Οι εκατοστιαίες θέσεις του CDC «Centers for Disease Control and Prevention» των ΗΠΑ για το ΔΜΣ δημοσιεύθηκαν το 2000 για παιδιά ηλικίας 2 έως 20 ετών. (Παράρτημα Ι, **εικόνες 1 και 2**)

Για την χώρα μας, το 2001 δημοσιεύθηκαν από την Μονάδα Ενδοκρινολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών καμπύλες ανάπτυξης για το βάρος, το ύψος και τον ΔΜΣ, για τον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό, για όλες τις ηλικίες.¹⁸

Οι καμπύλες ανάπτυξης του ΔΜΣ για τον Ελληνικό πληθυσμό, τόσο για τα αγόρια, όσο και για τα κορίτσια, φαίνονται στις **Εικόνες 3** και **4** του παραρτήματος Ι.

Σύμφωνα λοιπόν με τις εκατοστιαίες θέσεις, αρχικά θεωρείτο ότι ένα παιδί ή έφηβος είναι παχύσαρκος όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από την 95^η ΕΘ και υπέρβαρος όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από την 85^η ΕΘ.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια τεράστια αύξηση της παχυσαρκίας στον Ελληνικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα να παρασύρονται προς ολοένα και υψηλότερες τιμές και οι ανώτερες ΕΘ στις καμπύλες ΔΜΣ. Η ανάγκη αντικειμενικότερης εκτίμησης της παιδικής παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο μας οδήγησε να ορίσουμε ως παχύσαρκα τα παιδιά με ΔΜΣ > από την εκατοστιαία θέση που καταλήγει στο 30 kg/m² στην ηλικία των 18 ετών και αντίστοιχα υπέρβαρα με ΔΜΣ > από την εκατοστιαία θέση που καταλήγει στο 25 kg/m², ως προέκταση των αντίστοιχων ΕΘ των ενηλίκων. (Εικόνες **5** και **6** του παραρτήματος Ι)

1.5 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πριν από τον 20^ο αι, το πρόβλημα της παχυσαρκίας δεν είχε λάβει τις διαστάσεις που έχει στις μέρες μας.¹⁹ Το 1997 ο ΠΟΥ αναγνώρισε επισήμως την παχυσαρκία ως πανδημία.²⁰

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), τα επίπεδα παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο έχουν διπλασιαστεί από το 1980. Περίπου 1,5 δισεκατομμύρια άτομα ηλικίας 20 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι το 2010. Από αυτούς, τα 200 εκατομμύρια ήταν άνδρες παχύσαρκοι και τα 300 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκες γυναίκες. Το 65% του παγκόσμιου πληθυσμού κατοικεί σε περιοχές όπου η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικότερη αιτία θανάτου από τον υποσιτισμό.²¹ Επιπρόσθετα, τουλάχιστον 43 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών, ήταν υπέρβαρα το 2010, σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα του ΠΟΥ,

υπολογίζεται πως έως το 2015, 2,3 δισεκατομμύρια ενήλικες θα είναι υπέρβαροι και 700 εκατομμύρια θα είναι παχύσαρκοι.²¹

Για τη χώρα μας δυστυχώς τα δεδομένα δεν είναι καλύτερα. Η Ελλάδα έχει το μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών παγκοσμίως.²² Μια από τις πιο πρόσφατες μελέτες, που πραγματοποιήθηκε στον Ελλαδικό χώρο και ειδικότερα στην περιοχή των Αθηνών και βασίστηκε σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού 11.000 περίπου ατόμων ηλικίας 0-18 χρονών²³, έδειξε πως το ποσοστό των παχύσαρκων αγοριών ηλικίας 1-18 ετών υπολογίζονταν από 9.17 ως 11.8%. Η ίδια έρευνα έδειξε πως από τα υπέρβαρα παιδιά που μελετήθηκαν, 11% ήταν αγόρια ηλικίας 1-6 ετών και 19% ήταν ηλικίας 7-18 ετών, ενώ για τα κορίτσια ηλικίας 1-6 ετών το ποσοστό υπέρβαρων ήταν 8% και για τις ηλικίες 7-18 14.5%.

Με βάση τις καμπύλες ανάπτυξης, η 95^η ΕΘ τα τελευταία 20 χρόνια έχει αυξηθεί κατά 15 κιλά στα αγόρια και κατά 7 κιλά στα κορίτσια, όταν οι αντίστοιχες ΕΘ για τα παιδιά των ΗΠΑ είναι κατά 3 και 2 κιλά χαμηλότερες, αντίστοιχα. Με βάση αυτά τα δεδομένα, τα παιδιά της Ελλάδας, της χώρας της Μεσογειακής Διατροφής, αποτελούν τα πιο παχύσαρκα παιδιά σε παγκόσμιο επίπεδο.

Είναι επίσης γνωστό, πως η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας, ώστε άτομα 50-60 ετών και πάνω να αντιμετωπίζουν σημαντικότερα προβλήματα παχυσαρκίας από άτομα μικρότερων ηλικιακών ομάδων.²⁴ Η περίοδος της εφηβείας αποτελεί κρίσιμη περίοδο ανάπτυξης και εγκατάστασης της παχυσαρκίας. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν, πως ένα παχύσαρκο ή υπέρβαρο προεφηβικό παιδί, έχει πολλαπλάσιες πιθανότητες να καταλήξει υπέρβαρος ή παχύσαρκος ενήλικας.²⁵

Το βασικό πλεονέκτημα της παιδικής και εφηβικής ηλικίας σε σχέση με τους ενήλικες, είναι η επιταχυνόμενη αύξηση του σώματος, η οποία συνεπάγεται αυξημένες θερμιδικές ανάγκες, αλλά και δαπάνες ενέργειας. Το βασικό μειονέκτημα είναι η αύξηση του λιπώδους ιστού στα κορίτσια.

Επιπλέον, η παχυσαρκία μέχρι πρότινος, αποτελούσε πρόβλημα κυρίως της σύγχρονης, εύπορης κοινωνίας. Στις μέρες μας κυριαρχεί τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{26,27} Αξίζει να σημειωθεί πως στις μέρες μας η

μόνη περιοχή, σε παγκόσμιο επίπεδο, όπου δεν έχει εξαπλωθεί η πανδημία της παχυσαρκίας είναι περιοχές της Αφρικανικής ηπείρου κάτω από την έρημο Σαχάρα.²⁸

1.6 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διάφορες νοσολογικές οντότητες και οδηγεί σε σοβαρά προβλήματα υγείας, κυρίως στην ενήλικη ζωή. Είναι γνωστό στις μέρες μας πως η παχυσαρκία στους ενήλικες σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, στεφανιαίας νόσου, δισλιπιδαιμίας, καρδιαγγειακών συμβαμάτων²⁹, συνδρόμου υπνικής άπνοιας³⁰, χολολιθίασης³¹ και μεταβολικού συνδρόμου³². Ακόμη αρκετές μελέτες δείχνουν άμεση συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, φλεβικής ανεπάρκειας και εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας³³, αυξημένης επίπτωσης εμφάνισης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών στις γυναίκες και υπογονιμότητας στους άνδρες, όπως και σύνδεσή της με συγκεκριμένους τύπους κακοήθειας (καρκίνος παχέος εντέρου, καρκίνος μαστού και ενδομητρίου)^{34,35}, καλοήγη ενδοκράνια υπέρταση, καθώς και μειωμένη ανοσολογική απάντηση³⁶ του οργανισμού. Ο κίνδυνος εμφάνισης της ανωτέρω παθολογίας, αυξάνεται σταδιακά τόσο με την άνοδο του ΔΜΣ, όσο και με την πρόοδο της ηλικίας.²⁴

Τα τελευταία χρόνια, το φαινόμενο της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της έχει επεκταθεί σε ολοένα και μικρότερες ηλικίες, με αποτέλεσμα οι νοσολογικές οντότητες που περιγράφονται παραπάνω, να συναντώνται σε ολοένα και μικρότερες ηλικιακές ομάδες, ακόμη και σε παιδιά ή εφήβους. Όσο μικρότερη η ηλικία εμφάνισης του προβλήματος και ταυτόχρονα όσο μεγαλύτερο το μέγεθός του, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα εμφάνισης άμεσων ή/και απώτερων προβλημάτων υγείας.

Πολλές είναι πλέον οι μελέτες, οι οποίες δείχνουν πως η παιδική παχυσαρκία δυστυχώς, συνοδεύεται τόσο από άμεσες επιπλοκές, οι οποίες κάνουν αισθητή την εμφάνισή τους νωρίς από την παιδική κιόλας ηλικία³⁷, όσο και από απώτερες, οι οποίες εμφανίζονται αργότερα στην ενήλικη ζωή.^{38,39}

1.6.1 ΑΜΕΣΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Πολλές είναι οι μελέτες, οι οποίες συνδέουν την παιδική παχυσαρκία με αυξημένες καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και οι

ενδοθηλιακές βλάβες των αγγείων, αλλά και με την υπερινσουλιναίμία η οποία αποτελεί έκφραση της αντίστασης στην ινσουλίνη και αίτιο των ανωτέρω αναφερομένων επιπλοκών.^{40, 41, 42, 43} Οι διαταραχές αυτές, παρουσιάζουν ομοιότητες με τις αντίστοιχες διαταραχές των ενηλίκων, τόσο στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, όσο και στις συνήθειες διαβίωσης, οι οποίες οδηγούν στις διαταραχές αυτές και κατ'επέκταση στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁴⁴

Εκτός από τον αυξημένο καρδιαγγειακό και μεταβολικό κίνδυνο στην παιδική ηλικία, η παχυσαρκία σχετίζεται και με αυξημένη επίπτωση άσθματος.⁴⁵ Σύμφωνα με τον Castro- Rodriguez και τους συνεργάτες του, η σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους αυξάνει την εμφάνιση ασθματικών συμπτωμάτων σε παιδιά τα οποία δεν παρουσίαζαν παρόμοια συμπτώματα στο παρελθόν.⁴⁶

Άλλες μελέτες, δείχνουν πως η παιδική παχυσαρκία σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1,^{47,48} και αυξημένο κίνδυνο διαταραχών χρόνιας φλεγμονής.^{49,50,51}

Μεταξύ των επιπλοκών της παιδικής παχυσαρκίας πρέπει να τονιστούν και οι ψυχοκοινωνικές επιπλοκές του νοσήματος.⁵² Πολλές είναι πλέον οι μελέτες, οι οποίες δείχνουν πως παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων κατάθλιψης και αγχωδών διαταραχών, σε σχέση με παιδιά ίδιας ηλικίας, αλλά φυσιολογικού σωματικού βάρους. Τα κορίτσια, ως αναμένεται, φαίνεται πως βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο από τα αγόρια και ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. Μεταξύ των προβλημάτων αυτών, προέχουσα θέση κατέχουν η χαμηλή αυτοεκτίμηση⁵³, τα προβλήματα συμπεριφοράς, η καταθλιπτική συμπτωματολογία⁵⁴ και οι διαταραχές άγχους.⁴⁹

1.6.2 ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Πολλές είναι οι μελέτες που τεκμηριώνουν πλέον την παιδική και εφηβική παχυσαρκία ως προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή. Υπολογίζεται πως το 40-70% των παχύσαρκων προεφηβικών παιδιών θα είναι παχύσαρκοι στην ενήλικη ζωή τους.^{55, 56} Στοιχεία από τη Bogalusa Heart Study,⁴⁰ αποδεικνύουν πως τα παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι έχουν αυξημένες πιθανότητες να καταλήξουν παχύσαρκοι ενήλικες. Πιο συγκεκριμένα η μελέτη αποκαλύπτει πως υπέρβαρα παιδιά 2 έως 5 ετών έχουν τετραπλάσιες πιθανότητες να καταλήξουν

υπέρβαροι ενήλικες. Επιπλέον βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της Αρτηριακής Πίεσης και του σπλαχνικού λίπους, με την ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και την αύξηση των τριγλυκεριδίων στην περίοδο της εφηβείας.⁴⁰

Μία τέτοια εξέλιξη είναι σαφέστατα άρρηκτα συνδεδεμένη και με τον αυξημένο καρδιαγγειακό και μεταβολικό κίνδυνο που εμφανίζεται όταν η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία παραμένουν ως την ενήλικη ζωή. Πρόσφατη έρευνα της Corinna Koebernick και συνεργατών⁵⁷, μετά από μελέτη ιατρικών ιστορικών από 1.819.205 ασθενείς, ηλικίας 20 έως 39 ετών, στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ, που επισκέφτηκαν το γιατρό από το 2007 έως το 2009, βρέθηκε πως το 29,9% ήταν παχύσαρκοι ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ενώ εξαιρετικά παχύσαρκοι ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ήταν το 6,1% των γυναικών και το 4,5% των ανδρών. Ο υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και μεταβολικού συνδρόμου ήταν μεγαλύτερος για την ομάδα με το υψηλότερο ΔΜΣ ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$).

Σημαντικό όμως εύρημα της μελέτης ήταν πως αν και είναι γνωστό πως μεγαλύτερης ηλικίας άτομα είναι πιθανότερο να έχουν υψηλότερο ΔΜΣ, η συσχέτιση της παχυσαρκίας με την εμφάνιση σημαντικών προβλημάτων υγείας σχετιζομένων με αυτή (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο, αλλά όχι σακχαρώδους διαβήτη) είναι ισχυρότερη στους νεαρούς ενήλικες.

Οι διαταραχές που προαναφέρθηκαν οδηγούν στη δημιουργία ενός πολύπλοκου και δύσκολα επιλύσιμου φαύλου κύκλου, παθολογίας της παχυσαρκίας και ψυχοπαθολογίας, με πολλαπλές επιπλοκές τόσο στην κοινωνικοοικονομική εξέλιξη των ατόμων, όσο και στην σωματική και ψυχική ισορροπία στην μετέπειτα ενήλικη ζωή τους. Είναι γνωστό ότι άτομα υπέρβαρα ή παχύσαρκα έχουν χαμηλότερη αυτοεκτίμηση⁵⁸, υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας⁵⁹ και διαταραχών άγχους⁶⁰, από άτομα κανονικού σωματικού βάρους.

Σοβαρές είναι εξίσου και οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής ατόμων με υψηλό ΔΜΣ, σε σχέση με άτομα κανονικού βάρους. Έχει βρεθεί πως άτομα παχύσαρκα εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό υψηλού ή μετρίου βαθμού ανικανότητα και χαμηλό επίπεδο ποιότητας ζωής, όσο πιο υψηλό ΔΜΣ έχουν και όσο πιο μεγάλα σε ηλικία είναι. Οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερου βαθμού ανικανότητα από τους άνδρες, αντίστοιχης ηλικίας.⁶¹ Επιπλέον, αν συνυπολογίσουμε την επίπτωση στην

ποιότητα ζωής που έχει η εμφάνιση επιπλοκών υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, τότε σίγουρα η επίδραση στην ποιότητα ζωής του ατόμου, είναι σαφώς μεγαλύτερη.⁶²

1.7 ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί το κλασικό παράδειγμα πολυπαραγοντικής νόσου. Στην συντριπτική πλειοψηφία τα παιδιά με αυξημένο ΔΜΣ δεν έχουν υποκείμενη παθολογία. Μόνο ένα μικρό ποσοστό της παιδικής παχυσαρκίας οφείλεται σε ενδοκρινολογικά προβλήματα, όπως ο υποθυρεοειδισμός⁶³, η υπερκορτιζολαιμία⁶⁴, η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Τα γενετικά σύνδρομα που συνδέονται με την παιδική παχυσαρκία αποτελούν και αυτά μικρό ποσοστό.

Τόσο το γονιδιακό υπόστρωμα ενός ατόμου, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν στην τελική έκφραση του φαινοτύπου του ατόμου. Μελέτες έχουν δείξει πως παιδιά με παχύσαρκους και τους δύο γονείς έχουν 80% πιθανότητα να είναι παχύσαρκα, όταν ο ένας γονιός μόνο είναι παχύσαρκος 40% και μόνο 8% όταν κανένας από τους γονείς δεν είναι παχύσαρκος.⁶⁵

Αρκετοί πολυμορφισμοί και γονίδια, καθώς και επιγενετικοί μηχανισμοί, επιδρούν στην όρεξη, στον μεταβολισμό και στον καθορισμό του σωματότυπου ενός ατόμου. Σημαντικό ρόλο, δεδομένου του γενετικού υποστρώματος του κάθε ανθρώπου, παίζουν και οι διατροφικές συνήθειες. Η ισορροπία των θρεπτικών συστατικών, ο καταμερισμός των γευμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς και οι συνολικά προσλαμβανόμενες θερμίδες, παίζουν καθοριστικό ρόλο.

Είναι γνωστό, πως ο τρόπος ζωής και το διατροφικό περιβάλλον των παχύσαρκων παιδιών είναι πολύ διαφορετικό από αυτό παιδιών φυσιολογικού βάρους. Η κατανάλωση τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και αναψυκτικών, η κατανάλωση «έτοιμων φαγητών», η μειωμένη ή καθόλου φυσική δραστηριότητα⁶⁶, ο καθιστικός τρόπος ζωής και οι πολλές ώρες τηλεθέασης ημερησίως, είναι μερικοί από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της παιδικής παχυσαρκίας.

Τέλος, πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και στη διατήρηση της παιδικής παχυσαρκίας παίζουν και ψυχολογικά αίτια, όπως έχουμε ήδη αναφέρει νωρίτερα.

Τα παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι, έχουν συνήθως χαμηλή αυτοεκτίμηση και κακή εικόνα εαυτού, με αποτέλεσμα την έλλειψη κινήτρων και τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου μη ισορροπημένης διατροφής και ταυτόχρονα κακής εικόνας εαυτού.⁶⁷

Συμπερασματικά, λόγω των υψηλών ποσοστών παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας στη χώρα μας, η άμεση λήψη μέτρων είναι αναγκαία.

Απαιτείται μια πολυδιάστατη προσέγγιση του παχύσαρκου παιδιού και της οικογένειάς του, με παρεμβάσεις και τροποποιήσεις σε πολλαπλά επίπεδα. Στόχος μας θα πρέπει να είναι η σωστή ενημέρωση για τις επιπτώσεις της παιδικής παχυσαρκίας, η εκπαίδευση του ίδιου του παιδιού και του περιβάλλοντός του, η διαιτητική παρέμβαση, με μείωση των θερμίδων, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, η αλλαγή του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών.

Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων απαιτείται πλήρης ιατρική εξέταση και αποκλεισμός πιθανών οργανικών διαταραχών, ψυχολογική υποστήριξη και διαιτολογική παρέμβαση και μακροχρόνια παρακολούθηση των παχύσαρκων παιδιών σε καλά οργανωμένες μονάδες.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

«The metabolic syndrome is a cluster of the most dangerous heart attack risk factors»

The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome, 2006

«Μεταβολικό σύνδρομο ονομάζεται ο συνδυασμός μεταβολικών διαταραχών οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σακχαρώδους διαβήτη και πρόωρου θανάτου»

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.

2.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) από τη στιγμή που περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Reaven το 1988 μέχρι και σήμερα έχει δεχθεί αρκετή κριτική, τόσο αναφορικά με την ονομασία του, όσο και για τη χρησιμότητά του ως κλινική διάγνωση.^{68,69} Είναι ακόμη γνωστό ως μεταβολικό σύνδρομο Χ ή σύνδρομο Χ, η σύνδρομο του Reaven (Reaven's Syndrome).

Ο όρος ΜΣ είναι ήδη γνωστός από τη δεκαετία του 1950, αλλά άρχισε να χρησιμοποιείται ευρύτατα από τη δεκαετία του 1970, όταν οι διατροφικές συνήθειες άρχισαν να θεωρούνται σημαντικοί επιβαρυντικοί παράγοντες εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών. Το 1977, ο Haller χρησιμοποίησε τον όρο ΜΣ για να περιγράψει συσχετίσεις μεταξύ της παχυσαρκίας, του Σακχαρώδους Διαβήτη, της υπερλιποπρωτεϊναιμίας, της υπερινσουλιναιμίας και της λιπώδους διήθησης του ήπατος, ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αθηροσκλήρωσης.⁷⁰ Το 1977 και 1978, ο Phillips και οι συνεργάτες, ανέπτυξαν τη θεωρία πως παράγοντες κινδύνου, όπως η παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, η υπερινσουλιναιμία, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση, μπορούν να οδηγήσουν σε εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ταυτόχρονα, οι ίδιοι παράγοντες, θεωρήθηκε πως σχετίζονταν τόσο με το γήρας, όσο και με τη παχυσαρκία, αλλά και με άλλες κλινικές καταστάσεις. Στη διαμόρφωση της θεωρίας αυτής, σημαντικό ρόλο έπαιξαν και οι ορμόνες του φύλου.⁷¹

Το 1988 ο Reaven πρότεινε την αντίσταση στην ινσουλίνη ως τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό παράγοντα του συνδρόμου, ενώ το σύνολο των παθοφυσιολογικών ανωμαλιών το ονόμασε σύνδρομο Χ.⁷² Στα κριτήρια αναγνώρισης του συνδρόμου δεν περιέλαβε την παχυσαρκία, αν και είχε συζητηθεί αρκετά ο ρόλος της στην εκδήλωση του συνδρόμου.

Στα χρόνια που ακολούθησαν, δόθηκαν πολλές διαφορετικές ονομασίες στο σύνολο των παραμέτρων αυτών που απαρτίζουν το σύνδρομο, όπως σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη,^{73,74} διαβησαρκία (diabesity),⁷⁵ δυσμεταβολικό σύνδρομο,⁷⁶ ωστόσο ο

όρος Μεταβολικό Σύνδρομο έχει επικρατήσει έως σήμερα, χωρίς όμως να είναι ευρέως αποδεκτός ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός.

2.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Υπάρχουν αρκετοί ορισμοί στη διεθνή βιβλιογραφία για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου στους ενήλικες, όπως ο ορισμός του **WHO** (World Health Organization)⁷⁷, του **IDF** (International Diabetes Federation)⁷⁸, **NCEP** (National Cholesterol Education Program)⁷⁹ ⁸⁰ ή του **EGIR** (The European Group for the Study of Insulin Resistance).⁸¹ Οι οργανισμοί αυτοί, έχουν θεσπίσει κριτήρια, βάσει των οποίων κάποιος εμφανίζει ή όχι μεταβολικό σύνδρομο. Μεταξύ των κριτηρίων αυτών περιλαμβάνονται ο υπολογισμός του σπλαχνικού λίπους, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Σύμφωνα με τον **Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας** (WHO, 1998)⁷⁰, μεταξύ των κριτηρίων του Μεταβολικού Συνδρόμου για τους ενήλικες, απαιτείται η παρουσία παθολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, απαιτείται:

Σακχαρώδης Διαβήτης ή διαταραχή μεταβολισμού υδατανθράκων.

Συγκεκριμένα:

- Ο **σακχαρώδης διαβήτης** ορίζεται όταν η Γλυκόζη νηστείας >126mg/dl ή τιμή στις 2 ώρες μετά από OGTT $\geq$ 200mg/dl
- ή **δυσανεξία στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance)**: ορίζεται όταν η Γλυκόζη νηστείας <126mg/dl και τιμή στις 2 ώρες μετά από OGTT 140 - 200mg/dl
- **διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Impaired fasting glucose)**: ορίζεται όταν η Γλυκόζη νηστείας μεταξύ 110 και 126mg/dl και τιμή στις 2 ώρες μετά από OGTT <140mg/dl

καθώς και **δύο ακόμη**, από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Αρτηριακή Πίεση: $\geq$ 140/90 mmHg

- Δυσλιπιδαιμία: TG: $\geq 150\text{mg/dl}$ και HDL $<35\text{mg/dl}$ (άντρες), $<39\text{mg/dl}$ (γυναίκες)
- Κεντρική παχυσαρκία: λόγος περιμέτρου μέσης/ περίμετρο ισχίων (waist to hip ratio) > 0.90 (άντρες), > 0.85 (γυναίκες), και/ή BMI $> 30\text{ kg/m}^2$
- Μικροαλβουμινουρία: ρυθμός απέκκρισης αλβουμίνης ούρων (urinary albumin excretion ratio) $\geq 20\text{ }\mu\text{g/min}$ ή αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων (albumin/creatinine ratio) $\geq 30\text{ mg/g}$

Σύμφωνα με τη **Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη** (IDF Concensus 2006)¹¹ τα κριτήρια ορισμού του ΜΣ για τους ενήλικες περιλαμβάνουν την ύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας, δηλαδή περίμετρο μέσης $\geq 94\text{ cm}$ για τους άνδρες (ευρωπαϊκής καταγωγής) και ΠΜ $\geq 80\text{cm}$ για τις γυναίκες αντίστοιχα.

Καθώς και δύο από τα ακόλουθα τέσσερα κριτήρια:

- Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού: $> 150\text{ mg/dL}$ (1.7 mmol/L) ή λήψη ειδικής δυσλιπιδαιμικής αγωγής
- Χαμηλά επίπεδα HDL: $< 40\text{ mg/dL}$ (1.03 mmol/L) για τους άνδρες, $< 50\text{ mg/dL}$ (1.29 mmol/L) για τις γυναίκες ή λήψη ειδικής δυσλιπιδαιμικής αγωγής
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση: Συστολική πίεση $\geq 130\text{ mm Hg}$ ή διαστολική πίεση $\geq 85\text{ mm Hg}$ ή λήψη ειδικής αντιυπερτασικής αγωγής
- Αυξημένη γλυκόζη νηστείας (FPG) $\geq 100\text{ mg/dL}$ (5.6 mmol/L) ή προηγηθείσα διάγνωση ΣΔ τύπου 2

Εάν η γλυκόζη νηστείας είναι $\geq 100\text{ mg/dL}$ (5.6 mmol/L), σύσταση για καμπύλη γλυκόζης-ινσουλίνης.

Επιπλέον, το IDF Consensus group αναγνωρίζει ότι υπάρχουν διαφοροποιήσεις όσον αφορά την εθνικότητα, το φύλο και την ηλικία, σε σχέση με την περίμετρο μέσης.

Τον Μάιο του 2001, η **Εθνική Οργάνωση Επιμόρφωσης Υγείας** (National Cholesterol Education Panel - NCEP, 2001)^{12,13} θέσπισε κριτήρια για την πρόληψη και την θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας για τους ενήλικες. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, για τη διάγνωση του Μεταβολικού συνδρόμου, απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον τριών κριτηρίων από τα ακόλουθα πέντε:

- Περίμετρος μέσης /περίμετρος ισχίων > 102cm για τους άνδρες και > 88cm για τις γυναίκες και/ή ΔΜΣ>30 kg/m²
- Επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού ≥ 150 mg/dL
- Χαμηλά επίπεδα HDL πλάσματος: HDL < 40 mg/dL για τους άνδρες και < 50 mg/dL για τις γυναίκες
- Αρτηριακή υπέρταση: ΑΠ ≥ 130/85 mm Hg
- Παθολογική γλυκόζη νηστείας >110 mg/dL

Τα κριτήρια του Μεταβολικού Συνδρόμου της **Ευρωπαϊκής ομάδας μελέτης Ινσουλινικής Αντίστασης** (The European Group for the Study of Insulin Resistance-EGIR, 1999)¹⁴, που εκδόθηκαν το 1999 και αποτελούν τροποποίηση των αντίστοιχων κριτηρίων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, περιλαμβάνουν την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (requires insulin resistance defined as the top 25% of the fasting insulin values among non-diabetic individuals), καθώς και δύο από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Κεντρική παχυσαρκία: περίμετρος μέσης > 102cm για τους άνδρες και > 88cm για τις γυναίκες
- Δυσλιπιδαιμία: Επίπεδα Τριγλυκεριδίων ορού ≥ 2.0 mmol/L και/ή HDL< 1.0 mmol/L ή λήψη ειδικής αντί- δυσλιπιδαιμικής αγωγής
- Αρτηριακή Υπέρταση: Αρτηριακή πίεση ≥ 140/90 mmHg
- Γλυκόζη νηστείας ορού ≥ 6.1 mmol/L (ή 109,8 mg/dl)

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό, πως παρότι οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου στους ενήλικες (παχυσαρκία, διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) ουσιαστικά δε διαφέρουν, η κάθε επιστημονική ομάδα δίνει τη δική της βαρύτητα στην παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων αυτών. Έτσι για παράδειγμα ο WHO και η EGIR ιεραρχούν τη σπουδαιότητα των κριτηρίων με τέτοιο τρόπο, ώστε να προέχουν οι διαταραχές στον μεταβολισμό γλυκόζης έναντι των υπόλοιπων κριτηρίων. Το ίδιο ισχύει και για τον IDF, με την κεντρική παχυσαρκία να κατέχει προέχουσα θέση έναντι των άλλων κριτηρίων. Αντίθετα, στον ορισμό της NCEP-ATP III, όλα τα κριτήρια είναι ακριβώς ισοδύναμης βαρύτητας.

Με την πάροδο των ετών και άλλες επιστημονικές ομάδες έχουν καθορίσει κριτήρια, βάσει των οποίων θα ορίζεται η ύπαρξη ή όχι του μεταβολικού συνδρόμου στους ενήλικες, όπως είναι η American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institutes⁸², American Diabetes Association και η European Association for the Study of Diabetes⁸³ και American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists⁸⁴

Γίνεται λοιπόν φανερό, πως τροποποιήσεις και διακυμάνσεις σχετικά με τον αριθμό, τη βαρύτητα και το είδος των κριτηρίων, που θα συμπεριληφθούν σε έναν ορισμό μεταβολικού συνδρόμου, θα υπάρχουν. Όμως, αδιαμφισβήτητα, ο ορισμός του συνδρόμου, μας παρέχει ένα πρακτικό και εύχρηστο «εργαλείο» στην διάκριση ατόμων με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι αυτομάτως μετατρέπουν τα άτομα αυτά σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση Σακχαρώδους Διαβήτη και Στεφανιαίας Νόσου.⁸⁵

2.3 ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ

Τα τελευταία χρόνια, με τα ολοένα αυξανόμενα ποσοστά εμφάνισης παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας, γίνεται επιτακτική η ανάγκη διερεύνησης και ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου σε ολοένα και μικρότερες ηλικιακές ομάδες.

Αρκετές είναι οι μελέτες, σε παγκόσμιο επίπεδο, που συνηγορούν υπέρ της εμφάνισης του συνδρόμου από την παιδική κιόλας ηλικία. Σε παγκόσμιο επίπεδο η επίπτωση εμφάνισης Μεταβολικού Συνδρόμου στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό είναι 3-4%⁸⁶. Σύμφωνα με την μελέτη NHANESIII (Third National Health and Nutrition Examination Survey)⁸⁷, η οποία έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής από το 1999- 2002 και στην οποία έλαβαν μέρος παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2-18 ετών, βρέθηκε πως μόνο το 0,7% εφήβων φυσιολογικού βάρους και ηλικίας 12-18 ετών, εμφάνιζε τουλάχιστον 3 από τα 5 κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε υπέρβαρα ή/και παχύσαρκα παιδιά της ίδια ηλικίας έφτανε στο 23%. Το 41% των εφήβων παρουσίαζε υπεργλυκαιμία, ενώ το 25% εμφάνιζε δυσλιπιδαιμία.⁸⁸

Από τις επιμέρους παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, οι πιο συχνά απαντόμενοι συνδυασμοί ήταν δυσλιπιδαιμία σε συνδυασμό με τη σπλαχνική παχυσαρκία ή η σπλαχνική παχυσαρκία μόνη σε ποσοστό 11% και η δυσλιπιδαιμία μόνη σε ποσοστό 7%.²¹

Οι επιμέρους παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να ξεκινούν νωρίς από την παιδική ηλικία, αλλά συνοδεύουν τα άτομα με επιπλοκές υγείας, έως την ενήλικη ζωή τους.⁸⁹ Για παράδειγμα στην μελέτη Bogalusa Heart Study, έγινε φανερό πως η εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική και εφηβική ηλικία ήταν άρρηκτα συνδεδεμένη με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, στην ενήλικη ζωή.⁹⁰ Αντίθετα η απουσία παραμέτρων του συνδρόμου σε μικρή ηλικία, φάνηκε πως σχετίζεται με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στην μετέπειτα ζωή.²³

Δυστυχώς στις μέρες μας, δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά και στους εφήβους. Στη διεθνή βιβλιογραφία

υπάρχουν πολλές μελέτες από διάφορες επιστημονικές ομάδες που ορίζουν κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου στα παιδιά. Οι μεγαλύτερες από αυτές τις μελέτες καθώς και τα κριτήρια που ορίζουν φαίνονται στον πίνακα 2, που ακολουθεί:

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

	Cook et al ⁹¹	Cruz et al ⁹²	Weiss et al ⁹³	de Ferranti et al ⁹⁴	
	2003	2004	2004	2006	
ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΣ (ΚΡΙΤΗΡΙΑ)	≥ από 3	≥ από 3	≥ από 3	≥ από 3	
ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	12-19	8-13	4-20	12-19	
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	ΠΜ>90 ^η	ΠΜ>90 ^η ΕΘ	BMI>95 ^η ΕΘ	ΠΜ>75 ^η ΕΘ	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ	FPG>110mg/dl	OGTT>140 mg/dl (2h)	OGTT>140 mg/dl (2h)	FPG>110mg/dl	
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	TG>110mg/dl HDL<40mg/dl	TG>90 ^η ΕΘ HDL<10 ^η ΕΘ	TG>95 ^η ΕΘ HDL<5 ^η ΕΘ	TG>100mg/dl HDL<50mg/dl	
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	ΑΠ>90 ^η ΕΘ	ΑΠ>90 ^η ΕΘ	ΑΠ>95 ^η ΕΘ	ΣΑΠ>90	

Γίνεται λοιπόν φανερό, πως ενιαίος και κοινά αποδεκτός ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου για τα παιδιά και τους εφήβους δεν υπάρχει. Η κάθε μια επιστημονική ομάδα τοποθετεί σε διαφορετικό σημείο το όριο πάνω από το οποίο κάποιος πληροί τις προϋποθέσεις εμφάνισης του συνδρόμου.

Όλες όμως οι παραπάνω μεγάλες μελέτες, συγκλείουν στο ότι παρά το γεγονός ότι η επίπτωση του συνδρόμου είναι μικρή στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό, αυξάνεται κατακόρυφα στις ομάδες υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών, τονίζοντας τη σπουδαιότητα του αυξανόμενου προβλήματος της παιδικής παχυσαρκίας, καθώς και τη σημασία πρόληψης της, σε παγκόσμιο επίπεδο.

2.4 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΟΝ ΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ

Παρά το γεγονός ότι αρκετές επιστημονικές ομάδες προσπάθησαν να θεσπίσουν ενιαία κριτήρια ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους, αρκετή ανομοιογένεια διέπει τους ορισμούς αυτούς. Το γεγονός αυτό έγκειται στις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει ο αναπτυσσόμενος παιδικός οργανισμός, σε σχέση με τους ενήλικες.

Ο ορισμός της παχυσαρκίας στους ενήλικες, όπως είδαμε προηγουμένως, γίνεται κυρίως με τη χρήση του ΔΜΣ (BMI). Υπέρβαρος θεωρείται κάποιος με $\Delta\text{Μ}\Sigma > 25 \text{ kg/m}^2$, ενώ παχύσαρκος με $\Delta\text{Μ}\Sigma > 30 \text{ kg/m}^2$. Ο ΔΜΣ αποτελεί έναν αδρό δείκτη υπολογισμού του σωματικού λίπους, εύκολα αναπαράξιμο και εύχρηστο την κλινική πράξη.

Για τον ορισμό της παχυσαρκίας στα παιδιά και στους εφήβους, δεν υπάρχει μία συγκεκριμένη τιμή του ΔΜΣ, αλλά μια σειρά τιμών ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Οι τιμές αυτές αναπαριστούν τις εκατοστιαίες θέσεις για τον ΔΜΣ. Ο Cole και οι συνεργάτες του, το 2000, ανέπτυξαν εκατοστιαίες θέσεις για τον ΔΜΣ, από δεδομένα που συγκέντρωσαν από μια μεγάλη μελέτη, συμπεριλαμβάνοντας δεδομένα από 6 χώρες.⁹⁵ Η κάθε χώρα έχει κατασκευάσει δικές τις εκατοστιαίες θέσεις για τον ΔΜΣ, αλλά και για άλλες παραμέτρους με δεδομένα από μεγάλο ποσοστό του παιδιατρικού πληθυσμού. Στη χώρα μας, χρησιμοποιούνται οι καμπύλες ανάπτυξης που δημοσιεύθηκαν το 2003, από την Ά Παιδιατρική του Πανεπιστημίου Αθηνών.^{96,97} Δυστυχώς όμως στη χώρα μας, όπως και σε παγκόσμιο επίπεδο, το φαινόμενο της παιδικής παχυσαρκίας έχει λάβει τεράστιες διαστάσεις, κάτι που αντικατοπτρίζεται και στις καμπύλες αύξησης του πληθυσμού. Λόγω των αυξημένων ποσοστών υπέρβαρου και παχυσαρκίας σε πολλές πληθυσμιακές ομάδες, όπως συμβαίνει και στη χώρα μας, οι εκατοστιαίες θέσεις που αναπαριστούν το υπέρβαρο και την παχυσαρκία, αντιστοιχούν σε τιμές υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές των ενηλίκων. Για να μη θεωρηθούν φυσιολογικές εκατοστιαίες θέσεις ΔΜΣ που υπερβαίνουν την τιμή 30 kg/m^2 , ο Cole και οι συνεργάτες του,⁹⁵ συνέστησαν να χρησιμοποιούνται ΕΘ, οι οποίες προκύπτουν από την επέκταση του ΔΜΣ 25 (για το υπέρβαρο) και ΔΜΣ 30 (για την παχυσαρκία) του ενήλικα. Οι ΕΘ για

τα αγόρια και τα κορίτσια, σύμφωνα με τον Cole, φαίνονται στο **Παράρτημα Ι, Εικόνα 5 και 6**.

Ο ΔΜΣ όμως, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί αδρό δείκτη υπολογισμού του σωματικού λίπους. Δεν παρέχει καμία πληροφορία σχετικά με την κατανομή του στο σώμα, κάτι που είναι πολύ σημαντικό, αφού στους ορισμούς του ΜΣ, όπως της IDF, για τον ορισμό της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται η περίμετρος μέσης (σπλαχνικό λίπος) και όχι ο ΔΜΣ. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτές εκατοστιαίες θέσεις για την περίμετρο μέσης παιδιών και εφήβων, ειδικά για τη χώρα μας. Δημοσιευμένα δεδομένα για καμπύλες περιμέτρου μέσης, υπάρχουν μόνο για τον παιδιατρικό πληθυσμό της Κρήτης,⁹⁸ μη αντιπροσωπευτικό όμως πληθυσμό για το σύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού της χώρας μας.

Επιπλέον, λόγω της συνεχούς αύξησης των παιδιών και των διαφορετικών επιπέδων των ορμονών, ανάλογα με το στάδιο ενήβωσης, υπάρχει μια συνεχιζόμενη ανακατανομή του λιπώδους ιστού στον οργανισμό έως την ενηλικίωση, κάτι που δεν παρατηρείται στους ενήλικες, γεγονός που αποδυναμώνει τη χρήση της περιμέτρου μέσης ακόμη περισσότερο.

Εκτός από τις δυσκολίες στον ορισμό της παχυσαρκίας, για τον καθορισμό των κριτηρίων του ΜΣ στα παιδιά και στους εφήβους, δυσκολίες υπάρχουν και στις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης. Είναι γνωστό, πως η εφηβεία αποτελεί μία περίοδο φυσιολογικής αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω των αυξημένων επιπέδων των στεροειδών του φύλου,⁹⁹ γεγονός που περιπλέκει ακόμη περισσότερο τα πράγματα.

Παρόμοια προβλήματα διέπουν και τον καθορισμό των παθολογικών ορίων για το λιπιδαιμικό προφίλ των παιδιών και εφήβων, αλλά και για την αρτηριακή πίεση, αφού και τα δύο εξαρτώνται από την ηλικία, αλλά και από το στάδιο ενήβωσης.⁹² Για το λόγο αυτό, τα λιπίδια και η αρτηριακή πίεση¹⁰⁰ των παιδιών υπολογίζονται με βάση εκατοστιαίες θέσεις για το φύλο και την ηλικία.

2.5 ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ IDF

Πρόσφατα, η Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF, 2007), το 2007 εξέδωσε έναν ορισμό για τη διάγνωση του ΜΣ σε παιδιά και εφήβους, στην προσπάθεια κάλυψης της παγκόσμιας ανάγκης, παρέχοντας ένα ενιαίο και εύχρηστο διαγνωστικό εργαλείο στην καθημερινή κλινική πρακτική.¹⁰¹

Λόγω των αναπτυξιακών αλλαγών που συμβαίνουν κατά την αύξηση και ανάπτυξη ενός οργανισμού, η IDF χώρισε τον παιδιατρικό πληθυσμό σε 3 υποκατηγορίες, με βάση την ηλικία. Οι κατηγορίες αυτές περιλαμβάνουν παιδιά ηλικίας 6 έως <10 ετών, 10 έως 16 ετών και >16 ετών. Είναι γνωστό πως η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα λιπιδίων, τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης⁹⁹ καθώς και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά αλλάζουν με την ηλικία και επηρεάζονται από την εφηβεία.¹⁰² Επιπλέον, η εφηβεία, είναι γνωστό πως αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και ελαττώνει τα επίπεδα αντιπνεκτίνης κατά 30%.^{103,104}

Κυρίαρχη θέση μεταξύ των κριτηρίων κατέχει η κεντρικού τύπου παχυσαρκία («sine qua non»). Η διάγνωση λοιπόν του ΜΣ, τίθεται σε παιδιά και εφήβους με κεντρικού τύπου παχυσαρκία τα οποία πληρούν τουλάχιστον δύο ή περισσότερα από τα τέσσερα τροποποιημένα κριτήρια που συναντάμε και στον αντίστοιχο ορισμό της IDF για τους ενήλικες και περιγράφονται στον πίνακα 3 που ακολουθεί:

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΜΕΣΗΣ)	ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΩΝ ΟΡΟΥ	ΕΠΙΠΕΔΑ HDL ΟΡΟΥ	ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ
6-<10	≥90η ΕΘ				
10-<16	≥90η ΕΘ ή όριο ενηλίκων, αν είναι μικρότερο	≥150 mg/dl	<40mg/dl	ΣΑΠ >130mm Hg ή ΔΑΠ ≥85 mmHg	≥100 mg/dl ή γνωστός ΣΔ τύπου 2
>16	IDF ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ				

Από τον παραπάνω ορισμό βλέπουμε ότι αποκλείστηκαν τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών, λόγω ανεπαρκών στοιχείων. Επιπλέον, για τα παιδιά ηλικίας 6 έως 10 ετών, προτείνεται να μην τίθεται η διάγνωση του ΜΣ, αλλά να δίνονται οδηγίες για διατήρηση χαμηλού σωματικού βάρους ή απώλειας βάρους και συστηματική παρακολούθηση, ιδιαιτέρως σε παιδιά με θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΜΣ, ΣΔ τύπου 2, δυσλιπιδαιμία, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση ή παχυσαρκία.

Για τα παιδιά ηλικίας 10-16 ετών, η διάγνωση του ΜΣ τίθεται με την παρουσία κοιλιακής παχυσαρκίας ($PM \geq 90^{\text{η}}$ ΕΘ) και τουλάχιστον δύο ακόμη κριτηρίων από αυτά που περιγράφονται στον ανωτέρω πίνακα. Τα όρια για τις υπόλοιπες παραμέτρους, εκτός της παχυσαρκίας, είναι όμοια με εκείνα του αντίστοιχου ορισμού των ενηλίκων.

Για τους εφήβους ηλικίας > 16 ετών, η IDF προτείνει τη χρήση των αντίστοιχων κριτηρίων των ενηλίκων (βλ. Σελ 16)

Η αναγκαιότητα έγκαιρης αναγνώρισης του ΜΣ στα παιδιά είναι αδιαμφισβήτητη προκειμένου να αποφευχθούν οι μετέπειτα καταστροφικές συνέπειες της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου.⁷⁸ Παράγοντες που δρουν από την ενδομήτριο ζωή, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης,¹⁰⁵ αλλά και το χαμηλό βάρος γέννησης¹⁰⁶ και η ενδομήτρια υποθρεψία¹⁰⁷, η απουσία αποκλειστικού μητρικού θηλασμού^{108,109}, καθώς και γενετικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες¹¹⁰ μπορούν να επηρεάσουν τον μελλοντικό κίνδυνο και να προδιαθέσουν ή όχι στην εμφάνιση του ΜΣ.⁷⁷ Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου, όμως, για τα παιδιά είναι ο σύγχρονος τρόπος ζωής.⁷⁸ Η μη υγιεινή διατροφή (ταχυφαγία), η έλλειψη σωματικής άσκησης και η πολύωρη καθημερινή ενασχόληση με την τηλεόραση και τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές,¹¹¹ έχουν οδηγήσει σε εκτίναξη τα ποσοστά της παιδικής παχυσαρκίας παγκοσμίως. Ιδιαίτερη ανησυχία προκαλεί το γεγονός πως τα τελευταία χρόνια πολλαπλές μελέτες σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, κατατάσσουν την Ελλάδα στις πρώτες θέσεις, όσον αφορά τα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας.^{112,113}

Σε πρόσφατη βιβλιογραφική αναφορά των Kahn και συνεργάτες αυτού,⁶⁹ διατυπώνεται ο προβληματισμός αναφορικά με το εάν η περιγραφή του μεταβολικού

συνδρόμου υπερτερεί στην κατανόηση της αιτιολογίας και των συνεπειών της καρδιαγγειακής νόσου και του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με την αξιολόγηση κάθε προδιαθεσικού παράγοντα χωριστά. Η Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF) προτείνει τη διενέργεια μακροχρόνιων πολυεθνικών μελετών παρακολουθώντας τη μετάβαση από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση, προκειμένου να διευκρινιστεί η φυσική ιστορία του συνδρόμου και η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης ειδικά όσον αφορά τον τρόπο ζωής.⁹⁵

Όπως γίνεται φανερό, από τα ανωτέρω, η εμφάνιση παραμέτρων του ΜΣ μπορεί να διαπιστωθεί ήδη από την παιδική και εφηβική ηλικία. Η πρόληψη εμφάνισης των παραγόντων αυτών, κυρίως με την απώλεια βάρους, την αλλαγή του τρόπου ζωής και τη θεραπευτική και διαιτολογική παρέμβαση, όπου κρίνεται αναγκαία, αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την καταπολέμηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην ενήλικη ζωή, που συνεπάγεται η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιαγγειακή νόσος.

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ

*«Η φύση δεν είναι πεπρωμένο και η υπέρταση είναι εφικτή,
αν πραγματικά την επιδιώξουμε»*

*Γεώργιος Χρούσος, Καθηγητής και Διευθυντής της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής στην Ιατρική Σχολή του
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διατήρηση σταθερής της κατάστασης ενός οργανισμού ονομάζεται ομοιόσταση και είναι σημαντική για την επιβίωση του οργανισμού. Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί είναι σε θέση να απαντούν σε εξωτερικά ερεθίσματα, να αυξάνονται, να εξελίσσονται και να αναπαράγονται, διατηρώντας ταυτόχρονα την ομοιόστασή τους. Αυτή η δυναμική ισορροπία βρίσκεται υπό συνεχόμενη απειλή, εσωτερική ή εξωτερική, πραγματική ή φανταστική. Διάφοροι παράγοντες ασκούν την δράση τους, τα στρεσογόνα ερεθίσματα. Η άμεση αντίδραση του οργανισμού σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα αποτελείται από μία στερεοτυπική αλληλουχία σωματικών και συμπεριφορικών τροποποιήσεων, ούτως ώστε να προωθείται η επιβίωση του ατόμου.

Η απάντηση ενός οργανισμού στο στρες καθορίζεται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και νευροαναπτυξιακούς παράγοντες. Μεταβολές στην απάντηση στα στρεσογόνα ερεθίσματα- ελλιπής ή υπερβολική απάντηση- μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές διαταραχές τον οργανισμό. Επιπλέον, υπερβολική ή χρόνια έκθεση του οργανισμού στο στρες μπορεί να επηρεάσει φυσιολογικές λειτουργίες του, όπως η ανάπτυξη, η αναπαραγωγή, ο μεταβολισμός και η ανοσιακή απάντηση. Η περιγεννητική, η νεογνική, η παιδική και η εφηβική περίοδος, είναι κριτικά διαστήματα της ανάπτυξης ενός οργανισμού, πολύ ευμετάβλητα και ευάλωτα ιδίως υπό την επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων.

3.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ

Το ΚΝΣ στο σύνολο του συμμετέχει στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού και στην απάντηση στο στρες, άμεσα και έμμεσα. Παρόλα αυτά όμως, υπάρχουν συγκεκριμένες περιοχές, όπως ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος που παίζουν σημαντικό και ιδιαίτερο ρόλο στην απάντηση του οργανισμού στο στρες.

Το κεντρικό σύστημα απάντησης του οργανισμού στο στρες (core stress system), αποτελείται από συστήματα έκκρισης ορμονών. Τα συστήματα αυτά είναι το σύστημα έκκρισης κορτικοτροπίνης (CRH), το οποίο συμπεριλαμβάνει τον άξονα Υποθαλάμου Υπόφυσης Επινεφριδίων (HPA axis), ο υπομέλανας τόπος (locus ceruleus) (LC-NE σύστημα) και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS). Σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των συστημάτων αυτών παίζουν και οι περιφερικοί τροποποιητές, η νορεπινεφρίνη και η κορτιζόλη.¹¹⁴ Αυτά τα δύο κύρια συστήματα συνδέονται μεταξύ

τους με άξονες ανατροφοδότησης (θετικής και αρνητικής) για τη διατήρηση μιας κατάστασης ισορροπίας του οργανισμού. Αλληλεπιδρώντας επηρεάζουν και άλλες περιοχές του εγκεφάλου και τροποποιούν τις λειτουργίες τους, όπως πχ το μεταχιακό σύστημα και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Γενετικές τροποποιήσεις επηρεάζουν τον τρόπο λειτουργίας των συστημάτων αυτών με τέτοιο τρόπο ώστε διαφορετικοί άνθρωποι να απαντούν με διαφορετικό τρόπο στα στρεσογόνα ερεθίσματα.

3.2.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ-ΥΠΟΦΥΣΗ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ (HPA axis)

Ο άξονας ΥΥΕ αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπίδρασης μεταξύ του υποθαλάμου, της υπόφυσης και των επινεφριδίων. Αποτελεί το κυριότερο τμήμα του νευροενδοκρινικού συστήματος και ρυθμίζει σε μεγάλο μέρος την απάντηση του οργανισμού στα στρεσογόνα ερεθίσματα. Επιπλέον ρυθμίζει και πλήθος λειτουργιών απαραίτητων για την επιβίωση του ατόμου, όπως η διαδικασία της πέψης, η ανοσιακή απάντηση, η διάθεση, τα συναισθήματα, η σεξουαλική έκφραση και η διαχείριση των ενεργειακών αποθεμάτων του οργανισμού.

Με την αντίληψη της επίδρασης ενός στρεσογόνου ερεθίσματος, μέσω του φλοιού και του μεταχιακού συστήματος, ενεργοποιείται ο υποθάλαμος εκκρίνοντας CRH και βασοπρεσίνη (AVP).

Η CRH είναι ένα πεπτίδιο από 41 αμινοξέα που απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Vale και τους συνεργάτες του το 1981.¹¹⁵ Η CRH με τη σειρά της ενεργοποιεί την έκκριση ACTH από την υπόφυση, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την παραγωγή κορτιζόλης από τη στηλιδωτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων.

Επί σειρά ετών, σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει πως η CRH δεν έχει δράση μόνο στον άξονα ΥΥΕ, αλλά παράλληλα ενεργοποιεί τον υπομέλανα τόπο (locus cereleum), το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS) και τον μυελό των επινεφριδίων (adrenal medulla). Ταυτόχρονα δρα κατασταλτικά σε μια σειρά νευροφυτικών λειτουργιών, όπως η πρόσληψη τροφής, η σεξουαλική δραστηριότητα και οι διαδικασίες ανάπτυξης και αναπαραγωγής.

Η CRH και οι υποδοχείς της, έχουν βρεθεί και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, εκτός του υποθαλάμου, όπως στον αμυγδαλοειδή πυρήνα, στον ιππόκαμπο, στο

μεταιχμιακό σύστημα, στο στέλεχος και αλλού, όπου, αν και λιγότεροι, παίζουν σημαντικό ρόλο στην απάντηση του οργανισμού στα στρεσογόνα ερεθίσματα.¹¹⁶

Η AVP (αργινίνη-βασοπρεσίνη) είναι ένα πεπτίδιο που συντίθεται στον υποθάλαμο. Μέσω των νευραξόνων των νευρικών κυττάρων του υπεροπτικού και παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου, φθάνει στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, όπου αποδεσμεύεται στην κυκλοφορία. Η κύρια δράση της AVP είναι η ρύθμιση των υγρών του σώματος και της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας του οργανισμού. Η AVP, που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο, όπως και η CRH, παίζει σημαντικό ρόλο στην απάντηση του οργανισμού στα στρεσογόνα ερεθίσματα, αποτελώντας έτσι τον 2^ο σημαντικό ρυθμιστή έκκρισης της ACTH.¹¹⁷

Η CRH φαίνεται πως ενεργοποιεί άμεσα την έκκριση ACTH, ενώ η AVP και άλλα μόρια, όπως η αγγειοπρεσίνη II, φαίνεται πως δρουν συνεργικά στην έκκριση ACTH.¹¹⁸

Σε φυσιολογικές συνθήκες η CRH και η AVP ακολουθούν κιρκάδιο ρυθμό έκκρισης κατά ώσεις.¹¹⁹ Η έκκριση CRH και AVP αυξάνεται τις πρωινές ώρες, αυξάνοντας κατ' επέκταση την συχνότητα έκκρισης και την ποσότητα της ACTH και της κορτιζόλης στην κυκλοφορία.¹²⁰

Ο φλοιός των επινεφριδίων είναι το όργανο στόχος του άξονα ΥΥΕ, μέσω της κυκλοφορούσας ACTH. Η ACTH δρα στη ρύθμιση έκκρισης των γλυκοκορτικοειδών και των επινεφριδιακών ανδρογόνων από τη στηλιδωτή (zona fasciculata) και τη δικτυωτή (zona reticularis) ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων αντίστοιχα, ενώ παράλληλα συμμετέχει σε μικρότερο βαθμό στο ρυθμό έκκρισης της αλδοστερόνης από τη σπειροειδή ζώνη των επινεφριδίων (zona glomerulosa).¹²¹

Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις πως η ρύθμιση έκκρισης γλυκοκορτικοειδών επηρεάζεται και από άλλες ορμόνες και κυτοκίνες του μυελού των επινεφριδίων, μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας και/ ή από νευρωνικά συστήματα του φλοιού των επινεφριδίων (adrenal cortex).¹²¹

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του άξονα ΥΥΕ. Παίζουν ρόλο-κλειδί στην ολοκλήρωση της απάντησης του οργανισμού στα στρεσογόνα ερεθίσματα, δρώντας με σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης στον υποθάλαμο και στην υπόφυση.¹²² Επιπλέον, με τον τρόπο αυτό, μειώνεται ο

συνολικός χρόνος έκθεσης των ιστών στη βλαπτική μακροχρόνια δράση των γλυκοκορτικοειδών.

Η χρόνια υπερκορτιζολαιμία έχει βλαπτική δράση στον οργανισμό. Αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ποσότητα λιπώδους ιστού του οργανισμού και ειδικότερα του σπλαχνικού λίπους, την οστεοπόρωση και την οστεοπενία, την αθηρογένεση, ενώ επιδρά αρνητικά στη δράση των Τ-λεμφοκυττάρων και στη δράση του μεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος ανταμοιβής.^{123,124}

Υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών υπάρχουν σε πολλά σημεία του εγκεφάλου. Άμεσα η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών που εδράζονται στον προμετωπιαίο λοβό, στον υποθάλαμο, στον αμυγδαλοειδή πυρήνα και στον ιππόκαμπο, έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή του άξονα ΥΥΕ με μηχανισμούς αρνητικής ανατροφοδότησης.

3.2.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟΜΕΛΑΝΑ ΤΟΠΟΥ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ

Το LC-NE σύστημα, εδράζεται στη γέφυρα του στελέχους του εγκεφάλου. Ο υπομέλανας τόπος (Locus Coeruleus= the dark blue spot) έχει πολλαπλές συνδέσεις με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, ιδίως με περιοχές που σχετίζονται με πληροφορίες από τα αισθητήρια όργανα. Συμμετέχει στη ρύθμιση σημαντικών λειτουργιών του οργανισμού, όπως στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, στην προσοχή και στη μνήμη, στα συναισθήματα, στις αναστολές, ακόμη και στη στάση του σώματος και στην ισορροπία, μέσω συνδέσεων του με την παρεγκεφαλίδα.

Ο LC διεγείρεται σε καταστάσεις στρες, αυξάνοντας την έκκριση νορεπινεφρίνης. Η νορεπινεφρίνη με τη σειρά της, επιδρά στις γνωσιακές λειτουργίες (προμετωπιαίος λοβός), ενεργοποιεί τον άξονα ΥΥΕ αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό την σύνθεση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια και μέσω των συνδέσεων του με το εγκεφαλικό στέλεχος ενεργοποιεί και το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ). Το ΑΝΣ με τη σειρά του, ρυθμίζει την αιματική ροή, τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση και την αναπνευστική συχνότητα, ώστε να είναι συμβατά με την εκάστοτε κατάσταση του ατόμου.

3.2.3 Η ΑΜΥΓΔΑΛΗ

Το αίσθημα του φόβου είναι πρωταρχικής σημασίας για την ικανοποιητική ανταπόκριση του οργανισμού σε σοβαρές απειλές. Επομένως ο οργανισμός πρέπει

να έχει την ικανότητα να αντιλαμβάνεται την απειλή μέσω του αισθήματος του φόβου. Η αμυγδαλή είναι η ανατομική περιοχή του εγκεφάλου που παίζει ρόλο κλειδί στη διαχείριση του φόβου, παρέχοντας πληροφορίες για το αν ένα ερέθισμα είναι «καλό» ή «κακό» για τον οργανισμό. Παράλληλα έχει την ικανότητα να αποθηκεύει πληροφορίες που σχετίζονται με απαντήσεις «φόβου», που μπορούν να ανακαλεστούν άμεσα με την επίδραση ενός βλαπτικού ερεθίσματος. Αντίθετα δεν έχει την ικανότητα να αποθηκεύει μνήμες συναισθήματος, για αυτό το λόγο συνδέεται με τον ιππόκαμπο και το στέλεχος μέσω κατεχολαμινεργικών νευρώνων.

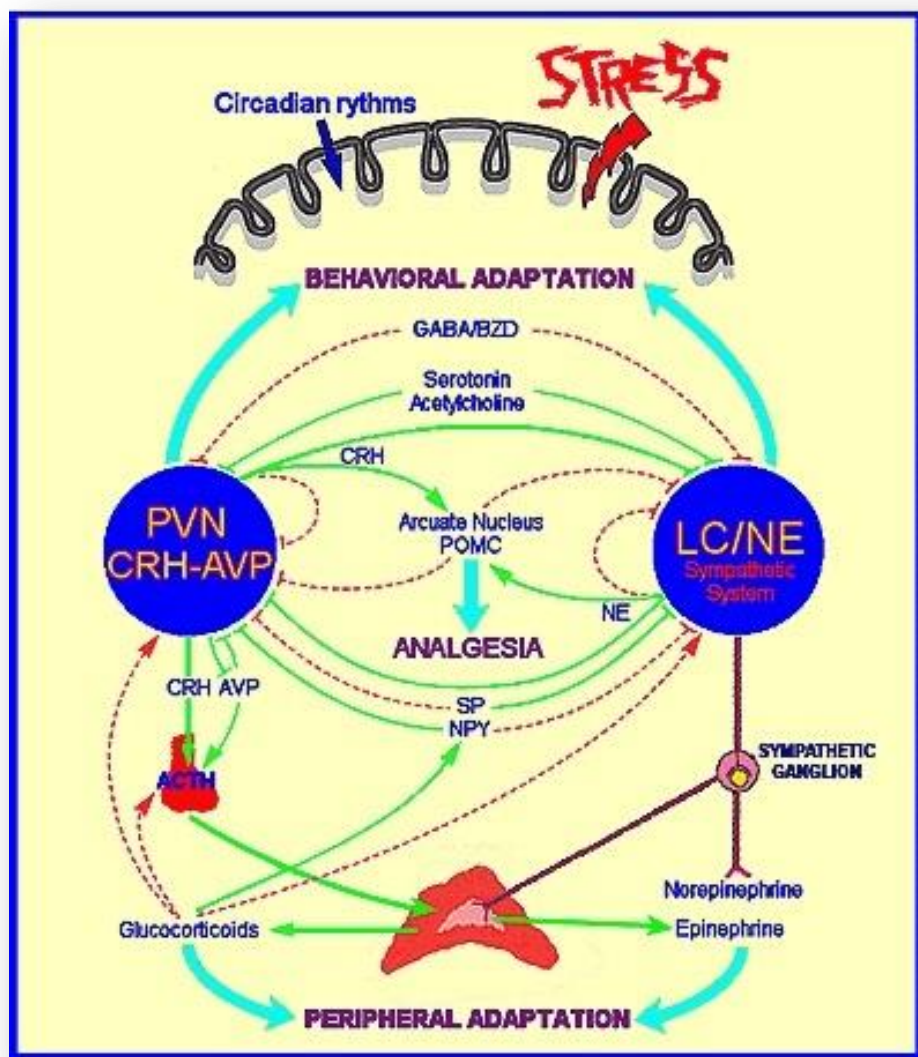
Τέλος, αναστέλλει τη λειτουργία του προμετωπιαίου λοβού, διεγείρει την υποθαλαμική έκκριση CRH και ενεργοποιεί αυτόνομα κέντρα του στελέχους για την διέγερση της λειτουργίας του άξονα ΥΥΕ και του υπομέλανα τύπου.

3.2.4 Ο ΠΡΟΜΕΤΩΠΙΑΙΟΣ ΛΟΒΟΣ

Από πολλές απόψεις ο προμετωπιαίος λοβός ασκεί γνωσιακές, συμπεριφορικές, συναισθηματικές και φυσιολογικές απαντήσεις. Ο προμετωπιαίος λοβός και το σύστημα του στρες ασκούν αρνητική ανατροφοδότηση το ένα στη λειτουργία του άλλου. Ο ρόλος του προμετωπιαίου λοβού είναι ο συνδυασμός και η επίλυση δύσκολων προβλημάτων με την εναλλαγή της προσοχής μεταξύ των επιμέρους στόχων.

ΕΙΚΟΝΑ: <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal8/adrenal8.htm>

Κεντρικά και περιφερικά στοιχεία του συστήματος στρες του οργανισμού.
Λειτουργικές συνδέσεις με άλλα μέρη του ΚΝΣ και νευρονικά συστήματα που εμπλέκονται στην απάντηση στα στρεσογόνα ερεθίσματα.



3.3 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΝΔΕΣΕΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ

Ο άξονας ΥΥΕ και ο υπομέλανας τόπος (LC) συνδέονται μεταξύ τους μέσω του υποθαλάμου και του μεταιχμιακού συστήματος (λειτουργικό κέντρο των συναισθημάτων και της μνήμης). Οι συνδέσεις μεταξύ των ανωτέρω συστημάτων περιλαμβάνουν και το ενδογενές σύστημα ανταμοιβής του οργανισμού, το ντοπαμινεργικό. Με τον τρόπο αυτό, δίνεται η δυνατότητα στον οργανισμό να καθορίσει αν το στρεσογόνο ερέθισμα που δέχεται είναι ερέθισμα που έχει δράσει και στο παρελθόν και έχει εγκαταλείψει μνήμη ή αποτελεί απειλή ή νέο άγνωστο κίνδυνο.

3.3.1 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ- ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΤΜΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΝΣ

Το σύστημα του στρες του οργανισμού, προκειμένου να ρυθμίσει το επίπεδο διέγερσης του οργανισμού υπό την επίδραση ενός στρεσογόνου ερεθίσματος, αλληλεπιδρά με άλλα σημαντικά τμήματα του ΚΝΣ, κυρίως με το μεσοφλοιώδες και μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα (σύστημα ανταμοιβής), το σύμπλεγμα αμυγδαλής και ιππόκαμπου και με το προοπιομελανοκορτινικό νευρωνικό σύστημα (POMC).¹²⁵

Τα τρία παραπάνω συστήματα με τη διέγερσή τους υπό την επίδραση κάποιου στρεσογόνου ερεθίσματος δρουν μέσω συγκεκριμένων νευρωνικών οδών, τροποποιώντας τη δραστηριότητα του συστήματος του στρες, διαμορφώνοντας έναν σύνθετο μηχανισμό, που καθορίζει με ακρίβεια την προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού (adaptive response).

A. Το μεσοφλοιώδες και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα συνδέονται πολλαπλώς με τον υπομέλανα τόπο και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Και τα δύο συστήματα ενεργοποιούνται με τη δράση των κατεχολαμινών, της CRH και των γλυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια επίδρασης στρεσογόνων ερεθισμάτων. Το μεσοφλοιώδες σύστημα συνδέεται με την προμετωπιαία περιοχή. Η ενεργοποίηση συνδετικών νευρώνων θεωρείται πως καταστέλλει την απάντηση του οργανισμού στο στρες και παίζει ρόλο στις γνωσιακές λειτουργίες.¹²⁶ Το μεσομεταιχμιακό σύστημα μέσω ντοπαμινεργικών νευρώνων συνδέεται και αυτό με

τμήματα του μεσεγκεφάλου (VTA ventral tagmentum). Η ενεργοποίηση των νευρώνων αυτών συνδέεται με το σύστημα κινήτρων, ενίσχυσης και ανταμοιβής.¹²⁷ Το μεσομεταιχμιακό σύστημα, παίζει πρωταρχικό ρόλο σε καταστάσεις που σχετίζονται με τη δημιουργία κινήτρων και με το αίσθημα ανταμοιβής.

Β. Το σύμπλεγμα αμυγδαλής-ιππόκαμπου υπό την επίδραση ενός στρεσογόνου ερεθίσματος ενεργοποιείται με κατεχολαμινεργικούς νευρώνες, που προέρχονται από το στέλεχος του εγκεφάλου ή/και από φλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, που σχετίζονται με συμπεριφορές απάντησης στο φόβο. Η ενεργοποίηση του, ενεργοποιεί μνήμες από παρόμοια ερεθίσματα. Η αμυγδαλή ενεργοποιεί άμεσα τόσο το κεντρικό σύστημα του οργανισμού απάντησης στο στρες, όσο και το μεσομεταιχμιακό και μεσοφλοιώδες σύστημα. Αξίζει να σημειωθεί, πως στην αμυγδαλή υπάρχουν και CRH νευρώνες, οι οποίοι ενεργοποιούνται με την επίδραση γλυκοκορτικοειδών. Οι νευρώνες αυτοί με τη σειρά τους συνδέονται εκτός των άλλων περιοχών και με τον παραβραχιακό πυρήνα του στελέχους και τον υποθάλαμο.¹²⁸ Ο υποθάλαμος ασκεί και αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στη δράση της αμυγδαλής, καθώς και στο LC-NE συμπαθητικό σύστημα.

Γ. Το προοπιομελανοκορτινικό σύστημα (POMC) είναι το τρίτο σύστημα του οργανισμού, που ενεργοποιείται από την επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων. Νευρώνες οπιοειδών του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου, με την επίδραση του στρεσογόνου ερεθίσματος, ενεργοποιούν τον υποθάλαμο, ο οποίος απελευθερώνει πεπτιδία, όπως τη α -MSH και τη β -ενδορφίνη. Οι ορμόνες αυτές αναστέλλουν τη λειτουργία των υπολοίπων συστημάτων που παίζουν ρόλο στην απάντηση στο στρες. Επιπλέον αποκλείουν τις οδούς του πόνου, προκαλώντας αναλγησία (stress induced analgesia).

3.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ

Σύμφωνα με τις γενικές αρχές της ομοιόστασης μια επιτυχής απάντηση στην επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων, είναι η αντιμετώπιση του στρεσογόνου ερεθίσματος σε σύντομο χρονικό διάστημα (overpower the stressor) και χωρίς υπερδιέγερση του οργανισμού (overshooting). Και όλα αυτά με δεδομένο πως η απάντηση στο στρες συνοδεύεται με την ενεργοποίηση του καταβολισμού, με αναστολή των διεργασιών ανάπτυξης, αναπαραγωγής και άμυνας. Εάν αυτό συμβεί για περιορισμένο χρονικό διάστημα δε συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες για τον ίδιο τον οργανισμό.

Η απάντηση ενός οργανισμού στο στρες εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Στους παράγοντες αυτούς συγκαταλέγονται η γενετική καταβολή, οι γενετικοί πολυμορφισμοί και η επίδραση του περιβάλλοντος. Σημαντικές περίοδοι για την ωρίμανση και τη διαμόρφωση του συστήματος στρες ενός οργανισμού, θεωρείται η ενδομήτρια, η νεογνική, η παιδική και η εφηβική περίοδος. Υπερβολική σε χρόνο ή ένταση έκθεση στα στρεσογόνα, λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων, κατά τη διάρκεια των ανωτέρω περιόδων, μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη μετέπειτα φυσιολογική λειτουργία του συστήματος του στρες.

3.4.1 ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ

Η χρόνια υπερδιέγερση του συστήματος του στρες μπορεί να οδηγήσει σε μία παθολογική κατάσταση λειτουργίας του οργανισμού, που πρώτος ο Selye περιέγραψε το 1936.¹²⁹ Είδαμε πως η CRH παίζει πρωταρχικό ρόλο στην φυσιολογική απάντηση του οργανισμού στα στρεσογόνα, τροποποιώντας συμπεριφορικές και νευροενδοκρινικές λειτουργίες του οργανισμού και επηρεάζοντας την απάντηση του ΑΝΣ και του ανοσοποιητικού. Η αυξημένη όμως και μακρόχρονη παραγωγή CRH, φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του συνδρόμου του χρόνιου στρες. Δεν πρέπει να ξεχνάμε τις επιδράσεις του ενεργοποιημένου συστήματος στο κυκλοφορικό, ενδοκρινικό και ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, όπως και στο ψυχολογικό και ψυχιατρικό προφίλ ενός ατόμου.

Η κατάθλιψη αποτελεί το πρότυπο απορύθμισης του οργανισμού, ως αποτέλεσμα της γενικευμένης απάντησης στο στρες. Η απορύθμιση περιλαμβάνει χρόνια

ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ταυτόχρονα καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος.^{130,131} Πράγματι, ασθενείς με κατάθλιψη εμφανίζουν αυξημένη έκκριση κορτιζόλης, μειωμένη έκκριση ACTH ύστερα από διέγερση με χορήγηση CRH και αυξημένη συγκέντρωση CRH στο ΕΝΥ.¹³²

Εκτός από την κατάθλιψη και άλλες παθολογικές καταστάσεις συνδέονται με υπέρ-ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ, όπως η ανορεξία (anorexia nervosa) και άλλες διατροφικές διαταραχές,¹³³ ιδεοψυχαναγκαστικές διαταραχές (obsessive-compulsive disorders),¹³⁴ αγχώδεις διαταραχές,¹³⁵ υπερβολική σωματική άσκηση (excessive exercise), χρόνιος αλκοολισμός,¹³⁶ κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών¹³⁷ και η κεντρικού τύπου παχυσαρκία.¹³⁸

Σε πειραματικά μοντέλα με πιθήκους, αποδείχτηκε πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ χρόνιου στρες, υπερκορτιζολαιμίας και παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, με αυξημένη επίπτωση αθηρωμάτωσης. Συγκεκριμένα, η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ που πραγματοποιήθηκε σε πειράματα σε ζώα, σε συνδυασμό με την υπερκορτιζολαιμία, οδηγεί σε εμφάνιση σπλαχνικής παχυσαρκίας, αντίσταση στην ινσουλίνη, καταστέλλει την παραγωγή GH, οδηγώντας στην εμφάνιση πλήρους ή μερικού μεταβολικού συνδρόμου.¹³⁸

3.4.2 ΧΡΟΝΙΑ ΥΠΟΔΙΕΓΕΡΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ

Η χρόνια μειωμένη απάντηση του συστήματος του στρες στα στρεσογόνα ερεθίσματα οφείλεται σε μειωμένη έκκριση CRH. Ασθενείς με χρόνια, άτυπη, εποχιακή καταθλιπτική συμπτωματολογία και σύνδρομο χρόνιας κόπωσης ανήκουν σε αυτή την κατηγορία.¹³⁹

Ασθενείς με υποθυρεοειδισμό παρουσιάζουν μειωμένη έκκριση CRH. Ενδιαφέρον είναι πως ένα από τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού είναι η εμφάνιση συμπτωματολογίας άτυπης κατάθλιψης.

Ακόμη, μελέτες σε άτομα κατά τη διάρκεια διακοπής του καπνίσματος, έδειξαν πως τα άτομα αυτά, τα οποία βίωναν συνθήκες αυξημένου στρες, εμφάνιζαν μειωμένη έκκριση κορτιζόλης και κατεχολαμινών.¹⁴⁰ Η μειωμένη έκκριση CRH μπορεί να

εξηγήσει την υπερφαγία, την μείωση του καταβολισμού και την αύξηση του σωματικού βάρους στα άτομα αυτά. Δημιουργείται και συντηρείται με τον τρόπο αυτό, ένας φαύλος κύκλος υπερφαγίας, αύξησης σωματικού βάρους, διαταραχών συναισθήματος, ορμονικών και μεταβολικών διαταραχών, δύσκολα επιλύσιμος, με τη μια διαταραχή να οδηγεί στην άλλη και αντίστροφα.

3.5 ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ, ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΡΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΒΛΑΒΗΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα τελευταία χρόνια μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανεύρεση και η ταυτοποίηση μορίων (βιολογικών δεικτών), ενδεικτικών διαταραχής ή βλάβης των κυττάρων του ΚΝΣ σαν απάντηση στο μακροχρόνιο στρες ή στις νευροψυχιατρικές διαταραχές. Το μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον τα χρόνια αυτά, από όλα τα μόρια που μελετώνται, έχει συγκεντρώσει η S100B πρωτεΐνη.

Η S100B ανήκει στην οικογένεια των s100 πρωτεϊνών και για μια δεκαετία περίπου, θεωρήθηκε ότι αποτελεί ειδικό βιολογικό δείκτη παθολογίας του ΚΝΣ (φλεγμονή, κάκωση, όγκοι ΚΝΣ), ενώ είναι γνωστή από παλιότερες έρευνες η συμμετοχή της σε άτομα με ψυχιατρικές διαταραχές.¹⁴¹ Τα τελευταία χρόνια, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι η συγκεκριμένη πρωτεΐνη μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο και στη διαδικασία της φλεγμονής.¹⁴² Άλλες μελέτες πάλι συνδέουν την S100B με την παχυσαρκία και τις μεταβολικές διαταραχές, ενώ άλλες πάλι δείχνουν αύξηση στην έκκρισή της σε καταστάσεις στρες, όπως σε αυξημένη σωματική άσκηση,¹⁴³ σε επαγγελματίες αθλητές,¹⁴⁴ ακόμη και σε μητέρες και νεογνά μετά από εργώδη φυσιολογικό τοκετό.¹⁴⁵

Γίνεται λοιπόν φανερό, πως τα επίπεδα συγκέντρωσης της S100B στα διάφορα βιολογικά υλικά, αλλά κυρίως στον ορό αίματος, παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση, θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόγνωση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, που αφορούν κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά το ΚΝΣ, αλλά και σε καταστάσεις στρες.

Τέλος, πρέπει να έχουμε κατά νου, πως η συγκεκριμένη πρωτεΐνη εμπλέκεται και διαδραματίζει σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο σε παθολογικές καταστάσεις και εκτός ΚΝΣ, όπως πχ. στην παχυσαρκία,¹⁴⁶ κάτι που μπορεί να κατευθύνει την

επιστημονική έρευνα προς το δρόμο της αποσαφήνισης του πολυδιάστατου βιολογικού ρόλου, αυτού του πολλά υποσχόμενα μορίου στο μέλλον.

Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ S100 ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

«Members of the S100 protein family may prove to be useful biomarkers in future applications and may S100 protein-targeted therapies emerge as useful opportunities in specific clinical settings»

Salama I et al. Eur J Surg Oncol. 2008;34:357–364

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οικογένεια των S100 πρωτεϊνών, είναι μία μεγάλη οικογένεια πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους 10-12kDa και αποτελείται, μέχρι στιγμής, από 25 μέλη. Από αυτές, οι 21 πρωτεΐνες (S100A1 – S100A18, τριχοχυλίνη, φιλαγγρίνη και ρεπετίνη) κωδικοποιούνται από γονίδια που εδράζονται στο χρωμοσωματικό τόπο 1q21, ενώ γονίδια που κωδικοποιούν τις λοιπές S100 πρωτεΐνες, εδράζονται σε άλλα χρωμοσώματα και συγκεκριμένα στα 4p16 για την S100P, 5q14 για την S100Z, 21q22 για την S100B και Xp22 για την S100G αντίστοιχα.¹⁴⁷

Περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον B.W. Moore το 1965.¹⁴⁸ Το όνομά τους, προκύπτει από την ιδιότητα που έχουν τα μέλη της να είναι διαλυτά 100% στο θειικό άλας του αμμωνίου, σε ουδέτερο pH. Οι S100 πρωτεΐνες είναι στην πλειοψηφία τους ομοδιμερή, και οι πανομοιότυπες πολυπεπτιδικές αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με ιοντικούς (ετεροπολικούς) χημικούς δεσμούς. Ο διμερισμός των πρωτεϊνών φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο στη βιολογική τους δράση.¹⁴⁹

Αρχικά, θεωρήθηκε ότι οι S100 πρωτεΐνες είναι «ειδικές» για το ΚΝΣ, εκκρίνονται από κύτταρα του και ανιχνεύονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε αυτό, οπότε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν ειδικοί διαγνωστικοί δείκτες παθολογίας του ΚΝΣ.^{148,150} Αργότερα επιβεβαιώθηκε η άποψη ότι παράγονται και από άλλους ιστούς του οργανισμού, όπως αναφέρεται στη συνέχεια, απλά σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις, από τις αντίστοιχες του ΚΝΣ.^{151, 152}

Τα μέλη της S100 «οικογένειας» φαίνεται να έχουν τόσο ενδοκυττάρια, όσο και εξωκυττάρια δράση, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο σε μεγάλο αριθμό λειτουργιών του οργανισμού. Υπάρχουν όμως και αρκετά μέλη της οικογένειας, όπως η S100A3, S100A5, S100A14-S100A18, S100G, S100Z, καθώς και οι πρωτεΐνες της οικογένειας S100, που εντοπίστηκαν στην επιδερμίδα, τριχοχυαλίνη, φιλαγγρίνη και ρεπετίνη, τα οποία δεν έχουν μέχρι τώρα αποδεδειγμένη βιολογική δράση.

Εντός των κυττάρων, παίζουν ρόλο στη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών, στη διαμόρφωση του κυττοσολίου των κυττάρων και στην οργάνωση της δομής των μεμβρανών, στον πολλαπλασιασμό, στη διαφοροποίηση, στη μετανάστευση και στην απόπτωση των κυττάρων, στην ομοιόσταση του Ca⁺⁺, όπως και στην προστασία των κυττάρων από το οξειδωτικό stress, καθώς και ρυθμιστικό ρόλο στη βιολογική δράση ορισμένων ενζύμων.^{149, 153}

Εκτός από τον σημαντικό ενδοκυττάριο ρόλο τους, τα μέλη της οικογένειας των S100 πρωτεϊνών, έχουν και σημαντικό εξωκυττάριο ρόλο. Τέτοια δράση έχει περιγραφεί για τις S100B, S100A1, S100A2, S100A4, S100A7, S100A8, S100A9, S100A10 και S100A12 πρωτεΐνες, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί πλήρως ο μηχανισμός έκκρισης, τουλάχιστον για το σύνολο των πρωτεϊνών αυτών.¹⁵⁴ Συγκεκριμένα για την S100B είναι γνωστό πως η εξωκυττάρια έκκρισή της εξαρτάται από την αύξηση της συγκέντρωσης του κυτταροπλασματικού Ca ή από την μείωση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου Zn.¹⁵⁵

Συγκεκριμένα για την S100B, η δράση της εκτός των κυττάρων φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην διακυτταρική επικοινωνία, μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα RAGE (Receptor of Advanced Glycation End Product).¹⁵⁶ Ο υποδοχέας αυτός δεν φαίνεται να είναι ειδικός για την S100B πρωτεΐνη, αφού και άλλες πρωτεΐνες της οικογένειας αυτής, όπως η S100A12 μπορούν να συνδέονται με τον ίδιο υποδοχέα και να ασκούν διαφορετική βιολογική λειτουργία.¹⁵⁷ Φαίνεται λοιπόν, πως τα μέλη της οικογένειας των S100 πρωτεϊνών, είναι βιολογικά μόρια με μεγάλη και ως ένα βαθμό άγνωστη ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια δραστηριότητα.

4.2 Η S100B ΠΡΩΤΕΙΝΗ

Μεγάλος λόγος στη διεθνή βιβλιογραφία έχει γίνει για την S100B πρωτεΐνη και τη βιολογική δράση της. Συγκεκριμένα, επικρατούσε η άποψη σχεδόν για δύο δεκαετίες, ότι αποτελεί ειδική πρωτεΐνη του ΚΝΣ¹⁵⁸ και πως η παραγωγή της στο ΚΝΣ γίνεται από τα αστροκύτταρα και από κύτταρα της γλοίας¹⁵⁹. Υπάρχουν αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια, που αποδεικνύουν έκκριση S100B και από περιοχές εκτός ΚΝΣ. Παραγωγή S100B έχει σημειωθεί από μελανοκύτταρα, χονδροκύτταρα, κύτταρα Langerhans, δενδριτικά κύτταρα λεμφικού ιστού, δορυφορικά κύτταρα αδενοειδούς υπόφυσης, κύτταρα Leydig, καθώς και από μυϊκά κύτταρα.^{160,161} Υψηλές συγκεντρώσεις S100B, παρόμοιες με εκείνες του ΚΝΣ ανευρίσκονται και στον λιπώδη ιστό.¹⁶¹

Υψηλές (παθολογικές) συγκεντρώσεις της S100B, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν βιολογικοί διαγνωστικοί δείκτες παθολογικών καταστάσεων, όπως στο περιγεννητικό στρες,¹⁶² στον τραυματισμό του εγκεφάλου,¹⁶³ στους εγκεφαλικούς όγκους και σε

αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια,¹⁶⁴ στο μελάνωμα,¹⁶⁵ σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής και σε ψυχιατρικές διαταραχές.¹⁶⁶

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μεταβολές της συγκέντρωσης της S100B στον ορό και στο ΕΝΥ σε ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές,¹⁶⁶ όπως διαταραχές συναισθήματος,^{167,168} διαταραχές πρόσληψης τροφής¹⁶⁹ και καταθλιπτική συμπτωματολογία.¹⁷⁰

Αρκετές είναι και οι μελέτες, που αποδεικνύουν μεταβολές της συγκέντρωσης της S100B στον ορό ατόμων με παχυσαρκία.¹⁷¹ Τα λιποκύτταρα λοιπόν, φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στην τελική διαμόρφωση της συγκέντρωσης της S100B στον ορό, αφού από μελέτες έχει βρεθεί πως η συγκέντρωση της πρωτεΐνης στον λιπώδη ιστό, είναι συγκρίσιμη με την συγκέντρωσή της στο ΚΝΣ.¹⁷² Επιπλέον έχει βρεθεί πως η έκκριση της S100B, συνδέεται με τον μεταβολισμό και πιο συγκεκριμένα με τη διαδικασία της λιπόλυσης.¹⁷³ Η έκκριση της S100B από τον λιπώδη ιστό, μειώνεται από την ινσουλίνη,¹⁷⁴ ενώ αυξάνεται από την επίδραση στρεσογόνων ερεθισμάτων (επίδραση κατεχολαμινών και ACTH),¹⁷⁵ καθώς και από την νηστεία.¹⁷⁶ Φαίνεται λοιπόν, πως μεταβολές στην μάζα του λιπώδους ιστού ενός οργανισμού ή μεταβολές στον μεταβολισμό της ινσουλίνης, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, είναι πολύ πιθανό να παίζουν σημαντικό ρόλο στην τελική συγκέντρωση της S100B στον ορό, αφού δεν αποτελεί μάλλον αποκλειστικό δείκτη παθολογίας του ΚΝΣ.

Ενισχυτικά της παραπάνω υπόθεσης, είναι τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης του J. Steiner και των συνεργατών του.¹⁴⁶ Μελετήθηκαν συνολικά 60 ενήλικες (36 γυναίκες και 24 άνδρες), ηλικίας 22-58 ετών, με ΔΜΣ που κυμαίνονταν από 18-45 kg/m², χωρίς προηγούμενο ιστορικό νευροψυχιατρικής νόσου. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της S100B, του ΔΜΣ και των επιπέδων λεπτίνης. Επιπλέον, η S100B ήταν σημαντικά υψηλότερη στα παχύσαρκα άτομα από ότι στα υπέρβαρα και στα φυσιολογικού βάρους άτομα, που μελετήθηκαν.

Επιπλέον, μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με νευρογενή ανορεξία έδειξαν πως τα άτομα αυτά είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις S100B σε σχέση με φυσιολογικού βάρους άτομα. Συγκεκριμένα, στη μελέτη του Kristian Holtkamp και των συνεργατών του, βρέθηκαν σημαντικά χαμηλές συγκεντρώσεις S100B σε άτομα με νευρογενή ανορεξία, τα οποία όμως αυξήθηκαν μετά από

σταδιακή επανασίτιση και σταθεροποίηση του σωματικού βάρους σε πιο φυσιολογικά επίπεδα.¹⁷⁷ Οι μεταβολές των συγκεντρώσεων της S100B παρουσίαζαν ισχυρή συσχέτιση με τις αντίστοιχες μεταβολές των συγκεντρώσεων λεπτίνης. Παρόλα αυτά όμως, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της S100B, πιθανά λόγω των μικρών μεταβολών στη συνολική μάζα του λιπώδους ιστού (και κατ'επέκταση μικρή μεταβολή στο ΔΜΣ) στα άτομα με νευρογενή ανορεξία, σε σχέση με τις τεράστιες μεταβολές που παρατηρούνται σε παχύσαρκα άτομα, μετά από απώλεια βάρους.

Συνολικά, θα μπορούσαμε να πούμε, πως η συγκέντρωση της S100B στον ορό σχετίζεται άμεσα με τον ΔΜΣ και την συνολική μάζα του λιπώδους ιστού ενός ατόμου, πιθανά και από διαιτητικούς παράγοντες, σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ολόκληρο το εύρος του ΔΜΣ, από άτομα πολύ χαμηλού ΔΜΣ, όπως στη νευρογενή ανορεξία, μέχρι σε άτομα με πολύ μεγάλο ΔΜΣ, όπως στην νοσογόνο παχυσαρκία.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε τις μεταβολές της S100B στον ορό, οι οποίες σχετίζονται με νευροψυχιατρική νόσο, όπως είναι η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια. Οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες σχετικά με τη διερεύνηση του βιολογικού ρόλου της S100B έχουν πραγματοποιηθεί σε δείγμα ψυχιατρικών ασθενών. Όπως και να έχει πάντως, ο λιπώδης ιστός αποτελεί ισχυρό συγχυτικό παράγοντα σε νευροψυχιατρικές μελέτες οι οποίες μελετούν την συγκέντρωση της S100B στον ορό. Η παραπάνω παρατήρηση είναι πολύ σημαντική και επιτείνει τον φαύλο κύκλο μεταξύ ψυχιατρικών διαταραχών και παχυσαρκίας, αφού νευροψυχιατρικές διαταραχές συνδέονται συχνά με αυξημένη επίπτωση εμφάνισης παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου.¹⁷⁸

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ι. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΓΙΑ

1. Χώρος Μελέτης

Νοσοκομείο Παίδων « Η Αγία Σοφία», Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ενδοκρινολογικά Εξωτερικά Ιατρεία και Χωρέμειο Ερευνητικό Κέντρο, Εξωτερικό Ιατρείο Παιδικής Παχυσαρκίας.

Συνολικά, έλαβαν μέρος στη μελέτη **176** παιδιά και έφηβοι, μέσης ηλικίας **11,5 ± 2,2** έτη, τα οποία χωρίστηκαν σε δύο επιμέρους ομάδες μελέτης, ανάλογα με το ΔΜΣ (BMI z-score) και τα κριτήρια κατάταξης του Cole.⁹⁵

2. Ομάδα Ασθενών

Τυχαία επιλογή **128** παιδιών και εφήβων (**60** αγόρια : **68** κορίτσια), μέσης ηλικίας **11,2 ± 2,2** έτη, τα οποία επισκέφθηκαν το Εξωτερικό Ιατρείο Παιδικής Παχυσαρκίας, της Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Νοσοκομείο Παίδων « Η Αγία Σοφία», κατά το χρονικό διάστημα, 10/ 2007 έως και 10/2009 (**Πίνακας 4**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ

	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΓΟΡΙΑ (n=60)	ΚΟΡΙΤΣΙΑ (n=68)	p-value
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	11.2 ± 2.2	10.7 ± 2.1	11.4 ± 2.1	0.036
BMI (kg/m ²)	29.6 ± 5.5	29.4 ± 5.7	29.7 ± 5.2	0.7
BMI z-score	2.9 ± 1.5	3.0 ± 1.6	2.9 ± 1.5	0.8
ΣΤΑΔΙΟ ΕΝΝΗΒΩΣΗΣ (προ/εφηβικά/μετά) (%)	46.3/42.6/11.1	40.0/41.8/18.2	52.8/43.4/3.8	0.057

Ο βαθμός της παχυσαρκίας καθορίστηκε με το ΔΜΣ υψηλότερο από την 97^η Εκατοστιαία Θέση για την ηλικία και το φύλο, σύμφωνα με τις Ελληνικές Καμπύλες για τον ΔΜΣ.²³

Στα κριτήρια αποκλεισμού ανήκαν:

- Παιδιά με χρόνια νόσημα, όπως καρδιακά, νεφρικά και ηπατικά νοσήματα
- Χρόνια χρήση φαρμακευτικής αγωγής
- Προϋπάρχουσα ψυχοπαθολογία ή ψυχική νόσος
- Χρωμοσωμικές διαταραχές ή γενετικά σύνδρομα.

3. Ομάδα Ελέγχου

Τυχαία επιλογή **48** υγιών, μη παχύσαρκων ($BMI < 97^{\text{η}}$ ΕΘ) παιδιών και εφήβων (23 αγόρια : 25 κορίτσια) μέσης ηλικίας **12,76 ± 1,61 έτη**, από εθελοντές μάρτυρες της Κοινότητας Καπανδριτίου, από το 9^ο Γυμνάσιο Καλλιθέας και 3^ο Γυμνάσιο Νέας Σμύρνης (**Πίνακας 5**)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΧΑΡΑΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

	<u>ΣΥΝΟΛΟ (48)</u>	<u>ΚΟΡΙΤΣΙΑ (25)</u>	<u>ΑΓΟΡΙΑ (23)</u>
ΗΛΙΚΙΑ (έτη), (mean ± SD)	<u>12,76 ± 1,61</u>	<u>12,53 ± 1,58</u>	<u>12,92 ± 1,67</u>
BMI (kg/m ²), (mean ± SD)	<u>21,99 ± 4,67</u>	<u>21,22 ± 5,01</u>	<u>22,78 ± 4,31</u>
BMI z score (mean ± SD)	<u>0,17 ± 0,81</u>	<u>0,33 ± 0,73</u>	<u>0,45 ± 0,87</u>
ΣΤΑΔΙΟ ΕΝΝΗΒΩΣΗΣ (προ/εφηβικό/μετά), (%)	<u>15%/46%/39%</u>	<u>12%/40%/48%</u>	<u>17%/52%/31%</u>

Στα κριτήρια αποκλεισμού ανήκαν:

- Παιδιά με χρόνια νόσημα, όπως καρδιακά, νεφρικά και ηπατικά νοσήματα
- Χρόνια χρήση φαρμακευτικής αγωγής
- Προϋπάρχουσα ψυχοπαθολογία ή ψυχική νόσος
- Χρωμοσωμικές διαταραχές ή γενετικά σύνδρομα.

3. Ηθική και δεοντολογία

Οι γονείς και κηδεμόνες των παιδιών ενημερώθηκαν για την παρούσα μελέτη και υπέγραψαν σχετικό έντυπο πληροφορημένης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή των παιδιών τους στην έρευνα (Παράρτημα ΙΙΙ).

Το πρωτόκολλο κατατέθηκε και εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία» (Αρ. Πρωτ: 6998, 27/3/07)

5. Εργασία

a. **Φύλλο Ιστορικού:** Το οποίο συμπληρώθηκε από το γιατρό σε συνεργασία με τους γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών με βάση το φύλλο γενικού ιστορικού των Εξωτερικών Ιατρείων της Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία». Επίσης χρησιμοποιήθηκαν και στοιχεία από το βιβλιário υγείας του παιδιού. Καταγράφηκαν στοιχεία από το γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό της μητέρας, όπως διάρκεια κύησης, είδος τοκετού (ΦΤ ή ΚΤ), αριθμός τόκου, συνολικός αριθμός κυήσεων και τοκετών. Τέλος, καταγράφηκαν στοιχεία από το οικογενειακό ιστορικό και το ατομικό αναμνηστικό του παιδιού.

b. **Καμπύλες Ανάπτυξης:**

Ελληνικές καμπύλες ανάπτυξης για το Ύψος, το Βάρος και τον ΔΜΣ, οι οποίες δημοσιεύτηκαν από την Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, το 2004.¹⁷⁹ (Παράρτημα Ι, εικόνες 3 και 4).

6. Φυσική Εξέταση

Τόσο η ομάδα παχύσαρκων, όσο και η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση η οποία περιλάμβανε σωματομετρικές μετρήσεις {ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης (waist), περίμετρος γοφών (hip), υπολογισμός του λόγου W/H (waist to hip ratio), υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος $<BMI = \frac{\text{Βάρος (kg)}}{\text{Ύψος}^2 \text{ (m)}^2}>$, υπολογισμός του BMI z-score, σύμφωνα με τις ελληνικές καμπύλες ΔΜΣ του ελληνικού παιδιατρικού πληθυσμού}.

Το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν με τα ίδια όργανα με ακρίβεια 0,5 kg και 0,5 cm αντίστοιχα. Οι εξεταζόμενοι φορούσαν ελαφρύ ρουχισμό και είχαν αφαιρέσει τα παπούτσια τους.

Η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε 3 φορές, με το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας για το μήκος του βραχίονα και την ηλικία του παιδιού. Οι σταθερές αποκλίσεις για την ΑΠ υπολογίστηκαν με βάση πίνακες αρτηριακής πίεσης

για το φύλο, την ηλικία και το ύψος, σύμφωνα με την NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute¹⁸⁰.

Έγινε καταγραφή των σταδίων της εφηβείας σύμφωνα με τα 5 στάδια ενήβωσης κατά Tanner¹⁸¹, ανάλογα με την τρίχωση του εφηβαίου και την ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων στα αγόρια και την ανάπτυξη των μαστών στα κορίτσια. Αγόρια με μέγεθος όρχεων $\geq 4\text{ml}$ και κορίτσια με στάδιο Tanner μαστών II-IV θεωρήθηκαν πως βρίσκονταν στην εφηβεία, ενώ αγόρια με μέγεθος όρχεων $<4\text{ml}$ και κορίτσια με στάδιο Tanner μαστών I θεωρήθηκαν πως βρίσκονταν σε προεφηβικό στάδιο. Τόσο τα αγόρια, όσο και τα κορίτσια με στάδιο ενήβωσης κατά Tanner V, θεωρήθηκε ότι βρίσκονταν σε μετά- εφηβικό στάδιο. (Στάδια ενήβωσης κατά Tanner, **Παράρτημα II**)

7. Εργαστηριακή Αξιολόγηση

Μετά από 12ωρη νηστεία, έγινε πρωινή αιμοληψία (8-9πμ), από την οποία υπολογίστηκαν:

A. Βιοχημικοί δείκτες:

1. Συγκέντρωση γλυκόζης, ινσουλίνης, κορτιζόλης ορού
2. Συγκέντρωση πρωτεΐνης S100B στον ορό
3. Ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL και LDL χοληστερόλη

Από τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης, υπολογίστηκε ο δείκτης HOMA, ως δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη¹⁸², σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

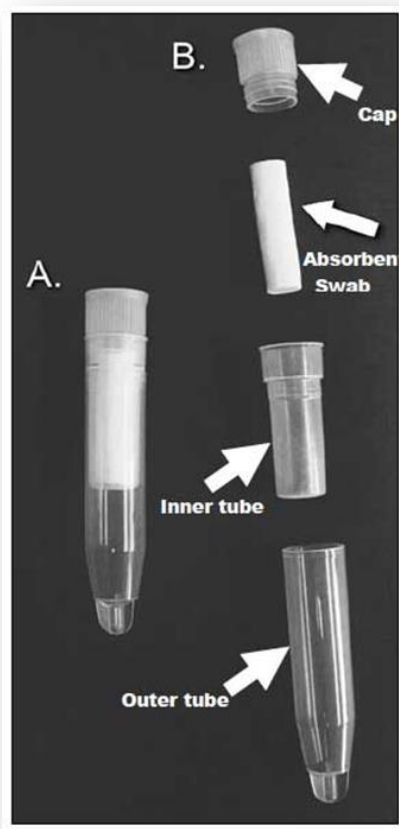
$$\text{HOMA} = \frac{[(\text{Fasting Insulin Concentration}) \times (\text{Fasting Glucose Concentration})]}{405}$$

όπου η συγκέντρωση ινσουλίνης εκφράζεται σε mU / L και η συγκέντρωση γλυκόζης εκφράζεται σε mg/dl .

Η κορτιζόλη ορού μετρήθηκε με προσδιορισμό ηλεκτροχημικού ανοσοφθορισμού.¹⁸³ (Roche Co., Basel, Switzerland).

Η S100B πρωτεΐνη του ορού μετρήθηκε με τη χρήση chemiluminescence LIAISON random access (DiaSorin, Saluggia, Italy) και αναλύθηκε με τη χρήση immunoluminometric assay Sangtec 100 (Sangtec Medical AB, Bromma, Sweden). Το Sangtec 100 μετράει την β υπομονάδα της S100 με τη βοήθεια τριών μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η μικρότερη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση είναι αυτή των 0,02 µg/L.

B. Νευροενδοκρινικό προφίλ:



Για την αξιολόγηση του νευροενδοκρινολογικού προφίλ, τόσο των ασθενών, όσο και των μαρτύρων, χρησιμοποιήθηκε ο προσδιορισμός των επιπέδων κορτιζόλης στη σίελο:

Η λήψη δειγμάτων σιέλου για τον προσδιορισμό κορτιζόλης (saliva cortisol test), έγινε κατά τις ώρες 8⁰⁰, 12⁰⁰, 15⁰⁰, 18⁰⁰, 21⁰⁰ στο σπίτι των ασθενών και μαρτύρων, με τη βοήθεια των γονέων και κηδεμόνων τους. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβούσε από τη φυσική εξέταση, την αιμοληψία και τη συλλογή σιέλου ήταν της τάξεως μίας εβδομάδας. Το δείγμα επιστρέφονταν στην ερευνητική ομάδα σε διάστημα δυο ημερών από τη λήψη του. Λεπτομερείς οδηγίες δίνονταν στους γονείς και κηδεμόνες των παιδιών σχετικά με τον τρόπο λήψης του δείγματος, με τη χρήση της ειδικής σαλιβέτας (Salivette® Cortisol).¹⁸⁴

Εικόνα: <http://www.google.gr/imgres?hl=el&client=firefox-a&hs=kgv&sa=X&tbo=d&rls=org.mozilla:enUS:official&biw=1366&bih=664&tbn=isch&tbnid=01FAHJ3YilCHFM:&imgrefurl=http://www.scotland.gov.uk/Publications/2010/09/27093010/51&docid=Qzonb8ShlK41WM&imgurl=http://www.scotland.gov.uk/Resource/Img/325697/0095127.jpg&w=299&h=615&ei=bXMKUY7eHYjUtAawroCgCg&zoom=1&ved=1t:3588,r:7,s:0,i:100&iact=rc&dur=2298&sig=103760252794410370833&page=1&tbnh=200&tbnw=97&start=0&ndsp=19&tx=81&ty=62>

Προ κάθε λήψης δείγματος σιέλου, απαγορευόταν η βρώση τροφών, η πόση υγρών, η άσκηση και το βούρτσισμα των δοντιών, τουλάχιστον για 30 λεπτά. Η λήψη γινόταν με μάσηση του ειδικού τολιπίου για 1 λεπτό ή με την τοποθέτησή του κάτω από τη γλώσσα για 2 λεπτά.

Αμέσως μετά τη λήψη το δείγμα φυλασσόταν στους 0-4°C. Τα 5 δείγματα μεταφέρονταν στο νοσοκομείο εντός 2 ημερών από τη λήψη τους.

Όλα τα δείγματα σιέλου φυγοκεντρήθηκαν στους 4°C στις 10.000 στροφές ανά λεπτό (rpm), για 8 λεπτά και στη συνέχεια τοποθετήθηκαν στους -80°C. Αμέσως πριν από τις μετρήσεις κορτιζόλης, τα δείγματα αποψύχονταν. Η κορτιζόλη σιέλου μετρήθηκε με το Elecsys Cortisol reagent kit, το οποίο παράγεται από την εταιρία ROCHE Co (Basel, Switzerland).

8. ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ - ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Τόσο στα παιδιά και στους εφήβους, που συμμετείχαν στη μελέτη, όσο και στους γονείς και κηδεμόνες αυτών, δόθηκε μια σειρά ερωτηματολογίων, για την αξιολόγηση του ψυχολογικού τους προφίλ.

Τα παιδιά και οι έφηβοι συμπλήρωσαν τα ακόλουθα ερωτηματολόγια:

A1. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and Psychometric Characteristics¹⁸⁵

Το Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) είναι ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο και αξιολογεί την ύπαρξη αγχώδους συμπτωματολογίας, σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV¹⁸⁶ (American Psychiatric Association, 1994), σε παιδιά και εφήβους.

Αποτελείται από μια σειρά 41 ερωτήσεων ικανών να αναγνωρίσουν συμπτωματολογία άγχους, πανικού και φοβίας, με τυχαία σειρά. Αρκετές από τις ερωτήσεις είναι παρόμοιου περιεχομένου, αλλά διαφορετικής διατύπωσης, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη κατανόηση από τα παιδιά.

Διαιρείται σε 5 υποκατηγορίες από το άθροισμα επί μέρους ερωτήσεων :

1. Διαταραχές πανικού (somatic –panic)
2. Διαταραχές γενικευμένου άγχους (generalized anxiety)
3. Διαταραχές άγχους αποχωρισμού (separation anxiety)
4. Διαταραχές κοινωνικής φοβίας (social phobia)
5. Διαταραχές σχολικής φοβίας (school phobia)

Οι 4 πρώτες υποκλίμακες υπακούουν στα DSM-IV κριτήρια. Η σχολική φοβία όμως δεν αποτελεί διαγνωστική διαταραχή κατά DSM-IV, αλλά αποτελεί συχνή κλινική οντότητα συννοσηρότητας με άλλες αγχώδεις διαταραχές. (Berg, 1993)

Ο βαθμός σοβαρότητας των συμπτωμάτων αξιολογείται με κλίμακα αξιολόγησης από το 0 έως το 2. Το 0 ισοδυναμεί με «δεν ισχύει ποτέ ή πολύ σπάνια», το 1 με « ισχύει κάπως ή καμία φορά» και το 2 «ισχύει πάντα ή πολύ συχνά».

Δεν υπάρχει προς το παρόν μελέτη στάθμισης για τον Ελληνικό πληθυσμό.

B1. CDI (Children's Depression Inventory)¹⁸⁷

Το Children's Depression Inventory (CDI) είναι ένα εργαλείο για την αξιολόγηση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε παιδιά ηλικίας από 7 έως 17 ετών. Δημοσιεύθηκε πρώτη φορά από τη Maria Kovacs το 1992, προκειμένου να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η καταθλιπτική συμπτωματολογία μεταξύ των παιδιών και των εφήβων, κάτι που δεν είναι πολύ εύκολο διαφοροδιαγνωστικά, οντότητα η οποία έως το 1970, θεωρούνταν νόσος μόνο των ενηλίκων.

Με τη χρήση του CDI γίνεται ευκολότερη η αξιολόγηση των συμπτωμάτων της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής ή δυσθυμικής διαταραχής σε παιδιά και εφήβους και επιπλέον αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για το διαχωρισμό των παιδιών με καταθλιπτική ή/και δυσθυμική συμπτωματολογία από τα παιδιά με άλλες ψυχικές νόσους και διαταραχές. Επιπλέον αξιολογεί και φυσικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν κούραση, υπερυπνία, δυσκολίες σε δραστηριότητες που απαιτούν καταβολή προσπάθειας, καθώς και άλλα συμπτώματα παθητικότητας και αδράνειας. Το CDI μπορεί να χρησιμοποιηθεί επανειλημμένα προκειμένου να αξιολογηθούν μεταβολές στη καταθλιπτική συμπτωματολογία με την πάροδο του χρόνου, καθώς

και να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της χορηγούμενης αντικαταθλιπτικής αγωγής. Τέλος αποτελεί το πιο πολύ χρησιμοποιημένο διαγνωστικό εργαλείο σε επιδημιολογικές και άλλες μελέτες, σε παιδιά με ή χωρίς καταθλιπτική συμπτωματολογία και σε διαταραχές μετατραυματικού στρες (post-traumatic stress syndromes).

Το CDI είναι αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο αποτελούμενο από 27 ερωτήσεις. Κάθε ερώτηση έχει 3 πιθανές απαντήσεις. Το παιδί ή ο έφηβος που αξιολογείται δίνει την απάντηση που περιγράφει την κατάστασή του καλύτερα τις τελευταίες 2 εβδομάδες. Για την κάθε ερώτηση υπάρχει μια ελάχιστη βαθμολογία το 0 που καταδεικνύει την απουσία του συμπτώματος και μια μέγιστη το 2, που δηλώνει την ύπαρξη του συμπτώματος. Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 54. Για τον πληθυσμό των ΗΠΑ, το όριο αξιολόγησης των συμπτωμάτων είναι το 19.¹⁸⁸

Για τον Ελλαδικό πληθυσμό αντίστοιχες μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν από τον Γιαννακόπουλο και τους συνεργάτες του, απέδειξαν πως το αντίστοιχο όριο αξιολόγησης των συμπτωμάτων είναι το 15.¹⁸⁹

G1. STAIC (State-Trait anxiety Inventory for Children) ¹⁹⁰

Το State-Trait anxiety Inventory for Children (STAIC), σχεδιάστηκε αρχικά σαν ένα εργαλείο για τη μελέτη του άγχους σε παιδιά σχολικής ηλικίας.¹⁹⁰ Κατασκευάστηκε με βάση το αντίστοιχο ερωτηματολόγιο που αξιολογεί συμπτώματα άγχους σε ενήλικες.^{191,192}

Αποτελείται από δύο υποκλίμακες, που αξιολογούν δύο διαφορετικές καταστάσεις του άγχους. Η State κλίμακα αξιολογεί το άγχος σαν κατάσταση, το άγχος δηλαδή που βιώνει το άτομο στο παρόν, ενώ η Trait αξιολογεί το άγχος σαν χαρακτηριστικό της προσωπικότητας του ατόμου.

Η State κλίμακα αποτελείται από 20 ερωτήσεις σχετικά με το πώς αισθάνεται το παιδί ή ο έφηβος τη δεδομένη χρονική στιγμή. Αξιολογεί, υποκειμενικά, το μεταβαλλόμενο επίπεδο άγχους, τα συνειδητά αντιλαμβανόμενα συναισθήματα έντασης και ανησυχίας, τα οποία ποικίλουν από καιρό σε καιρό.

Η Trait κλίμακα αποτελείται και αυτή από 20 ερωτήσεις σχετικά με το πώς νιώθει γενικά το παιδί ή ο έφηβος. Αξιολογεί σχετικά σταθερές μεμονωμένες διαφορές στη ροπή άγχους, διαφορές δηλαδή μεταξύ των παιδιών στην ικανότητά τους να βιώνουν καταστάσεις άγχους.

Η κάθε μία από τις 20 ερωτήσεις των 2 υποκλιμάκων, έχει 3 πιθανές απαντήσεις. Το σκορ για κάθε απάντηση κυμαίνεται από 1 έως 3, με αποτέλεσμα η συνολική βαθμολογία για κάθε μία υποκλίμακα να κυμαίνεται από 20 έως 60.

Υπάρχει μελέτη στάθμισης για τον Ελληνικό πληθυσμό, η οποία έγινε από τη Μαρία Ψυχουντάκη και τους συνεργάτες της.¹⁹³

Δ1. Culture Free Self-Esteem Inventory for Children¹⁹⁴

Το Culture Free Self-Esteem Inventory for Children σχεδιάστηκε για να αξιολογεί το επίπεδο αυτοεκτίμησης παιδιών και εφήβων. Οι ερωτήσεις χωρίζονται σε 4 επιμέρους κατηγορίες αξιολόγησης αυτοεκτίμησης : «Γενική» (general self-esteem), «Κοινωνική» (social and peer-related self-esteem), «Ακαδημαϊκή» (academics and school-related self-esteem), «Ενδοοικογενειακή» (parents and home-related self-esteem). Υπάρχουν και ερωτήσεις, που ανήκουν στην κατηγορία «Ψέμα» (Lie) και δηλώνουν εάν οι ερωτώμενοι προσπαθούν ψευδώς να δώσουν την εντύπωση υψηλής αυτοεκτίμησης (a social desirability concern).

Αποτελείται από 30 ερωτήσεις, με απάντηση ναι ή όχι, που περιγράφουν το πώς συνήθως νιώθουν τα παιδιά για τον εαυτό τους. Το ελάχιστο συνολικό σκορ είναι το 0 και το μέγιστο το 25, όπου όσο υψηλότερη είναι η συνολική βαθμολογία, τόσο μεγαλύτερη εκτίμηση δείχνει να έχει το παιδί για τον εαυτό του.

Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μελέτη στάθμισης για τον Ελλαδικό πληθυσμό.

E1. YSR (Youth Self Report)¹⁹⁵

Το σύστημα Achenbach-Εμπειρικά Βασισμένη Αξιολόγηση (ASEBA), αποτελεί ένα ολοκληρωμένο σύνολο σταθμισμένων εργαλείων, για την αξιολόγηση των

ικανοτήτων, της προσαρμοστικής λειτουργικότητας και προβλημάτων συμπεριφοράς απόμων διαφόρων ηλικιών.

Το YSR συμπληρώνεται από εφήβους (έχει σταθμιστεί για τις ηλικίες 11-18 ετών), οι οποίοι περιγράφουν μόνοι τους τη λειτουργικότητά τους. Τα στοιχεία ικανοτήτων, που αξιολογούνται με τη χρήση του YSR, ομαδοποιούνται σε κλίμακες. Αυτές είναι η Κλίμακα Δραστηριοτήτων, η Κοινωνική Κλίμακα, η Σχολική Κλίμακα και η Κλίμακα Συνολικής Ικανότητας. Οι κλίμακες αυτές είναι πλήρως εναρμονισμένες με τις διαγνωστικές κατηγορίες του DSM-IV.

Το YSR αποτελείται από 112 ερωτήσεις, οι οποίες αξιολογούν Συναισθηματικά προβλήματα (δυσθυμία και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή), Προβλήματα Άγχους (διαταραχή γενικευμένου άγχους, διαταραχή άγχους αποχωρισμού και την ειδική φοβία), Προβλήματα Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ), Προβλήματα Διαγωγής, Εναντιωματικά Προβλήματα και Σωματικά Προβλήματα (σωματοποιημένη διαταραχή, σωματόμορφη διαταραχή).

Οι βαθμολογίες των στοιχείων και των κλιμάκων του παιδιού, καταγράφονται σε ειδικά διαγράμματα ή σε ειδικό λογισμικό για περιβάλλον Windows.

Η στάθμιση για τον Ελλαδικό πληθυσμό έχει γίνει από την Α. Ρούσσου και τους συνεργάτες της.¹⁹⁶

Οι γονείς και οι κηδεμόνες των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη συμπλήρωσαν τα ακόλουθα ερωτηματολόγια:

A2. STAI (State-Trait Anxiety Inventory) ¹⁹⁷

Η κλίμακα άγχους του Spielberger είναι η πιο πολυχρησιμοποιημένη κλίμακα άγχους διεθνώς, τόσο σε κλινικό όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Σε γενικές γραμμές η κλίμακα άγχους STAI χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει την εμφάνιση συμπτωματολογίας άγχους στο γενικό πληθυσμό, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε κλινικό δείγμα.

Είναι μια αυτοσυμπληρούμενη κλίμακα άγχους, που αποτελείται από δύο επιμέρους υποκλίμακες, η State κλίμακα αξιολογεί το άγχος σαν κατάσταση, ενώ η Trait σαν χαρακτηριστικό της προσωπικότητας. Πρωτοπαρουσιάστηκε, στην αρχική του διατύπωση, από τον Cattell τη δεκαετία του 1960,^{198,199,200} ενώ την τελική του μορφή την πήρε από τον Spielberg και τον R.L. Gorsuch και δημοσιεύθηκε τη δεκαετία του 1970.¹⁹⁸

Η κλίμακα State (S-Anxiety) αναφέρεται στο υποκειμενικό και μεταβαλλόμενο συναίσθημα έντασης, νευρικότητας, ανησυχίας μία δεδομένη χρονική στιγμή. Η κλίμακα Trait (T-Anxiety) αναφέρεται στις σχετικά σταθερές, μεμονωμένες διαφορές στην ένταση της ανησυχίας ως γνώρισμα της προσωπικότητας ενός ατόμου, δηλαδή στην ικανότητά του να αντιληφθεί και να ανταποκριθεί στις καταστάσεις stress με αντίστοιχη διακύμανση στην ένταση των αντιδράσεων ανησυχίας.

Η S-Anxiety κλίμακα (STAI Form X-1) αποτελείται από 20 ερωτήσεις, που απαντούν στο ερώτημα «πως νιώθω τώρα, αυτή τη στιγμή». Η T- Anxiety κλίμακα (STAI Form X-2) αποτελείται από 20 ερωτήσεις που απαντούν στο ερώτημα «πως νιώθω γενικά». Στην S-Anxiety κλίμακα, ο εξεταζόμενος έχει να επιλέξει την καταλληλότερη απάντηση, που περιγράφει καλύτερα τα συναισθήματα του τη δεδομένη χρονική στιγμή: (1) καθόλου, (2) κάπως, (3) μέτρια, (4) πάρα πολύ. Στην T-Anxiety scale, ο εξεταζόμενος καθορίζει τη συχνότητα εμφάνισης των συναισθημάτων άγχους: (1) σχεδόν ποτέ, (2) μερικές φορές, (3) συχνά, (4) σχεδόν πάντοτε.

Κάθε ερώτηση βαθμολογείται από 1 έως 4. Η βαθμολόγηση των ερωτήσεων (#3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17,18) της κλίμακας State και των ερωτήσεων (#22, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 35, 37, 38, 40) της κλίμακας Trait δηλώνουν υψηλά επίπεδα άγχους. Στις υπόλοιπες ερωτήσεις των δύο υποκλιμάκων υψηλή βαθμολογία (4) σημαίνει την απουσία συμπτωματολογίας άγχους. Το σκορ και στις δύο υποκλίμακες μπορεί να κυμαίνεται από 20 έως 80.

Το ερωτηματολόγιο άγχους του Spielberg, έχει μεταφραστεί στα Ελληνικά από τον Λιάκο και τους συνεργάτες του¹⁹⁹ και έχει σταθμιστεί για τον Ελληνικό πληθυσμό από τον Κ. Φουντουλάκη και τους συνεργάτες του.²⁰⁰

B2. FAD (MacMaster Family Assessment Device) ²⁰¹

Η λειτουργικότητα της οικογένειας είναι ένα περίπλοκο φαινόμενο, το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί με πολλούς τρόπους. Το ερωτηματολόγιο «MacMaster Family Assessment Device (FAD)», κατασκευάστηκε σαν εργαλείο διαλογής των οικογενειών, οι οποίες πιθανώς να βρίσκονται σε «κίνδυνο» και σαν εργαλείο διαλογής μπορεί να «διαγνώσει» τον κίνδυνο αυτό σε πρώιμα στάδια.

Αξιολογεί 7 διαφορετικές παραμέτρους της οικογενειακής λειτουργικότητας:

Η πρώτη παράμετρος αξιολόγησης είναι η «Επίλυση Προβλημάτων» (Problem Solving), η ικανότητα δηλαδή της οικογένειας να διαχειρίζεται και να επιλύει τα σοβαρά ενδοοικογενειακά προβλήματα που προκύπτουν, θέματα τα οποία απειλούν την ενότητα και την ομαλή λειτουργική ικανότητα της οικογένειας. Δεν αξιολογούνται όλα τα προβλήματα, γιατί όπως είναι γνωστό, αρκετές οικογένειες έχουν αρκετές δυσκολίες, οι οποίες όμως δεν απειλούν την ενότητα και την καλή λειτουργία της δομής της οικογένειας.

Τα προβλήματα αυτά, κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες. «Instrumental» είναι τα προβλήματα που αντιμετωπίζονται κάθε ημέρα, όπως η διαχείριση των χρημάτων, ενώ «affective» είναι τα προβλήματα που σχετίζονται με τα αισθήματα και τη συναισθηματική εμπειρία.

Η δεύτερη παράμετρος αξιολόγησης είναι η «Επικοινωνία» (Communication), η ανταλλαγή δηλαδή πληροφοριών μεταξύ των μελών της οικογένειας. Επικεντρώνεται στη λεκτική ανταλλαγή πληροφοριών. Η παράμετρος αυτή αξιολογεί το κατά πόσο τα μηνύματα ή οι πληροφορίες είναι ξεκάθαρες, σαφείς σε περιεχόμενο και άμεσες σε νόημα από το άτομο που της προφέρει στο άτομο που τις λαμβάνει.

Όπως και στην πρώτη παράμετρο, έτσι και εδώ, διαιρείται σε «Instrumental» και «affective». Αρκετές οικογένειες παρότι δεν αντιμετωπίζουν κανένα πρόβλημα στην καθημερινή ανταλλαγή πληροφοριών, δυσκολεύονται στην συναισθηματική έκφραση. Η Τρίτη παράμετρος είναι οι «Ρόλοι» (Roles), δηλαδή κατά πόσο η οικογένεια ακολουθεί καθιερωμένα συμπεριφοριστικά μοντέλα λειτουργίας. Δηλαδή, με ποιο τρόπο τα μέλη μιας οικογένειας λειτουργούν προκειμένου να εκτελούνται οι εργασίες

της οικογένειας. Επιπλέον αυτή η παράμετρος αξιολογεί εάν οι εργασίες είναι ξεκάθαρες και ισομερώς κατανεμημένες μεταξύ των μελών της οικογένειας, καθώς και αν οι εργασίες εκτελούνται με υπευθυνότητα από τα μέλη.

Η τέταρτη παράμετρος περιλαμβάνει την «Συναισθηματική Ανταπόκριση» (Affective Responsiveness), αξιολογεί το βαθμό με τον οποίο κάθε μέλος της οικογένειας μπορεί να αντιδράσει σε μία ποικιλία ερεθισμάτων με την κατάλληλη ποιότητα και ποσότητα συναισθήματος. Αξιολογούνται τόσο θετικά, όσο και αρνητικά συναισθήματα.

Η πέμπτη παράμετρος είναι η «Συναισθηματική Εμπλοκή» (Affective Involvement), η οποία αξιολογεί τα ενδιαφέροντα του κάθε μέλους της οικογένειας, καθώς και το ενδιαφέρον για τα ενδιαφέροντα και τις δραστηριότητες του κάθε μέλους από τα υπόλοιπα μέλη. Επικεντρώνεται στο πόσο πολύ και με ποιο τρόπο τα μέλη της οικογένειας δείχνουν το ενδιαφέρον τους και επενδύουν το ένα στο άλλο. Υγιείς οικογένειες έχουν ένα μέσο όρο ανάμειξης ενδιαφερόντων, ούτε πάρα πολύ, αλλά ούτε και πάρα πολύ λίγο.

Η τελευταία παράμετρος του ερωτηματολογίου είναι ο «Έλεγχος Συμπεριφοράς» (Behaviour Control), η οποία αξιολογεί τον τρόπο με τον οποίο η οικογένεια εκφράζει και διατηρεί τα πρότυπα συμπεριφοράς των μελών της. Επιπλέον αυτών των παραμέτρων, το ερωτηματολόγιο αξιολογεί τη «Γενική Λειτουργικότητα» (General Functioning) της οικογένειας.²⁰²

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 53 ερωτήσεις, οι οποίες μπορούν να απαντηθούν από άτομα μεγαλύτερα των 12 ετών και δηλώνουν την εικόνα του ατόμου για την οικογένειά του.

Το ερωτηματολόγιο δεν μπορεί να καλύψει όλες τις παραμέτρους της λειτουργίας μιας οικογένειας, αλλά αξιολογεί επαρκώς μια σειρά από καταστάσεις, οι οποίες έχει αποδειχθεί κλινικά, πως μπορούν να αντιπροσωπεύσουν αδρά τη λειτουργικότητα μίας οικογένειας.

Δεν υπάρχουν μελέτες στάθμισης για τον Ελληνικό πληθυσμό.

Γ2. BDI (Beck Depression Inventory)²⁰³

Το Beck Depression Inventory (BDI) δημιουργήθηκε από τον Dr. Aaron T. Beck το 1961. Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες αξιολόγησης της σοβαρότητας της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ενός ατόμου. Στην παρούσα έκδοσή του (BDI-II, δημοσιευμένο το 1996), έχει σχεδιαστεί για άτομα ηλικίας 13 ετών και πάνω και αποτελείται από ερωτήσεις που σχετίζονται με συμπτωματολογία και συναισθήματα απαισιοδοξίας και ευερεθιστότητας, αισθήματα ενοχής ή τιμωρίας, όπως επίσης και συμπτώματα κόπωσης, καθώς και έλλειψης σεξουαλικής διάθεσης.

Στην πρώτη του έκδοση το BDI αποτελούνταν από 21 ερωτήσεις σχετικές με το πώς ο εξεταζόμενος ένιωθε την τελευταία εβδομάδα.²⁰⁴

Η κάθε ερώτηση έχει 4 πιθανές επιλογές απάντησης:

- * (0) Δεν αισθάνομαι λυπημένη/ος (I do not feel sad)
- * (1) Αισθάνομαι λυπημένη/ος (I feel sad)
- * (2) Είμαι λυπημένη/ος συνεχώς και δεν μπορώ να ξεφύγω από αυτό (I am sad all the time and I can't snap out of it)
- * (3) Είμαι τόσο λυπημένη/ος ή δυστυχισμένη/ος, που δεν μπορώ να το αντέξω (I am so sad or unhappy that I can't stand it)

Η βαθμολογία τις κάθε ερώτησης κυμαίνεται από 0 έως 3. Η συνολική βαθμολογία καθορίζει τη βαρύτητα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας του εξεταζόμενου.

Εξεταζόμενοι με συνολική βαθμολογία από 0–9 δεν εμφανίζουν συμπτωματολογία κατάθλιψης, 10–18 εμφανίζουν συμπτωματολογία ήπια προς μέτρια κατάθλιψη, 19–29 μέτρια προς σοβαρή και 30–63 σοβαρή καταθλιπτική συμπτωματολογία. Όσο πιο υψηλή είναι η συνολική βαθμολογία, τόσο πιο σοβαρή η βαρύτητα της συμπτωματολογίας.

Η εμφάνιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ένα άτομο μπορεί να στοιχειοθετηθεί από την ύπαρξη συναισθηματικών (πχ. διαταραχές διάθεσης) και/ή σωματικών μεταβολών (πχ. απώλεια όρεξης). Το BDI ερωτηματολόγιο μπορεί να

διαχωρίσει τις δύο «υποκατηγορίες» συμπτωμάτων και με αυτό τον τρόπο να προσεγγιστεί η αιτία της καταθλιπτικής διάθεσης του ατόμου με μεγαλύτερη ακρίβεια. Επιπροσθέτως, λόγω του σχεδιασμού του, μπορεί να προσδιορίσει το «βάθος» των συμπτωμάτων, μπορεί να απεικονίσει μεταβολές τους με το πέρασμα του χρόνου, αξιολογώντας παράλληλα την πιθανή χορηγούμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία. Το ερωτηματολόγιο χρησιμοποιείται ευρέως από το 1998 και έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες, Ευρωπαϊκές και Ασιατικές.

Όπως σε όλα τα αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια, έτσι και στο BDI, το άτομο που το συμπληρώνει μπορεί να υπέρ- ή να υποαξιολογήσει τα συμπτώματα που περιγράφει, επομένως μπορεί να επηρεάσει τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου, βάσει της οποίας θα γίνει η αξιολόγηση της «βαρύτητας» της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Έχει σχεδιαστεί σαν εργαλείο διαλογής (screening), αλλά πολλές είναι και οι φορές που χρησιμοποιείται από ειδικούς για να θέσει γρήγορη διάγνωση.

Έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί για τον Ελληνικό πληθυσμό από τον Τζέμο και τους συνεργάτες του.²⁰⁵

42. Child Behavior Checklist (CBCL)²⁰⁶

Το Child Behavior Checklist (CBCL) είναι ένα εργαλείο, με το οποίο γονείς ή κηδεμόνες του παιδιού αξιολογούν τη συνολική λειτουργικότητά του, καθώς και προβλήματα συμπεριφοράς του. Επιπλέον μπορεί να χορηγηθεί για να αξιολογήσει μεταβολές στη συμπεριφορά του παιδιού με την πάροδο του χρόνου ή κατά τη διάρκεια μίας συγκεκριμένης θεραπείας.

Αποτελείται από 140 ερωτήσεις, οι οποίες αξιολογούν Συναισθηματικά προβλήματα (δυσθυμία και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή), Προβλήματα Άγχους (διαταραχή γενικευμένου άγχους, διαταραχή άγχους αποχωρισμού και την ειδική φοβία), Προβλήματα Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ), Προβλήματα Διαγωγής, Εναντιωματικά Προβλήματα και Σωματικά Προβλήματα (σωματοποιημένη διαταραχή, σωματόμορφη διαταραχή), κατά αντιστοιχία με το YSR. Αφορά ηλικίες παιδιών από 6-18 ετών.

Οι βαθμολογίες των στοιχείων και των κλιμάκων, καταγράφονται σε ειδικά διαγράμματα ή σε ειδικό λογισμικό για περιβάλλον Windows.

Η στάθμιση για τον Ελλαδικό πληθυσμό έχει γίνει από την Α. Ρούσσου και τους συνεργάτες της¹⁹⁶

***E2. Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R)*²⁰⁷**

Το ερωτηματολόγιο Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) είναι ένα αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο το οποίο κατασκευάστηκε το 1973 από τον Derogatis και τους συνεργάτες του για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής ψυχοθεραπείας. Έκτοτε χρησιμοποιείται ευρύτατα για την αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων ψυχοπαθολογίας ψυχιατρικών και μη ασθενών.²⁰⁸ Αποτελείται από 90 ερωτήσεις, με ελάχιστη βαθμολογία της κάθε ερώτησης το 0 (καθόλου) και μέγιστη το 4 (πάρα πολύ).

Η βασική δομή του ερωτηματολογίου περιλαμβάνει 9 αρχικές κλίμακες συμπτωμάτων. Η κάθε μια κλίμακα συμπτωμάτων «δημιουργείται» από το συνδυασμό 6-13 επιμέρους ερωτήσεων του ερωτηματολογίου:

I. Σωματοποίηση (Somatization) (12 ερωτήσεις)

Αυτή η κλίμακα αντανάκλα τον κίνδυνο που προκύπτει από τις σωματικές αντιλήψεις. Συμπεριλαμβάνονται υποκειμενικά ενοχλήματα από τα διάφορα συστήματα, όπως καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, αναπνευστικό. Πολλά από αυτά τα συμπτώματα που περιγράφονται στα ερωτήματα θα μπορούσαν να αποτελούν διαγνωστικά κριτήρια μιας φυσικής ασθένειας.

II. Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή (Obsessive-compulsive) (10 ερωτήσεις)

Αυτή η κλίμακα απεικονίζει τα συμπτώματα χαρακτηριστικά της ψυχαναγκαστικής διαταραχής. Η εστίαση είναι στις σκέψεις, τις ωθήσεις, και τις ενέργειες που βιώνονται σαν ακαταμάχητες από το άτομο αλλά στην ουσία είναι ανεπιθύμητες.

III. Διαπροσωπική ευαισθησία (Interpersonal sensitivity) (9 ερωτήσεις)

Αυτή η κλίμακα εστιάζει στα συναισθήματα προσωπικής ανεπάρκειας και κατωτερότητας κατά την σύγκριση με άλλα άτομα. Η αυτοϋποτίμηση, η ανησυχία, και

το άγχος διαπροσωπικών αλληλεπιδράσεων συμπεριλαμβάνονται σε αυτή την κλίμακα.

IV. Κατάθλιψη (Depression) (13 ερωτήσεις)

Τα περισσότερα από τα τυπικά συμπτώματα των καταθλιπτικών συνδρόμων σύμφωνα με τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια συμπεριλαμβάνονται εδώ, όπως συμπτώματα δυσφορίας, απόσυρσης και έλλειψης κινήτρων. Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται συναισθήματα απόγνωσης, καθώς και ο αυτοκτονικός ιδεασμός.

V. Διαταραχές άγχους (Anxiety) (10 ερωτήσεις)

Αυτή η κλίμακα περιλαμβάνει συμπτώματα που συνδέονται με συναισθήματα άγχους, όπως ανησυχία, νευρικότητα, ένταση, τρόμος και πανικός.

VI. Επιθετικότητα (Hostility) (6 ερωτήσεις)

Σκέψεις, συναισθήματα και ενέργειες, τα οποία αντανakλούν την αρνητική επιρροή του θυμού περιλαμβάνονται σε αυτή την κλίμακα, όπως η επιθετικότητα, η οξυθυμία, η οργή και η δυσαρέσκεια.

VII. Φοβίες (Phobic anxiety) (7 ερωτήσεις)

Οι φοβίες αποτελούν την ανησυχία ενός ατόμου, ως μια επίμονη απάντηση φόβου σε ένα συγκεκριμένο πρόσωπο, αντικείμενο ή μια κατάσταση, δυσανάλογα έντονα σε σχέση με το ερέθισμα. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει όλες τις πιθανές φοβίες του ατόμου.

VIII. Παρανοειδής ιδεασμός (Paranoid ideation) (6 ερωτήσεις)

Η κλίμακα αυτή περιλαμβάνει τον παρανοειδή ιδεασμό ως διαταραγμένο τρόπο σκέψης. Η προβολική σκέψη, η εχθρότητα, η ιδέα καταδίωξης, ο ιδεασμός μεγαλείου, ο φόβος της απώλειας αυτονομίας και οι αυταπάτες αντιμετωπίζονται ως αρχικές αντανakλάσεις αυτής της διαταραχής.

IX. Ψύχωση (Psychoticism) (10 ερωτήσεις)

Η κλίμακα περιλαμβάνει στοιχεία όπως η απόσυρση, η απομόνωση, καθώς και τον σχιζοειδή τρόπο σκέψης, όπως επίσης και τα πρώτα πιθανά συμπτώματα σχιζοφρένειας, όπως οι παραισθήσεις.

Οι 3 συγκεντρωτικές κλίμακες διαταραχής του ερωτηματολογίου:

I. Σφαιρικός δείκτης σοβαρότητας-Global Severity Index (GSI)

Αποτελεί το μέσο άθροισμα όλων των 90 ερωτήσεων.

II. Θετικός δείκτης κινδύνου- Positive Symptom Distress Index (PSDI)

Αποτελεί το μέσο άθροισμα όλων των ερωτήσεων που έχουν βαθμολογία πάνω από μηδέν.

III. Θετικός δείκτης συμπτωμάτων συνολικά Positive Symptom Total (PST)

Αποτελεί των συνολικό αριθμό των ερωτήσεων που έχουν βαθμολογία πάνω από μηδέν.

Από τους συνολικούς δείκτες, αυτός με την μεγαλύτερη «διαγνωστική» σημασία του επιπέδου διαταραχής είναι ο GSI.

Δεν υπάρχουν μελέτες στάθμισης για τον Ελληνικό πληθυσμό.

ΣΤ2. Γεγονότα ζωής τελευταίου έτους

Οι γονείς και κηδεμόνες των παιδιών, συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο γεγονότων, που συνέβησαν στη ζωή τόσο των ίδιων, όσο και των παιδιών τους, τον τελευταίο χρόνο, τα οποία μπορεί να επηρέασαν σημαντικά τη ζωή τους. Τα γεγονότα αυτά περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων και την αλλαγή κοινωνικού ή σχολικού περιβάλλοντος, το διαζύγιο των γονέων τους, το θάνατο οικείου προσώπου, τη σοβαρή ασθένεια ή τραυματισμό, την απόρριψη από τους συνομηλίκους και άλλα. Αποτελείται από 40 ερωτήσεις. Η αξιολόγηση της συνολικής βαθμολογίας δεν είναι ποσοτική, αλλά ποιοτική. Όσα περισσότερα επιβαρυντικά γεγονότα μπορεί να έλαβαν χώρα στη ζωή των παιδιών και των εφήβων, τόσο περισσότερο μπορεί να έδρασαν, θετικά ή αρνητικά στο ψυχολογικό τους προφίλ.

Δεν υπάρχουν μελέτες στάθμισης για τον Ελληνικό πληθυσμό.

Από το σύνολο των ψυχομετρικών δεικτών που συμπληρώθηκαν από τα παιδιά της μελέτης και τους γονείς τους, λόγω μεγάλου όγκου πληροφοριών, αξιολογήθηκαν μόνο δεδομένα από τα ερωτηματολόγια CDI, STAIC και YSR των παιδιών και δεδομένα από το CBCL ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από τη μητέρα τους. Η στατιστική ανάλυση των υπολοίπων δεδομένων συνεχίζεται και θα αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικών επιστημονικών δημοσιεύσεων.

II. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

A1. Είναι πλέον γνωστό, πως η συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης εμφανίζουν υψηλή συσχέτιση με το φαινόμενο της παχυσαρκίας, όχι μόνο στους ενήλικες, αλλά και στα παιδιά και στους εφήβους.²⁰⁹ Επίσης είναι γνωστό, πως τόσο η συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης, όσο και η παχυσαρκία συνδέονται με διαταραχές του άξονα ΥΥΕ.^{210, 211}

Με βάση τα ανωτέρω, οδηγηθήκαμε στην υπόθεση, πως παχύσαρκα παιδιά με συμπτωματολογία άγχους ή/και κατάθλιψης, πιθανόν να βρίσκονται σε μια κατάσταση διαταραγμένου ρυθμού έκκρισης κορτιζόλης (υπέρ- ή υπό-κορτιζολαιμία).

Πιο συγκεκριμένα σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσουμε:

Αρχικά, σε ένα κλινικό δείγμα πληθυσμού:

1. Την επίπτωση της συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους
2. Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, ΔΜΣ και συγκέντρωσης κορτιζόλης αίματος και σιέλου
3. Πιθανές διαταραχές στο προφίλ κορτιζόλης (υπέρ- ή υπό- κορτιζολαιμία), των παχύσαρκων παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, μεταξύ εκείνων, που εμφάνιζαν συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης και εκείνων που δεν εμφάνιζαν.

A2. Τα προβλήματα συμπεριφοράς των παιδιών, αδρά μπορούν να ομαδοποιηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στις διαταραχές εξωτερίκευσης και εσωτερίκευσης.²³¹ Ως διαταραχές εξωτερίκευσης, ορίζονται συμπτώματα αντικοινωνικής συμπεριφοράς, όπως η επιθετικότητα και ο θυμός, ενώ ως διαταραχές εσωτερίκευσης ορίζονται τα προβλήματα αναστολής, όπως το άγχος, η κατάθλιψη και ο φόβος.²³²

Το είδος και η συχνότητα αυτών των προβλημάτων φαίνεται να σχετίζεται με το φύλο. Τα αγόρια εμφανίζουν συχνότερα διαταραχές εξωτερίκευσης, ενώ τα κορίτσια φαίνεται ότι εμφανίζουν κυρίως διαταραχές εσωτερίκευσης.²³³ Οι διαταραχές αυτές συμπεριφοράς, εμφανίζονται νωρίς στην παιδική ακόμη ηλικία, αλλά αν δεν

αντιμετωπιστούν έγκαιρα και ορθά, εδραιώνονται και παραμένουν και έως την εφηβία.²³⁴

Κατά αντιστοιχία με τη συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης στο κλινικό δείγμα υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών της μελέτης, μελετήσαμε τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, σε έναν πληθυσμό, του οποίου ο ΔΜΣ κυμαίνονταν σε ένα ευρύτερο πλαίσιο. Μελετήσαμε λοιπόν παιδιά και εφήβους, των οποίων ο ΔΜΣ κυμαίνονταν από το φυσιολογικό, έως το παχύσαρκο.

Πιο συγκεκριμένα σκοπός μας ήταν να εξετάσουμε:

1. Την επίπτωση εμφάνισης διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης σε φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους
2. Την επίπτωση εμφάνισης διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, των παιδιών και εφήβων, όπως δηλώνεται από τις μητέρες των παιδιών της μελέτης
3. Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, ΔΜΣ και συγκέντρωσης κορτιζόλης αίματος και σιέλου
4. Πιθανές διαταραχές στο προφίλ κορτιζόλης (υπέρ- ή υπό- κορτιζολαιμία), των παιδιών της μελέτης και πιθανές συσχετίσεις με τον ΔΜΣ (κατηγοριοποίηση με βάση τα κριτήρια του Cole)

B1. Μεγάλος λόγος γίνεται στη διεθνή βιβλιογραφία για την S100B πρωτεΐνη και τη βιολογική δράση της. Ενώ μέχρι πρόσφατα ήταν γνωστό ότι αποτελούσε ειδική πρωτεΐνη του ΚΝΣ, είναι πλέον γνωστό ότι εκκρίνεται και από άλλους ιστούς, πχ τον λιπώδη ιστό.¹⁶⁹ Επίσης, προσφάτως έχει γίνει γνωστό, πως διαταραχές συναισθήματος, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, συνδυάζονται με διαταραχές της σύνθεσης της νευρογλοίας και κατ'επέκταση με διαταραχές στην έκκριση της S100B πρωτεΐνης.¹⁶⁷

Με βάση τα ανωτέρω, υποθέσαμε πως παχύσαρκα παιδιά είναι πιθανό να έχουν αυξημένα επίπεδα S100B πρωτεΐνης, σε σχέση με παιδιά αντίστοιχης ηλικίας, αλλά φυσιολογικού βάρους σώματος. Η σχέση αυτή μπορεί να οφείλεται είτε λόγω του

αυξημένου λιπώδους ιστού, είτε λόγω της αυξημένης επίπτωσης εμφάνισης συμπτωματολογίας άγχους ή/και κατάθλιψης, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Πιο συγκεκριμένα σκοπός μας ήταν να μελετηθούν:

1. Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B στον ορό και του ΔΜΣ, του δείκτη HOMA και τιμών κορτιζόλης ορού και σιέλου, μεταξύ φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών και εφήβων.
2. Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης και συγκέντρωσης S100B στον ορό, τόσο σε παχύσαρκα, όσο και σε φυσιολογικού βάρους παιδιά.
3. Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης και συγκέντρωσης S100B στον ορό, σε φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους (κατηγοριοποίηση με βάση τα κριτήρια του Cole)

Συνοψίζοντας, είναι γνωστό, πως τόσο η συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης, όσο και διαταραχές εσωτερίκευσης, παρατηρούνται συχνότερα σε παιδιά με αυξημένο ΔΜΣ. Βασικός στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την παραπάνω σχέση και να διευκρινίσει εάν αυτή, διαμεσολαβείται από την κορτιζόλη.

B2. Είναι γνωστό, πως σε παγκόσμιο επίπεδο η επίπτωση εμφάνισης Μεταβολικού Συνδρόμου στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό είναι 3-4% ⁸⁶ και αυξάνεται με την αύξηση του BMI. Επιπλέον, οι επιμέρους παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να ξεκινούν νωρίς από την παιδική ηλικία, αλλά συνοδεύουν τα άτομα με επιπλοκές υγείας, έως την ενήλικη ζωή τους.⁸⁹

Με βάση τα ανωτέρω, θέλαμε να μελετήσουμε την επίπτωση εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου, στα παιδιά που έλαβαν μέρος στη μελέτη και την πιθανή συσχέτισή του με διαταραχές στον κιρκάδιο ρυθμό έκκρισης κορτιζόλης και στο ψυχολογικό προφίλ των παιδιών.

Πιο συγκεκριμένα σκοπός μας ήταν να μελετηθούν:

1. Η επίπτωση εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης μας.
2. Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου και του ΔΜΣ, του δείκτη HOMA και τιμών κορτιζόλης ορού και σιέλου, μεταξύ φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών και εφήβων.
3. Πιθανές συσχετίσεις μεταξύ διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης και παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου, σε φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους (κατηγοριοποίηση με βάση τα κριτήρια του Cole)

III. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

A1. Οι συνεχείς μεταβλητές (continuous variables) που μελετήθηκαν, παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean) $\pm$ σταθερή απόκλιση (SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές (categorical variables) παρουσιάζονται ως απόλυτη (n) και σχετική (%) συχνότητα. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $\leq 0,05$. Οι συγκρίσεις μεταξύ των μέσων τιμών έγιναν με τη χρήση του Student t-test, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές δύο ομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher test. Στην τελευταία περίπτωση, ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ των δύο ομάδων ποσοτικοποιήθηκε και εκφράστηκε ως αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio). Συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με test κατά Pearson. Κατά τη μελέτη μεγεθών μικρότερων από 30, εφαρμόστηκαν μη-παραμετρικές διαδικασίες (Mann-Whitney test και rho κατά Spearman).

Εκτός από τις πέντε επιμέρους τιμές της κορτιζόλης σιέλου, αξιολογήθηκε και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για κάθε άτομο της μελέτης. Για τις συσχετίσεις των τιμών κορτιζόλης με τη συνολική βαθμολογία στα ερωτηματολόγια STAIC1, STAIC2 και CDI και με το ΔΜΣ (BMI z-score), το επίπεδο σημαντικότητας ρυθμίστηκε στο $0,05 / 7 = 0.007$, κατά Bonferroni, δεδομένου ότι η μηδενική υπόθεση συμπεριλαμβάνει 7 ταυτόχρονες συσχετίσεις.

Η ανάλυση της ημερήσιας διακύμανσης της κορτιζόλης σιέλου, έγινε μέσω ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων «repeated measurements analysis with correlated error terms using an unstructured correlation matrix». Για την αξιολόγηση του πιθανού μεσολαβητικού ρόλου της κορτιζόλης (διαμεσολαβητή) στη σχέση μεταξύ συμπτωματολογίας άγχους / κατάθλιψης (ανεξάρτητη μεταβλητή) και BMI z-score (εξαρτημένη μεταβλητή), χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια κατά Baron και Kenny.²¹² Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, θεωρήσαμε ότι μια μεταβλητή (στη παρούσα μελέτη η κορτιζόλη) λειτουργεί ως μεσολαβητής όταν πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

(α) οι διακυμάνσεις στα επίπεδα των ανεξάρτητων μεταβλητών (STAIC1, STAIC2, CDI), είναι σε πολύ μεγάλο βαθμό, υπεύθυνες για τις διακυμάνσεις στον υποτιθέμενο μεσολαβητή (κορτιζόλη), (β) οι διακυμάνσεις στον μεσολαβητή (κορτιζόλη) είναι σε πολύ μεγάλο βαθμό υπεύθυνες για τις διακυμάνσεις στην εξαρτημένη μεταβλητή (BMI z-score) και (γ) όταν οι δύο προηγούμενες σχέσεις ελέγχονται, μια

προηγούμενη σημαντική σχέση μεταξύ της ανεξάρτητης (STAIC1, STAIC2, CDI) και εξαρτημένης μεταβλητής (BMI z-score) δεν είναι πλέον σημαντική.

Οι συνολικές και επιμέρους βαθμολογίες των ερωτηματολογίων CDI και STAIC παρουσιάζονται ως τιμές z-scores, σύμφωνα με την ηλικία και το φύλο, βασιζόμενες στις Ελληνικές σταθμισμένες εκδόσεις των αντίστοιχων ερωτηματολογίων.^{189,193}

Η συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης των παιδιών και εφήβων που συμμετείχαν στη μελέτη, θεωρούνταν ως φυσιολογική, εάν είχαν z-score ≤ 1.6 το οποίο αντιστοιχεί σε τιμές μικρότερες ή ίσες από την 95^η ΕΘ, ενώ παθολογική εάν είχαν z-score > 1.6 , το οποίο αντιστοιχεί σε τιμές μεγαλύτερες από την 95^η ΕΘ.

Τα αποτελέσματα, που αναφέρονται παραπάνω, αποτελούν το αντικείμενο ήδη δημοσιευμένης μελέτης, στο περιοδικό Stress, τον Ιανουάριο του 2013.

A2. Οι συνεχείς μεταβλητές (continuous variables) που μελετήθηκαν, παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean) $\pm$ σταθερή απόκλιση (SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές (categorical variables) παρουσιάζονται ως απόλυτη (n) και σχετική (%) συχνότητα. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $\leq 0,05$. Οι συγκρίσεις μεταξύ των μέσων τιμών έγιναν με τη χρήση του Student t-test, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές δύο ομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher test. Στην τελευταία περίπτωση, ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ των δύο ομάδων ποσοτικοποιήθηκε και εκφράστηκε ως αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio). Συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με test κατά Pearson. Κατά τη μελέτη μεγεθών μικρότερων από 30, εφαρμόστηκαν μη-παραμετρικές διαδικασίες (Mann-Whitney test και rho κατά Spearman).

Εκτός από τις πέντε επιμέρους τιμές της κορτιζόλης σιέλου, αξιολογήθηκε και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για κάθε άτομο της μελέτης. Για τις συσχετίσεις των τιμών κορτιζόλης με τη βαθμολογία στα ερωτηματολόγια YSR και CBCL (t-score και classification) για την αξιολόγηση παραμέτρων εξωτερίκευσης και εσωτερίκευσης, καθώς και με το ΔΜΣ (BMI z-score) και την κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τα κριτήρια του Cole, το επίπεδο σημαντικότητας ρυθμίστηκε στο $0,05 / 7 = 0.007$, κατά Bonferroni, δεδομένου ότι η μηδενική υπόθεση συμπεριλαμβάνει 7 ταυτόχρονες συσχετίσεις.

Η ανάλυση της ημερήσιας διακύμανσης της κορτιζόλης σιέλου, έγινε μέσω ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων «repeated measurements analysis with correlated error terms using an unstructured correlation matrix».

Για τις συσχετίσεις των τιμών ΔΜΣ (BMI z-score), με τη βαθμολογία στα ερωτηματολόγια YSR και CBCL (t-score και classification) για την αξιολόγηση παραμέτρων εξωτερίκευσης και εσωτερίκευσης, τόσο των παιδιών, όσο και των μητέρων τους, το επίπεδο σημαντικότητας ρυθμίστηκε στο $0,05 / 2 = 0.025$, κατά Bonferroni, δεδομένου ότι η μηδενική υπόθεση συμπεριλαμβάνει 2 ταυτόχρονες συσχετίσεις.

Τα αποτελέσματα, που αναφέρονται παραπάνω, αποτελούν το αντικείμενο μελέτης υπό δημοσίευση.

B1. Οι συνεχείς μεταβλητές (continuous variables) που μελετήθηκαν, παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean) $\pm$ σταθερή απόκλιση (SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές (categorical variables) παρουσιάζονται ως απόλυτη (n) και σχετική (%) συχνότητα. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $\leq 0,05$. Οι συγκρίσεις μεταξύ των μέσων τιμών έγιναν με τη χρήση του Student t-test, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές δύο ομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher test. Στην τελευταία περίπτωση, ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ των δύο ομάδων ποσοτικοποιήθηκε και εκφράστηκε ως αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio). Συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με test κατά Pearson. Κατά τη μελέτη μεγεθών μικρότερων από 30, εφαρμόστηκαν μη-παραμετρικές διαδικασίες (Mann-Whitney test και rho κατά Spearman).

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B πρωτεΐνης ορού, με το δείκτη HOMA, τον ΔΜΣ (BMI z-score) και τις τιμές κορτιζόλης ορού και σιέλου. Εκτός από τις πέντε επιμέρους τιμές της κορτιζόλης σιέλου και της πρωινής κορτιζόλης ορού, αξιολογήθηκε και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και την κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τα κριτήρια του Cole, για κάθε άτομο της μελέτης.

Για τις συσχετίσεις των τιμών της S100B, με τη βαθμολογία στα ερωτηματολόγια YSR και CBCL (t-score και classification) για την αξιολόγηση παραμέτρων εξωτερίκευσης και εσωτερίκευσης, τόσο των παιδιών, όσο και των μητέρων τους, το

επίπεδο σημαντικότητας ρυθμίστηκε στο $0,05 / 2 = 0.025$, κατά Bonferroni, δεδομένου ότι η μηδενική υπόθεση συμπεριλαμβάνει 2 ταυτόχρονες συσχετίσεις.

B2. Οι συνεχείς μεταβλητές (continuous variables) που μελετήθηκαν, παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean) $\pm$ σταθερή απόκλιση (SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές (categorical variables) παρουσιάζονται ως απόλυτη (n) και σχετική (%) συχνότητα. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $\leq 0,05$. Οι συγκρίσεις μεταξύ των μέσων τιμών έγιναν με τη χρήση του Student t-test, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές δύο ομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher test.

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, με το δείκτη HOMA, τον ΔΜΣ (BMI z-score) και τις τιμές κορτιζόλης ορού και σιέλου. Εκτός από τις πέντε επιμέρους τιμές της κορτιζόλης σιέλου και της πρωινής κορτιζόλης ορού, αξιολογήθηκε και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και την κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τα κριτήρια του Cole, για κάθε άτομο της μελέτης.

Για τις συσχετίσεις των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, με τη βαθμολογία στα ερωτηματολόγια YSR και CBCL (t-score και classification) για την αξιολόγηση παραμέτρων εξωτερίκευσης και εσωτερίκευσης, τόσο των παιδιών, όσο και των μητέρων τους, το επίπεδο σημαντικότητας ρυθμίστηκε στο $0,05 / 2 = 0.025$, κατά Bonferroni, δεδομένου ότι η μηδενική υπόθεση συμπεριλαμβάνει 2 ταυτόχρονες συσχετίσεις.

Όλα τα στατιστικά τεστ έγιναν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος Stata 11,0 (StataCorp, 4905 Lakeway Drive College Station, Texas, 77845, USA).

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A1. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ-ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ

A1.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

Συνολικά **128** παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι, μέσης ηλικίας $11,2 \pm 2,2$ που επισκέφτηκαν το Εξωτερικό Ιατρείο Παιδικής Παχυσαρκίας, της Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Τα χαρακτηριστικά τους σχετικά με την ηλικία, τον ΔΜΣ και το στάδιο εννήβωσης φαίνονται στον **Πίνακα 6**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ

	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΓΟΡΙΑ (n=60)	ΚΟΡΙΤΣΙΑ (n=68)	p-value
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	11.2 ± 2.2	10.7 ± 2.1	11.4 ± 2.1	0.036
BMI (kg/m^2)	29.6 ± 5.5	29.4 ± 5.7	29.7 ± 5.2	0.7
BMI z-score	2.9 ± 1.5	3.0 ± 1.6	2.9 ± 1.5	0.8
ΣΤΑΔΙΟ ΕΝΝΗΒΩΣΗΣ (προ/εφηβικά/μετά) (%)	46.3/42.6/11.1	40.0/41.8/18.2	52.8/43.4/3.8	0.057

Η μέση z-score τιμή για το ερωτηματολόγιο STAIC1 (mean=0.18, SD=1.18) και STAIC2 (mean=-0.22, SD=1.37) δεν διέφεραν καθόλου από τις αναμενόμενες τιμές για τον γενικό πληθυσμό (mean=0, SD=1, p-values: 0.14 και 0.11 αντίστοιχα). Αντίθετα η μέση τιμή z-score για το ερωτηματολόγιο CDI (mean=0.33, SD=1.32) ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αναμενόμενη για τον γενικό πληθυσμό (p=0.007). Η κατανομή των παχύσαρκων παιδιών, ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία τους στα ερωτηματολόγια STAIC (State και Trait) και CDI, φαίνεται αναλυτικά στον **Πίνακα 7**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ CDI, STAIC1 ΚΑΙ STAIC2

	ΥΨΗΛΗ (>95 ^η ΕΘ)	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ (<95 ^η ΕΘ)
CDI (n=119)	19 (16.0%)	100 (84.0%)
STAIC1 (n=93)	13 (14.0%)	80 (86.0%)
STAIC2 (n=101)	11 (10.9%)	90 (89.1%)

Το ποσοστό πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο ($>97^{\text{η}}$ ΕΘ) ήταν σημαντικά υψηλότερο από το αναμενόμενο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (STAIC1: $p<0.001$, STAIC2: $p=0.006$, CDI: $p<0.001$). Από την στατιστική ανάλυση βρέθηκε πως τα παχύσαρκα παιδιά είχαν 3,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (odds ratio=3.6) να εμφανίσουν καταθλιπτική συμπτωματολογία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπροσθέτως, τα παχύσαρκα παιδιά είχαν 3.1 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (odds ratio=3.1) να εμφανίσουν συμπτωματολογία άγχους ως «παρούσα κατάσταση» (υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα STAIC1) και 2.3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα (odds ratio=3.6) να εμφανίσουν συμπτωματολογία άγχους «ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητάς τους» (υψηλή βαθμολογία στην κλίμακα STAIC2) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ BMI z-scores και STAIC1, STAIC2 και CDI. Τα χαρακτηριστικά των παχύσαρκων παιδιών τα οποία συγκέντρωσαν υψηλή συνολική βαθμολογία στα ερωτηματολόγια CDI, STAIC1 και STAIC2 ($>95^{\text{η}}$ ΕΘ), η παρουσία συννοσηρότητας συμπτωματολογίας άγχους/κατάθλιψης και η απουσία νοσηρότητας φαίνονται στον **Πίνακα 8**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Επίδραση της συνολικής βαθμολογίας του STAIC1, STAIC2 και CDI, της ηλικίας, του φύλου και του χρόνου, στην ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης σιέλου με «repeated measurements analysis».

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	Coefficient	T value	Βαθμοί ελευθερίας	p-value
Intercept	0,14	3,15	50	0,003
Χρόνος	-0,072	-6,88	50	<0,001
Τετράγωνο του χρόνου	0,008	5,29	50	<0,001
Κύβος του χρόνου	-0,0003	-4,51	50	<0,001
STAIC1	-0,039	-1,98	50	0,053
STAIC2	0,022	-0,65	50	0,52
CDI	0,029	1,11	50	0,27
Φύλο	0,025	1,95	50	0,057
Ηλικία	0,010	3,92	50	<0,001

Παιδιά με συνολική βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο STAIC1 χαμηλότερη από την 95^η ΕΘ, είχαν χαμηλότερη μέση τιμή κορτιζόλης σιέλου, σε σχέση με τα παιδιά που συγκέντρωσαν συνολική βαθμολογία στην αντίστοιχη κλίμακα χαμηλότερη από την 95^η ΕΘ. (Μέση διαφορά 0.039 μg/dl, $p=0.05$).

Αντίθετα, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης των παχύσαρκων παιδιών και το φύλο. (Τα αποτελέσματα δεν απεικονίζονται σε πίνακα).

Επιπλέον βρήκαμε, στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το στάδιο ενήβωσης. Συγκεκριμένα βρήκαμε, πως τα προεφηβικά παιδιά είχαν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να συγκεντρώσουν υψηλή συνολική βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο STAIC1 (κλίμακα State), συγκρινόμενα με τα εφηβικά και μετεφηβικά παιδιά (Fisher's exact test, $p=0.044$, odds ratio=5.0).

Αντίθετα, δεν βρέθηκε ουδεμία συσχέτιση μεταξύ σταδίου ενήβωσης και συνολικής βαθμολογίας στα ερωτηματολόγια STAIC 2 (κλίμακα Trait) και CDI.

Τέλος, σύμφωνα με την αρχική μας υπόθεση, για τον πληθυσμό που μελετήσαμε, βρέθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης:

- CDI-STAIC1 $r=0.56$ $p<0.001$,
- CDI-STAIC2 $r=0.55$ $p<0.001$ και
- STAIC1-STAIC2 $r=0.61$ $p<0.001$

A1.2 ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ, ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των 5 τιμών κορτιζόλης σιέλου (8:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00), της πρωινής τιμής κορτιζόλης ορού (8:00πμ) και της AUC (Area under the curve) της κορτιζόλης σιέλου, με την συνολική βαθμολογία των ερωτηματολογίων CDI, STAIC1 και STAIC2 (z-scores). Θετική συσχέτιση βρέθηκε μόνο μεταξύ της τιμής της μεσημβρινής κορτιζόλης σιέλου (12.00) και τις κλίμακας Trait (STAIC2) του ερωτηματολογίου STAIC ($r=0.34$, $p=0.002$). Αντίθετα, οι τιμές κορτιζόλης δεν παρουσίαζαν σημαντική διαφορά μεταξύ των παιδιών που συγκέντρωσαν υψηλή βαθμολογία στα ερωτηματολόγια CDI, STAIC1 και STAIC2 και

εκείνων που συγκέντρωσαν χαμηλή βαθμολογία στα ίδια ερωτηματολόγια. Επιπροσθέτως, οι επιμέρους τιμές κορτιζόλης σιέλου και κορτιζόλης ορού, δεν συσχετίστηκαν με συννοσηρότητα συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης στα παχύσαρκα παιδιά.

Αντίθετα, ο BMI z-score ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στα παιδιά με συμπτωματολογία άγχους ή κατάθλιψης, σε σχέση με τα παιδιά ελεύθερα αντίστοιχης συμπτωματολογίας (3.44 ± 1.37 vs. 2.87 ± 1.31 αντίστοιχα, $p=0.027$).

Οι επιμέρους τιμές κορτιζόλης σιέλου, η τιμή κορτιζόλης ορού και η AUC της κορτιζόλης σιέλου δεν παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα σε σχέση με το φύλο. (Τα αποτελέσματα δεν απεικονίζονται σε πίνακα). Όμως, τα κορίτσια που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν υψηλότερη μέση τιμή κορτιζόλης σε σχέση με τα αγόρια (Μέση διαφορά $0.025 \mu\text{g/dl}$, $p=0.057$).

Αναφορικά με το στάδιο ενήβωσης κατά Tanner, τα εφηβικά και μετεφηβικά παχύσαρκα παιδιά είχαν υψηλότερη μεσημβρινή τιμή κορτιζόλης σιέλου (15:00) σε σύγκριση με τα προεφηβικά παχύσαρκα παιδιά (0.089 ± 0.078 έναντι 0.032 ± 0.025 , αντίστοιχα, $p<0.001$) και υψηλότερη βραδινή τιμή κορτιζόλης σιέλου (21:00) σε σύγκριση με τα προεφηβικά παχύσαρκα παιδιά (0.048 ± 0.058 vs. 0.022 ± 0.011 αντίστοιχα, $p=0.005$). Συνολικά η ηλικία παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τις τιμές κορτιζόλης σιέλου, αφού βρέθηκε πως αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος, έχει ως αποτέλεσμα μέση αύξηση των τιμών κορτιζόλης κατά $0.010 \mu\text{g/dl}$.

Πραγματοποιήσαμε «repeated measurements analysis», με σκοπό να εντοπίσουμε τους παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά την ημερήσια διακύμανση κορτιζόλης σιέλου στα παχύσαρκα παιδιά. Αρχικά, χρησιμοποιήσαμε τρία διαφορετικά μοντέλα ανάλυσης. Θεωρήσαμε την ηλικία, το φύλο και τον χρόνο ως κοινούς συσχετικούς παράγοντες και σαν μεταβλητές υπό εξέταση, τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου STAIC1 (μοντέλο ανάλυσης 1), τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου STAIC2 (μοντέλο ανάλυσης 2) & τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου CDI (μοντέλο ανάλυσης 3).

Από τη στατιστική ανάλυση, δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των τριών μοντέλων που προαναφέραμε (συνολική βαθμολογία STAIC1, STAIC2 και CDI) και των επιπέδων κορτιζόλης σιέλου και αίματος. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του BMI z-score και των επιπέδων κορτιζόλης σιέλου και αίματος.

Λόγω της ισχυρής συσχέτισης των βαθμολογιών των 3 ερωτηματολογίων στα παχύσαρκα παιδιά, όπως αποδείξαμε νωρίτερα, αναλύσαμε εκ νέου τα δεδομένα μας αξιολογώντας τη συνολική βαθμολογία και από τα 3 ερωτηματολόγια στο ίδιο μοντέλο ανάλυσης. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **πίνακα 9**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑ CDI, STAIC1 ΚΑΙ STAIC2, ΥΠΑΡΞΗ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΣΥΜΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΓΧΟΥΣ/ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ (Co-morbidity) ΚΑΙ ΑΠΟΥΣΙΑ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ

	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΣΥΜΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ (CDI >95 ^η ΕΘ) n=19	ΣΥΜΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ (STATE) (STAIC1>95 ^η ΕΘ) n=13	ΣΥΜΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ (TRAIT) (STAIC2>95 ^η ΕΘ) n=11	ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ Comorbidity n=7	ΑΠΟΥΣΙΑ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ n=32
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	11.3 ± 2.1	10.5 ± 2.3	11.6 ± 2.4	11.5 ± 2.6	10.6 ± 2.2
BMI z-score	3.5 ± 1.6	3.2 ± 0.9	3.9 ± 1.8	3.8 ± 2.2	2.9 ± 1.3
ΦΥΛΟ (αγόρια/κορίτσια) (%)	52.6/47.4	41.7/58.3	45.5/54.5	42.9/57.1	50.0/50.0

Από τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης του μοντέλου συσχέτισης μεταξύ των συνολικών βαθμολογιών των ερωτηματολογίων STAIC1, STAIC2 και CDI, βρέθηκε ότι οι τρεις αυτές παράμετροι επιδρούν η κάθε μια ξεχωριστά στις τιμές κορτιζόλης σιέλου και πρέπει να αξιολογούνται ανεξάρτητα στο μελετώμενο μοντέλο ανάλυσης.

Επιπλέον, μελετήσαμε ένα ακόμη μοντέλο, συννοσηρότητας συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης. (Ίσο με 1 θεωρήσαμε συνολική βαθμολογία STAIC1>95^η ΕΘ και CDI>95^η ΕΘ ή STAIC2>95^η ΕΘ και CDI>95^η ΕΘ και ίσο με 0 οποιαδήποτε άλλο συνδυασμό), ενώ απουσία συμπτωματολογίας άγχους/ κατάθλιψης (ίσο με 0 θεωρήσαμε συνολική βαθμολογία STAIC1<95^η ΕΘ και STAIC2<95^η ΕΘ και CDI<95^η ΕΘ, ενώ οποιαδήποτε άλλο συνδυασμό ίσο με 1). Ο χρόνος, το φύλο και η ηλικία παρέμειναν σημαντικοί συγχυτικοί παράγοντες.

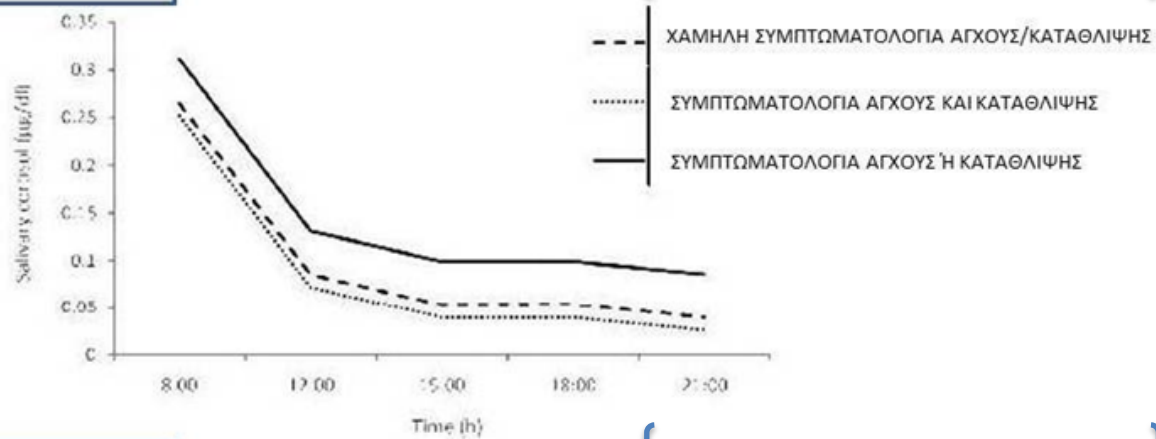
Σύμφωνα με το παραπάνω μοντέλο, παχύσαρκα παιδιά με συννοσηρότητα συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, είχαν μικρότερη μέση τιμή κορτιζόλης σιέλου σε σύγκριση με τα παχύσαρκα παιδιά που δεν είχαν (μέσος όρος διαφοράς 0,05933, $p=0,0295$). Επιπροσθέτως, παχύσαρκα παιδιά χωρίς συμπτωματολογία άγχους/ κατάθλιψης, είχαν μικρότερη μέση τιμή κορτιζόλης σιέλου από τα παχύσαρκα παιδιά που είχαν θετική ($>95^{\text{η}}$ ΕΘ) συνολική βαθμολογία σε ένα από τα τρία ερωτηματολόγια (STAIC1, STAIC2, CDI), (μέσος όρος διαφοράς 0,02652, $p=0,0287$).

Για να μελετήσουμε τη χρονική αλληλουχία μεταξύ του βαθμού συμπτωματολογίας άγχους/ κατάθλιψης και των επιπέδων κορτιζόλης σιέλου στα παχύσαρκα παιδιά και εφήβους της μελέτης μας, μελετήσαμε ένα μοντέλο ύπαρξης ή όχι μεταβλητών συννοσηρότητας, το οποίο χωρίσαμε σε τρεις υποκατηγορίες. Ίσο με 0 θεωρήσαμε συνολική βαθμολογία του STAIC1 $<95^{\text{η}}$ ΕΘ και STAIC2 $<95^{\text{η}}$ ΕΘ και CDI $<95^{\text{η}}$ ΕΘ (αυτή η υποκατηγορία είναι η απουσία νοσηρότητας). Ίσο με 2 θεωρήσαμε συνολική βαθμολογία του STAIC1 $>95^{\text{η}}$ ΕΘ και CDI $>95^{\text{η}}$ ΕΘ ή STAIC2 $>95^{\text{η}}$ ΕΘ και CDI $>95^{\text{η}}$ ΕΘ (αυτή η υποκατηγορία είναι η ύπαρξη συννοσηρότητας άγχους/ κατάθλιψης). Τέλος, ίσο με 1 θεωρήσαμε όλους τους λοιπούς πιθανούς συνδυασμούς (CDI $>95^{\text{η}}$ ΕΘ ή STAIC1/ STAIC2 $>95^{\text{η}}$ ΕΘ). Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης του παραπάνω μοντέλου φαίνονται στον **Πίνακα 9**.

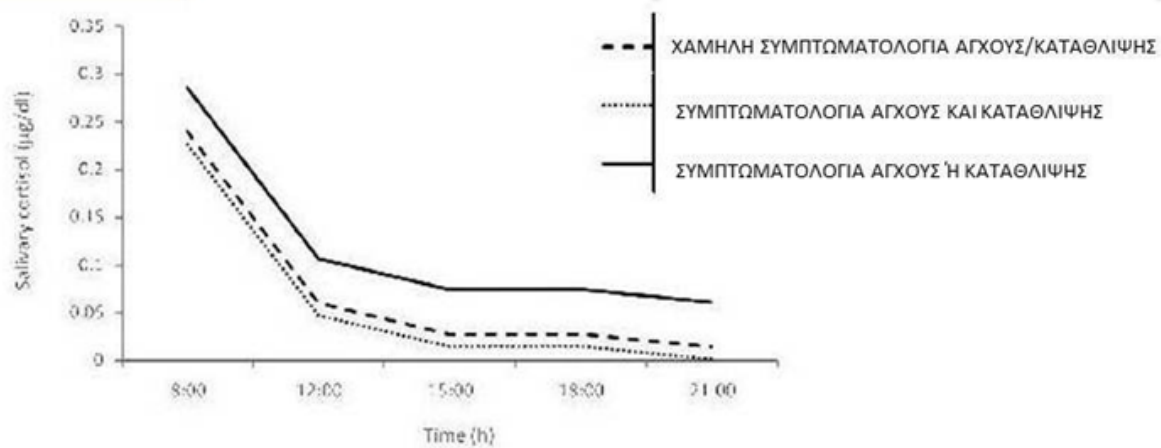
Οι ακραίες θέσεις του παραπάνω στατιστικού μοντέλου, δηλαδή τα παχύσαρκα παιδιά χωρίς συμπτωματολογία άγχους/ κατάθλιψης και παχύσαρκα παιδιά με συννοσηρότητα συμπτωματολογίας άγχους/ κατάθλιψης, είχαν χαμηλότερες τιμές κορτιζόλης σε σχέση με τα παχύσαρκα παιδιά τα οποία είχαν παθολογία συμπτωματολογίας άγχους ή κατάθλιψης.

Η ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης σιέλου ενός 10χρονου αγοριού ή κοριτσιού, όπως προκύπτει από την ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measurements analysis) φαίνεται στα **γραφήματα 1 και 2**.

ΓΡΑΦΗΜΑ 1



ΓΡΑΦΗΜΑ 2



A2. ΔΙΑΤΑΡΧΕΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ

A2.1 ΔΙΑΤΑΡΧΕΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

Συνολικά **162** παιδιά και έφηβοι, φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα, μέσης ηλικίας $11,5 \pm 2,2$ που επισκέφτηκαν το Εξωτερικό Ιατρείο Παιδικής Παχυσαρκίας, της Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, αλλά και από εθελοντές μάρτυρες της Κοινότητας Καπανδριτίου, από το 9^ο Γυμνάσιο Καλλιθέας και 3^ο Γυμνάσιο Νέας Σμύρνης συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Τα χαρακτηριστικά τους σχετικά με την ηλικία, τον ΔΜΣ και το στάδιο εννήβωσης φαίνονται στον **Πίνακα 10**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

	ΣΥΝΟΛΟ (n=162)	ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ Cole			p-value
		ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (n=29)	ΥΠΕΡΒΑΡΑ (n=24)	ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ (n=109)	
ΗΛΙΚΙΑ (έτη, mean $\pm$ SD)	11.5 $\pm$ 2.2	13.0 $\pm$ 1.5	12.3 $\pm$ 1.9	10.9 $\pm$ 2.2	<0.001
ΦΥΛΟ ΑΓΟΡΙΑ-ΚΟΡΙΤΣΙΑ (%)	53.4% - 46.6%	58.6%	62.5%	50.0%	0.5
BMI z-score (mean $\pm$ SD)	2.36 $\pm$ 1.75	-0.13 $\pm$ 0.60	1.69 $\pm$ 1.19	3.17 $\pm$ 1.32	<0.001
ΣΤΑΔΙΟ ΕΝΗΒΩΣΗΣ ΠΡΟΕΦΗΒΙΚΑ, ΕΦΗΒΙΚΑ, ΜΕΤΕΦΗΒΙΚΑ (%)	38.3%/40.1%/21.6 %	3.5%/51.7%/44.8 %	20.8%/37.5%/41.7 %	51.4%/37.6%/11.0 %	<0.001

Η μέση τιμή (T-score) για το ερωτηματολόγιο YSR, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης των παιδιών ήταν $48,3 \pm 11,9$ και $58,8 \pm 11,4$ αντίστοιχα. Επίσης, η μέση τιμή (T-score) για το ερωτηματολόγιο CBCL, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης των μητέρων των παιδιών της μελέτης ήταν $47,2 \pm 11,0$ και $55,2 \pm 11,1$ αντίστοιχα.

Η κατανομή των παιδιών σύμφωνα με τα κριτήρια του Cole, σε φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα, καθώς και ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία τους (T-score classification) στα ερωτηματολόγια YSR και CBCL, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, φαίνεται αναλυτικά στον **Πίνακα 11**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΗΤΕΡΩΝ ΤΟΥΣ, ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ YSR ΚΑΙ CBCL

	Total (n=138)	ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΜΕ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ Cole			p-value
		ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (n=24)	ΥΠΕΡΒΑΡΑ (n=18)	ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ (n=96)	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΠΑΙΔΙΑ T-score	48.3 ± 11.9	43.2 ± 9.1	50.3 ± 11.4	49.3 ± 12.3	0.07
classification: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ, ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ, ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ (%)	79.7/8.0/12.3 (%)	96.2/3.8/0 (%)	75.0/6.3/18.7 (%)	76.0/9.4/14.6 (%)	0.12
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΜΗΤΕΡΑ T-score	58.8 ± 11.4	50.6 ± 10.4	59.9 ± 9.1	60.6 ± 11.3	<0.001
classification: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ, ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ, ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ (%)	52.2/13.0/34.89 (%)	83.3/4.2/12.5 (%)	38.9/22.2/38.9 (%)	46.9/13.5/39.6 (%)	0.015
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΠΑΙΔΙΑ T-score	47.2 ± 11.0	45.0 ± 10.4	46.8 ± 8.4	47.8 ± 11.5	0.55
classification: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ, ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ, ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ (%)	86.2/5.1/8.7 (%)	88.5/7.7/3.8 (%)	93.7/6.3/0 (%)	84.4/4.2/11.4 (%)	0.43
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΜΗΤΕΡΑ T-score	55.2 ± 11.1	48.2 ± 13.3	53.6 ± 6.4	57.2 ± 10.5	0.007
classification: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ, ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ, ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ (%)	66.7/13.0/20.3 (%)	75.0/16.7/8.3 (%)	83.3/5.6/11.19 (%)	61.5/13.5/25.0 (%)	0.23

Στο σύνολο του πληθυσμού (138 παιδιά και έφηβοι), το 12,3% εμφάνιζε διαταραχές εσωτερίκευσης, ενώ το 8,7% εμφάνιζε διαταραχές εξωτερίκευσης. Οι μητέρες των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, δήλωναν πως τα παιδιά τους εμφάνιζαν

διαταραχές εσωτερίκευσης σε ποσοστό 34,8%, ενώ εξωτερίκευσης σε ποσοστό 20,3%.

Επιπλέον παρατηρείται, μια σταδιακή αύξηση του ποσοστού υψηλής βαθμολογίας (παθολογικό T-score), για το ερωτηματολόγιο YSR, τόσο για τις διαταραχές εσωτερίκευσης ($p=0,07$), αλλά όχι και για τις διαταραχές εξωτερίκευσης (0,55), με την αύξηση του ΔΜΣ των παιδιών της μελέτης. Αντίστοιχη, αλλά πιο ισχυρά στατιστικά σημαντική, είναι η παραπάνω παρατήρηση για τη συνολική βαθμολογία που συγκέντρωσαν οι μητέρες των παιδιών της μελέτης, τόσο για τις διαταραχές εσωτερίκευσης ($p<0,001$), όσο και για τις διαταραχές εξωτερίκευσης ($p=0,007$).

Από την στατιστική ανάλυση για το σύνολο του πληθυσμού βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ συνολικής βαθμολογίας (T-score) του ερωτηματολογίου YSR (παιδιά), για τις διαταραχές εσωτερίκευσης με το BMI z-score ($r=0,25$, $p=0,0027$). Επίσης θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της συνολικής βαθμολογίας (T-score) του ερωτηματολογίου CBCL (μητέρες), για τις διαταραχές εσωτερίκευσης με το BMI z-score ($r=0,24$, $p=0,0043$), αλλά και για τις διαταραχές εξωτερίκευσης με το BMI z-score ($r=0,26$, $p=0,0018$).

Ως προς το στάδιο ενήβωσης, βρέθηκε ότι στο σύνολο του πληθυσμού σχετίζεται με τη βαθμολογία (T-score) του ερωτηματολογίου CBCL (μητέρες), για τις διαταραχές εξωτερίκευσης (Fisher's exact test, $p=0.011$). Η σημαντικότερη συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ προεφηβικών και εφηβικών παιδιών ($p=0,008$).

Μετά από κατάταξη του πληθυσμού, με βάση τα κριτήρια του Cole, βρέθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική βαθμολογία (T-score) του ερωτηματολογίου CBCL (συμπληρώθηκε από τις μητέρες των παιδιών της μελέτης), για τις διαταραχές εσωτερίκευσης, στην ομάδα των φυσιολογικού βάρους παιδιών (Kruskal Wallis test, $p=0.0077$), με σημαντικότερη συσχέτιση εκείνη μεταξύ των εφηβικών και μετεφηβικών παιδιών, με μέση τιμή βαθμολογίας T score, 44.1 ± 7.5 vs 57.1 ± 9.2 , αντίστοιχα ($p=0.0031$).

Αντίστοιχα, για τη συνολική βαθμολογία (T-score) του ερωτηματολογίου CBCL, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης, στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στην ομάδα των παχύσαρκων παιδιών (Kruskal Wallis test, $p=0.0187$), με σημαντικότερη συσχέτιση, εκείνη μεταξύ των προεφηβικών και εφηβικών παιδιών, με μέση τιμή βαθμολογίας T score 59.9 ± 9.9 vs 53.7 ± 10.4 , αντίστοιχα ($p=0.0061$).

Στο σύνολο του πληθυσμού, βρέθηκε ότι το 30,77% των προεφηβικών παιδιών, η μητέρα συγκέντρωσε παθολογικά υψηλή βαθμολογία (T-score) στο ερωτηματολόγιο CBCL, για τις διαταραχές εξωτερίκευσης, ενώ για τα εφηβικά και μετεφηβικά παιδιά τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 14,55% και 10%, αντίστοιχα. Βλέπουμε λοιπόν ότι όσο μικρότερο το στάδιο ενήβωσης, τόσο μεγαλύτερο το αναφερόμενο ποσοστό διαταραχών εξωτερίκευσης, το οποίο δηλώνουν οι μητέρες, για τα παιδιά τους. (Τα αποτελέσματα δεν φαίνονται σε πίνακα).

A2.2 ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ.

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των 5 τιμών κορτιζόλης σιέλου (8:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00), της πρωινής τιμής κορτιζόλης ορού (8:00πμ) και της AUC (Area under the curve) της κορτιζόλης σιέλου, με την ηλικία, με τον BMI z-score, με το φύλο, με το στάδιο ενήβωσης και με την βαθμολογία (T score and classification) των ερωτηματολογίων YSR και CBCL, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης .

Για το σύνολο του πληθυσμού, βρέθηκε θετική συσχέτιση της ηλικίας και της μεσημβρινής κορτιζόλης σιέλου στις 15:00 (Pearson's $r=0.25$, $p=0.006$), καθώς και της περιοχής κάτω από την καμπύλη για την ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης σιέλου (AUC), (Pearson's $r=0.28$, $p=0.0056$).

Επιπλέον, για το σύνολο του πληθυσμού, δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση του BMI z-score με την κορτιζόλη σιέλου και αίματος (all comparisons, $p>0.007$). η ίδια έλλειψη συσχέτισης παρατηρήθηκε και μετά από στρωματοποίηση του πληθυσμού, σύμφωνα με τα κριτήρια του Cole (**Πίνακας 12**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 12. ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΣΙΕΛΟΥ ΚΑΙ ΟΡΟΥ, ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ COLE

	ΣΥΝΟΛΟ (n=163)	ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΜΕ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ COLE			p-value*
		ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (n=31)	ΥΠΕΡΒΑΡΑ (n=22)	ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ (n=110)	
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ 08:00	0.314 ± 0.207	0.353 ± 0.194	0.283 ± 0.221	0.312 ± 0.207	0.36
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ 12:00	0.108 ± 0.148	0.128 ± 0.102	0.150 ± 0.136	0.095 ± 0.158	0.021
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ 15:00	0.067 ± 0.071	0.061 ± 0.040	0.080 ± 0.081	0.066 ± 0.075	0.27
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ 18:00	0.060 ± 0.084	0.046 ± 0.032	0.075 ± 0.076	0.061 ± 0.092	0.24
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ 21:00	0.044 ± 0.078	0.075 ± 0.146	0.058 ± 0.106	0.035 ± 0.044	0.083
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ ΟΡΟΥ (08:00)	12.9 ± 5.8	9.6 ± 4.1	14.2 ± 5.9	12.8 ± 5.8	0.51
ΚΟΡΤΙΖΟΛΗ AUC	0.591 ± 0.388	0.696 ± 0.251	0.650 ± 0.282	0.558 ± 0.424	0.03

Επίσης, δεν παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών κορτιζόλης και του φύλου. (Τα αποτελέσματα δεν απεικονίζονται σε πίνακα).

Αντίθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μεσημβρινής κορτιζόλης σιέλου (15:00) και του σταδίου ενήβωσης (Kruskal-Wallis test, $p < 0.0010$. Συγκεκριμένα, σημαντική συσχέτιση βρέθηκε (Man-Whitney test, level of significant $p = 0.017$):

1. Μεταξύ προεφηβικών και εφηβικών παιδιών (μέση τιμή κορτιζόλης: 0.043 ± 0.052 και 0.088 ± 0.085 , αντίστοιχα, $p < 0.001$)
2. Μεταξύ προεφηβικών και μετεφηβικών παιδιών (μέση τιμή κορτιζόλης: 0.043 ± 0.052 και 0.073 ± 0.060 , αντίστοιχα, $p = 0.0011$),

Αντίστοιχα με την μέση τιμή μεσημβρινής κορτιζόλης σιέλου, στατιστικά σημαντική συσχέτιση, μεταξύ σταδίου ενήβωσης και κορτιζόλης, παρατηρήθηκε και για την απογευματινή κορτιζόλη σιέλου (18:00), (Kruskal-Wallis test, $p = 0.007$). Συγκεκριμένα, σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ προεφηβικών και εφηβικών παιδιών (μέση τιμή κορτιζόλης 0.050 ± 0.092 και 0.073 ± 0.011 , αντίστοιχα, $p = 0.0024$) και βραδινής κορτιζόλης σιέλου (21:00), με στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ προεφηβικών και μετεφηβικών παιδιών (μέση τιμή κορτιζόλης 0.023 ± 0.012 και 0.068 ± 0.095 , αντίστοιχα, $p = 0.0023$).

Μετά από στρωματοποίηση του πληθυσμού σύμφωνα με τα κριτήρια του Cole, στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μόνο μεταξύ της μεσημβρινής κορτιζόλης σιέλου (15:00), μεταξύ παχύσαρκων παιδιών (Kruskal-Wallis, $p=0.0054$), μεταξύ προεφηβικών και εφηβικών παιδιών (μέση τιμή κορτιζόλης 0.042 ± 0.052 και 0.091 ± 0.091 , αντίστοιχα, $p=0.0027$).

Στο σύνολο του πληθυσμού, η απογευματινή τιμή κορτιζόλης (18:00) παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την κλίμακα διαταραχών εσωτερίκευσης τον υπέρβαρων παιδιών (Spearman's $\rho=0.79$, $p=0.0057$). Καμία άλλη σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε.

Ως προς τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ κirkάδιου ρυθμού έκκρισης κορτιζόλης και διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης σε παιδιά και εφήβους, με τη μέθοδο «Repeated measures analysis, βρέθηκε πως αύξηση της βαθμολογίας (T-score) των διαταραχών εξωτερίκευσης κατά μία μονάδα, επιφέρει αύξηση της μέσης τιμής κορτιζόλης σιέλου κατά $0.0011 \mu\text{g/dl}$. Επιπλέον, η ηλικία βρέθηκε πως έχει θετική επίδραση στις τιμές κορτιζόλης σιέλου. Συγκεκριμένα, αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος αυξάνει την μέση τιμή της κορτιζόλης σιέλου κατά $0.008 \mu\text{g/dl}$.

Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **πίνακα 13**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Επίδραση της συνολικής βαθμολογίας του YSR και CBCL, της ηλικίας και του χρόνου, στην ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης σιέλου, με «repeated measurements analysis».

Variable	Coefficient	t value	Degrees of freedom	p-value
intercept	0.17	4.02	84	<0.001
Time	-0.077	-8.88	84	<0.001
Square of time	0.008	5.36	84	<0.001
Cube of time	-0.0003	-3.72	84	<0.001
external_totcont_tscore	0.0011	2.13	84	0.0365
age	0.008	3.15	84	0.0022

B1.1 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S100B ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ, ΥΠΕΡΒΑΡΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ

Από τον συνολικό αριθμό των **128** παχύσαρκων παιδιών και εφήβων, μέσης ηλικίας που επισκέφτηκαν το Εξωτερικό Ιατρείο Παιδικής Παχυσαρκίας, της Μονάδας Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, μόνο τα **97** είχαν διαθέσιμα αποτελέσματα για την συγκέντρωση της S100B πρωτεΐνης στον ορό τους. Τα χαρακτηριστικά τους σχετικά με την ηλικία, τον ΔΜΣ και το στάδιο ενήβωσης φαίνονται στον **Πίνακα 14**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ

	<u>ΣΥΝΟΛΟ (97)</u>	<u>ΚΟΡΙΤΣΙΑ (49)</u>	<u>ΑΓΟΡΙΑ (48)</u>
ΗΛΙΚΙΑ (έτη), (mean ± SD)	10,98 ±2,16	11,68 ±2,18	11,28 ±2,12
BMI (kg/m ²), (mean ± SD)	29,88 ±5,33	29,44 ±5,35	30,34 ±5,32
BMI z score (mean ± SD)	3,21 ±1,33	3,35 ±1,39	3,07 ±1,27
ΣΤΑΔΙΟ ΕΝΗΒΩΣΗΣ (προ/εφηβικό/μετά), (%)	52%/36%/12%	45%/37%/18%	58%/35%/6%

Επιπλέον, από τα **48** φυσιολογικού βάρους (BMI<97^η ΕΘ) παιδιά και εφήβους (23 αγόρια : 25 κορίτσια), που συμμετείχαν στη μελέτη, ως πληθυσμός ελέγχου, τα **44** είχαν διαθέσιμα αποτελέσματα για την συγκέντρωση της S100B πρωτεΐνης στον ορό τους. Τα χαρακτηριστικά τους σχετικά με την ηλικία, τον ΔΜΣ και το στάδιο ενήβωσης φαίνονται στον **Πίνακα 15**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕΛΕΤΗΣ

	<u>ΣΥΝΟΛΟ (44)</u>	<u>ΚΟΡΙΤΣΙΑ (25)</u>	<u>ΑΓΟΡΙΑ (19)</u>
ΗΛΙΚΙΑ (έτη), (mean ± SD)	12,54 ±1,95	12,45 ±1,96	12,66 ±1,99
BMI (kg/m ²), (mean ± SD)	21,89 ±3,50	21,21 ±3,01	22,84 ±3,97
BMI z score (mean ± SD)	0,44 ±0,83	0,38 ±0,85	0,52 ±0,81
ΣΤΑΔΙΟ ΕΝΗΒΩΣΗΣ (προ/εφηβικό/μετά)(%)	18%/39%/43%	16%/36%/48%	21%/42%/37%

Από την μελέτη της επίδρασης της ηλικίας, του σταδίου ενήβωσης και του φύλου στην συγκέντρωση της S100B στον ορό, τόσο μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών και εφήβων, όσο και μεταξύ του πληθυσμού ελέγχου, βρέθηκε θετική συσχέτιση μόνο

μεταξύ ηλικίας και συγκέντρωσης της S100B στον ορό (p -value=0,016), για τα παιδιά του πληθυσμού ελέγχου της μελέτης. Τα αποτελέσματα δεν φαίνονται σε πίνακα.

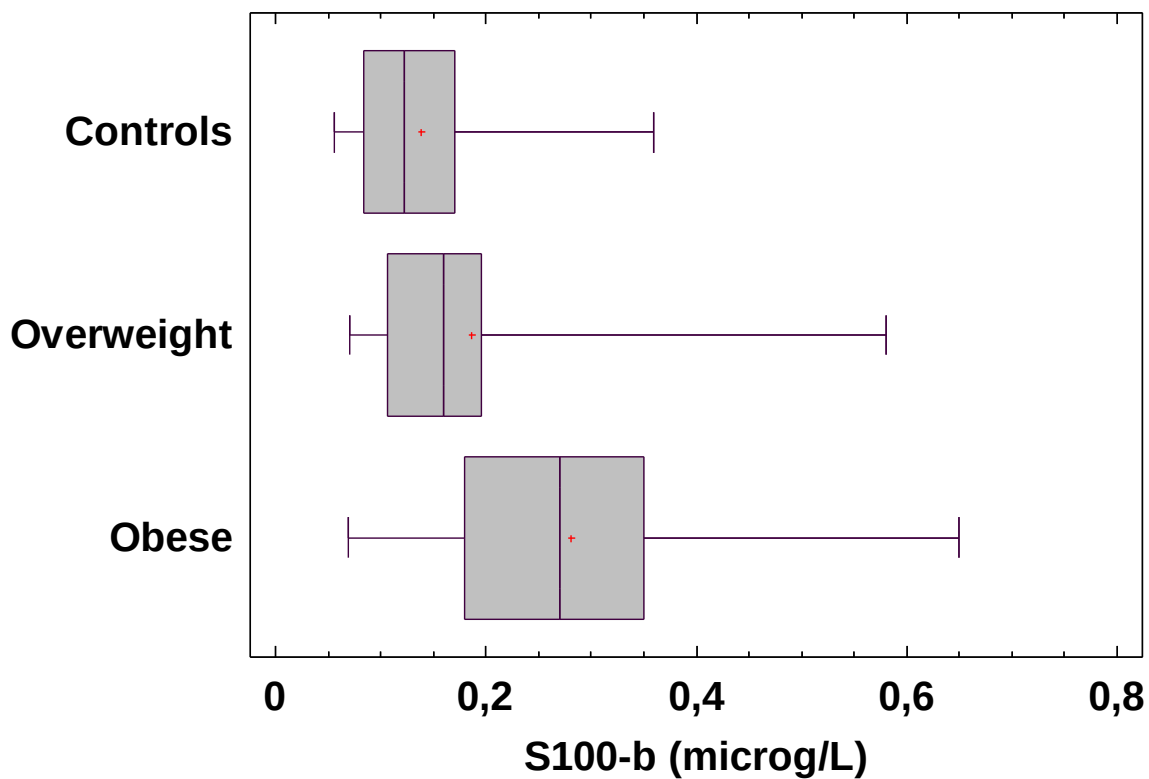
Αντίθετα, δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B στον ορό και του δείκτη HOMA, τόσο στο σύνολο του πληθυσμού, όσο και μετά από στρωματοποίηση του πληθυσμού, με βάση τα κριτήρια του Cole. (Τα αποτελέσματα δεν φαίνονται σε πίνακα).

Στο σύνολο του πληθυσμού, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του BMI z-score και της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης S100B στον ορό (Pearson's $r = 0.3602$, $p=0,000$). Μετά από στρωματοποίηση του πληθυσμού με βάση τα κριτήρια του Cole, δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη συσχέτιση. (Φυσιολογικού βάρους παιδιά: $n=25$, Spearman's $\rho = -0.0605$, $p=0,7737$, Υπέρβαρα παιδιά: $n=20$, Spearman's $\rho = 0.3034$, $p=0,1934$ και Παχύσαρκα παιδιά: $n=94$, Pearson's $r = 0.0569$, $p=0,5861$).

Από την σύγκριση της μέσης τιμής της συγκέντρωσης της S100B στον ορό, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B στον ορό των παχύσαρκων παιδιών ($BMI > 97^{\text{η}}$ ΕΘ) ($\text{mean} = 0,2758 \pm 0,136$) και της συγκέντρωσης της S100B στον ορό του πληθυσμού ελέγχου ($\text{mean} = 0,169 \pm 0,097$) (p -value=0,000). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **πίνακα 13** και στο γράφημα 3.

ΠΙΝΑΚΣ 13. ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ S100B ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΠΑΙΔΙΩΝ

S100B	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (MEAN)	SD	p-value
ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ ΠΑΙΔΙΑ (N=95)	0,297	0,43	0,001
ΥΠΕΡΒΑΡΑ ΠΑΙΔΙΑ (N=18)	0,1822	0,084	0,001
ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (N=27)	0,122	0,112	0,001



ΓΡΑΦΗΜΑ 3. Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης S100-b μεταξύ φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών και εφήβων ($p < 0.001$)

Τα κουτιά αντιπροσωπεύουν το διατεταρτημοριακό εύρος, οι γραμμές μέσα στα κουτιά αντιπροσωπεύουν την ενδιάμεση τιμή, ο σταυρός αντιπροσωπεύει τη μέση τιμή και τα «βέλη» αντιπροσωπεύουν τις χαμηλότερες και υψηλότερες παρατηρήσεις, αντίστοιχα.

B1.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ S100B ΣΤΟΝ ΟΡΟ

Επιχειρήσαμε να ελέγξουμε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του ψυχολογικού προφίλ των παιδιών και εφήβων, που συμμετείχαν στη μελέτη, με την συγκέντρωση της S100B στον ορό. Οι ψυχομετρικοί δείκτες που μελετήθηκαν ήταν η συνολική βαθμολογία στα ερωτηματολόγια CDI, STAIC1, STAIC2, για την αξιολόγηση της συμπτωματολογίας κατάθλιψης και άγχους, αντίστοιχα, που συμπληρώθηκαν από τα παιδιά της μελέτης και οι κλίμακες αξιολόγησης διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, από τα ερωτηματολόγια CBCL και YSR, που συμπληρώθηκαν από τις μητέρες των παιδιών της μελέτης και από τα παιδιά, αντίστοιχα.

Η συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης, όπως αξιολογείται από τα αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια CDI και STAIC1, STAIC2, αδρά θα μπορούσαμε να πούμε πως αντιστοιχεί στις διαταραχές εσωτερίκευσης, όπως αξιολογούνται από τις αντίστοιχες κλίμακες των ερωτηματολογίων του Achenbach (CBCL και YSR).

Αρχικά, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής της συνολικής βαθμολογίας των ερωτηματολογίων CDI, STAIC1 και STAIC2 μεταξύ της ομάδας των παχύσαρκων, των υπέρβαρων και των φυσιολογικού βάρους παιδιών και εφήβων. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **πίνακα 14**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ- ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΠΑΙΔΙΩΝ

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	CDI	STAIC1	STAIC2
ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ ΠΑΙΔΙΑ (N=110)	8,2982±6,819	8,8125±6,120	34,428±9,258
ΥΠΕΡΒΑΡΑ ΠΑΙΔΙΑ (N=24)	7,590±5,632	10,0±9,662	32,421±6,898
ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (N=29)	9,2193±6,232	8,2143±5,287	32,238±6,8622
p-value	0,659	0,625	0,445

Επιπλέον, μελετήσαμε την ύπαρξη συννοσηρότητας συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, τόσο στον πληθυσμό των παχύσαρκων και υπέρβαρων παιδιών, όσο και στην ομάδα ελέγχου. Από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των ομάδων, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p\text{-value}=0,330$).

Αναλυτικότερα για τις επιμέρους ομάδες και συγκεκριμένα για τον πληθυσμό ελέγχου, δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B στον ορό και τις συνολικής βαθμολογίας στα ερωτηματολόγια CDI, STAIC1 και STAIC2 ($p\text{-value}$ 0,168, 0,461 και 0,519 αντίστοιχα).

Για τον μελετώμενο πληθυσμό (παχύσαρκα παιδιά), δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B στον ορό και της συνολικής βαθμολογίας στα ερωτηματολόγια CDI, STAIC2 ($p\text{-value}$ 0,086 και 0,212 αντίστοιχα). Αντίθετα βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B στον ορό και της συνολικής βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο STAIC1 ($p\text{-value}$ 0,004).

Επιπλέον, μελετήθηκε η ύπαρξη συννοσηρότητας συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης και στους επιμέρους μελετώμενους πληθυσμούς (φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά), καθώς και η συσχέτιση με την συγκέντρωση της πρωτεΐνης S100B στον ορό. Δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ τους. Τα παιδιά, παχύσαρκα και φυσιολογικού βάρους, που συγκέντρωσαν υψηλή συνολική βαθμολογία και στα τρία ερωτηματολόγια CDI, STAIC1 και STAIC2 ($>95^{\text{η}}$ ΕΘ), δεν βρέθηκε να παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την συγκέντρωση της S100B στον ορό. ($p\text{-value}=0,088$ και $p\text{-value}=0,936$ αντίστοιχα).

Επιπλέον μελετήσαμε τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, όπως αξιολογήθηκαν από τα ερωτηματολόγια CBCL και YSR, σε σχέση με τη συγκέντρωση της πρωτεΐνης S100B στον ορό.

Από την στατιστική ανάλυση των διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, όπως δηλώθηκαν τόσο από τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη, όσο και από τις μητέρες τους, στατιστικά σημαντικές διαφορές θεωρήθηκαν εκείνες με $p\text{-values} \leq 0.025$ (δύο αξιολογήσεις διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, σε μητέρα και παιδί και στις δύο περιπτώσεις).

Στο σύνολο του πληθυσμού, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης της S100B και της βαθμολογίας (T score) των διαταραχών εσωτερίκευσης του ερωτηματολογίου YSR (Pearson's $r=0,2358$, $p=0,092$). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ S100B και των

υπολοίπων κλιμάκων. Μετά από στρωματοποίηση του πληθυσμού σύμφωνα με τα κριτήρια του Cole, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση. (Τα αποτελέσματα δεν απεικονίζονται σε πίνακα).

Τέλος, αξιολογήθηκε ο βαθμός εμφάνισης παθολογίας (φυσιολογικοί ψυχομετρικοί δείκτες, γκρίζα ζώνη, παθολογικοί δείκτες), ως προς τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, με βάση τη βαθμολογία που συγκέντρωσε η μητέρα των παιδιών στο ερωτηματολόγιο CBCL.

Ως προς τις διαταραχές εσωτερίκευσης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική βαθμολογία (μέση τιμή $\pm$ SD) μεταξύ των παιδιών που δεν εμφάνιζαν τέτοιες διαταραχές (φυσιολογικοί ψυχομετρικοί δείκτες) σε σχέση με την αντίστοιχη βαθμολογία (μέση τιμή $\pm$ SD) των παιδιών που εμφάνιζαν (παθολογικοί ψυχομετρικοί δείκτες), όπως δηλώθηκε από τις μητέρες τους ($p=0,014$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις με τις διαταραχές εξωτερίκευσης ($p=0,31$). Οι μέσες τιμές και οι σταθερές απόκλισης, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης του ερωτηματολογίου CBCL, φαίνονται στον **Πίνακα 15**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ (CBCL)

	ΑΡΙΘΜΟΣ (N)	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (MEAN)	ΣΤΑΘΕΡΑ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ(SD)
INTERNALIZING			
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	62	0,2165	0,1167
ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ	16	0,2324	0,1203
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	42	0,2942	0,1606
EXTERNALIZING			
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	78	0,2317	0,1307
ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ	17	0,2731	0,1594
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	25	0,2715	0,1432

Αντίστοιχα, με τη συνολική βαθμολογία που συγκέντρωσαν οι μητέρες των παιδιών στο ερωτηματολόγιο CBCL, για τις κλίμακες εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, αξιολογήθηκαν και οι διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, με βάση τη βαθμολογία που συγκέντρωσαν τα ίδια τα παιδιά, συμπληρώνοντας το ερωτηματολόγιο YSR.

Ως προς τις διαταραχές εσωτερίκευσης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική βαθμολογία (μέση τιμή±SD) μεταξύ των παιδιών, που δεν εμφάνιζαν τέτοιες διαταραχές (φυσιολογικοί ψυχομετρικοί δείκτες) σε σχέση με την αντίστοιχη βαθμολογία (μέση τιμή ±SD) των παιδιών που εμφάνιζαν (παθολογικοί ψυχομετρικοί δείκτες), όπως δηλώθηκε από τα ίδια τα παιδιά ($p=0,031$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις με τις διαταραχές εξωτερίκευσης, πιθανότατα λόγω του μικρότερου αριθμού συμπληρωμένων ερωτηματολογίων. Οι μέσες τιμές και οι σταθερές απόκλισης, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης του ερωτηματολογίου CBCL, φαίνονται στον **Πίνακα 16**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ (YSR)

	ΑΡΙΘΜΟΣ (N)	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ (MEAN)	ΣΤΑΘΕΡΑ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ(SD)
INTERNALIZING			
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	96	0,2305	0,1337
ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ	10	0,286	0,1422
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ	15	0,328	0,1377
EXTERNALIZING	ΠΟΛΥ ΛΙΓΕΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΤΙΜΕΣ		

B1.3 ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ S100B ΣΤΟΝ ΟΡΟ

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των 5 τιμών κορτιζόλης σιέλου (8:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00), της πρωινής τιμής κορτιζόλης ορού (8:00πμ) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC), με την συγκέντρωση της S100B στον ορό, τόσο των παχύσαρκων και υπέρβαρων παιδιών, όσο και των φυσιολογικού βάρους παιδιών.

Στο σύνολο του πληθυσμού, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των τιμών της κορτιζόλης σιέλου (κορτιζόλη σιέλου 8:00: $\rho=0,3015$, κορτιζόλη σιέλου 12:00: $\rho=0,5766$, κορτιζόλη σιέλου 15:00: $\rho=0,4123$, κορτιζόλη σιέλου 18:00: $\rho=0,1727$ και κορτιζόλη σιέλου 21:00: $\rho=0,2355$), της κορτιζόλης ορού ($\rho=0,4270$) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC: $\rho=0,1133$), με την συγκέντρωση της S100B στον ορό των φυσιολογικού βάρους παιδιών.

Αντίστοιχα, μετά από στρωματοποίηση του πληθυσμού της μελέτης μας, με βάση τα κριτήρια του Cole, δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης S100B και των τιμών κορτιζόλης σιέλου, ορού και AUC. Τα αποτελέσματα δεν φαίνονται σε πίνακα.

B2.1 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ, ΥΠΕΡΒΑΡΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΠΑΙΔΙΑ

Στο σύνολο του πληθυσμού των παιδιών που μελετήθηκαν, το 26,83% εμφάνιζε μεταβολικό σύνδρομο, δηλαδή πληρούσε τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη του 2007 (International Diabetes Federation, IDF, 2007).¹⁰¹ Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **ΠΙΝΑΚΑ 17**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 17. ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΟΥ ΜΕΛΕΤΟΜΕΝΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ (N)	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΟΧΙ	120	73,17
ΝΑΙ	44	26,83

Ως προς το στάδιο ενήβωσης των παιδιών που εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο, το 32,26% ήταν προεφηβικά παιδιά, το 25,37% εφηβικά παιδιά και το 20% ήταν μετεφηβικά παιδιά. **(ΠΙΝΑΚΑΣ 18)**. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ύπαρξης ή όχι μεταβολικού συνδρόμου και του σταδίου ενήβωσης στο σύνολο του πληθυσμού($p=0,422$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 18. ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΕΝΗΒΩΣΗΣ ΚΑΤΑ TANNER

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ		ΣΤΑΔΙΟ ΕΝΗΒΩΣΗΣ ΚΑΤΑ TANNER			
		ΠΡΟΕΦΗΒΙΚΑ	ΕΦΗΒΙΚΑ	ΜΕΤΕΦΗΒΙΚΑ	ΣΥΝΟΛΟ
ΟΧΙ	(N)	42	50	28	120
	(%)	67,74	74,63	80	73,17
ΝΑΙ	(N)	20	17	7	44
	(%)	32,26	25,37	20	26,83
ΣΥΝΟΛΟ	(N)	62	67	35	164
	(%)	100	100	100	100

Η μέση ηλικία των παιδιών που εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο, ήταν $10,867 \pm 0,3497$, ενώ των παιδιών που δεν εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο, ήταν $11,7044 \pm 0,1925$, με στατιστικά σημαντική διαφορά, ανάμεσα στις δύο ηλικιακές ομάδες ($p=0,0396$). Αντίθετα, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο φύλο των παιδιών που εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο, σε σχέση με τα παιδιά, που δεν εμφάνιζαν. Συγκεκριμένα, το 26,44% ήταν αγόρια και το 27,27% ήταν κορίτσια ($p=0,9$). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **Πίνακα 19**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΦΥΛΟ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ		ΑΓΟΡΙΑ	ΚΟΡΙΤΣΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ
ΟΧΙ	(N)	64	56	120
	(%)	73,56	72,73	73,17
ΝΑΙ	(N)	23	21	44
	(%)	26,44	27,27	26,83
ΣΥΝΟΛΟ	(N)	87	77	164
	(%)	100	100	100

B2.2 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ, BMI ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΗΣ HOMA

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης μας, μελετήθηκε επιπλέον η συσχέτιση των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου, με τον BMI z-score και τον δείκτη HOMA. Ως προς τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, χωρίσαμε το δείγμα μας (παχύσαρκα, υπέρβαρα και φυσιολογικού βάρους παιδιά, σύμφωνα με τα κριτήρια του Cole) σε υποκατηγορίες ανάλογα με τον συνολικό αριθμό παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου (απόλυτη τιμή παραγόντων μεταβολικού συνδρόμου), που πληρούνταν ανά περίπτωση.

Στο σύνολο του πληθυσμού, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου και του BMI z-score ($r = 0,5858$ και $p\text{-value} < 0,001$), και ταυτόχρονα θετική συσχέτιση με τον δείκτη HOMA ($r = 0,2347$ και $p\text{-value} = 0,0025$), από τον στατιστικό έλεγχο, που πραγματοποιήθηκε, τόσο με παραμετρικές, όσο και με μη παραμετρικές μεθόδους ελέγχου.

Μετά από τη στρωματοποίηση του πληθυσμού, με βάση τα κριτήρια του Cole (φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά), δεν παρατηρήθηκε η παραπάνω στατιστικά σημαντική συσχέτιση, μεταξύ των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου και του BMI z-score. Αντίθετα, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη HOMA και των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου στα φυσιολογικού βάρους παιδιά (Spearman's $\rho = 0.6529, p < 0,001$), καθώς και στα

υπέρβαρα παιδιά (Spearman's $\rho = 0,3944$, $p=0,05$). Δεν βρέθηκε αντίστοιχη συσχέτιση για τα παχύσαρκα παιδιά της μελέτης ($p=0.4464$).

B2.3 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των 5 τιμών κορτιζόλης σιέλου (8:00, 12:00, 15:00, 18:00, 21:00), της πρωινής τιμής κορτιζόλης ορού (8:00πμ) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC), με τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, στο σύνολο και στις επιμέρους ομάδες, των παιδιών της μελέτης. Το επίπεδο σημαντικότητας ρυθμίστηκε στο $0,05 / 7 = 0.007$, κατά Bonferroni, δεδομένου ότι η μηδενική υπόθεση συμπεριλαμβάνει 7 ταυτόχρονες συσχετίσεις.

Στο σύνολο του πληθυσμού, βρέθηκε θετική συσχέτιση του συνολικού αριθμού των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου με την κορτιζόλη σιέλου στις 12:00 (Spearman's $\rho = - 0,3225$, $p=0,0004$), καθώς και με την περιοχή κάτω από την καμπύλη για την συνολική ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης σιέλου (Spearman's $\rho = - 0,3264$, $p=0,0011$). Μετά από στρωματοποίηση του πληθυσμού, με βάση τα κριτήρια του Cole, σε φυσιολογικού βάρους, παιδιά, υπέρβαρα και παχύσαρκα, δεν ανεβρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με καμία από τις τιμές κορτιζόλης σιέλου, ή με την AUC, αλλά ούτε και με την πρωινή κορτιζόλη ορού.

Συμπληρωματικά, χωρίσαμε το δείγμα του πληθυσμού μας σε δύο επιμέρους ομάδες, ανάλογα με το αν εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο ή όχι και διερευνήσαμε τυχόν διαφορές στην ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης μεταξύ των ομάδων αυτών. Από το σύνολο του δείγματος, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βραδινή τιμή κορτιζόλης σιέλου (21:00), μεταξύ των δύο ομάδων. Συγκεκριμένα, η ομάδα των παιδιών με το μεταβολικό σύνδρομο είχε χαμηλότερη μέση τιμή βραδινής κορτιζόλης σιέλου ($0,02872 \pm 0,004$), σε σχέση με την ομάδα παιδιών που δεν εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο ($0,05165 \pm 0,01$), ($p=0,04$). Τα αποτελέσματα δεν απεικονίζονται σε πίνακα.

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων, ως προς την κορτιζόλη ορού ($p=0,405$), καθώς και ως προς την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC), ($p=0,3826$).

B2.4 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

Επιχειρήσαμε να ελέγξουμε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του ψυχολογικού προφίλ των παιδιών και εφήβων, που συμμετείχαν στη μελέτη, με την εμφάνιση ή όχι μεταβολικού συνδρόμου. Οι ψυχομετρικοί δείκτες που μελετήθηκαν ήταν οι κλίμακες αξιολόγησης διαταραχών εσωτερίκευσης του ερωτηματολογίου YSR, που συμπληρώθηκε από τα παιδιά της μελέτης και εξωτερίκευσης, του ερωτηματολογίου CBCL, που συμπληρώθηκε από τις μητέρες των παιδιών της μελέτης.

Χωρίσαμε το δείγμα του πληθυσμού μας, σε δύο επί μέρους ομάδες, ανάλογα με το αν εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο ή όχι και διερευνήσαμε τυχόν (ή πιθανές) διαφορές στις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, με βάση τη βαθμολογία των ερωτηματολογίων που αναφέρθηκαν ανωτέρω.

Αρχικά, διερευνήθηκαν τυχόν διαφορές μεταξύ συνολικής βαθμολογίας (Μέση τιμή±SD) των διαταραχών εσωτερίκευσης, όπως δηλώθηκαν από τα ίδια τα παιδιά (YSR) μεταξύ των δύο επιμέρους ομάδων του πληθυσμού μας (εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου ή όχι). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική βαθμολογία (Μέση τιμή±SD) μεταξύ της ομάδας των παιδιών που εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο ($48,38\pm 1,18$) και της ομάδας των παιδιών, που δεν εμφάνιζαν ($47,53\pm 1,95$), ($p=0,7145$).

Επιπλέον, μελετήσαμε το ποσοστό εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου ανάλογα με το βαθμό παθολογίας (φυσιολογικοί ψυχομετρικοί δείκτες, γκρίζα ζώνη, παθολογικοί δείκτες), ως προς τις διαταραχές εσωτερίκευσης, με βάση τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου YSR. Από την ομάδα των παιδιών που εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο, το 27,03% δεν εμφάνιζε ταυτόχρονα διαταραχές εσωτερίκευσης, το 45,45% βρίσκονταν στη γκρίζα ζώνη και μόλις το 23,53% εμφάνιζε ταυτόχρονα

διαταραχές εσωτερίκευσης. Οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p=0,441$). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **Πίνακα 20**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 20. ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ, ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ (YSR)

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ		INTERNALIZING CLASSIFICATION			
		ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ	ΥΠΑΡΞΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ	ΣΥΝΟΛΟ
ΟΧΙ	(N)	81	6	13	100
	(%)	72,97	54,55	76,47	71,94
ΝΑΙ	(N)	30	5	4	39
	(%)	27,03	45,45	23,53	28,06
ΣΥΝΟΛΟ	(N)	111	11	17	139
	(%)	100	100	100	100

Επιπλέον, διερευνήθηκαν τυχόν διαφορές μεταξύ συνολικής βαθμολογίας (Μέση τιμή± SD) των διαταραχών εξωτερίκευσης, όπως δηλώθηκαν από τις μητέρες των παιδιών της μελέτης (CBCL) μεταξύ των δύο επιμέρους ομάδων του πληθυσμού μας (εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου ή όχι). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική βαθμολογία (Μέση τιμή±SD) μεταξύ της ομάδας των παιδιών που εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο ($57,879\pm1,82$) και της ομάδας των παιδιών, που δεν εμφάνιζαν ($54,101\pm1,07$), ($p=0,0793$).

Τέλος, μελετήσαμε το ποσοστό εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου ανάλογα με το βαθμό εμφάνισης παθολογίας (φυσιολογικοί ψυχομετρικοί δείκτες, γκρίζα ζώνη, παθολογικοί δείκτες), ως προς τις διαταραχές εξωτερίκευσης, με βάση τη βαθμολογία του ερωτηματολογίου CBCL. Από την ομάδα των παιδιών που εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο, το 25,81% δεν εμφάνιζε ταυτόχρονα διαταραχές εσωτερίκευσης, το 22,22% βρίσκονταν στη γκρίζα ζώνη και μόλις το 42,86% εμφάνιζε ταυτόχρονα

διαταραχές εξωτερίκευσης. Οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p=0,195$). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον **Πίνακα 21**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 21. ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ, ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ (CBCL)

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ		EXTERNALIZING CLASSIFICATION			
		ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΓΚΡΙΖΑ ΖΩΝΗ	ΥΠΑΡΞΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ	ΣΥΝΟΛΟ
ΟΧΙ	(N)	69	14	16	99
	(%)	74,19	77,78	57,14	71,22
ΝΑΙ	(N)	24	4	12	40
	(%)	25,81	22,22	42,86	28,78
ΣΥΝΟΛΟ	(N)	93	18	28	139
	(%)	100	100	100	100

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

A1.1 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ-ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Στην παρούσα μελέτη μελετήσαμε διατμηματικές (cross-sectional) συσχετίσεις μεταξύ συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, παχυσαρκίας και προφίλ κορτιζόλης, σε κλινικό πληθυσμό παχύσαρκων παιδιών.

Όπως ήταν αναμενόμενο, σύμφωνα με την αρχική υπόθεση της μελέτης μας, βρήκαμε υψηλότερη επίπτωση συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης στα παχύσαρκα παιδιά, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ παράλληλα βρήκαμε πως παχύσαρκα παιδιά με συμπτωματολογία άγχους/ κατάθλιψης είχαν υψηλότερο BMI z-score, από τα παιδιά ελεύθερα αντίστοιχης συμπτωματολογίας.

Από τα δεδομένα που συγκεντρώσαμε από την παρούσα μελέτη, δεν μπορέσαμε να υποστηρίξουμε το διαμεσολαβητικό ρόλο της κορτιζόλης (mediator effect), επειδή αφενός δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ συνολικής βαθμολογίας των ερωτηματολογίων STAIC1, STAIC2 και CDI και του ΔΜΣ (BMI z-score) και αφετέρου δε βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών κορτιζόλης και του ΔΜΣ (BMI z-score). Μολαταύτα, η μεσημβρινή τιμή κορτιζόλης παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την κλίμακα Trait του ερωτηματολογίου STAIC. Κατά την ανάλυση με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measurements analysis) και με βασικό στόχο να αναγνωρίσουμε παράγοντες που μπορεί να επιδρούν στην διακύμανση της κορτιζόλης, βρήκαμε πως τα παχύσαρκα παιδιά με συμπτωματολογία άγχους ή κατάθλιψης, είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις κορτιζόλης από τα παχύσαρκα παιδιά χωρίς αντίστοιχη συμπτωματολογία (χαμηλή βαθμολογία και στα δύο ερωτηματολόγια, άγχους και κατάθλιψης). Ωστόσο, παχύσαρκα παιδιά με συννοσηρότητα συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης (υψηλή βαθμολογία και στα δύο ερωτηματολόγια, άγχους και κατάθλιψης), είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις κορτιζόλης, από τα παχύσαρκα παιδιά, τα οποία σημείωσαν υψηλή βαθμολογία σε ένα από τα δύο ερωτηματολόγια.

A1.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Στην παρούσα μελέτη μελετήσαμε διατμηματικές (cross-sectional) συσχετίσεις μεταξύ διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, παχυσαρκίας και προφίλ κορτιζόλης, σε πληθυσμό παχύσαρκων, υπέρβαρων και φυσιολογικού βάρους παιδιών.

Όπως ήταν αναμενόμενο, σύμφωνα με την αρχική υπόθεση της μελέτης μας, βρήκαμε υψηλότερη επίπτωση διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης στα παχύσαρκα παιδιά, σε σχέση με τα υπέρβαρα και φυσιολογικού βάρους παιδιά. Παράλληλα, βρήκαμε πως με την αύξηση της συνολικής βαθμολογίας (T-score) του ερωτηματολογίου YSR, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, αυξάνονταν και ο BMI z-score. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα, για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, που δήλωσαν οι μητέρες των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη. (βαθμολογία (T-score) στο ερωτηματολόγιο CBCL).

Από τα δεδομένα που συγκεντρώσαμε από την παρούσα μελέτη, δεν μπορέσαμε να υποστηρίξουμε το διαμεσολαβητικό ρόλο της κορτιζόλης (mediator effect), επειδή αφενός δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης και του ΔΜΣ (BMI z-score) και αφετέρου δε βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών κορτιζόλης και του ΔΜΣ (BMI z-score).

Μολαταύτα, στο σύνολο του πληθυσμού, η απογευματινή τιμή κορτιζόλης (18:00) παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την κλίμακα διαταραχών εσωτερίκευσης των υπέρβαρων παιδιών. Καμία άλλη σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε.

Κατά την ανάλυση με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measurements analysis) και με βασικό στόχο να αναγνωρίσουμε παράγοντες που μπορεί να επιδρούν στην διακύμανση της κορτιζόλης, βρήκαμε πως η αύξηση της βαθμολογίας (T-score) των διαταραχών εξωτερίκευσης κατά μία μονάδα, επιφέρει αύξηση της μέσης τιμής κορτιζόλης σιέλου κατά 0.0011 $\mu\text{g/dl}$. Επιπλέον, η ηλικία βρέθηκε πως έχει θετική επίδραση στις τιμές κορτιζόλης σιέλου. Συγκεκριμένα, αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος αυξάνει την μέση τιμή της κορτιζόλης σιέλου κατά 0.008 $\mu\text{g/dl}$.

A1.3 ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Στον πληθυσμό της μελέτης μας (παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι), βρέθηκε υψηλότερη επίπτωση «αυτοδηλούμενης» συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης (υψηλή βαθμολογία σε αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο άγχους STAIC, κλίμακες State-STAIC1 και Trait-STAIC2) και κατάθλιψης ((υψηλή βαθμολογία σε αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο κατάθλιψης CDI), σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Επιπροσθέτως, οι μέσες τιμές για το CDI (z-score) βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες για τα παχύσαρκα παιδιά, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ το ποσοστό των παχύσαρκων παιδιών που συγκέντρωσαν βαθμολογία πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (σε συνάρτηση με τον γενικό πληθυσμό), ήταν πολύ μεγαλύτερο από το αναμενόμενο, για όλες τις κλίμακες. Τέλος, παχύσαρκα παιδιά, χωρίς συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης (χαμηλή συνολική βαθμολογία και στις τρεις κλίμακες Staic1, Staic2 και CDI) είχαν παθολογική μεν, αλλά χαμηλότερη δε τιμή BMI z-score, σε σχέση με τα παχύσαρκα παιδιά, τα οποία συγκέντρωσαν υψηλή βαθμολογία σε ένα από τα δύο ερωτηματολόγια (συμπτωματολογία άγχους ή κατάθλιψης).

Επιπλέον, βρέθηκε υψηλότερη επίπτωση εμφάνισης διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, στα παχύσαρκα παιδιά της μελέτης, σε σχέση με τα υπέρβαρα και τα φυσιολογικού βάρους παιδιά. Η παρατηρούμενη υψηλότερη επίπτωση διαταραχών ήταν τόσο «αυτοδηλούμενη», από τα ίδια τα παιδιά, μέσω του ερωτηματολογίου YSR, όσο και παρατηρούμενη από τις μητέρες των παιδιών της μελέτης, μέσω της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο CBCL.

Τα ευρήματα αυτά της μελέτης μας, είναι παρόμοια με αντίστοιχα ευρήματα διεθνών μελετών, τα οποία δείχνουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων εσωτερίκευσης σε παχύσαρκα άτομα^{212,213,214} Επιπλέον, μελέτες σε παιδιά έδειξαν ότι τα άτομα που αναζητούν θεραπεία (κλινικά δείγματα) είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν διατροφικές διαταραχές (απώλεια ελέγχου ή / και συναισθηματική κατανάλωση τροφής), σε σχέση με υπέρβαρα παιδιά και εφήβους, οι οποίοι δεν αναζητούν βοήθεια για την επιτυχημένη απώλεια βάρους²¹⁵

Οι διατροφικές διαταραχές, αν και δεν εξετάζονται στον πληθυσμό που μελετήσαμε, αποτελούν πολύ συχνά συμπτώματα έκφρασης άγχους και / ή κατάθλιψης και μπορεί να συνδέσει αυτές τις συνθήκες με την παχυσαρκία: σε παιδιά με συμπτωματολογία άγχους, η συναισθηματική "άνεση" που μπορεί να τους προσφέρει η τροφή, μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης του άγχους τους, ενώ σε παιδιά με συμπτωματολογία κατάθλιψης, η τροφή μπορεί να τα ανακουφίσει από τα αρνητικά συναισθήματα.²¹⁸

Από την άλλη μεριά, αρκετές διαχρονικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές άγχους και κατάθλιψης παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση με τον BMI z-score, ειδικά στις γυναίκες.

Μία προοπτική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο αριθμό παιδιών, τα οποία μελετήθηκαν έως την ενηλικίωση, έδειξε ότι ευρήματα όπως το άγχος και η κατάθλιψη, ήταν συχνότερα σε παιδιά -κυρίως κορίτσια- με υψηλότερο σωματικό βάρος.²¹⁶ Από την ίδια μελέτη εκτιμάται ότι υψηλότερο BMI z-score είχαν έφηβοι και νεαροί ενήλικες, με συμπτωματολογία κατάθλιψης παρούσα από νεαρή ηλικία. Αρκετές είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν τα ανωτέρω ευρήματα.^{212,217,218} Ενδιαφέρον παρουσιάζει, στη δική μας μελέτη, ότι η συμπτωματολογία άγχους και / ή κατάθλιψης στα παχύσαρκα παιδιά, αλλά και διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης σε παχύσαρκα, υπέρβαρα και φυσιολογικού βάρους παιδιά, δεν σχετίζονταν με το φύλο. Τα προεφηβικά παχύσαρκα παιδιά είχαν 5 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν συμπτωματολογία άγχους τη χρονική περίοδο της μελέτης (State), σε σχέση με εφηβικά και μετεφηβικά παχύσαρκα παιδιά (υψηλή βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο STAIC1). Αντίθετα, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ σταδίου εφηβείας και συνολικής βαθμολογίας στα ερωτηματολόγια STAIC2 και CDI.

Αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα της μελέτης μας για τις διαταραχές εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, όπως τις δηλώνουν τα ίδια τα παιδιά για τον εαυτό τους, αλλά και οι μητέρες των παιδιών της μελέτης, για τα παιδιά τους. Συγκεκριμένα, στο σύνολο του πληθυσμού βρέθηκε ότι όσο μικρότερο το στάδιο ενήβωσης, τόσο μεγαλύτερο το ποσοστό διαταραχών εξωτερίκευσης, το οποίο δηλώνουν οι μητέρες για τα παιδιά τους, ενώ για την ομάδα των παχύσαρκων παιδιών, όσο μικρότερο το στάδιο ενήβωσης, τόσο μεγαλύτερο το ποσοστό διαταραχών εσωτερίκευσης, που δηλώνουν τα ίδια τα παιδιά για τον εαυτό τους.

Τα ευρήματα αυτά δεν ήταν απόλυτα αναμενόμενα, ειδικά τα αποτελέσματα για την συμπτωματολογία κατάθλιψης, αφού παράγοντες που επηρεάζουν τον επιπολασμό της κατάθλιψης στο γενικό πληθυσμό, είναι το γυναικείο φύλο και η ηλικία. Το νεαρό της ηλικίας των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη, το γεγονός ότι η πλειοψηφία των παιδιών που μελετήθηκαν ήταν παχύσαρκα και η έλλειψη κλινικής διάγνωσης άγχους και κατάθλιψης, είναι κάποιοι από τους παράγοντες που μπορούν να δώσουν μια ερμηνεία σε αυτά τα ευρήματα.

Ένας επιπλέον λόγος, ειδικά για την αξιολόγηση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας με βάση το ερωτηματολόγιο CDI, μπορεί να είναι και το γεγονός, πως τα z-scores για τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου για παιδιά μεγαλύτερα από 12 ετών, υπολογίστηκαν με βάση τις τιμές των παιδιών 12 ετών.

A1.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΓΧΟΥΣ, ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ, ΔΜΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Στην παρούσα μελέτη, προσπαθήσαμε επιπλέον να μελετήσουμε το ρόλο της κορτιζόλης, ως μεσολαβητή μεταξύ της παχυσαρκίας και της συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, παρόλο που ένας τέτοιος συσχετισμός έχει σημαντικούς περιορισμούς σε μια διατμηματική μελέτη (cross-sectional). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας, δεν κατάφεραν να υποστηρίξουν έναν τέτοιο ρόλο για την κορτιζόλη, δηλαδή ως διαμεσολαβητή της σχέσης παχυσαρκίας και διαταραχών άγχους / κατάθλιψης, αφού δεν πληρούνται δύο από τα κριτήρια κατά Baron και Kenny.

Πρώτον, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της συνολικής βαθμολογίας των ερωτηματολογίων STAIC1, STAIC2 και CDI και του BMI z-score, επομένως δεν προκύπτει σχέση μεταξύ των μελετώμενων παραμέτρων. Δεύτερον, ο μελετώμενος μεσολαβητής, η κορτιζόλη, δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την εξαρτημένη μεταβλητή BMI z-score, σχέση η οποία εκτιμήθηκε τόσο από μεμονωμένους συσχετισμούς, όσο και από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measurements).

Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα, από την αξιολόγηση της ύπαρξης διαταραχών άγχους και κατάθλιψης με βάση τα ερωτηματολόγια YSR και CBCL. Με βάση τα κριτήρια κατά Baron και Kenny, πρώτον, παρότι, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας (T-score) των ερωτηματολογίων YSR και CBCL, για τις κλίμακες

διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης και του BMI z-score, και επομένως προκύπτει σχέση μεταξύ των μελετώμενων παραμέτρων, δεν βρέθηκε όμως για τον μελετώμενο μεσολαβητή, τη κορτιζόλη, άρα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την εξαρτημένη μεταβλητή BMI z-score, σχέση η οποία εκτιμήθηκε τόσο από μεμονωμένους συσχετισμούς, όσο και από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measurements).

Ωστόσο, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μια μεμονωμένη παιδιατρική μελέτη σε κορίτσια, που αποδεικνύει πως υπάρχει σύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και ΔΜΣ. Η σχέση αυτή φαίνεται πως διαμεσολαβείται από την κορτιζόλη, η οποία σύμφωνα με την μελέτη του Dockray και των συνεργατών του, υπερεκκρίνεται μετά από δοκιμασία στρες.²¹⁹

Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της συμπτωματολογίας άγχους, ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας του ατόμου (όπως εκφράζεται από τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου STAI C2) και της μεσημβρινής τιμής κορτιζόλης σιέλου (15:00). Η συμπτωματολογία άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας του ατόμου (STAI C2-Trait) ήταν η μοναδική ψυχομετρική παράμετρος από όσες μελετήθηκαν, που βρέθηκε πως σχετίζεται με την κορτιζόλη. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν, πως το στρες ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας του ατόμου, φαίνεται να σχετίζεται αμεσότερα με τις μεταβολές στο ρυθμό έκκρισης κορτιζόλης, οι οποίες συνδέονται με διαταραχές στρες, αποτελώντας πιθανά καλύτερο προγνωστικό δείκτη ενδοκρινικών και μεταβολικών διαταραχών, που σχετίζονται με την δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ. Το άγχος ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας, όπως εκτιμάται από την κλίμακα Trait (STAI C2), σε αντίθεση με το άγχος ως παρούσα κατάσταση, όπως εκτιμάται από την κλίμακα State (STAI C1) και την συμπτωματολογία κατάθλιψης, όπως εκτιμάται από το CDI ερωτηματολόγιο, φαίνεται πως αποδίδει καλύτερα τις διαταραχές που σχετίζονται με το στρες.

Η θεωρία του άγχους, όπως διατυπώθηκε από τον Spielberger,¹⁹⁰ υποστηρίζει πως άτομα με υψηλά επίπεδα άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας είναι πιο επιρρεπή στο άγχος για το λόγο ότι αντιλαμβάνονται περισσότερες καταστάσεις ως επικίνδυνες ή απειλητικές για αυτούς, από ότι άτομα με χαμηλά επίπεδα άγχους. Ως εκ τούτου, τα άτομα αυτά είναι πιο ευάλωτα στο στρες και τείνουν να ανταποκριθούν εντονότερα σε καταστάσεις που προκαλούν στρες. Επιπλέον, αν και δεν έχει

αποσαφηνιστεί πλήρως, κατά πόσο οι διαταραχές κορτιζόλης που σχετίζονται με το στρες, συνδέονται με το άγχος, είτε ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας, είτε ως παρούσα κατάσταση, το άγχος ως χαρακτηριστικό του ατόμου (STAI-C2-Trait) ίσως αποτελεί καλύτερο αυτοαναφερόμενο δείκτη μιας εγγενούς ευπάθειας στο στρες.

A1.5 ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ/ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Από την ανάλυση των τιμών των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης σιέλου, των παχύσαρκων παιδιών της μελέτης, με επανειλημμένες μετρήσεις (repeated measures analysis), ανεβρέθηκαν μερικά πολύ ενδιαφέροντα και απροσδόκητα αποτελέσματα. Μια σημαντική διαφορά που βρέθηκε μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών με και χωρίς συμπτωματολογία άγχους/κατάθλιψης ήταν ότι τα παχύσαρκα παιδιά με συμπτωματολογία άγχους ή κατάθλιψης είχαν υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου, σε σχέση με τα παχύσαρκα παιδιά χωρίς αντίστοιχη συμπτωματολογία. Από την άλλη, παχύσαρκα παιδιά με συννοσηρότητα συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης σιέλου, σε σχέση με τα παχύσαρκα παιδιά με συμπτωματολογία μόνο άγχους ή μόνο κατάθλιψης και ταυτόχρονα παρόμοια (λίγο χαμηλότερα) από τα παιδιά χωρίς συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης. (Εικόνα 1) Το εύρημα αυτό υποδηλώνει τη σημασία της κλινικής αξιολόγησης για την ερμηνεία των νευροενδοκρινικών ευρημάτων, αλλά και τη μεγάλη σημασία που θα πρέπει να δίνεται στη συννοσηρότητα.

Τα παχύσαρκα παιδιά με συννοσηρότητα συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης (T scores > 95^η ΕΘ και στα δύο ερωτηματολόγια) μπορεί να αποτελούν ξεχωριστή κλινική οντότητα με διαφορετικό νευροενδοκρινικό προφίλ, σε σχέση με παχύσαρκα παιδιά με συμπτωματολογία μόνο άγχους ή μόνο κατάθλιψης. Με δεδομένο ότι δεν πραγματοποιήθηκε κλινική διάγνωση του άγχους και της κατάθλιψης, η υψηλή βαθμολογία στα ερωτηματολόγια άγχους (STAI-C) και κατάθλιψης (CDI), που συγκέντρωσαν τα παιδιά της μελέτης μας, μπορεί κλινικά να αντιστοιχεί σε άλλη διαγνωστική κατηγορία, όπως είναι η μετατραυματική διαταραχή στρες (PTSD-post traumatic stress disorder) ή η άτυπη κατάθλιψη.^{220,221}

Στην παρούσα μελέτη, υποθέσαμε ότι τα παχύσαρκα παιδιά με συμπτωματολογία άγχους ή κατάθλιψης, μπορεί να έχουν χρόνια υπερκορτιζολαιμία, η οποία μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε περαιτέρω νοσηρότητα, τόσο ψυχική όσο και σωματική. Η αρχική μας υπόθεση επιβεβαιώθηκε, εν μέρει, για τα παιδιά που εμφάνιζαν μόνο συμπτωματολογία άγχους ή μόνο συμπτωματολογία κατάθλιψης. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν διαπιστώθηκε σε παιδιά με συμπτωματολογία και των δύο διαταραχών. Μόνο η κλινική αξιολόγηση και η διαχρονική παρακολούθηση αυτών των παιδιών μπορεί να διευκρινίσει την νευρομεταβολική και ψυχική τους διαταραχή, καθώς και τον πιθανό ρόλο της κορτιζόλης, τόσο στην επιδείνωση της παχυσαρκίας, όσο και στη σχετιζόμενη με το άγχος νοσηρότητα.

Άλλες μελέτες, που έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά από όλο το φάσμα του ΔΜΣ, με κλινική διάγνωση ψυχιατρικών διαταραχών έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα. Σε πρόσφατες μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε εφήβους με κλινική διάγνωση κατάθλιψης, βρέθηκε ότι παρουσίαζαν ένα επίπεδο ημερήσιο προφίλ κορτιζόλης, με αυξημένα όμως επίπεδα κορτιζόλης το απόγευμα ή το βράδυ²²² ή αυξημένες βραδινές τιμές κορτιζόλης, που μετρήθηκαν λίγο πριν τον ύπνο.^{223,224}

Αναφορικά με τις διαταραχές άγχους, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι έχουν συσχετιστεί είτε με υπερέκκριση ή με υποέκκριση κορτιζόλης.^{225,224} Πολλοί είναι οι παράγοντες που επιδρούν και διαμορφώνουν ένα προφίλ διαταραχής άγχους. Η ηλικία, το αναπτυξιακό ιστορικό, οι προηγούμενες τραυματικές εμπειρίες και ο χρόνος που έχει παρέλθει μεταξύ αυτών και της έναρξης της διαταραχής, καθώς και όποιες άλλες συνυπάρχουσες διαταραχές μπορεί να υπάρχουν, είναι μερικοί από τους παράγοντες αυτούς.²²⁶ Στη μελέτη μας, η ανεύρεση συμπτωματολογίας άγχους και / ή κατάθλιψης ($z\text{-score} > 95\eta \text{ ΕΘ}$), δεν σημαίνει κατ' ανάγκη και πλήρη κλινική διάγνωση. Μια πρόσφατη μελέτη των Van den Bergh και Van Calster σε 58 μετεφηβικά κορίτσια²²⁷, έδειξε ότι οι έφηβοι με υψηλό βαθμό καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (αυξημένη βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο CDI), παρουσίαζαν και υψηλές τιμές κορτιζόλης σε σύγκριση με άτομα με χαμηλότερη βαθμολογία στο αντίστοιχο ερωτηματολόγιο, άρα και μικρότερο βαθμό καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Η μελέτη αυτή αποκάλυψε ότι η βραδινή τιμή κορτιζόλης σιέλου αποτελεί έναν πιο χρήσιμο δείκτη για τον εντοπισμό εφήβων με καταθλιπτική συμπτωματολογία, σε σχέση με την πρωινή ή μεσημβρινή τιμή κορτιζόλης σιέλου. Σε αντίθεση με αυτή την μελέτη, όπου τα παιδιά είχαν μέση ηλικία τα 15 έτη, η

ομάδα μας αποτελείτο από παιδιά μικρότερης ηλικίας (μέση ηλικία 11 ετών), και αυτό μπορεί να εξηγεί εν μέρει, το γεγονός ότι η βραδινή κορτιζόλη σιέλου δεν βρέθηκε αντίστοιχα αυξημένη, στα παιδιά με συμπτωματολογία άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητάς τους. Συνολικά όμως, τα εφηβικά και μετεφηβικά παχύσαρκα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη μας, είχαν υψηλότερες τιμές απογευματινής και βραδινής κορτιζόλης σιέλου σε σχέση με τα προεφηβικά παιδιά.

Στη μελέτη μας, η παχυσαρκία φαίνεται πως αποτελεί ένα δυσμενές υπόβαθρο για την ανάπτυξη τόσο μεταβολικών επιπλοκών, όσο και διαταραχών συμπεριφοράς και συναισθήματος. Πρακτικά, τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η συναισθηματική κατάσταση ενός παχύσαρκου παιδιού (όπως υποδεικνύεται από τα αυτό-αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια) μπορεί να επηρεάσει την ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης, ακόμη και αν η διάγνωση του άγχους και της κατάθλιψης δεν έγιναν με βάση κλινικά κριτήρια, ακόμη και αν η πλειοψηφία των παιδιών που μελετήθηκε ανήκει σε πολύ νεαρή ηλικιακή ομάδα. Πιστεύουμε, ότι τα παχύσαρκα παιδιά αποτελούν ευάλωτη ομάδα και ότι εκτός από την υψηλότερη επικράτηση συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, η οποία έχει επιβεβαιωθεί στην πλειοψηφία των σχετικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί σε διεθνές επίπεδο, τα παχύσαρκα παιδιά με συναισθηματικά προβλήματα μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαταραχές έκκρισης κορτιζόλης, από ότι παιδιά αντίστοιχης ηλικίας του γενικού πληθυσμού.

Είναι κατανοητό, ότι δεν είναι δυνατό να αποδειχθεί εύκολα, σε μια διατμηματική μελέτη (cross sectional), η συμβολή της διαταραγμένης έκκρισης κορτιζόλης στην κατάσταση της υγείας ενός παιδιού, ειδικά σε τόσο νεαρή ηλικία. Πιθανά, οι διαταραχές έκκρισης κορτιζόλης σε παχύσαρκα άτομα, μπορεί να αποτελούν την οδό, μέσω της οποίας οδηγούμαστε σε περαιτέρω ψυχολογικές, ενδοκρινικές και μεταβολικές επιπλοκές. Μπορούν επίσης να παίξουν σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση του φαύλου κύκλου μεταξύ της παχυσαρκίας και των συναισθηματικών διαταραχών. Κλινικές παρατηρήσεις, καθώς και δεδομένα από πειραματικές μελέτες, συμφωνούν στο ότι η χρόνια υπερέκκριση κορτιζόλης σχετίζεται με αυξημένη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους. Στους άνδρες, υπάρχουν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ του ΔΜΣ, του λόγου της περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο ισχίων (Waist to Hip Ratio) και της περιμέτρου μέσης, με συγκεντρώσεις κορτιζόλης, μετά από μετρήσεις της σε διάφορα βιολογικά υλικά (πχ. αίμα, ούρα, σίελο).^{228,229,230} Πολλά

είναι και τα κλινικά παραδείγματα ασθενών με εξωγενή χορήγηση κορτικοστεροειδών ή με ενδογενή υπερέκκριση κορτιζόλης. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ασθενείς με σύνδρομο Cushing ή άτομα με κατάθλιψη έχει βρεθεί πως παρουσιάζουν αυξημένη όρεξη και αυξημένη πρόσληψη τροφής, που τελικά οδηγεί σε εμφάνιση παχυσαρκίας, ιδιαίτερα κεντρικού τύπου.^{233,210}

B1. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ S100B ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΠΑΙΔΙΩΝ, ΔΜΣ, ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ

Από την ανάλυση των τιμών των συγκεντρώσεων της S100B του ορού, των παχύσαρκων και φυσιολογικού βάρους, παιδιών της μελέτης, βρέθηκαν μερικά πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα.

Δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B του ορού και της συμπτωματολογίας άγχους ή κατάθλιψης, τόσο στα παχύσαρκα, όσο και στα φυσιολογικού βάρους παιδιά της μελέτης. Ομοίως, δεν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B του ορού και της συννοσηρότητας εμφάνισης συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, στα ίδια παιδιά. Αυτό το εύρημα, έρχεται σε αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία, που υποστηρίζει πως η S100B του ορού, αυξάνεται σε ψυχοπαθολογικές καταστάσεις, ψυχιατρικές διαταραχές¹⁶⁶ και διαταραχές συναισθήματος.¹⁶⁷

Αντίθετα, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης S100B του ορού και των διαταραχών εσωτερίκευσης, όπως αξιολογήθηκαν από τα ίδια τα παιδιά. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία, που ορίζει πως η S100B, αυξάνεται σημαντικά σε καταστάσεις ψυχοπαθολογίας και στρες.¹⁶⁶

Η διαφοροποίηση αυτή, που παρατηρείται στην διερεύνηση εμφάνισης διαταραχών άγχους ή κατάθλιψης, μεταξύ των ερωτηματολογίων CDI-STAIK και YSR-CBCL, πιθανά να οφείλεται στο γεγονός, ότι δεν πραγματοποιήθηκε κλινική παιδοψυχιατρική εκτίμηση στα παιδιά της μελέτης μας. Η χρήση ερωτηματολογίων, δεν θέτει τη διάγνωση ψυχοπαθολογικών καταστάσεων, αλλά αποτελεί έναν τρόπο «screening» των παιδιών, που πιθανά να χρειαστούν περαιτέρω αξιολόγηση του ψυχολογικού τους προφίλ.

Επιπλέον, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της συγκέντρωσης της S100B στον ορό των παχύσαρκων παιδιών ($BMI > 97^{\text{η}}$ ΕΘ) και της συγκέντρωσης της S100B στον ορό του πληθυσμού ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της S100B στον ορό των παχύσαρκων παιδιών της μελέτης ήταν σχεδόν διπλάσια, από την αντίστοιχη τιμή του ορού, των φυσιολογικού βάρους παιδιών. Τα ευρήματα αυτά, της παρούσας μελέτης, συμφωνούν με τα αντίστοιχα δεδομένα διεθνών ερευνών, οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε όλο το εύρος του ΔΜΣ, από τη νευρογενή

ανορεξία,¹⁷⁷ έως τη νοσογόνο παχυσαρκία¹⁴⁶, οι οποίες συνδέουν την συγκέντρωση της S100B, με την μάζα του λιπώδους ιστού ενός οργανισμού και τις μεταβολές αυτής.

Ας μη ξεχνάμε, πως οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες σχετικά με τη διερεύνηση του βιολογικού ρόλου της S100B έχουν πραγματοποιηθεί σε δείγμα ψυχιατρικών ασθενών, οι οποίοι συχνά αντιμετωπίζουν προβλήματα παχυσαρκίας. Επομένως ο λιπώδης ιστός αποτελεί συγχυτικό παράγοντα για τις συγκεκριμένες μελέτες. Από την άλλη πλευρά, μελέτες που σχετίζουν την αυξημένη έκκριση S100B, με την περίσσεια του λιπώδους ιστού, έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ψυχικές διαταραχές.¹⁷⁷

B2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ, ΔΜΣ, ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΓΧΟΥΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΕΥΣΗΣ

Στο σύνολο του πληθυσμού των παιδιών που μελετήθηκαν, βρέθηκε ότι το 26,83% εμφάνιζε μεταβολικό σύνδρομο, σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη του 2007 (International Diabetes Federation, IDF, 2007).¹⁰¹ Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με αντίστοιχα ευρήματα παγκόσμιων μελετών. Σύμφωνα με την μελέτη NHANESIII (Third National Health and Nutrition Examination Survey), η οποία έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής από το 1999- 2002 και στην οποία έλαβαν μέρος παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2-18 ετών, βρέθηκε πως μόνο το 0,7% εφήβων φυσιολογικού βάρους και ηλικίας 12-18 ετών, εμφάνιζε τουλάχιστον 3 από τα 5 κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε υπέρβαρα ή/και παχύσαρκα παιδιά της ίδια ηλικίας έφτανε στο 23%.²³¹

Επιπλέον, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο φύλο των παιδιών που εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο, σε σχέση με τα παιδιά, που δεν εμφάνιζαν (26,44% αγόρια : 27,27% κορίτσια, $p=0,9$). Αντίθετα, για το σύνολο του πληθυσμού, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου και του BMI z-score ($r= 0,5858$ και $p\text{-value}<0,001$), και ταυτόχρονα θετική συσχέτιση με τον δείκτη HOMA ($r= 0,2347$ και $p\text{-value}=0,0025$). Μετά από τη στρωματοποίηση του πληθυσμού, με βάση τα κριτήρια του Cole (φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά), η σχέση αυτή διατηρήθηκε για τον δείκτη HOMA, αλλά όχι για τον BMI z-score. Πιθανά, ο δείκτης HOMA, να αποτελεί πιο ευαίσθητο προγνωστικό δείκτη, από τον BMI, αναγνώρισης παιδιών και εφήβων που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου.

Τα αποτελέσματα αυτά, συμφωνούν με μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, από πρόσφατη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε 72 φυσιολογικού βάρους παιδιά και σε 68 παχύσαρκα παιδιά, ηλικίας 7 έως 16 ετών, βρέθηκε ότι ο δείκτης HOMA, αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη αξιολόγησης του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά και εφήβους.²³¹

Για τη διερεύνηση της σχέσης του μεταβολικού συνδρόμου με τον κirkάδιο ρυθμό έκκρισης κορτιζόλης χωρίσαμε τον πληθυσμό της μελέτης μας σε δύο ομάδες, ανάλογα με τον εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο ή όχι. Από τη σύγκριση των δύο

ομάδων, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βραδινή τιμή κορτιζόλης σιέλου (21:00), μεταξύ τους. Συγκεκριμένα, η ομάδα των παιδιών με το μεταβολικό σύνδρομο είχε χαμηλότερη μέση τιμή βραδινής κορτιζόλης σιέλου ($0,02872 \pm 0,004$), σε σχέση με την ομάδα παιδιών που δεν εμφάνιζαν μεταβολικό σύνδρομο ($0,05165 \pm 0,01$), ($p=0,04$).

Αντίθετα, καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ παραμέτρων μεταβολικού συνδρόμου και διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης.

Στην παρούσα μελέτη, υποθέσαμε ότι τα παχύσαρκα παιδιά με συμπτωματολογία άγχους ή κατάθλιψης, μπορεί να έχουν χρόνια υπερκορτιζολαιμία και /ή μεταβολικό σύνδρομο, διαταραχές που δυνητικά μπορούν να οδηγήσουν σε περαιτέρω νοσηρότητα, τόσο ψυχική όσο και σωματική.

Το εύρημα της χαμηλής βραδυνής κορτιζόλης σιέλου, τις ομάδες των παιδιών με το μεταβολικό σύνδρομο, ταιριάζει με το εύρημα της μελέτης μας, ότι παιδιά με συννοσηρότητα συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης έχουν χαμηλότερες τιμές κορτιζόλης σιέλου, σε σχέση με παιδιά με μόνο συμπτωματολογία άγχους ή μόνο συμπτωματολογία κατάθλιψης και σε σχέση με παιδιά χωρίς καθόλου αντίστοιχη συμπτωματολογία, αν και δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ παραμέτρων μεταβολικού συνδρόμου και διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης.

Μόνο η κλινική αξιολόγηση και η διαχρονική παρακολούθηση αυτών των παιδιών μπορεί να διευκρινίσει την νευρομεταβολική και ψυχική τους διαταραχή, καθώς και τον πιθανό ρόλο της κορτιζόλης, τόσο στην επιδείνωση της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου, όσο και στη σχετιζόμενη με το άγχος νοσηρότητα.

Επιπλέον, η μη ανεύρεση πιο συγκεκριμένης σχέσης μεταξύ του κιρκάδιου ρυθμού έκκρισης κορτιζόλης και των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχει ενιαίος ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου για τα παιδιά και τους εφήβους. Το γεγονός αυτό έγκειται στις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει ο αναπτυσσόμενος παιδικός οργανισμός, σε σχέση με τους ενήλικες. Στην παρούσα μελέτη, για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήσαμε τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη του 2007 (International Diabetes Federation, IDF, 2007).¹⁰¹

Ανδιαμφισβήτητη όμως είναι η αναγκαιότητα έγκαιρης αναγνώρισης του ΜΣ στα παιδιά και στους εφήβους, προκειμένου να αποφευχθούν οι μετέπειτα καταστροφικές συνέπειες της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου.⁷⁸

Περιορισμός της παρούσας μελέτης, είναι ο μικρός αριθμός ατόμων της ομάδας ελέγχου, το νεαρό της ηλικίας των παιδιών και των εφήβων που συμμετείχαν σε αυτή και η έλλειψη κλινικής διάγνωσης των διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης και της συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης. Τα ανωτέρω, είναι κάποιοι από τους παράγοντες, που μπορούν να δώσουν μια ερμηνεία στα ευρήματα της μελέτης μας.

Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης σιέλου μετρήθηκαν μόνο μία ημέρα, και ότι τα z-scores των ερωτηματολογίων CDI που συμπληρώθηκαν από παιδιά ηλικίας άνω των 12ετών, υπολογίσθηκαν με βάση τις τιμές για τα παιδιά ηλικίας 12 ετών, δεδομένου ότι η ελληνική εκδοχή του ερωτηματολογίου CDI, έχει σταθμιστεί και περιορίζεται σε παιδιά ηλικίας 8-12 ετών.

Μόνο η κλινική αξιολόγηση και η διαχρονική παρακολούθηση αυτών των παιδιών μπορεί να διευκρινίσει την νευρομεταβολική και ψυχική τους διαταραχή, καθώς και τον πιθανό ρόλο, τόσο του λιπώδους ιστού, όσο και του ψυχολογικού τους υποστρώματος, στη ρύθμιση της συγκέντρωσης της S100B στον ορό και στην καθοριζόμενη από αυτή τη τιμή, συνοδό νοσηρότητα.

Η πρωτοτυπία της παρούσας μελέτης είναι ότι οι μετρήσεις, τόσο οι ψυχομετρικές (αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια για την συμπτωματολογία άγχους και κατάθλιψης και διαταραχών εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης), όσο και οι νευροβιολογικές (υπολογισμός κορτιζόλης σιέλου και αίματος, συγκέντρωσης S100B στον ορό) εφαρμόστηκαν κυρίως, σε κλινικό πληθυσμό παχύσαρκων και υπέρβαρων παιδιών, που αναζήτησαν ιατρική βοήθεια. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να επεκτείνουν την υπάρχουσα γνώση σχετικά με την δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ σε παιδιά με διαταραχές άγχους και κατάθλιψης, ακόμη και σε άτομα χωρίς προφανή ψυχιατρική διαταραχή.

Επιπλέον στα παιδιά αυτά, έγινε μια προσπάθεια αξιολόγησης του ρόλου του λιπώδους ιστού στον καθορισμό της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης S100B στον ορό. Στη διεθνή βιβλιογραφία, δεν υπάρχουν μελέτες που να διερευνούν αυτή τη σχέση, σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Αρχικά, βρέθηκε σχεδόν διπλάσια τιμή πρωτεΐνης S100B στον ορό των παχύσαρκων παιδιών σε σχέση με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους, κάτι που συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία, αφού έχει βρεθεί θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης της με τη μάζα του λιπώδους ιστού.^{146,177} Επιπροσθέτως, παρότι δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης S100B στον ορό και της συμπτωματολογίας άγχους και κατάθλιψης, συσχέτιση παρατηρήθηκε με τις διαταραχές εσωτερίκευσης, όπως δηλώθηκαν από τα ίδια τα παιδιά. Και αυτό το εύρημα συμφωνεί με μελέτες, που ορίζουν πως η S100B αυξάνεται σημαντικά σε καταστάσεις ψυχοπαθολογίας και στρες.¹⁶⁶

Τέλος, βρέθηκε μεγαλύτερη συσχέτιση του δείκτη HOMA, με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά, σε σχέση με το BMI, γεγονός που προσδίδει μεγαλύτερη προγνωστική αξία στον δείκτη αυτό.

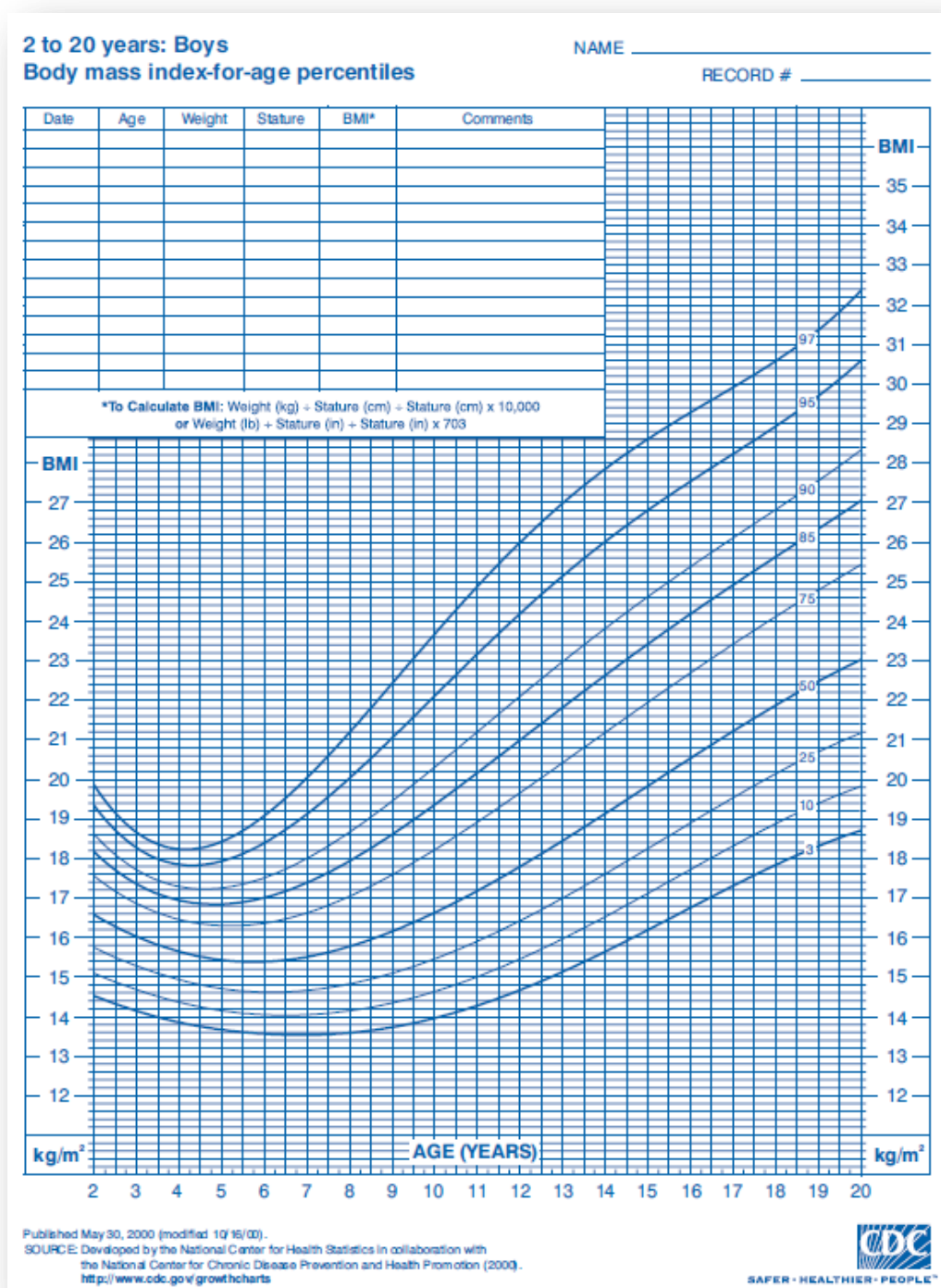
Περισσότερες διαχρονικές μελέτες είναι απαραίτητες, πιθανά με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων και σε ευρύτερο ηλικιακό φάσμα, για την περεταίρω διερεύνηση των παραπάνω σχέσεων και των καθορισμό ενός πιθανού παθοφυσιολογικού μηχανισμού, ο οποίος να εξηγεί πλήρως το νευρομεταβολικό προφίλ παιδιών με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

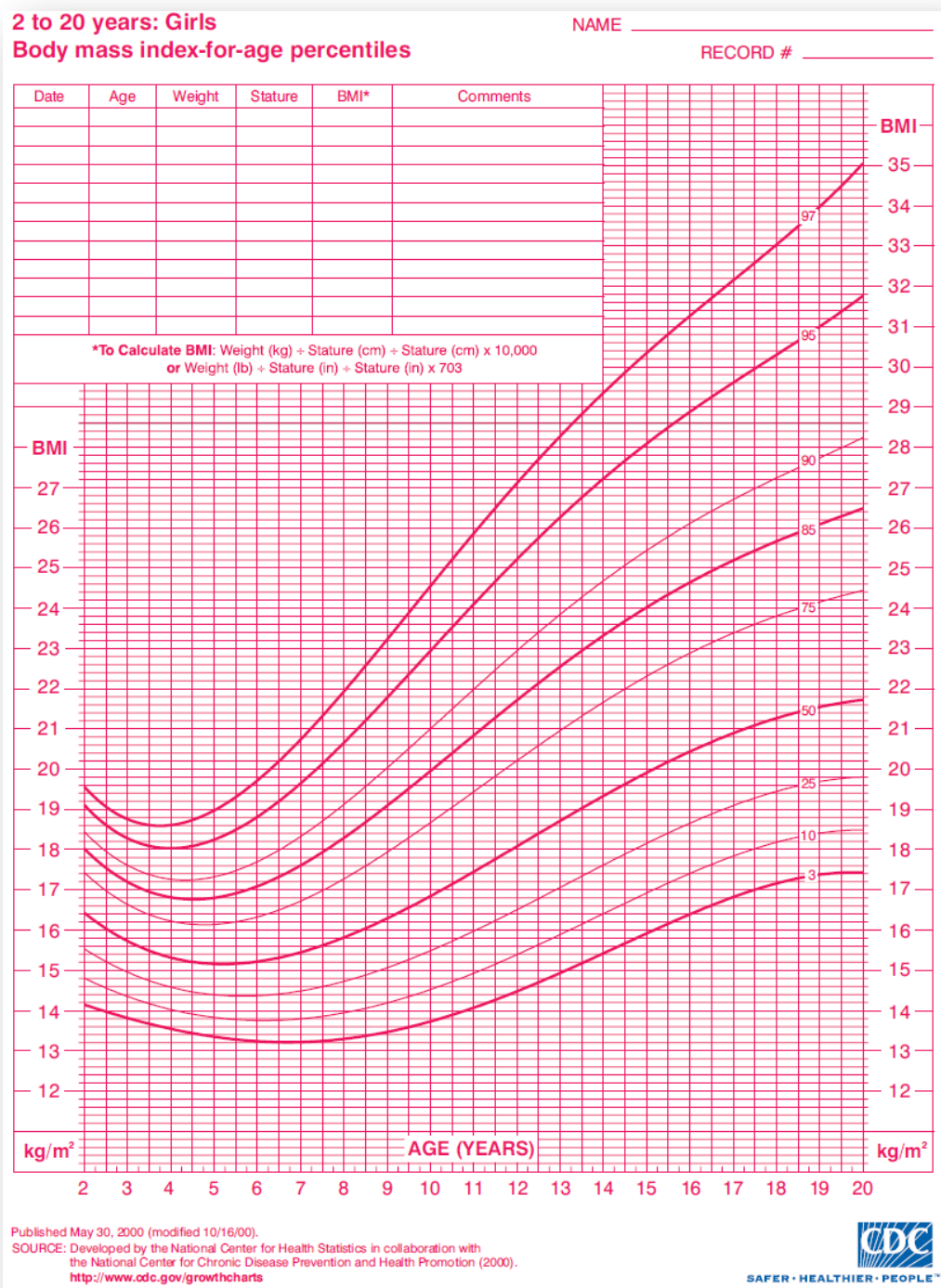
Εικόνα 1: Εκατοστιαίες Θέσεις για το ΔΜΣ αγοριών ηλικίας 2-20 ετών του CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm



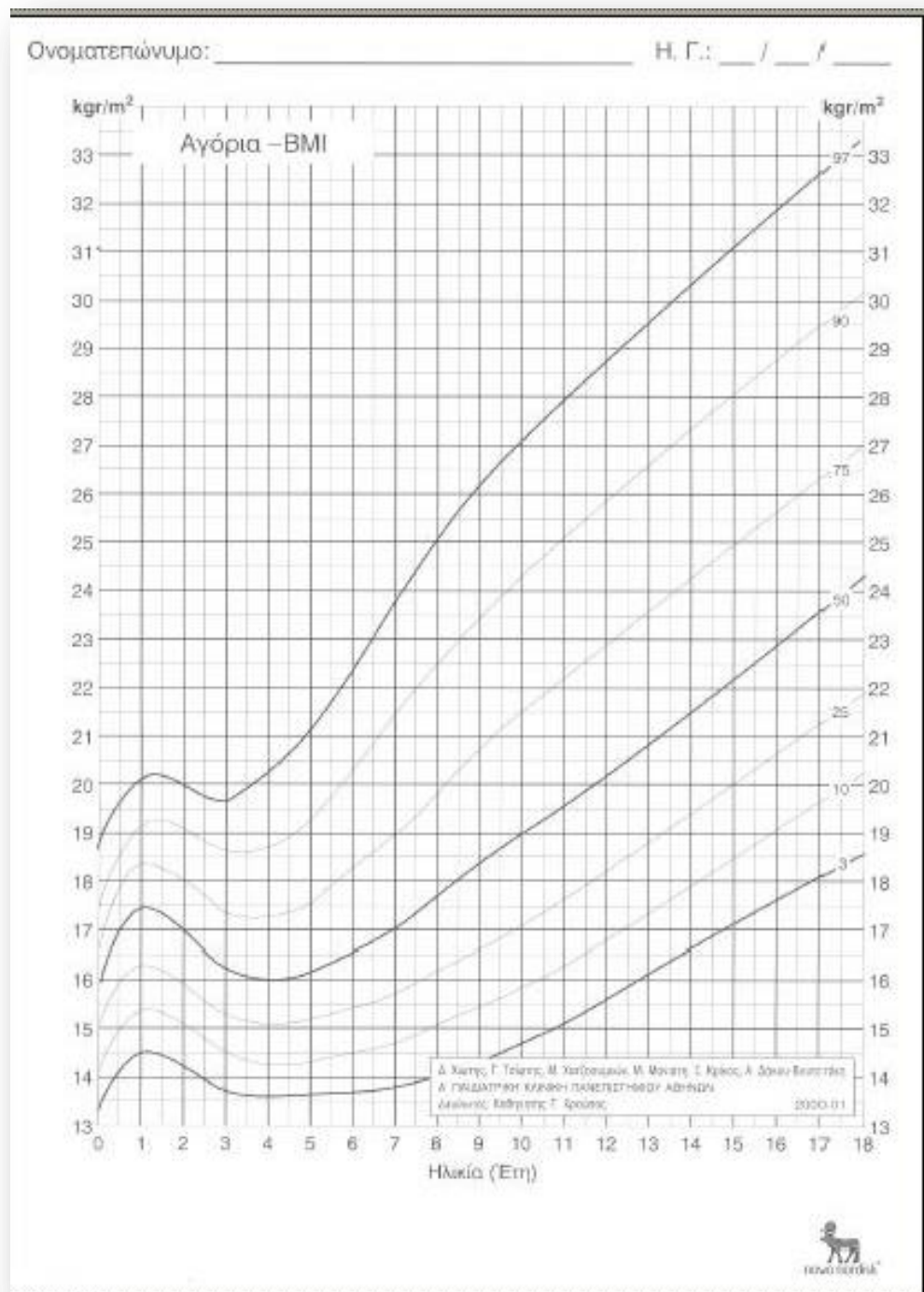
Εικόνα 2: Εκατοστιαίες Θέσεις για το ΔΜΣ κοριτσιών ηλικίας 2-20 ετών του CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm



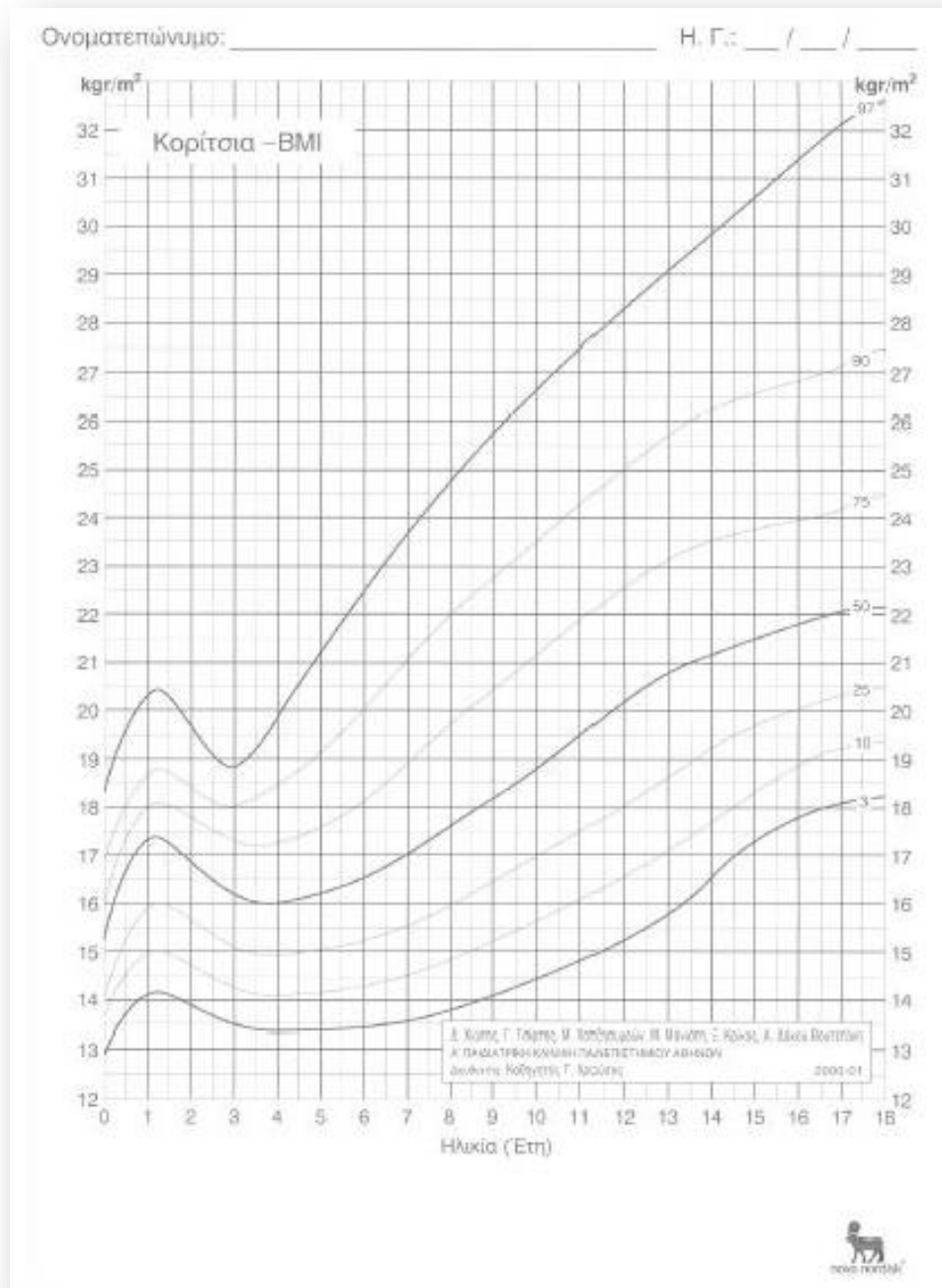
Εικόνα 3: Εκατοστιαίες Θέσεις του ΔΜΣ, για τα αγόρια για την Ελλάδα

Δ. Χιώτης, Γ. Τσίφτης, Μ. Χατζησυμεών, Μ. Μανιάτη-Χρηστίδη, Ξ. Κρίκος, Α. Δάκου-Βουτετάκη. Ανάστημα και σωματικό βάρος ελληνοπαίδων ηλικίας 0-18 ετών (2000-2001): σύγκριση με δεδομένα μελέτης 1978-1979. Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. Τόμος 50, Τεύχος 2, 2003

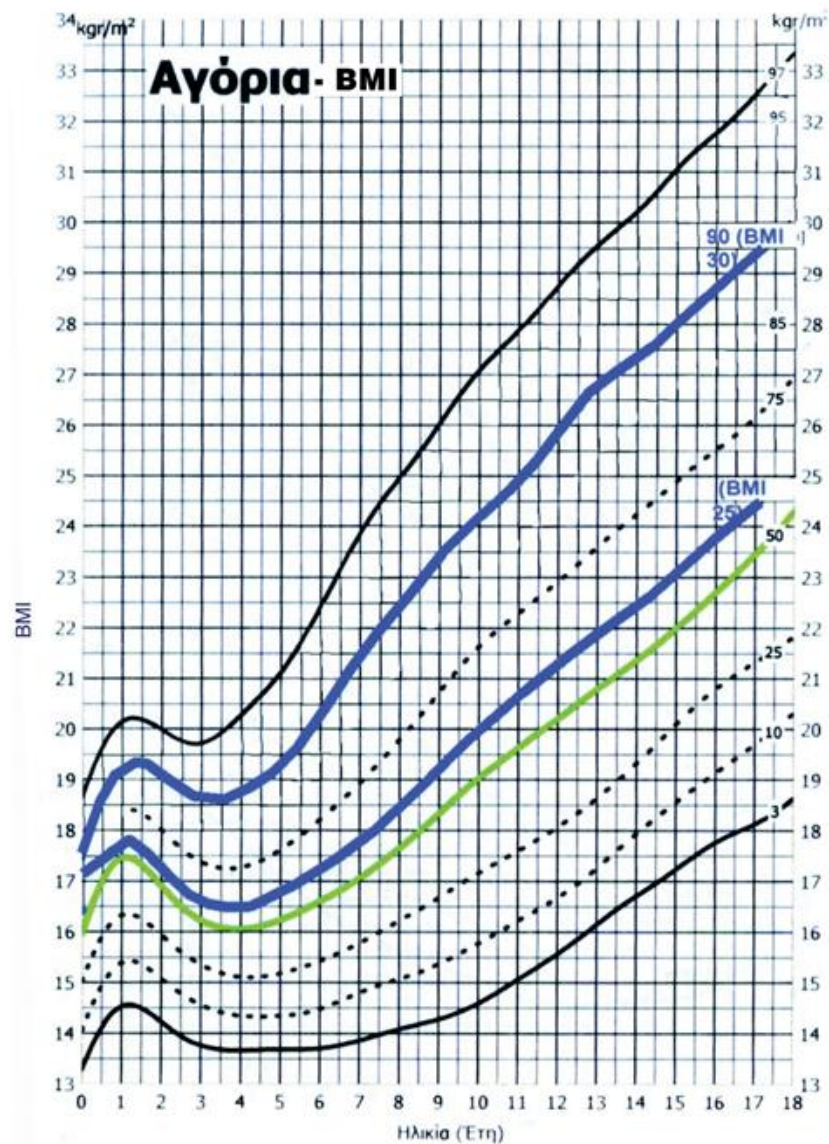


Εικόνα 4: Εκατοστιαίες Θέσεις του ΔΜΣ, για τα κορίτσια για την Ελλάδα

Δ. Χιώτης, Γ. Τσίφτης, Μ. Χατζησυμεών, Μ. Μανιάτη-Χρηστίδη, Ξ. Κρίκος, Α. Δάκου-Βουτετάκη.
Ανάστημα και σωματικό βάρος ελληνοπαίδων ηλικίας 0-18 ετών (2000-2001): σύγκριση με
δεδομένα μελέτης 1978-1979. Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. Τόμος 50,
Τεύχος 2, 2003

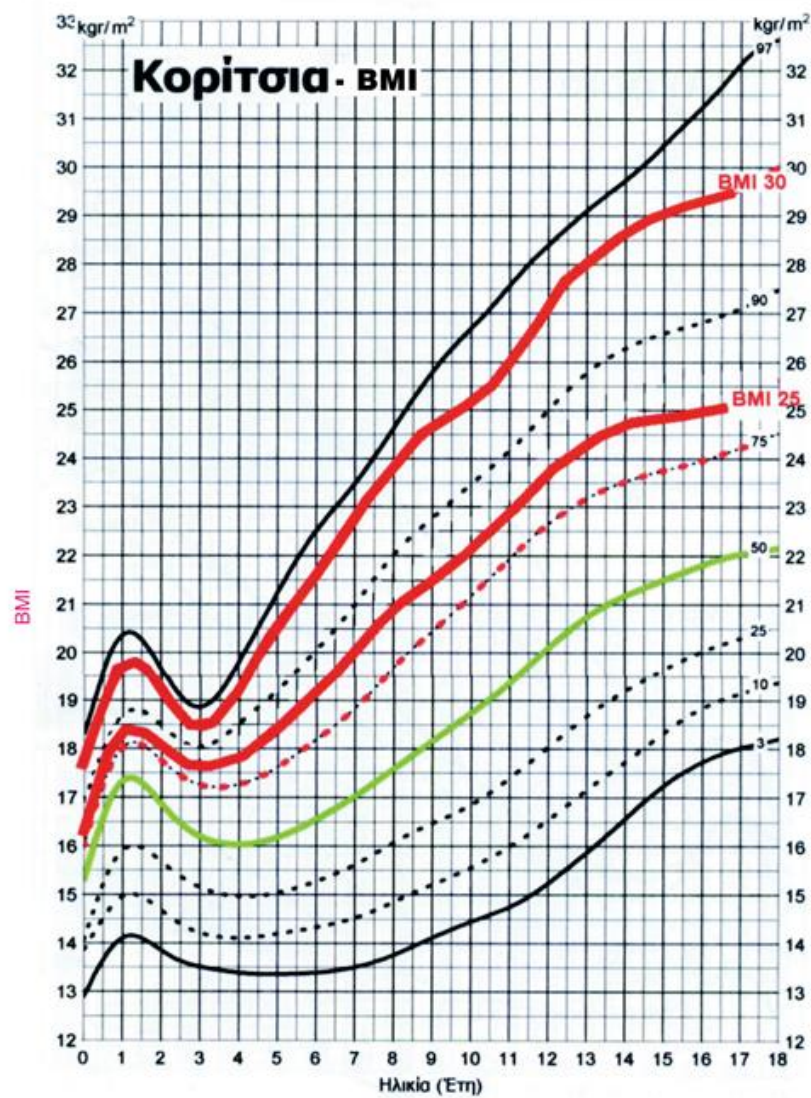


Εικόνα 5: Εκατοστιαίες Θέσεις του ΔΜΣ, για τα κορίτσια για την Ελλάδα (κατ'αντιστοιχία ΔΜΣ ενηλίκων)



ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΕΣ ΘΕΣΕΙΣ (ΕΘ) BMI ΣΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΗΛΙΚΙΕΣ. ΜΕ ΕΝΤΟΝΗ ΔΙΑΓΡΑΜΜΙΣΗ ΠΑΡΙΣΤΑΝΤΑΙ ΟΙ ΕΘ ΠΟΥ ΔΙΑΤΕΜΝΟΥΝ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ BMI 25 ΚΑΙ 30 ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΣΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ 18 ΕΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΧΩΡΙΖΟΥΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΤΟ ΥΠΕΡΒΑΡΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟ ΑΠΟ ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΑΤΟΜΟ.

Εικόνα 6: Εκατοστιαίες Θέσεις του ΔΜΣ, για τα κορίτσια για την Ελλάδα (κατ'αντιστοιχία ΔΜΣ ενηλίκων)



ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΕΣ ΘΕΣΕΙΣ (ΕΘ) BMI ΣΤΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΗΛΙΚΙΕΣ. ΜΕ ΕΝΤΟΝΗ ΔΙΑΓΡΑΜΜΙΣΗ ΠΑΡΙΣΤΑΝΤΑΙ ΟΙ ΕΘ ΠΟΥ ΔΙΑΤΕΜΝΟΥΝ ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ BMI 25 ΚΑΙ 30 ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΣΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ 18 ΕΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΧΩΡΙΖΟΥΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ ΤΟ ΥΠΕΡΒΑΡΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟ ΑΠΟ ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΑΤΟΜΟ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

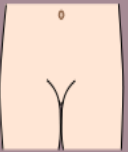
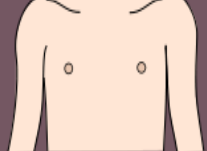
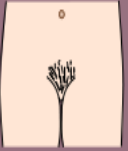
ΣΤΑΔΙΑ ΕΝΗΗΒΩΣΗΣ ΚΑΤΑ TANNER

(http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tanner_scale-male.svg)

ΑΓΟΡΙΑ

I		3 ↕ ≤2,5
II		4 ↕ 2,5-3,2
III		10 ↕ 3,6
IV		16 ↕ 4,1-4,5
V		25 ↕ >4,5

ΚΟΡΙΤΣΙΑ

I		
II		
III		
IV		
V		

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

-
- ¹ Garrow JS. Obesity and related diseases. London, Churchill Livingstone, 1988:1-16
- ² Obesity and overweight. Fact sheet N°311, WHO, September 2006
- ³ {<Obesity>, Oxford English Dictionary 2008. Retrieved March 21, 2009
- ⁴ D. Haslam, Obesity: a medical history. Obesity reviews (2007) 8 Suppl. 1, 31–36
- ⁵ Haslam DW, James WP (2005). "Obesity". Lancet 366 (9492): 1197–209
- ⁶ ("History of Medicine: Sushruta – the Clinician – Teacher par Excellence". Dwivedi, Girish & Dwivedi, Shridhar. 2007
- ⁷ Zachary Bloomgarden (2003). "Prevention of Obesity and Diabetes". Diabetes Care 26 (11): 3172–3178
- ⁸ (<http://www.who.int/classifications/icd/en/>)
- ⁹ Lemieux S et al. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. American Journal of Clinical Nutrition, 1993, 58:463-467
- ¹⁰ Han et al. The influences of height and age on waist circumferences as an index of adiposity in adults. International Journal of obesity and related Metabolic Disorders, 1997,21: 206-208
- ¹¹ Rankinen T, Kim SY, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999 Aug;23(8):801-9.
- ¹² WHO. WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva, World Health Organization (WHO), 2008b.
- ¹³ C Maffeis, A Grezzani, A Pietrobelli, S Provera and L Tatò. Does waist circumference predict fat gain in children? Nature, July 2001, Volume 25, Number 7, Pages 978-983
- ¹⁴ Croft JB, Keenan NL, Sheridan DP et al. Waist-to-hip ratio in a biracial population: measurement, implications, and cautions for using guidelines to define high risk for cardiovascular disease. Journal of the American Dietetic Association, 1995, 95(1):60-64.
- ¹⁵ Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? Obesity Reviews, 2008, 9(4):312-325.
- ¹⁶ WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio, Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8–11 December 2008
- ¹⁷ WHO. WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva, World Health Organization (WHO), 2008b.

-
- ¹⁸ Δ. Χιώτης, Γ. Τσίφτης, Μ. Χατζησυμεών, Μ. Μανιάτη-Χρηστίδη, Ξ. Κρίκος, Α. Δάκου-Βουτετάκη. Ανάστημα και σωματικό βάρος ελληνοπαίδων ηλικίας 0-18 ετών (2000-2001): σύγκριση με δεδομένα μελέτης 1978-1979. Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. Τόμος 50, Τεύχος 2, 2003
- ¹⁹ Haslam D, "Obesity: a medical history". *Obes Rev* 8 Suppl 1: 31–6
- ²⁰ Caballero B. "The global epidemic of obesity: An overview". *Epidemiol Rev* 29: 1–5
- ²¹ "Obesity and overweight". World Health Organization. Fact sheet N°311. Updated March 2011
- ²² http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_basics.pdf πρόσβαση 12, Νοέμβριος 2006.
- ²³ Δ. Χιώτης, Ξ. Κρίκος, Γ. Τσίφτης, Μ. Χατζησυμεών, Μ. Μανιάτη-Χρηστίδη, Α. Δάκου-Βουτετάκη. Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) και ποσοστό παχυσαρκίας σε άτομα της ευρύτερης περιοχής Αθηνών, ηλικίας 0-18 ετών. Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2004; 51:139-154.
- ²⁴ Seidell JC. Epidemiology of obesity. *Semin Vasc Med*. 2005 Feb;5(1):3-14.
- ²⁵ David S. Freedman, Laura Kettel Khan, Mary K. Serdula, William H. Dietz, Sathanur R. Srinivasan, Gerald S. Berenson. The Relation of Childhood BMI to Adult Adiposity: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* Vol. 115 No. 1 January 1, 2005 pp. 22 -27
- ²⁶ Tsigos Constantine. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *The European Journal of Obesity* 2008;1: 106
- ²⁷ Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25
- ²⁸ Haslam DW, James WP (2005). "Obesity". *Lancet* 366 (9492): 1197–209
- ²⁹ Bray GA: Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992, 55:488-494.
- ³⁰ Brown MA, Goodwin JL, Silva GE, Behari A, Newman AB, Punjabi NM, Resnick HE, Robbins JA, Quan SF. The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Body Mass Index (BMI): The Sleep Heart Health Study (SHHS). *Southwest J Pulm Crit Care*. 2011 Dec 8;3:159-168.
- ³¹ Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.
- ³² Jordan HT, Tabaei BP, Nash D, Angell SY, Chamany S, Kerker B. Metabolic syndrome among adults in New York City, 2004 New York City Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Chronic Dis*. 2012 Jan;9:E04. Epub 2011 Dec 15.
- ³³ National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, Obesity, and Health Risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
- ³⁴ Oh SW, Park CY, Lee ES, Yoon YS, Lee ES, Park SS, Kim Y, Sung NJ, Yun YH, Lee KS, Kang HS, Kwon Y, Ro J. Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011 Mar 30;13(2):R34.
- ³⁵ Calle EE, Thun MJ, Partelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body- Mass Index and mortality in a progressive cohort of US adults. *N Eng J Med* 1999; 341:1097-1105.

-
- ³⁶ Erik A Karlsson and Melinda A Beck. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2010 Dec;235(12):1412-24.
- ³⁷ Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, Kelnar CJ. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*. 2003 Sep;88(9):748-52.
- ³⁸ Dietz WH. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J Nutr* 1998; 128: 411s-414s
- ³⁹ Cunnane SC. Childhood origins of lifestyle-related risk factors for coronary heart disease in adulthood. *Nutr Health*. 1993;9(2):107-15.
- ⁴⁰ Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175–82.
- ⁴¹ Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1876-85.
- ⁴² Schwartz MS, Chadha A. Type 2 diabetes mellitus in childhood: obesity and insulin resistance. *J Am Osteopath Assoc*. 2008 Sep;108(9):518-24.
- ⁴³ Thearle MS, Bunt JC, Knowler WC, Krakoff J. Childhood predictors of adult acute insulin response and insulin action. *Diabetes Care*. 2009 May;32(5):938-43. Epub 2009 Feb 19.
- ⁴⁴ Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518–25.
- ⁴⁵ Ho WC, Lin YS, Caffrey JL, Lin MH, Hsu HT, Myers L, Chen PC, Lin RS. Higher body mass index may induce asthma among adolescents with pre-asthmatic symptoms: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2011 Jul 8;11:542.
- ⁴⁶ Castro- Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during school years. *Am J Respir Crit Med* 2001;163:134-9.
- ⁴⁷ Hypponen E, Virtanen S, Kenward MG, et al. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000;23:1755–60.
- ⁴⁸ Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Aug;18(4):248-51.
- ⁴⁹ Pervanidou P, Chrousos GP. Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Int J Pediatr Obes*. 2011 Sep;6 Suppl 1:21-8.
- ⁵⁰ Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res*. 2011 Dec;158(6):369-84
- ⁵¹ Dowd JB, Zajacova A, Aiello AE. Predictors of inflammation in U.S. children aged 3-16 years. *Am J Prev Med*. 2010 Oct;39(4):314-20.
- ⁵² Puder JJ, Munsch S. Psychological correlates of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Dec;34 Suppl 2:S37-43.
- ⁵³ Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics* 2000;105:e15

-
- ⁵⁴ Dockray S, Susman EJ, Dorn LD. Depression, cortisol reactivity, and obesity in childhood and adolescence. *J Adolesc Health*. 2009 Oct;45(4):344-50.
- ⁵⁵ Freedman DS, Kettel-Khan L, Dietz WH, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108:712–18.
- ⁵⁶ Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869–73.
- ⁵⁷ Koebnick C, Smith N, Huang K, Martinez MP, Clancy HA, Kushi LH. The prevalence of obesity and obesity-related health conditions in a large, multiethnic cohort of young adults in California. *Ann Epidemiol*. 2012 Jul 3
- ⁵⁸ Griffiths LJ, Parsons TJ, Hill AJ. Self-esteem and quality of life in obese children and adolescents: a systematic review. *Int J Pediatr Obes*. 2010 Aug;5(4):282-304.
- ⁵⁹ Levitan RD, Davis C, Kaplan AS, Arenovich T, Phillips DI, Ravindran AV. Obesity comorbidity in unipolar major depressive disorder: refining the core phenotype. *J Clin Psychiatry*. 2012 May 15
- ⁶⁰ Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, Manderscheid R, Kroenke K. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Mar-Apr;30(2):127-37.
- ⁶¹ Sirtori A, Brunani A, Villa V, Berselli ME, Croci M, Leonardi M, Raggi A. Obesity is a marker of reduction in QoL and disability. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:167520.
- ⁶² Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Peters A, Holle R. Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: Evidence from the population-based KORA studies. *J Diabetes Complications*. 2012 Jun 12.
- ⁶³ Tagliaferri M, Berselli ME, Calò G, et al. (2001). "Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile". *Obes. Res.* 9 (3): 196–201.
- ⁶⁴ Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM (1997). "Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"?". *Lancet* 349 (9060): 1210–3.
- ⁶⁵ Yang W, Kelly T, He J (2007). "Genetic epidemiology of obesity". *Epidemiol Rev* 29: 49–61
- ⁶⁶ Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M (2007). "Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health". *Int J Obes (Lond)* 23 (1): 1–11.
- ⁶⁷ Strauss RS (2000). "Childhood obesity and self-esteem". *Pediatrics* 105 (1): e15.
- ⁶⁸ Ventura AK, Loken E, Birch LL. Risk profiles for metabolic syndrome in a nonclinical sample of adolescent girls. *Pediatrics*. 2006 Dec; 118(6):2434-42.
- ⁶⁹ Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2289-304

-
- ⁷⁰ Haller H. Epidermiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med.* 1977 Apr 15; 32(8):124-8.
- ⁷¹ Phillips GB. Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. 1978 Jul; 65(1):7-11, Phillips GB Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. 1977 Apr;74(4):1729-33
- ⁷² Reaven (1988). "Role of insulin resistance in human disease". *Diabetes* 37 (12): 1595–607
- ⁷³ DeFronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992; 20 Suppl 11:S1-16.
- ⁷⁴ DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991 Mar; 14(3):173-94.
- ⁷⁵ Daly A. Diabetes: the deadly pentad disease. *Diabetes Educ.* 1994 Mar-Apr; 20(2):156-8, 160-2.
- ⁷⁶ Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med.* 2001 Aug; 250(2):105-20.
- ⁷⁷ World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes: Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999
- ⁷⁸ Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80.
- ⁷⁹ Bonow RO. Primary prevention of cardiovascular disease: a call to action. *Circulation.* 2002 Dec 17; 106(25):3140-1.
- ⁸⁰ Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486–2497, 2001
- ⁸¹ Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999 May; 16(5):442-3.
- ⁸² Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institutes scientific statement. *Circulation.* 2005; October 18:1-18.
- ⁸³ Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2289-2304
- ⁸⁴ Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College

of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003 May-Jun; 9(3):237-52.

⁸⁵ Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-60

⁸⁶ Cruz ML, Goran MI. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Current Diabetes Reports* 2004; 4:53-62.

⁸⁷ United States Department of Health and Human Services: The National Health and Nutrition Examination Survey. [<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>]

⁸⁸ Sibylle Kranz, Lindsey J Mahood and David A Wagstaff. Diagnostic criteria patterns of U.S. children with Metabolic Syndrome: NHANES 1999–2002. *Nutrition Journal* 2007, 6:38

⁸⁹ Cruz ML, Goran MI. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Current Diabetes Reports* 2004; 4:53-62.

⁹⁰ Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care.* 2005 Jan; 28(1):126-31.

⁹¹ Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Aug;157(8):821-7

⁹² Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89:108–13

⁹³ Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362–74.

⁹⁴ de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004 Oct 19; 110(16):2494-7. Epub 2004 Oct 11

⁹⁵ Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000 May 6;320(7244):1240-3.

⁹⁶ Χιώτης Δ, Τσίφτης Γ, Χατζησυμεών Μ, Μανιάτη-Χρηστίδη Μ, Κρίκος Ξ, Δάκου-Βουτετάκη Α. Ανάστημα και σωματικό βάρος ελληνοπαίδων ηλικίας 0-18 ετών (2000-2001): σύγκριση με δεδομένα μελέτης 1978-1979. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής* 2003, 50(2):136-156.

⁹⁷ Δ. Χιώτης, Ξ. Κρίκος, Γ. Τσίφτης, Μ. Χατζησυμεών, Μ. Μανιάτη-Χρηστίδη, Α. Δάκου-Βουτετάκη. Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) και ποσοστό παχυσαρκίας σε άτομα της ευρύτερης περιοχής Αθηνών, ηλικίας 0-18 ετών. *Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών* 2004; 51:139-154.

⁹⁸ Λιναρδάκης Ε, Βαρδαβάς Κ, Καφάτος Α. Εκατοστιαίες θέσεις περιμέτρου μέσης παιδιών της Κρήτης ηλικίας 3–6 ετών. *Παιδιατρική* 2007, 70:300–307

-
- ⁹⁹ Caprio S, Plewe G, Diamond MP, Simonson DC, Boulware SD, Sherwin RS, Tamborlane WV. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1989 Jun; 114(6):963-7
- ¹⁰⁰ National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The Fourth Report on Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114: 555-76.
- ¹⁰¹ Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007 Jun 23;369(9579):2059-61
- ¹⁰² Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999 Oct; 48(10):2039-44.
- ¹⁰³ Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1987 Mar;110(3):481-7
- ¹⁰⁴ Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3790-4
- ¹⁰⁵ Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*. 1993 Jan; 16(1):310-4.
- ¹⁰⁶ Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML, Castro Cabezas M, Vos LE, Oren A, Uiterwaal CS. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis*. 2006 Jan;184(1):21-7. Epub 2005 Apr 21
- ¹⁰⁷ Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, Chiang CC, Chuang LM. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes Care*. 2003 Feb; 26(2):343-8.
- ¹⁰⁸ D A Lawlor, C J Riddoch, A S Page, L B Andersen, N Wedderkopp, M Harro, D Stansbie, G Davey Smith. Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European Youth Heart Study. *Arch Dis Child* 2005;90:582–588
- ¹⁰⁹ Kramer MS. "Breast is best": The evidence. *Early Hum Dev*. 2010 Nov; 86(11):729-32.
- ¹¹⁰ Tamayo T, Christian H, Rathmann W. Impact of early psychosocial factors (childhood socioeconomic factors and adversities) on future risk of type 2 diabetes, metabolic disturbances and obesity: a systematic review. *BMC Public Health*. 2010 Sep 1; 10:525.
- ¹¹¹ Manios Y, Kourlaba G, Kondaki K, Grammatikaki E, Anastasiadou A, Roma-Giannikou E. Obesity and television watching in preschoolers in Greece: the GENESIS study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Nov;17(11):2047-53
- ¹¹² Chiotis D, Krikos X, Tsiftis G, Hatzisymeon M, Maniati- Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic origin aged 0-18 years, living in the Athens area. *Annals of Clinical Pediatrics University Atheniensis* 2004; 51(2): 139-154.

-
- ¹¹³ Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanos I. Epidemiological survey for the prevalence of overweight and abdominal obesity in Greek adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jul;16(7):1718-22
- ¹¹⁴ Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254-75.
- ¹¹⁵ Vale et al. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981: Vol. 213. no. 4514, pp. 1394 – 1397
- ¹¹⁶ Aguilera G, Millan MA, Hauger RL, et al (1987) Corticotropin-releasing factor receptors: Distribution and regulation in brain, pituitary, and peripheral tissues. *Ann NY Acad Sci* 512:48-66
- ¹¹⁷ Antoni FA (1993) Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. *Front Neuroendocrinol* 14:76-122
- ¹¹⁸ Vale W, Vaughan J, Smith M, et al (1983) Effects of synthetic ovine corticotropin-releasing factor, glucocorticoid, catecholamines, neuro-hypophyseal peptides, and other substances on cultured corticotropic cells. *Endocrinology* 113(3):1121-31
- ¹¹⁹ Engler D, Pham T, Fullerton MJ, et al (1989) Studies on the secretion of corticotropin releasing factor and arginine vasopressin into hypophyseal portal circulation of the conscious sheep. *Neuroendocrinology* 49:367-81
- ¹²⁰ Horrocks PM, Jones AF, Ratcliffe WA, et al (1990) Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 32:127-34
- ¹²¹ Aguilera G (1993) Factors controlling steroid biosynthesis in the zona glomerulosa of the adrenal. *J Steroid Biochem Molec Biol* 45:147-51
- ¹²² deKloet ER (2000) Stress in the brain. *Eur J Pharmacol.* 29;405(1-3):187-98.
- ¹²³ Chen R, Lewis KA, Perrin MH, Vale WW. (1993) Expression cloning of a human corticotropin-releasing-factor receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90, 8967–8971
- ¹²⁴ Grammatopoulos DK, Chrousos GP. (2002) Functional characteristics of CRH receptors and potential clinical applications of CRH-receptor antagonists. *Trends Endocrinol Metab.* 13(10):436-44.
- ¹²⁵ Gray TS Amygdala, role in autonomic and neuroendocrine responses to stress, in *Stress, Neuropeptides and Systemic Disease*, McCubbin JA Kauffman PG and Nemeroff C (eds), Academic Press, NY, 1989 pp37
- ¹²⁶ Roth RH, Tam SY, Ida Y, et al (1988) Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann N Y Acad Sci.* 537:138-47.
- ¹²⁷ Chikanza IC, Chrousos GP, Panayi GS (1992) Abnormal Neuroendocrine-Immune Communications in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Eur J Clin Invest* 22:635.
- ¹²⁸ Millan MJ (1981) Stress and endogenous opioid peptides. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 17:49-67

-
- ¹²⁹ Chrousos GP, Gold PW (1992) The concepts of stress system disorders: Overview of behavioral and physical homeostasis. *JAMA* 267:1244-52
- ¹³⁰ Gold PW, Goodwin F, Chrousos GP (1988) Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress, part 2. *N Engl J Med* 319:413.
- ¹³¹ Gold PW, Goodwin F, Chrousos GP (1988) Clinical and biochemical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress, part 1. *N Engl J Med* 319:348.
- ¹³² Tsigos C, Chrousos GP. (2002) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 53(4):865-71.
- ¹³³ Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos P, et al: Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa: pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 314:1335, 1986.
- ¹³⁴ Insel TR, Kalin NH, Guttmacher LB, et al: The dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Res* 6:153, 1982
- ¹³⁵ Gold PW, Pigott TA, Kling MK, et al: Basic and clinical studies with corticotropin releasing hormone: implications for a possible role in panic disorder. *Psychiatr Clin North Am* 11:327, 1988.
- ¹³⁶ Wand GS, Dobs AS: Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1290, 1991.
- ¹³⁷ Bardeleben V, Heuser I, Holsboer F: Human CRH stimulation response during acute withdrawal and after medium-term abstention from alcohol abuse. *Psychoneuroendocrinology* 14:441, 1989.
- ¹³⁸ Chrousos GP (2000) The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24 Suppl 2:S50-5
- ¹³⁹ Vanderpool J, Rosenthal N, Chrousos GP, et al (1991) Abnormal pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone in patients with seasonal affective disorder: clinical and pathophysiological implications. *J Clin Endocrinol Metab* 72(6):1382-7
- ¹⁴⁰ Puddey JB, Vandongen R, Neilin LJ, et al (1984) Haemodynamic and neuroendocrine consequences of stopping smoking. A controlled study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 11:423.
- ¹⁴¹ Jankovic' B. D., Jakulic' S. and Horvat J. (1982) Delayed skin hypersensitivity reactions to human brain S-100 protein in psychiatric patients. *Biol. Psychiatry* 17, 687–697.
- ¹⁴² Sorci G., Giovannini G., Riuzzi F., Bonifazi P., Zelante T., Zagarella S., Bistoni F., Donato R. and Romani L. (2011) The danger signal S100B integrates pathogen- and danger-sensing pathways to restrain inflammation. *PLoS Pathog.* 7, e1001315; doi:10.1371/ journal.ppat.1001315.
- ¹⁴³ Hasselblatt M., Mooren F. C., von Ahsen N., Keyvani K., Fromme A., Schwarze-Eicker K., Senner V. and Paulus W. (2004) Serum S100Beta increases in marathon runners reflect extracranial release rather than glial damage. *Neurology* 62, 1634–1636.

-
- ¹⁴⁴ Michetti F., Bruschetti M., Frigiola A. et al. (2011) Saliva S100B in professional sportsmen: high levels at resting conditions and increased after vigorous physical activity. *Clin. Biochem.* 44, 245–247.
- ¹⁴⁵ Schulpis K. H., Margeli A., Akalestos A., Vlachos G. D., Partsinevelos G. A., Papastamataki M., Antsaklis A. and Papassotiriou I. (2006) Effects of mode of delivery on maternal-neonatal plasma antioxidant status and on protein S100B serum concentrations. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 66, 733–742.
- ¹⁴⁶ J. Steiner, K. Schiltz, M. Walter, et al., “S100B serum levels are closely correlated with body mass index: an important caveat in neuropsychiatric research,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 35, no. 2, pp. 321–324, 2010.
- ¹⁴⁷ Liliana Santamaria- Kisiel et al. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem. J.* (2006) 396, 201–214
- ¹⁴⁸ Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 739-744
- ¹⁴⁹ Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 540-551
- ¹⁵⁰ Cocchia D., Michetti F. and Donato R. (1981) S100 antigen in normal human skin. *Nature* 294, 85–87.
- ¹⁵¹ Hidaka H, Endo T, Kawamoto S, Yamada E, Umekawa H, Tanabe K, Hara K. 1983. Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein. *J Biol Chem* 258:2705–2709.
- ¹⁵² Takahashi K, Isobe T, Ohtsuki Y, Sonobe H, Yamaguchi H, Akagi T. 1985. S-100 protein positive human T-lymphocyte. *Am J Clin Pathol* 83:69–72.
- ¹⁵³ Donato, R. 1999. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim. Biophys. Acta* 1450:191-231
- ¹⁵⁴ Kerkhoff, C., M. Klempt, and C. Sorg. 1998. ... *Biochim. Biophys. Acta* 1448:200-211.
- ¹⁵⁵ Davey, G. E., Murmann, P. and Heizmann, C. W. (2001). Intracellular Ca²⁺ and Zn²⁺ levels regulate the alternative, cell density-dependent secretion of S100B in human glioblastoma cells. *J. Biol. Chem.* 276, 30819 -30826
- ¹⁵⁶ Hofmann M. A., Drury S., Fu C. et al. (1999) RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/ calgranulin polypeptides. *Cell* 97, 889–901.
- ¹⁵⁷ Riuzzi F., Sorci G. and Donato R. (2011) S100B protein regulates myoblast proliferation and differentiation by activating FGFR1 in a bFGF-dependent manner. *J. Cell Sci.* 124(Pt 14), 2389–2400.
- ¹⁵⁸ Cocchia D, Miani N. Immunocytochemical localization of the brain-specific S-100 protein in the pituitary gland of adult rat. *J Neurocytol.* 1980 Dec;9(6):771-82.

-
- ¹⁵⁹ Yang Q, Hamberger A, Hyden H, Wang S, Stigbrand T, Haglid KG. S-100 beta has a neuronal localisation in the rat hindbrain revealed by an antigen retrieval method. *Brain Res.* 1995 Oct 23;696(1-2):49-61.
- ¹⁶⁰ Tubaro C., Arcuri C., Giambanco I., Donato R. (2010) S100B protein in myoblasts modulates myogenic differentiation via NF- κ B-dependent inhibition of MyoD expression. *J. Cell. Physiol.* 223: 270-282
- ¹⁶¹ Libero Lauriola, Fabrizio Michetti, Vito M. Stolfi, Giovanni Tallini and Domenico Cocchia. Detection by S-100 immunolabelling of interdigitating reticulum cells in human thymomas. *Virchows Archiv B Cell Pathology Zell-pathologie* Volume 45, Number 1, 187-195
- ¹⁶² Beharier O, Kahn J, Shusterman E, Sheiner E. S100B - a potential biomarker for early detection of neonatal brain damage following asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep;25(9):1523-8
- ¹⁶³ Yates D. Traumatic brain injury: Serum levels of GFAP and S100B predict outcomes in TBI. *Nat Rev Neurol.* 2011 Feb;7(2):63.
- ¹⁶⁴ Montaner J, Mendioroz M, Delgado P, García-Berrocso T, Giralte D, Merino C, Ribó M, Rosell A, Penalba A, Fernández-Cadenas I, Romero F, Molina C, Alvarez-Sabín J, Hernández-Guillamon M. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: The S100B/RAGE pathway. *J Proteomics.* 2012 Feb 11
- ¹⁶⁵ Bouwhuis MG, Suci S, Kruit W, Salès F, Stoitchkov K, Patel P, Cocquyt V, Thomas J, Liénard D, Eggermont AM, Ghanem G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. Prognostic value of serial blood S100B determinations in stage IIB-III melanoma patients: a corollary study to EORTC trial 18952. *Eur J Cancer.* 2011 Feb;47(3):361-8.
- ¹⁶⁶ Falcone T, Fazio V, Lee C, Simon B, Franco K, Marchi N, Janigro D. Serum S100B: a potential biomarker for suicidality in adolescents? *PLoS One.* 2010 Jun 14;5(6):e11089.
- ¹⁶⁷ Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood disorders are glial disorders: evidence from in vivo studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010;2010:780645
- ¹⁶⁸ Machado-Vieira R., Lara D. R., Portela L. V., Gonçalves C. A., Soares J. C., Kapczinski F. and Souza D. O. (2002) Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 269–272.
- ¹⁶⁹ Stefan Ehrlich^{a,b}, Harriet Salbach-Andraea, Deike Weissa, Roland Burghardt, Klaus Goldhahn, Eugenia Maria Craciunc, Leonora Franke^b, Ralf Uebelhack^b, Burghard F. Klapp^c, Ulrike Lehmkuhla. S100B in underweight and weight-recovered patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* (2008) 33, 782–788
- ¹⁷⁰ Yang K, Xie GR, Hu YQ, Mao FQ, Su LY. The effects of gender and numbers of depressive episodes on serum S100B levels in patients with major depression. *J Neural Transm.* 2008 Dec;115(12):1687-94.
- ¹⁷¹ Leandro Giacometti da Silva & Cláudio Corá Mottin, Diogo Onofre Souza, Luiz Valmor Portela, Carla Winei Braga, Carolina Boeira Vargas, Alexandre Vontobel Padoin, Denis Martinez, Renato Dutra Dias.

Serum S100B but not NSE Levels are Increased in Morbidly Obese Individuals Affected by Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome. *OBES SURG* (2008) 18:993–999

¹⁷² Hiroyoshi HidakaS, Toyoshi Endo, Sachiyo Kawamoto, Eiji Yamada, Hayato Umekawa, Kazushi Tanabeg, and KazuoHara. Purification and Characterization of Adipose Tissue S-100b Protein. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* Vol. 258. No. 4, Issue of February 25. pp. 2705-2709.1983

¹⁷³ H. Haimoto, K. Kato, F. Suzuki, and H. Nagura, "The ultrastructural changes of S-100 protein localization during lipolysis in adipocytes. An immunoelectron-microscopic study," *American Journal of Pathology*, vol. 121, no. 2, pp. 185–191, 1985.

¹⁷⁴ F. Suzuki and K. Kato, "Inhibition of adipose S-100 protein release by insulin," *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 845, no. 2, pp. 311–316, 1985.

¹⁷⁵ S. Scaccianoce, P. Del Bianco, G. Pannitteri, and F. Passarelli, "Relationship between stress and circulating levels of S100B protein," *Brain Research*, vol. 1004, no. 1-2, pp. 208–211, 2004.

¹⁷⁶ C. B. O. Netto, S. Conte, M. C. Leite, et al., "Serum S100B protein is increased in fasting rats". *Archives of Medical Research*, vol. 37, no. 5, pp. 683–686, 2006.

¹⁷⁷ Kristian Holtkamp, Katharina Bühren, Gerald Ponath, Christoph von Eiff, Beate Herpertz-Dahlmann, Johannes Hebebrand, Matthias Rothermundt. Serum levels of S100B are decreased in chronic starvation and normalize with weight gain. *Journal of Neural Transmission* June 2008, Volume 115, Issue 6, pp 937-940

¹⁷⁸ Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med*. 2005 Apr;118 Suppl 2:15S-22S.

¹⁷⁹ Chiotis, D., Krikos, X., Tsiftis, G, Hatzisymeon, M., Maniati-Christidi, M., Dacou-Voutetakis, C., 2004. Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic origin aged 0-18years, living in the Athens area. *Ann Clin Paediatr Univ Atheniensis* 51(2), 139-154.

¹⁸⁰ http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/child_tbl.htm

¹⁸¹ Marshall WA, Tanner JM (February 1970). "Variations in the pattern of pubertal changes in boys". *Arch. Dis. Child*. 45 (239): 13–23

¹⁸² Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9

¹⁸³ Roche Co., Basel, Switzerland

¹⁸⁴ Salivette device, Sarstedt, Nuembrecht, Germany

¹⁸⁵ BORIS BIRMAHER et al, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1997 Volume: 36, Issue: 4, Pages: 545-553

¹⁸⁶ American Psychiatric Association, 1994

-
- ¹⁸⁷ Kovacs, M (1982).The Children's Depression Inventory: A self-rated Depression Scale for School-Aged Youngsters. University of Pittsburgh
- ¹⁸⁸ Kovacs M (1992) Manual for the Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 21:995–998
- ¹⁸⁹ George Giannakopoulos et al. Screening for children's depression symptoms in Greece: the use of the Children's Depression Inventory in a nation-wide school-based sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2009) 18:485–492
- ¹⁹⁰ Spielberger et al. STAIC Preliminary Manual, Consulting Psychologists Press, INC, 1970
- ¹⁹¹ Spielberger CD: Preliminary manual for the State-Trait Personality Inventory (STPI). University of South Florida, 1979.
- ¹⁹² Spielberger CDGRLLRE: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire). Palo Alto, CA, Consulting Psychologists press; 1970
- ¹⁹³ Maria Psychountaki, Yannis Zervas, Konstantinos Karteroliotis, and Charles Spielberger. Reliability and Validity of the Greek Version of the STAIC. *European Journal of Psychological Assessment*, Vol. 19, Issue 2, pp. 124–130
- ¹⁹⁴ Battle, J. (1976). Test-retest reliability of the Canadian Self-Esteem Inventory for Children. *Psychological Reports*, 38, 1343–1345
- ¹⁹⁵ Achenbach, T.M (1991c). Manual for the Youth Self Report and 1991 Profile. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- ¹⁹⁶ Roussos A, Francis K, Zoubou V, Kiprianos S, Prokopiou A, Richardson C. The standardization of Achenbach's Youth Self-Report in Greece in a national sample of high school students. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Mar;10(1):47-53
- ¹⁹⁷ Spielberger CD, Gorsuch RL & Lushene RE (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA
- ¹⁹⁸ Spielberger CDGRLLRE: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self-Evaluation Questionnaire). Palo Alto, CA, Consulting Psychologists press; 1970
- ¹⁹⁹ Α. Λιάκος, Σ. Γιαννίτση, Η αξιοπιστία και εγκυρότητα της τροποποιημένης Ελληνικής Κλίμακας άγχους του Spielberger, *Εγκέφαλος* 21, 71-76, 1984
- ²⁰⁰ Konstantinos N Fountoulakis, Marina Papadopoulou, Soula Kleanthous, Anna Papadopoulou, Vasiliki Bizeli, Ioannis Nimatoudis, Apostolos Iacovides and George S Kaprinis. Reliability and psychometric properties of the Greek translation of the State-Trait Anxiety Inventory form Y: Preliminary data. *Annals of General Psychiatry* 2006, 5:2
- ²⁰¹ N. Epstein et al.The MacMaster Family Assessment Device.*Journal of Marital and Family Therapy* 1983, Vol. 9, No. 2, 171-180

-
- ²⁰² Jane Akister and Joan Stevenson-Hinde. Identifying families at risk: exploring the potential of the McMaster Family Assessment Device. *Journal of Family Therapr* (1991) 13: 41 1-421
- ²⁰³ Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (June 1961). "An inventory for measuring depression". *Arch. Gen. Psychiatry* 4: 561–71
- ²⁰⁴ Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (June 1961). "An inventory for measuring depression". *Arch. Gen. Psychiatry* 4: 561–71
- ²⁰⁵ Jemos J: Beck Depression Inventory; validation in a Greeksample. Athens University Medical School; 1984
- ²⁰⁶ Achenbach, T.M (1991a). Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry
- ²⁰⁷ Derogatis LR, Rickels K, Roch AF. The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new selfreport scale. *Br J Psychiatry* 1976;129:280-289.
- ²⁰⁸ Derogatis LR. Symptom Checklist-90-Revised. in *Handbook of psychiatric measures*. American Psychiatric Association 2000:pp.81-84.
- ²⁰⁹ Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. 2003. Obesity and psychiatric disorder: developmental trajectories. *Pediatrics* 111: 851-859.
- ²¹⁰ Chrousos GP. 2009. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5(7):374-381.
- ²¹¹ Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM and Goran MI. 2008. Association between the Metabolic Syndrome and Serum Cortisol in Overweigh Latino Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 93(4): 1372-1378
- ²¹² Baron RM, Kenny DA. 1986. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 51(6):1173–1182.
- ²¹³ Onyike CU, CrumRM, Lee HB, Lyketsos CG, EatonWW. 2003. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 158(12):1139–1147.
- ²¹⁴ Goldbacher EM, Matthews KA. 2007. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann Behav Med* 34(3):240–252.
- ²¹⁵ Goossens L, Braet C, Van Vlierberghe L, Mels S. 2009. Loss of control over eating in overweight youngsters: The role of anxiety, depression and emotional eating. *Eur Eat Disord Rev* 17(1): 68–78.
- ²¹⁶ Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. 2006. Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160(3): 285–291.
- ²¹⁷ Noll JG, Zeller MH, Trickett PK, Putnam FW. 2007. Obesity risk for female victims of childhood sexual abuse: A prospective study. *Pediatrics* 120(1):e61–e67.
- ²¹⁸ Sanderson K, Patton GC, McKercher C, Dwyer T, Venn AJ. 2011. Overweight and obesity in childhood and risk of mental disorder: A 20-year cohort study. *Aust N Z J Psychiatry* 45(5):84–92.

-
- ²¹⁹ Dockray S, Susman EJ, Dorn LD. 2009. Depression, cortisol reactivity, and obesity in childhood and adolescence. *J Adolesc Health* 45(4):344–350.
- ²²⁰ GoldPW, Chrousos GP. 2002. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 7(3):254–275.
- ²²¹ Pervanidou P. 2008. Biology of posttraumatic stress disorder in childhood and adolescence. *J Neuroendocrinol* 20(5):632–638.
- ²²² Shirtcliff EA, Essex MJ. 2008. Concurrent and longitudinal associations of basal and diurnal cortisol with mental health symptoms in early adolescence. *Dev Psychobiol* 50(7): 690–703.
- ²²³ Dahl R, Ryan ND, Puig-Antich J, Nguyen NA, Al-Shabbout M, Meyer VA, Perel J. 1991. 24-Hour cortisol measures in adolescents with major depression: A controlled study. *Biol Psychiatry* 30(1):25–36.
- ²²⁴ Forbes EE, Williamson D, Ryan DN, Birmaher B, Axelson DA, Dahl RE. 2006. Peri-sleep-onset cortisol levels in children and adolescents with affective disorders. *Biol Psychiatry* 59:24–30.
- ²²⁵ Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Margeli A, Ferentinos S, Bakoula C, Lazaropoulou C, Papassotiriou I, Tsiantis J, Chrousos GP. 2007b. Elevated morning serum IL-6 or evening salivary cortisol predict PTSD in children and adolescents 6 months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology* 32(8–10):991–999.
- ²²⁶ Pervanidou P, Chrousos GP. 2010b. Developmental neuroendocrinology of posttraumatic stress disorder: The biological effects of childhood stress and trauma. In: Penkava NS, Haight LR, editors. *Neuroendocrinology research developments*. New York: Nova Science Publishers, Inc. p 105–117.
- ²²⁷ Van den Bergh BR, Van Calster B. 2009. Diurnal cortisol profiles and evening cortisol in post-pubertal adolescents scoring high on the Children’s Depression Inventory. *Psychoneuroendocrinology* 34(5):791–794.
- ²²⁸ Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. 1998. Stress-related cortisol secretion in men: Relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 83(6):1853–1859.
- ²²⁹ Chrousos GP, Gold PW. 1998. A healthy body in a healthy mind— and vice versa—the damaging power of “uncontrollable” stress. *J Clin Endocrinol Metab* 83(6):1842–1845.
- ²³⁰ Bjorntorp P. 2001. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2(2):73–86.
- ²³¹ Hinshaw S. P, Han S.S, Erhardt D, Huber A. 1992. Internalizing and externalizing behavior problems in preschool children: Correspondence among parent and teacher ratings and behavior observations. *Journal of Clinical child Psychology*, 21(2), 143-150.
- ²³² Thomas J.M, Guskin K.A, 2001. Disruptive behavior in young children: what does it mean? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent psychiatry*, 40 (1), 44-51.

²³³ Roussos A, Karantanow g, Richardson C, Hartman C, Karajiannis D, Kyprianow S, Lasaratou V, 1999. Achenbach's child behavior checklist and teacher's report form in a normative sample of Greek children 6-12 years old. *European Child and Adplescent Psychiatry*, 8, 165-172.

²³⁴ Peterson N.L, 1987. Early intervation for handicapped and at risk children. Denver: Love Publishing Company.

²³¹ Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005 Jun;61(2):381-8.

Circadian cortisol profiles, anxiety and depressive symptomatology, and body mass index in a clinical population of obese children

PANAGIOTA PERVANIDOU¹, DESPOINA BASTAKI¹, GIORGOS CHOULIARAS¹,
KATERINA PAPANIKOLAOU², ELEFThERIA LAIOS¹,
CHRISTINA KANAKA-GANTENBEIN¹, & GEORGE P. CHROUSOS¹

¹First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece, and

²Department of Child Psychiatry, Athens University Medical School, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece

(Received 12 October 2011; revised 16 March 2012; accepted 24 April 2012)

Abstract

Obesity is highly co-morbid with anxiety and/or depression in children, conditions that may further worsen the metabolic and cardiovascular risks for obese individuals. Dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis is involved in the pathophysiology of anxiety disorders, depression, and obesity, and diverse cortisol concentrations may be found in obese children, depending on their degree of psychological distress. The aim of this study was to examine cortisol profiles among obese children with or without symptoms of anxiety and depression. A group of 128 children (53% females; mean age $\pm$ SD: 11.2 ± 2.2 years) derived from a pediatric obesity clinic were studied. Anxiety and depressive symptomatology were assessed with appropriate instruments. Morning serum and five diurnal salivary cortisol concentrations were measured. Obese children were 3.1/2.3 times more likely to report state and trait anxiety, respectively, and 3.6 times more likely to report depressive symptoms than children of the same age group, from a contemporary Greek sample. Trait anxiety and noon salivary cortisol concentrations were significantly positively correlated ($p = 0.002$). Overall, salivary cortisol concentrations were increased in children with anxiety or depression symptomatology compared to obese children without any affective morbidity ($p = 0.02$) and to those with anxiety and depression co-morbidity ($p = 0.02$). In conclusion, in obese children, emotional distress expressed by symptoms of anxiety and/or depression is associated with circadian cortisol profiles reflecting a potential pathway for further morbidity. Longitudinal studies may reveal a role of cortisol in linking obesity, anxiety, and depression to the development of further psychological and physical morbidity.

Keywords: Anxiety, children, depression, obesity, salivary cortisol, stress

Introduction

Obesity, anxiety, and depression are highly co-morbid in adults (Wing et al. 1991; Rosmond et al. 1996) and youths (Mustillo et al. 2003; Reeves et al. 2008). Furthermore, similar to adults, children and adolescents in the highest quartiles for body mass index (BMI) have a higher prevalence of depression, meaning that associations between these two conditions are more likely to exist in individuals with more severe obesity (Onyike et al. 2003). The increasing prevalence of childhood obesity (Ogden et al. 2006) has been accompanied by a rising incidence of obesity-related somatic complications, especially metabolic

syndrome manifestations (central adiposity, arterial hypertension, insulin resistance, and dyslipidemia) and diabetes mellitus type 2 (Weiss et al. 2004, Kassi et al. 2011).

Anxiety disorders and depression in adults have been linked to abdominal obesity, elevated arterial blood pressure, and metabolic abnormalities, such as dyslipidemia and insulin resistance (Rosmond et al. 1998), as well as to diabetes mellitus type 2 and cardiovascular disease (Vogelzangs et al. 2007). Relationships between anxiety and/or depression and adverse health outcomes may be mediated by unfavorable clinical and metabolic characteristics (such as obesity and obesity-related metabolic

complications; Pervanidou and Chrousos 2007, 2011a). Importantly, morbidity related to anxiety and/or depression may not be seen in the early stages of development.

In interpreting the associations between obesity and anxiety/depression, the direction of causality is unclear. Although anxiety and depression are considered distinct disorders, they share a number of specific clinical symptoms related to stress (American Psychiatric Association 1994). Both behavioral and biological factors are involved in the pathophysiologic pathways linking obesity with anxiety/depression. In addition to the poor health habits, such as sedentary behaviors, lack of physical activity, unhealthy eating, and sleep problems, which generally characterize patients with anxiety and/or depression and obesity (American Psychiatric Association 1994; Kennard et al. 2006; Pettit et al. 2006; Schneider et al. 2007), several inherent biological mechanisms may be involved (Reeves et al. 2008).

The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis is an obvious target of research linking anxiety/depression and obesity with adverse health outcomes as cortisol abnormalities characterize both emotional disorders, and hyper-cortisolism has been associated with the development of obesity and the metabolic syndrome (Chrousos 2009; Pervanidou and Chrousos 2011). Dysregulation of the HPA axis, most often manifested by cortisol hypersecretion, but also by cortisol hyposecretion, has been shown in a large number of studies of patients with stress-related disorders (Chrousos and Gold 1992; Chrousos 2009; Hillman et al. 2012; Pervanidou and Chrousos 2012). Children with anxiety disorders and depression, similar to adults, exhibit HPA axis and overall stress system dysregulation, as evidenced in most cases by elevations of peripheral levels of cortisol and catecholamines (Pervanidou 2008). Finally, a recent pediatric study showed that in girls, an association between depression and BMI was mediated by cortisol reactivity to a stress test (Dockray et al. 2009).

There is evidence for alterations in peripheral glucocorticoid metabolism in obesity, without apparent changes in circulating cortisol concentrations. These alterations may be implicated in obesity, insulin resistance, and diabetes type 2, and include increased activity in adipose tissue of 11β -hydroxy-steroid dehydrogenase type 1 (11β -HSD1), which generates active cortisol from cortisone, and in liver of 5α -reductase (5α R), which inactivates cortisol (Seckl and Walker 2004; Morton and Seckl 2008; Tomlinson et al. 2008; Gathercole and Stewart 2010; Pereira et al. 2012).

Given that symptoms of anxiety and/or depression are highly prevalent in obese children (Mustillo et al. 2003), and that both obesity and anxiety/depression could be related to a dysregulated HPA axis (Weigensberg et al. 2008; Chrousos 2009), we

hypothesized a hypercortisolemic state in obese children with symptoms of anxiety and/or depression. More precisely, we aimed to investigate: (1) the prevalence of symptoms of anxiety/depression in obese children; (2) potential associations between anxiety/depression, BMI, and cortisol concentrations; and (3) whether, among obese children, those with symptoms of anxiety and/or depression have different cortisol profiles (hyper- or hypo-cortisolism) compared to those without such symptoms.

Methods

Patient selection

The study was approved by the Ethics Committee of the “Aghia Sophia” Children’s Hospital and written informed consent was obtained from the participants and their parents. The experimental group consisted of children and adolescents assessed at the Obesity Clinic of our Department of Pediatrics; the study was carried out according to the Helsinki Declaration (Williams 2008). Obesity was defined as a BMI greater than the 97th percentile for age and gender, according to the Greek BMI curves (Chiotis et al. 2004); all participants were obese. Exclusion criteria were: (1) underlying chronic illnesses, such as cardiac, hepatic, and renal diseases; (2) chronic use of medications; (3) syndromic obesity; (4) intellectual disabilities or a preexisting diagnosis of a psychiatric disorder; and (5) chromosomal disorders affecting puberty. Children with obesity-related alterations in their clinical and/or metabolic characteristics were not excluded from the study.

Data collection

BMI calculation. Children’s BMI was calculated from the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. BMI SDs and z -scores were calculated based on the *contemporary* Greek growth charts (Chiotis et al. 2004).

Pubertal assessment. Participants’ pubertal development was determined by physical examination by a certified pediatrician based on the 5 Tanner Stages of pubic hair and genital development in boys and pubic hair and breast development in girls (Tanner 1962). Children with a Tanner Stage (for genital development in boys and breast development in girls) 2–4 were characterized as mid-pubertal, whereas those with stage 5 as post-pubertal.

Psychometric instruments. Anxiety and depressive symptomatology were assessed using the following instruments. The State-Trait Anxiety Inventory for

Children (STAI-C) is a “how I feel questionnaire” that consists of two forms of 20 items each with a three-point response format (Spielberger et al. 1973). It assesses global anxiety that varies with situations (state anxiety) and anxiety that is stable across time and situations (trait anxiety). It has been used both in community and medical samples. The adaptation of STAI-C to the Greek population has shown an acceptable internal consistency [Cronbach’s alpha (α) = 0.85 and 0.83 for the first and the second factor of S-Anxiety scale, respectively; α = 0.80 for T-Anxiety], and reliability. It was also found that the scales have a multifactorial structure and can be used among the Greek population to examine children’s state and trait anxiety (Psychountaki et al. 2003). In this study, STAI-C1 refers to State anxiety and STAI-C2 refers to trait anxiety. The Children’s Depression Inventory (CDI) is the most widely used scale for depressive symptoms in children (Kovacs 1992). It is a 27-item self-report measure that assesses core symptoms of depression. The child is asked to endorse one of the three statements which best applies to him or her during the last 2 weeks. Responses were scored 0, 1, or 2, with 2 representing the severe form of the symptom. When applied to the Greek population, internal consistency (α = 0.80) and test–retest reliability were satisfactory. As the Greek version of the CDI is restricted to children aged 8–12 years, we calculated z -scores for CDI of children older than 12 years based on the values of a 12-year-old child (Giannakopoulos et al. 2009).

All scores in the CDI and STAI-C questionnaires were standardized and reported as z -scores, according to age and gender, based on the Greek version of both instruments (Psychountaki et al. 2003; Giannakopoulos et al. 2009). The Greek versions of the two instruments are derived from contemporary representative samples of Greek children. The participants’ symptoms of anxiety and/or depression were classified as normal if they had z -score ≤ 1.6 which corresponds to ≤ 95 th percentile, or high if they had z -score > 1.6 which corresponds to > 95 th percentile. The STAI-C and CDI were administered during the first visit at the Obesity Clinic.

Neuroendocrine evaluation. Salivary samples were collected by parents at home, on the nearest Sunday to the physical and psychological examination day, and returned to the investigators within 2 days. The samples were collected five times a day (08:00 h pre-breakfast, 12:00, 15:00, 18:00, and 21:00 h, pre-bed). The time of awakening was scheduled for 07:30 h. Detailed instructions were given to parents and children to collect the saliva samples correctly, using a Salivette device (Sarstedt, Nuembrecht, Germany). Participants were not receiving any medications and did not smoke. Children were told not to eat, drink,

brush their teeth, or exercise for at least half-an-hour prior to sample collection. Each of the samples was collected by having the participant place a cotton swab in his or her mouth for 2 min, or chews it for 1 min. The cotton was then placed inside a plastic tube and kept in a refrigerator at 0–4°C. Within 2 days from collection, the samples were given to the investigator for further processing. Saliva was extracted from the cotton by centrifuging the plastic tubes and cotton at 1000g for 8 min to separate the saliva into the outer tube. The cotton was then removed and all samples were stored at –85°C. Fasting morning blood samples (2–3 ml) were obtained from the median antecubital vein and placed into plastic tubes with no additives, for the measurement of cortisol. These samples were collected during a scheduled second visit at the Obesity Clinic, between 08:00 and 09:00 h. The blood samples were centrifuged and the serum obtained was stored at –85°C. Samples were processed using the Elecsys Cortisol reagent kit produced by ROCHE Co. (Basel, Switzerland). Serum and salivary cortisol concentrations were measured using an electrochemiluminescence immunoassay (Roche Co., Basel, Switzerland). The intra- and inter-assay precision coefficients of variation for serum cortisol concentrations were 1.1–1.3% and $< 8\%$ and those for salivary cortisol concentrations ranged from 1.5–6.1% and 4.1–8%, respectively. The analytical sensitivity (lower detection limit) for salivary cortisol concentrations was $< 0.036 \mu\text{g/dl}$.

Statistical analyses

Continuous variables are presented as mean $\pm$ SD, while categorical variables are presented using absolute (n) and relative (%) frequencies. The level of significance was set to ≤ 0.05 . Comparisons of means were performed by Student’s t -test, whereas relationships between categorical variables were assessed by Fisher’s exact test. In the latter case, the relative risk was quantified and expressed as odds ratio. Correlations between continuous variables were evaluated by Pearson’s r . Whenever sample sizes were less than 30, non-parametric procedures were applied (Mann–Whitney test and Spearman’s rho). In addition to the five single measurements of salivary cortisol, the area under the curve (AUC) was also calculated for each individual. For the correlation of cortisol with STAI-C1, STAI-C2, CDI, and BMI z -scores, the level of significance was adjusted to $0.05/7 = 0.007$, according to Bonferroni, as the null hypothesis included seven simultaneous correlations (five salivary cortisol measurements, serum cortisol, and AUC). The analysis of the daily variation of salivary cortisol levels was carried out through a repeated measures analysis with correlated error terms using an unstructured correlation matrix. For the assessment of a probable mediation effect of cortisol

Table I. Characteristics of the study population ($N = 128$).

	Total	Females ($n = 68$)	Males ($n = 60$)	p -Value*
Age (years, mean $\pm$ SD)	11.2 $\pm$ 2.2	10.7 $\pm$ 2.1	11.4 $\pm$ 2.1	0.036
BMI (kg/m^2 , mean $\pm$ SD)	29.6 $\pm$ 5.5	29.4 $\pm$ 5.7	29.7 $\pm$ 5.2	0.700
BMI z -score (mean $\pm$ SD)	2.9 $\pm$ 1.5	3.0 $\pm$ 1.6	2.9 $\pm$ 1.5	0.800
Pubertal status, pre/mid/post (%)	46.3/42.6/11.1	40.0/41.8/18.2	52.8/43.4/3.8	0.057 [†]

* Student's t -test; [†] Fisher's exact test. BMI: body mass index.

(mediator) on the relationship between anxiety/depression symptoms (independent variable) and BMI z -scores (dependent variable), the Baron and Kenny (1986) criteria were applied. According to these criteria, a variable (cortisol) functions as a mediator when it meets the following conditions: (a) variations in levels of the independent variables (STAIC1, STAIC2, and CDI) significantly account for variations in the presumed mediator (cortisol); (b) variations in the mediator (cortisol) significantly account for variations in the dependent variable (BMI z -score); and (c) when the former two relationships are controlled, a previously significant relationship between the independent (STAIC1, STAIC2, and CDI) and dependent variable (BMI z -score) is no longer significant. All statistical procedures were run in the Stata 11.0 statistical software (StataCorp, 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845, USA).

Results

Anxiety and depressive symptoms in obese children

A total of 128 obese children (53% females) were included in the analysis and their characteristics regarding age, BMI, and pubertal status are shown in Table I. Only children with fully completed questionnaires were included in the ensuing steps of the analysis. The number of participants in each group is shown in Tables II and III. Children with missing data (excluded from the ensuing analysis) did not differ from the children finally included, in terms of BMI, cortisol values, and psychological status.

Mean z -scores for STAIC1 [state anxiety] (mean = 0.18, SD = 1.18) and STAIC2 [trait anxiety] (mean = -0.22, SD = 1.37) did not differ significantly from those expected (mean = 0, SD = 1, Student's t -test, p -values: 0.14 and 0.11, respectively). Mean z -scores for CDI [depressive symptoms] (mean = 0.33, SD = 1.32) were significantly higher in obese children than expected (Student's t -test, $p = 0.007$). The distribution of obese children according to their status on the three scales is shown in Table II. The proportion above the upper normal limit (>95 th percentile) was significantly higher than that expected (Student's t -test, state anxiety: $p < 0.001$, trait anxiety: $p = 0.006$, depressive symptoms: $p < 0.001$). Obese children were 3.1 times

(odds ratio = 3.1) more likely to report state anxiety symptoms and 2.3 (odds ratio = 2.3) times more likely to report trait anxiety symptoms compared to the general population. Furthermore, obese children were 3.6 times (odds ratio = 3.6) more likely to report depression-related symptoms than the general population.

BMI z -scores were not related to STAIC1, STAIC2, and CDI scores. The characteristics of obese children with symptoms of state anxiety, trait anxiety and depression >95 th percentile, presence of both anxiety and depressive symptoms (co-morbidity), and absence of symptoms (low symptoms) are presented in Table III. The anxiety/depression status in obese children was not related to gender (results not shown), while pre-pubertal obese children were five times more likely to have high state anxiety scores than mid- and post-pubertal obese children (Fisher's exact test, $p = 0.044$, odds ratio = 5.0). No relationship between pubertal status and STAIC2 or CDI was found.

As expected, in our population, anxiety and depressive symptoms were strongly and positively related: Depressive Symptoms-State Anxiety: Pearson's $r = 0.56$, $p < 0.001$; Depressive Symptoms-Trait Anxiety: Pearson's $r = 0.55$, $p < 0.001$; and State Anxiety-Trait Anxiety: Pearson's $r = 0.61$, $p < 0.001$.

Circadian cortisol profiles, anxiety, and depression in obese children

When correlations of the five single salivary cortisol measurements, serum cortisol, and AUC with STAIC1, STAIC2, and CDI (z -scores) were evaluated, only noon (12:00 h) salivary cortisol concen-

Table II. Distribution of the study population according to their emotional status, based on the CDI (depressive symptoms), STAIC1 (state anxiety), and STAIC2 (trait anxiety) questionnaires.

	High (>95 th percentile)	Normal (<95 th percentile)
CDI ($n = 119$)	19 (16.0%)	100 (84.0%)
STAIC1 ($n = 93$)	13 (14.0%)	80 (86.0%)
STAIC2 ($n = 101$)	11 (10.9%)	90 (89.1%)

Notes: BMI, body mass index; CDI, Children's Depression Inventory; STAIC1 and STAIC2, State and Trait Anxiety Inventory for Children, respectively.

Table III. Characteristics of obese children with depressive symptoms (high CDI), symptoms of state anxiety (high STAIC1) and symptoms of trait anxiety (high STAIC2), presence of both anxiety and depression (co-morbidity), and low symptoms of anxiety/depression.

	Depressive symptoms (CDI > 95th percentile) <i>n</i> = 19	State-anxiety symptoms (STAIC1 > 95th percentile) <i>n</i> = 13	Trait-anxiety symptoms (STAIC2 > 95th percentile) <i>n</i> = 11	Symptoms of anxiety and depression (co-morbidity) <i>n</i> = 7	No symptoms of anxiety/depression (low symptoms in all scales) <i>n</i> = 32
Age (years, mean $\pm$ SD)	11.3 $\pm$ 2.1	10.5 $\pm$ 2.3	11.6 $\pm$ 2.4	11.5 $\pm$ 2.6	10.6 $\pm$ 2.2
BMI <i>z</i> -score (mean $\pm$ SD)	3.5 $\pm$ 1.6	3.2 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 1.8	3.8 $\pm$ 2.2	2.9 $\pm$ 1.3
Gender, males/females (%)	52.6/47.4	41.7/58.3	45.5/54.5	42.9/57.1	50.0/50.0

Notes: BMI, body mass index; CDI, Children's Depression Inventory; STAIC1 and STAIC2, State and Trait Anxiety Inventory for Children, respectively.

tration was significantly correlated with trait anxiety (Pearson's $r = 0.34$, $p = 0.002$). Furthermore, cortisol concentrations did not differ significantly between children with normal and high scores on the three scales. In addition, single cortisol values were not associated with co-morbidity or with low symptoms of depression and anxiety, but BMI *z*-scores were significantly higher in children with depression or anxiety than those with low anxiety/depressive symptomatology (Mann-Whitney test, 3.44 ± 1.37 vs. 2.87 ± 1.31 , respectively, $p = 0.027$). Single salivary cortisol measurements, serum cortisol, and AUC were not associated with gender (results not shown). With respect to pubertal status, mid- or post-pubertal obese children had higher 15:00 h salivary cortisol values than pre-pubertal obese children (Student's *t*-test, 0.089 ± 0.078 vs. 0.032 ± 0.025 , respectively, $p < 0.001$) and higher 21:00 h salivary cortisol values than pre-pubertal obese children (Student's *t*-test, 0.048 ± 0.058 vs. 0.022 ± 0.011 , respectively, $p = 0.005$). BMI was not significantly related to cortisol values (results not shown).

Finally, we carried out a repeated measures analysis in order to identify factors that significantly affect the variation of daily salivary cortisol concentrations in obese children. As a first step, we implemented three different models including time, gender, and age as common confounding variables and STAIC1 (model 1), STAIC2 (model 2), and CDI (model 3) as the variable under investigation. No significant effect of STAIC1 (model 1), STAIC2 (model 2), or CDI (model 3) on the cortisol concentrations was found. BMI *z*-scores were also not associated with cortisol concentrations. However, as shown above, the three scales are highly related in obese children, so we re-analyzed our data including STAIC1, STAIC2, and CDI in the same model. The results are shown in Table IV and clearly indicate that due to the observed correlation between STAIC1, STAIC2, and CDI, the three variables interact with respect to their effect on salivary cortisol values and needed to be considered simultaneously in the model. Therefore, we applied a new model including the co-morbidity variable (equals 1 if STAIC1 > 95th percentile and CDI > 95th percentile, or if STAIC2 > 95th percentile and CDI > 95th

percentile, and equals 0 in all other cases) and the absence-of-morbidity variable (equals 0 if STAIC1 < 95th percentile and STAIC2 < 95th percentile and CDI < 95th percentile, and equals 1 in all other cases). Time, gender, and age remained significant confounding variables. According to this model, obese children with co-morbidity had lower average values of salivary cortisol concentration than those without (average difference $0.059 \mu\text{g/dl}$, $p = 0.029$), whereas those with no morbidity also had lower average values of salivary cortisol than those who scored positively in at least one of the three scales (average difference $0.026 \mu\text{g/dl}$, $p = 0.028$). To explore whether there is a continuum in the relationship between the degree of anxiety/depression symptomatology and cortisol levels in obese children, we combined the co-morbidity and the absence-of-morbidity variables in a factor with three levels: equal to 0 if STAIC1 < 95th percentile and CDI < 95th

Table IV. Effect of state anxiety (STAIC1), trait anxiety (STAIC2), depressive symptoms (CDI), age, gender, and time on daily variation of salivary cortisol concentration as assessed by repeated measurements analysis.*

Variable	Coefficient	<i>t</i> Value	Degrees of freedom	<i>p</i> -Value [†]
Intercept	0.14	3.15	50	0.003
Time	-0.072	-6.88	50	<0.001
Square of time	0.008	5.29	50	<0.001
Cube of time	-0.0003	-4.51	50	<0.001
STAIC1 [‡]	-0.039	-1.98	50	0.053
STAIC2	0.022	-0.65	50	0.52
CDI	0.029	1.11	50	0.27
Gender [¶]	0.025	1.95	50	0.057
Age [§]	0.010	3.92	50	<0.001

CDI, Children's Depression Inventory; STAIC1 and STAIC2, State and Trait Anxiety Inventory for Children, respectively; *Repeated measures analysis with correlated error terms using an unstructured correlation matrix; [†]Wald test; [‡]Patients with STAIC1 below the 95th percentile had lower average values of salivary cortisol concentration than those with STAIC1 above the 95th percentile (average difference $0.039 \mu\text{g/dl}$, $p = 0.05$); [¶]Females had higher average values of salivary cortisol than males (average difference $0.025 \mu\text{g/dl}$, $p = 0.057$); [§]Age had a positive effect on salivary cortisol values (1-year increase in age results in an average increase of $0.01 \mu\text{g/dl}$ in salivary cortisol values).

Table V. The effect of psychological morbidity on the variation of cortisol measurements as assessed by repeated measures analysis.*

	Coefficient	<i>t</i> Value	Degrees of freedom	<i>p</i> -Value [†]
Psychological morbidity				
Low psychological symptoms vs. anxiety or depression	-0.046	2.25	51	0.028
Anxiety and depression vs. anxiety or depression	-0.059	2.24	51	0.029
Low psychological symptoms vs. anxiety and depression	0.012	0.68	51	0.490
Time	-0.072	-6.88	51	<0.001
Square of time	0.008	5.29	51	<0.001
Cube of time	-0.0003	-4.51	51	<0.001
Gender [‡]	0.025	2.03	51	0.047
Age [¶]	0.010	3.92	51	<0.001

* Repeated measures analysis with correlated error terms using an unstructured correlation matrix; [†] Wald test; [‡] Females had higher average values of salivary cortisol than males (average difference 0.025 µg/dl, *p* = 0.047); [¶] Age had a positive effect on salivary cortisol values (1-year increase in age results in an average increase of 0.01 µg/dl in salivary cortisol values, *p* < 0.001).

percentile and STAIC2 < 95th percentile (this level corresponds to absence of morbidity), equal to 2 if STAIC2 > 95th percentile and CDI > 95th percentile or if STAIC1 > 95th percentile and CDI > 95th percentile (this level corresponds to co-morbidity), and equal to 1 in all other cases (which corresponds to CDI positive or STAIC1/STAIC2 positive). Results are shown in Table V. The extremes in this morbidity scale (children with no symptoms and those with combined anxiety and depression) had lower values of salivary cortisol concentration than those who scored abnormally for either anxiety or depression. The daily variations of mean salivary cortisol values for 10-year-old boys and girls, as predicted by the repeated measurements analysis, are shown in Figure 1a,b.

Discussion

Our study examined cross-sectional relationships between anxiety/depression, weight status, and cortisol profiles in a clinical population of obese children. We found (a) an increased prevalence of anxiety and depressive symptoms, (b) a significant association between noon (12:00 h) salivary cortisol concentration and trait anxiety, and (c) that the psychological status (anxiety and/or depression) is associated with the overall circadian salivary cortisol concentrations among obese children.

Emotional problems in obese children

An increased prevalence of self-reported anxiety and depressive symptoms was found in obese children, compared to the general population. Furthermore, mean values for depressive *z*-scores were significantly higher in obese children than the general population, while the percentage of obese children above the upper normal limit was significantly higher than that expected in the general population in all scales. Lastly, among obese children, those with normal values in all three psychometric scales had lower BMI *z*-scores

(although above the upper normal limit) than those who scored high on even one scale.

These findings are consistent with studies showing high incidence of internalizing symptoms and disorders in obese individuals (Mustillo et al. 2003; Onyike et al. 2003; Goldbacher and Matthews 2007). Furthermore, studies in children have shown that treatment seekers (clinical samples) were more likely to have disturbed eating behaviors (loss of control and/or emotional eating) than overweight youngsters not seeking weight loss treatment (Goossens et al. 2009). Disturbed eating behaviors, though not examined in our population, are often component symptoms of anxiety and/or depression and might link these conditions to obesity. In addition, several longitudinal studies have shown that anxiety disorders and depression are associated with a higher BMI *z*-score, especially in females (Mustillo et al. 2003; Anderson et al. 2006; Noll et al. 2007; Sanderson et al. 2011). Interestingly, in our cohort, anxiety and/or depression status in obese children were not related to gender, whereas pre-pubertal obese children were five times more likely to have state anxiety than mid- and post-pubertal obese children, as shown in the high state anxiety scores. No relationship between STAIC2 or CDI and pubertal status was found. This finding was not expected, especially for depressive symptoms, because it is widely accepted that female gender and age increase the prevalence of the diagnosis of depression in the general population. The young age of our participants, the fact that all children were obese, and the lack of a full clinical diagnosis may explain these findings. In addition, the fact that *z*-scores in CDI, for children older than 12, were calculated based on values of 12-year-old children might have influenced the results.

Associations between anxiety, depression, BMI, and cortisol

Though testing cortisol as a mediator between obesity and anxiety/depression has significant limitations in a

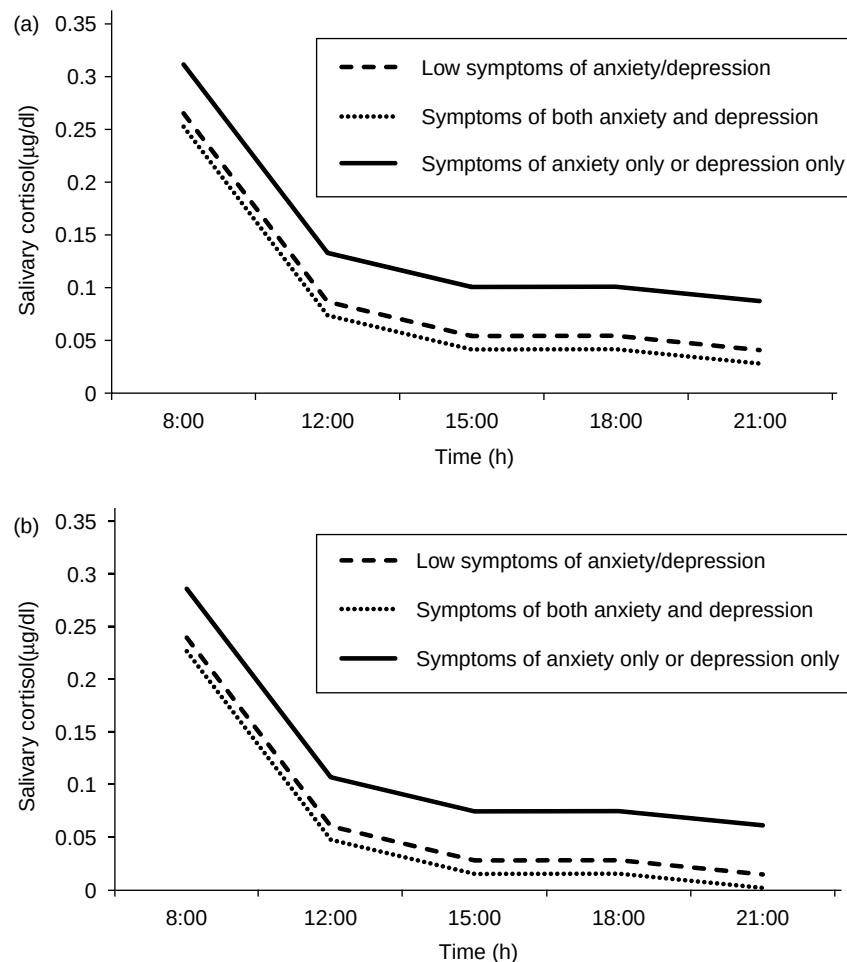


Figure 1. Mean daily variation of salivary cortisol concentration, as predicted by repeated measures analysis (repeated measures analysis with correlated error terms using an unstructured correlation matrix; details are given in Tables IV and V), for girls (1a) and boys (1b) at the age of 10 years. Anxiety and depression symptoms were determined by the State and Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC1 and STAIC2), and the CDI, respectively.

cross-sectional setting, we attempted to examine such a hypothesis in our sample. Our results do not support a mediation effect of cortisol on the relationship between anxiety/depression symptoms, since two of the Baron and Kenny criteria were not satisfied: first, there was no effect to mediate, as the STAIC1, STAIC2, and CDI were not associated with BMI z -scores; second, the mediator (cortisol concentration) was not related to the dependent variable (BMI z -scores) and this was assessed both by individual correlations and repeated measures.

In our study, a significant positive association was found between the degree of trait anxiety and noon (12:00 h) salivary cortisol. This is particularly important as a pronounced noon salivary “lunch-related cortisol” is one of the features of stressed adults (Chrousos and Gold 1998; Rosmond et al. 1998). Trait anxiety was the only measure associated with cortisol values, compared to measures of concurrent stress, such as state anxiety and current depressive symptoms. These findings indicate that trait anxiety may be more relevant to stress-related cortisol

elevations. Trait anxiety represents a more fundamental component of stress perception. Anxiety theory, formulated by Spielberger (1966), suggests that individuals with high trait anxiety levels are more anxiety-prone because they perceive situations as more dangerous or threatening than individuals with low trait anxiety. Consequently, they are more vulnerable to stress and tend to respond with more intense state anxiety reactions than do individuals who are low in trait anxiety. Thus, although it is not clear whether cortisol disturbances in stress-related disorders are related to trait and/or state conditions, trait anxiety may represent a better self-reported indicator of an inherent vulnerability to stress.

Daily cortisol profiles among obese children with or without anxiety/depression

The examination of salivary cortisol concentrations with repeated measures analysis in obese children with or without symptoms of anxiety/depression revealed some interesting and unexpected results: a significant

difference was found in overall salivary cortisol concentrations between those children with high anxiety or high depression and those with low such symptoms. Interestingly, the group with both anxiety and depression had significantly lower cortisol concentrations than those with only anxiety or only depressive symptoms and similar, albeit slightly lower, to those with low affective symptoms (Figure 1). This finding implies the importance of the clinical assessment in interpreting neuroendocrine findings, but also the importance of taking into account comorbidity. Obese children with symptoms of both anxiety and depression (T scores > 95 th percentile with both instruments) may thus constitute a distinct clinical entity with a different neuroendocrine profile compared to those with only anxiety or only depressive symptoms. Since a clinical diagnosis was not made, symptoms of both anxiety and depression may belong to a separate diagnostic entity, such as post-traumatic stress disorder or atypical depression (Gold and Chrousos 2002; Pervanidou 2008). Only a clinical diagnostic procedure and a longitudinal examination of these children can clarify the clinical entity of these children and its further role in obesity- and stress-related morbidity.

Other studies in children with full psychiatric diagnoses in the entire BMI range have shown inconsistent results: studies in adolescents with clinical depression present either a flattened diurnal cortisol profile with elevated evening cortisol levels (Shirtcliff and Essex 2008), or elevated evening perisleep onset cortisol (Dahl et al. 1991; Forbes et al. 2006). Regarding anxiety disorders, either hyper- or hypo-cortisolism is noted inconsistently (Pervanidou et al. 2007a, 2007b; Pervanidou 2008). Age, developmental history, previous experiences, and time since these experiences occurred, as well as co-morbidity may all influence the neuroendocrine profile of an anxiety disorder (Pervanidou and Chrousos 2010a, 2010b). A recent, similar study of 58 post-pubertal adolescents (Van den Bergh and Van Calster 2009) showed that adolescents with a high degree of depressive symptomatology in the CDI had a high, flattened cortisol profile compared to those with a lower degree of symptoms.

In our study, obesity serves as an unfavorable background for both behavioral-emotional and metabolic complications. Practically, our findings indicate that the emotional status of an obese child (as indicated by self-completed questionnaires) may influence diurnal cortisol level variation, even if a clinical diagnosis of anxiety or depression is not made. As our study did not include a control group of normal weight children, we are not able to examine the same hypothesis in children with a lower BMI.

Although it is not possible to prove the contribution of cortisol abnormalities in the health status of a child at this young age, cortisol abnormalities in obese

individuals may serve as an additional pathway leading to further psychological, endocrine, and metabolic complications. They may also play a role in worsening the vicious cycle between obesity and emotional problems. Clinical observations and data from experimental studies agree that chronic excess of cortisol is associated with increased collection of visceral fat (Chrousos and Gold 1998; Rosmond et al. 1998; Björntorp 2001). Clinical examples of patients treated with corticosteroids, having endogenous Cushing syndrome, or suffering from depression have shown an increased appetite and food intake leading to obesity, especially central obesity (Björntorp 2001; Chrousos 2009).

Strengths and weaknesses

The novelty of this study is that instruments examining symptoms of anxiety/depression and cortisol measurements were applied in a clinical population of obese children, seeking medical help. These findings may extend the existing knowledge on HPA axis dysregulation in children with anxiety disorders and depression to individuals with no apparent psychiatric disorders. Limitations of this study are the lack of a control group, the fact that salivary cortisol concentrations were measured on only one day, specifically, a day of leisure and of presumably lower stress than week days, and the z -scores in CDI of children older than 12 years were calculated based on the values of a 12-year-old child, as the Greek version of the CDI is restricted to children 8–12 years old.

From a clinical perspective, our results support recognizing and treating anxiety and depression as part of a comprehensive obesity prevention program.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV. 4th ed., Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. 2006. Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160(3): 285–291.
- Baron RM, Kenny DA. 1986. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 51(6):1173–1182.
- Björntorp P. 2001. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2(2):73–86.
- Chiotis D, Krikos X, Tsiftis G, Hatzisymeon M, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. 2004. Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic origin aged 0–18 years, living in the

- Athens area. *Ann Clin Paediatr Univ Atheniensis* 51(2): 139–154.
- Chrousos GP. 2009. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5(7):374–381.
- Chrousos GP, Gold PW. 1992. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 267:1244–1252.
- Chrousos GP, Gold PW. 1998. A healthy body in a healthy mind—and vice versa—the damaging power of “uncontrollable” stress. *J Clin Endocrinol Metab* 83(6):1842–1845.
- Dahl R, Ryan ND, Puig-Antich J, Nguyen NA, Al-Shabbout M, Meyer VA, Perel J. 1991. 24-Hour cortisol measures in adolescents with major depression: A controlled study. *Biol Psychiatry* 30(1):25–36.
- Dockray S, Susman EJ, Dorn LD. 2009. Depression, cortisol reactivity, and obesity in childhood and adolescence. *J Adolesc Health* 45(4):344–350.
- Forbes EE, Williamson D, Ryan DN, Birmaher B, Axelson DA, Dahl RE. 2006. Peri-sleep-onset cortisol levels in children and adolescents with affective disorders. *Biol Psychiatry* 59:24–30.
- Gathercole LL, Stewart PM. 2010. Targeting the pre-receptor metabolism of cortisol as a novel therapy in obesity and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 122(1-3):21–27.
- Giannakopoulos G, Kazantzi M, Dimitrakaki C, Tsiantis J, Kolaitis G, Tountas Y. 2009. Screening for children’s depression symptoms in Greece: The use of the Children’s Depression Inventory in a nation-wide school-based sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18(8):485–492.
- Gold PW, Chrousos GP. 2002. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 7(3):254–275.
- Goldbacher EM, Matthews KA. 2007. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann Behav Med* 34(3):240–252.
- Goossens L, Braet C, Van Vlierberghe L, Mels S. 2009. Loss of control over eating in overweight youngsters: The role of anxiety, depression and emotional eating. *Eur Eat Disord Rev* 17(1): 68–78.
- Hillman JB, Dorn LD, Loucks TL, Berga SL. 2012. Obesity and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adolescent girls. *Metabolism* 61(3):341–348.
- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. 2011. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Med* 9(May 5):48.
- Kennard B, Silva S, Vitiello B, Curry J, Kratochvil C, Simons A, Hughes J, Feeny N, Weller E, Sweeney M, Reinecke M, Pathak S, Ginsburg G, Emslie G, March J, TADS Team. 2006. Remission and residual symptoms after short-term treatment in the Treatment of Adolescents with Depression Study (TADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(12):1404–1411.
- Kovacs M. 1992. Manual for the Children’s Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 21:995–998.
- Morton NM, Seckl JR. 2008. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Front Horm Res* 36:146–164.
- Mustillo S, Worthman C, Erkanli A, Keeler G, Angold A, Costello EJ. 2003. Obesity and psychiatric disorder: Developmental trajectories. *Pediatrics* 111:851–859.
- Noll JG, Zeller MH, Trickett PK, Putnam FW. 2007. Obesity risk for female victims of childhood sexual abuse: A prospective study. *Pediatrics* 120(1):e61–e67.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. 2006. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 295(13):1549–1555.
- Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. 2003. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 158(12):1139–1147.
- Pereira CD, Azevedo I, Monteiro R, Martins MJ. 2012. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: Relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, Feb 9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01582.
- Pervanidou P. 2008. Biology of posttraumatic stress disorder in childhood and adolescence. *J Neuroendocrinol* 20(5):632–638.
- Pervanidou P, Chrousos GP. 2007. Post-traumatic stress disorder in children and adolescents: From Sigmund Freud’s “trauma” to psychopathology and the (Dys)metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 39(6):413–419.
- Pervanidou P, Chrousos GP. 2010a. Neuroendocrinology of posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res* 182:149–160.
- Pervanidou P, Chrousos GP. 2010b. Developmental neuroendocrinology of posttraumatic stress disorder: The biological effects of childhood stress and trauma. In: Penkava NS, Haight LR, editors. *Neuroendocrinology research developments*. New York: Nova Science Publishers, Inc. p 105–117.
- Pervanidou P, Chrousos GP. 2011. Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Int J Pediatr Obes* 6(Suppl. 1):21–28.
- Pervanidou P, Chrousos GP. 2012. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism* 61(5): 611–619.
- Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Lazaropoulou Ch, Hindmarsh P, Bakoula Ch, Papassotiropoulos I, Tsiantis J, Chrousos GP. 2007a. The natural history of neuroendocrine changes in pediatric posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents: Progressive divergence of noradrenaline and cortisol concentrations over time. *Biol Psychiatry* 62(10): 1095–1110.
- Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Margeli A, Ferentinos S, Bakoula C, Lazaropoulou C, Papassotiropoulos I, Tsiantis J, Chrousos GP. 2007b. Elevated morning serum IL-6 or evening salivary cortisol predict PTSD in children and adolescents 6 months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology* 32(8–10):991–999.
- Pettit JW, Lewinsohn PM, Joiner TE, Jr. 2006. Propagation of major depressive disorder: Relationship between first episode symptoms and recurrence. *Psychiatry Res* 141(3):271–278.
- Psychountaki M, Zervas Y, Karteroliotis K, Spielberger C. 2003. Reliability and validity of the Greek version of the STAIC. *Eur J Psychol Assess* 19(2):124–130.
- Reeves GM, Postolache TT, Snitker S. 2008. Childhood obesity and depression: Connection between these growing problems in growing children. *Int J Child Health Hum Dev* 1(2): 103–114.
- Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. 1998. Stress-related cortisol secretion in men: Relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 83(6):1853–1859.
- Rosmond R, Lapidus L, Marin P, Björntorp P. 1996. Mental distress, obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Obes Res* 4:245–252.
- Sanderson K, Patton GC, McKercher C, Dwyer T, Venn AJ. 2011. Overweight and obesity in childhood and risk of mental disorder: A 20-year cohort study. *Aust N Z J Psychiatry* 45(5):84–92.
- Schneider M, Dunton GF, Cooper DM. 2007. Media use and obesity in adolescent females. *Obesity (Silver Spring)* 15(9): 2328–2335.
- Seckl JR, Walker BR. 2004. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a modulator of glucocorticoid action: From metabolism to memory. *Trends Endocrinol Metab* 15(9):418–424.
- Shirtcliff EA, Essex MJ. 2008. Concurrent and longitudinal associations of basal and diurnal cortisol with mental health symptoms in early adolescence. *Dev Psychobiol* 50(7): 690–703.
- Spielberger CD. 1966. Theory and research on anxiety. In: Spielberger CD, editor. *Anxiety and behavior*. New York: Academic Press. pp 3–20.

- Spielberger CD, Edwards CD, Lushene RE, Montuori J, Platzek D. 1973. Preliminary manual for the State-Trait Anxiety Inventory for Children. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Tanner JM. 1962. Growth at adolescence. 2nd ed., Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Tomlinson JW, Finney J, Gay C, Hughes BA, Hughes SV, Stewart PM. 2008. Impaired glucose tolerance and insulin resistance are associated with increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and elevated hepatic 5 α -reductase activity. *Diabetes* 57(10):2652–2660.
- Van den Bergh BR, Van Calster B. 2009. Diurnal cortisol profiles and evening cortisol in post-pubertal adolescents scoring high on the Children's Depression Inventory. *Psychoneuroendocrinology* 34(5):791–794.
- Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schragger M, Bandinelli S, Lauretani F, Giannelli SV, Penninx BW. 2007. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 32(2):151–159.
- Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. 2008. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab* 93(4):1372–1378.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali S, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. 2004. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350:2362–2374.
- Williams JR. 2008. The declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ* 86:650–651.
- Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. 1991. Waist to hip ratio in middle-aged women. Association with behavioral and psychological factors and with changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb* 11:1250–1257.

