ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ. ΤΣΟΛΙΑ

«Μελέτη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους της νήσου Σάμου»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2017

ΟΡΚΟΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΙΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΟ ΔΕΟΥΔΕΝΙ ΔΙΔΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΝΟΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΛΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ ΕΙΡΞΕΙΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑ ΤΗΣΙ ΑΝΩΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ ΑΑ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΙΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΑΜΗΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΥΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ
ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΡΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΖΩΝΤΑΝΕΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΝΤΡΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΟΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ.

ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΗ ΔΙΚΦΘΟΡΑ, ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ Η ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΕΠΙΤΥΧΩΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

Στην οικογένεια μου,

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καφετζής Δημήτριος : Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας (επιβλέπον μέλος)

Γουργιώτης Δημήτριος : Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας

Γαρούφη Αναστασία : Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καφετζής Δημήτριος : Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας

Γουργιώτης Δημήτριος : Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας

Γαρούφη Αναστασία : Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής

Μαρία Τσολιά: Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας

Αχιλλέας Αττιλάκος: Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής

Λυδία Κόσσυβα: Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής

Αλεξάνδρα Σολδάτου: Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

2.α. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ
2.α.1 ΛΙΠΙΔΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ
2.α.2 ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΣΤΟ ΑΙΜΑ
2.α.3 ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ
2.α.3.1. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ
2.α.3.2. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΕΣ
2.β.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ
2.β.1. ΓΕΝΙΚΑ
2.β.2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ
2.β.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ
2.γ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ
2.γ.1. ΓΕΝΙΚΑ
2.γ.2.ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
2.γ.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
2.δ. ΚΑΠΝΙΣΜΑ
2.δ.1. ΓΕΝΙΚΑ
2.δ.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
2.ε. ΑΛΚΟΟΛ
2.ε.1. ΓΕΝΙΚΑ
2.ε.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΛΚΟΟΛ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ
2.στ. ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ
2.στ.1. ΓΕΝΙΚΑ
2.στ.2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ
2.ζ. ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
Β. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
Β.1. ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ
Β.2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
Β.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ
Δ1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ
ΣΤ. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ
Ζ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ:	*Γραμματικός*
ΟΝΟΜΑ:	*Ευάγγελος*
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	*12/06/1980*
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	*Σάμος*
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:	*Έγγαμος*
ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ:	*Εκπληρωμένες*
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:	*Θεμιστοκλή Σοφούλη 45*
	Καρλόβασι Σάμου
ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:	*6943559616-2273034867*
EMAIL:	*vag12680@hotmail.com*

Σπουδές

2009-2018 Υποψήφιος διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Θέμα: «Μελέτη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους της νήσου Σάμου»

Επιβλέπων Καθηγητής: Δημήτριος Καφετζής

2016 Λήψη ειδικότητας στην παιδιατρική

2012-2016 Ειδικευόμενος ιατρός στην παιδιατρική

2000-2007 Φοιτητής στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Μπολόνια Ιταλίας (Universita degli studi di Bologna)

Τίτλος πτυχιακής εργασίας «Ο ρόλος της Βιταμίνης Ε στην παθογένεση του γλαυκώματος»

Έτος αποφοίτησης: 2007

Βαθμός: Άριστα (100/110)

1998 Απόφοιτος λυκείου Καρλοβάσου με βαθμό απολυτηρίου 19 και 3/12

Εργασιακή εμπειρία

2017- έως σήμερα: επικουρικός παιδίατρος στο Γ.Ν Σάμου.

2013-2016: Ειδικευόμενος ιατρός στην Β΄παιδιατρική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών « Π & Αγλαΐα Κυριακού».

2011-2013: Ειδικευόμενος ιατρός στην παιδιατρική κλινική του Γενικού Νομαρχειακού Νοσοκομείου Καλαμάτας.

Κατά τη διάρκεια της θητείας μου συμμετείχα ενεργά στο κοινωνικό ιατρείο του δήμου Καλαμάτας

2009-2011: Υπηρεσία υπαίθρου στο περιφεριακό ιατρείο Αγίου Κωνσταντίνου-Κέντρο Υγείας Καρλοβάσου.(Σάμος).

Κατά τη διάρκεια της θητείας μου πραγματοποίησα ενεργείς εφημερείες στο Κέντρο Υγείας Καρλοβάσου όπου αντιμετώπισα επείγοντα περιστατικά (Παθολογικά, χειρουργικά, παιδιατρικά). Για διάστημα έξι μηνών κατά την διάρκεια της θητείας μου πραγματοποίησα εφημερίες στο τμήμα Αιμοδοσίας του Γενικού Νομαρχειακού Νοσοκομείου Σάμου.

2008-2009: Θητεία ως οπλίτης ιατρός στο 79^{ο} Τάγμα υγειονομικού εθνοφυλακής (Σάμος).

Ξένες γλώσσες

Αγγλική (First certificate of Cambridge)

Ιταλική (Άριστη)

Χρήση υπολογιστή

Word, Excel.

Μετεκπαιδευτικα σεμινάρια

Πιστοποίηση στην εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής στα παιδιά (EPALS) από την Ελληνική εταιρεία καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (Ε.Ε.Κ.Α.Α) και από το ευρωπαϊκό συμβούλιο αναζωογόνησης (ERC)-04/03/2016

11^{ο} Σεμινάριο μητρικού θηλασμού για επαγγελματίες υγείας

Γ' Παιδιατρική και Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

(30 μόρια συνεχιζόμενης Ιατρικής εκπαίδευσης ΠΙΣ/UEMS)

39^{ο} Σεμινάριο για την δημιουργία στελεχών εκπαίδευσης στο μητρικό θηλασμό.

Γ.Ν.ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ-ΑΛΑΞΑΝΔΡΑ (30 μόρια συνεχιζόμενης Ιατρικής εκπαίδευσης ΠΙΣ/UEMS)

37^{0} Σεμινάριο για την δημιουργία στελεχών εκπαίδευσης στο μητρικό θηλασμό.

Γ.Ν.ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ-ΑΛΑΞΑΝΔΡΑ(30 μόρια συνεχιζόμενης Ιατρικής εκπαίδευσης ΠΙΣ/UEMS)

Ερευνητική εμπειρία

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα περιοδικά

1) ***Associations between obesity, adverse behavioral patterns and cardiovascular risk factors among adolescent inhabitants of a Greek island.***
Anastasia Garoufi MD, PhD*.,* ***Evangelos E. Grammatikos***, MD, Anastasios Kollias, MD, PhD, Emmanuel Grammatikos, MD, George S Stergiou, MD, PhD, & Alexandra Soldatou, MD, PhD.
Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism (JPEM). 2017

2) ***Adiposity, blood pressure, and carotid intima-media thickness in Greek adolescents*.**
Kollias A, Psilopatis I, Karagiaouri E, Glaraki M, ***Grammatikos E***, Grammatikos EE, Garoufi A, Stergiou GS Obesity (Silver Spring). 2013 May; 21(5):1013-7.

3) ***Plasma total homocysteine levels in healthy children and adolescents of a Greek island and association with lipid profile****.*
Grammatikos, E ; Garoufi, A ; Tsentidis, C ; Kyriakou, D ; **Grammatikos, E** ; Karagiaouri, E ; Katakouzinos, D ; Papakonstantinou, E
Acta Paediatrica, 2011 Dec, Vol.100 Suppl 463, pp.35-35

4) ***Comparative abnormal lipid profiles in overweight and obese children in a rural area of a Greek island.***
Grammatikos, E; Grammatikos, E; Karagiaouri, E ; Klinaki, E ; Drakatos, A ; Critseli, H ; Vorre, S ; Garoufi, A Acta Paediatrica, 2010 Dec, Vol.99 Suppl 462, pp.62-63

5) ***Trends in high blood pressure prevalence in Greek adolescents***.
Kollias A, Antonodimitrakis P, ***Grammatikos E****,* Chatziantonakis N, Grammatikos EE, Stergiou GS. J Hum Hypertens. 2009 Jun; 23(6):385-90.

6) ***Prevalence and determinants of obesity in a rural sample of Greek adolescents***
Kollias, A ; Chatziantonakis, N ; ***Grammatikos, E*** ; Katsourinis, G ; Isidorou, M ; Grammatikos, E. Acta Paediatrica, 2008 Jun, Vol.97 Suppl 459, pp.227-22

7) ***High prevalence of hypertension among Greek young individuals***
Kollias, A ; ***Grammatikos, E*** *;* Katsourinis, G ; Isidorou, M ; Sgoura, V ; Grammatikos, E .Acta Paediatrica, 2008 Jun, Vol.97 Suppl 459, pp.121-121

8) ***Smoking status and alcohol consumption in Greek adolescents: relation to adverse dietary and physical activity patterns***
Grammatikos, E ; Kollias, A ; Katsourinis, G ; Isidorou, M ; Sgoura, V ; Grammatikos, E Acta Paediatrica, 2008 Jun, Vol.97 Suppl 459, pp.120-120

9) ***Prevalence of metabolic syndrome in overweight and obese adolescents***

Kollias, A; Syrigos, D; Chatziantonakis, N ; Papalimneou, V ; Antonodimitrakis, P ; Kiriakou, A ; Syrigou, N ; ***Grammatikos, E*** ; Skliros, Ea
International Journal of Obesity, 2008 May, Vol.32 Suppl 1, pp.S55-S55

10) Dietary habits and physical activity in greek adolescents
Kollias, A ; Syrigos, D ; Chatziantonakis, N ; Papalimneou, V ; Antonodimitrakis, P ; Syrigou, N ; Kiriakou, A ; ***Grammatikos, E*** ; Skliros, Ea
International Journal of Obesity, 2008 May, Vol.32 Suppl 1, pp.S116-S116

11) Relations between obesity and hypertension in adolescents
Kollias, A; Syrigos, D; Antonodimitrakis, P; Papalimneou, V; Chatziantonakis, N; Kiriakou, A; Syrigou, N; ***Grammatikos, E***; Skliros, Ea
International Journal of Obesity, 2008 May, Vol.32 Suppl 1, pp.S158-S158

Ανακοινώσεις σε διεθνή ιατρικά συνέδρια

1) *Vaccination coverage of adolescents*.

T.Syriopoulou E.Karachanidi, A.Kourti, A.Koukouletsos, S.zisimopoulos, ***E.Grammatikos***, A.Togias, P.Giannakopoulou, V.Katsaros.
31st European society for pediatric infectious diseases. Milan 2013

2) *Rash as cause of admission in pediatrics outpatient clinics.*
T.Syriopoulou, K.Straka, E.Fourlani, E.Karachanidi, ***E.Grammatikos***, A.Koukouletsos, S.Psychogiopoulou, S.Zisimopoulos, M.Papoulia, V.Katsaros.
Excellence in pediatrics. Madrid 2012

3) *Athletic injuries in childhood*.
T.Syriopoulou,***E.Grammatikos***,E.Karachanidi,D.Konstantelos,E.Michael,A.Togiaw,I. Maggana,I.Aggouridakis,P.Gianakopoulou,V.Katsaros.
Excellence in paediatrics.Madrid 2012

4) *High prevalence of hypertension among Greek young individuals.*
A. Kollias, E***. Grammatikos***, G. Katsourinis, M. Isidorou, V. Sgoura, Emm. Grammatikos.
3rd Europediatrics 2008 Turkey 14-17 June 2008.

5) *Smoking status and alcohol consumption in Greek adolescents. Relation to adverse dietary and physical activity patterns.*
E.Grammatikos, A. Kollias, G. Katsourinis, M. Isidorou, V.Sgoura, Emman. Grammatikos.
3rd Europediatrics 2008 Istanbul Turkey 14-17 June 2008.

6) *Prevalence and determinants of obesity in a rural sample of Greece adolescents.*
A.Kollias, N.Chatziantonakis**,** ***E.Grammatikos***, G.Katsourinis, M.Isidorou, Em.Grammatikos
3rd Neuropediatric 2008 Istanbul Turkey 14-17 June 2008

7) *Prevalence of metabolic syndrome in overweight and obese adolescents*.

Kollias A, Syrigos D, Chatziantonakis N, Papalimneou V, Antonodimitrakis P, Kiriakou A, Syrigou N**,** ***Grammatikos E***, Skliros E.
16th European Congress on obesity Geneva, Switzerland 14-17 May 2008.

8) ***Relation between obesity and hypertension in adolescents***.
Kollias A, Syrigos D, Antonodimitrakis P, Papalimneou V, Chatziantonakis N, Kiriakou A, Syrigou N, ***Grammatikos E,*** Skliros E.
16th European Congress on obesity Geneva Switzerland 14-17 May 2008.

9) ***Dietary habits and physical activity in Greek adolescents***.
Kollias A, Syrigos D, Chatziantonakis N, Papalimneou V, Antonodimitrakis P, Syrigou N, Kiriakou A, ***Grammatikos E,*** Skliros E.
16th European congress on obesity Geneva Switzerland 14-17 May 2008.

10) ***Prevalence of multiple cardiovascular risk factors in overweight school students*****.**
P. Antonodimitrakis, A. Kollias, EE.Grammatikos, E.Grammatikos, N. Chatziantonakis, A.Chani, K.Tsiliri.
25th International congress of pediatrics Athens-Greece 25-30 August 2007.

11) ***Blood pressure profiles in school aged student's preliminary results.***
P. Antonodimitrakis, A.Kollias, A.Kiriakou, Em. Grammatikos ***E.Grammatikos***, N.Chatziantonakis, A.Chani, K.Tsiliri.
25th International congress of pediatrics Athens-Greece 25-30 August 2007.

12) ***Obesity and dietary habits in high school students.***
P.Antonodimitrakis, A.Kollias, Em. Grammatikos, E.Grammatikos**,** A.Kiriakou, M.Isidorou, N.Chatziantonakis, A.Chani, K.Tsiliri.
International congress of pediatrics Athens-Greece 25-30 August 2007.

Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια

1) Περιγραφή περίπτωσης νεογνού ηλικίας 28 ημερών με κοκκύτη.
Γραμματικος Ε.,Κνίτου Ε.,Χάνη Α.,Γραμματικός Ε.
54°Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2016

2)Περίπτωση αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου σε παιδι με παρατεινόμενο εμπύρετο.
Γραμματικός Ε.,Παπαχρηστίδου Σ.,Πάνα Α.,Αγιοκυριακιώτης Β.,Καψούρης Γ.,Κουμπαρέλου Α.,Τσάπρα Ε.
53° Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2015

3)Εγκεφαλικό απόστημα σε κορίτσι 10 ετών ως επιπλοκή μαστοειδίτιδας.Παρουσίαση περιστατικού.
Παπαχρηστίδου Σ.,Πάνα Α.,***Γραμματικός Ε.,***Αγιοκυριακιώτης Β.,Ψαρομμάτης Ι.,Σακελλαροπούλου Α.,Γαλετσέλλη Μ.
53° Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2015

4)Πόσο το πρωινό και η υγιεινή διατροφή κατέχει ιδιάζουσα θέση στα παιδιά σχολικής ηλικίας.

Γραμματικός Ε.,Ψηλοπάτης Ι.,Κνίτου Ε.,Κραγιαούρη Ε.,Χάνη Α.,Γραμματικός Εμμ.
53° Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2015

5)Επίκτητη διαταραχή της πήξης με θετικά La σε κοριτσι 6,5 ετών.Περιγραφή περίπτωσης.
Αχλαδά Ε.,Αγιοκυριακιώτης Β.,***Γραμματικός Ε***.,Καψούρης Γ.,Λουρακη Μ.,Μπονατάκη Μ.,Κουμπαρέλου Α.,Περγάντου Ε.,Λύρα Μ.
53° Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2015

6)Οξεία παγκρεατίτιδα από Legionella Pneumophilla σε αγόρι 14 ετών.Παρουσίαση περιστατικού.
Π.Κουάκη,Ε.Βούμβας,***Ε.Γραμματικός,***Μ.Λουράκη,Α.Σακελλαροπούλου,Μ.Γαλετσέλλη.
53° Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2015

7)Περιγραφή περίπτωσης νεογνού που γεννήθηκε με λαγόχειλο και λυκόστομα
Γραμματικός Ε.,Κνίτου Ε.,Καραγιαούρη Ε.,Ψιλοπάτης Ι.,Χάνη Α.,Γραμματικός Ε.
52°Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2014

8)Περιγραφή οξείας καλοήθους μυοσίτιδας
Γραμματικός Ε.,Λάμπρου Δ.,Αμυγδάλου Κ.,Αγγελακούδη Ζ.,Κνίτου Ε.,Μαρκάκης Ε.,Γαλανόπουλος Γ.,Υφαντής Γ.,Γραμματικός Εμμ.
52°Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο 2014

9)Νεογνό με σύνδρομο έμβρυο-μητρικής μετάγγισης
Νηφάκου Σ.,Κούρτη Α.,Πετράκος Γ.,Συριοπούλου Θ.,Μπούσιος Ι.,Νικολάου Γ.,Μπινάκας Ι.,Μαρτίνου Μ.,***Γραμματικός Ε.,***Αλχαζίδου Ε.,Νταγκλή Α.,Κατσάρος Β.
17° Πανελλήνιο συνέδριο περιγεννητικής Ιατρικής 2013

10)Γονοτυπικό προφιλ ροταϊού στην Μεσσηνία
Κατσάρος Β.,Κούρτη Α.,Αργύρη Ι.,Μίχα Ε.,***Γραμματικός Ε.,***Ζησιμόπουλος Σ.,Μαρτίνου Μ.,Γιανακοπούλου Π.,Συριοπούλου Θ.
51° Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2013

11)Εκδήλωση λαρυγγίτιδας στα παιδιά και παθητικό κάπνισμα.
Συριοπούλου Θ,Κούρτη Α.,Αργύρη Ι.,Διαμαντοπούλου Μ.,Γιαννακοπούλου Π.,***Γραμματικός Ε.***,Μίχα Ε.,Μαρτίνου Μ.,Μπινάκας Ι.,Κατσάρος Β.
51° Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2013

12)Εποχιακή κατανομή του ρόταϊου στην Μεσσηνία.
Κούρτη Α.,Αργύρη Ι.,Συριοπούλου Θ.,Γιαννακοπούλου Π.,Ζησιμόπουλος Σ.,***Γραμματικός Ε.,***Μίχα Ε.,Μαρτίνου Μ.,Κατσάρος Β.
51° Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2013

13)Συχνότητα γαστρεντερίτιδας από ροταϊό.
Αργύρη Ι.,Κούρτη Α.,Γιαννακοπούλου Π.,Συριοπούλου Θ.,Μίχα Ε.,**Γραμματικός Ε.**,Ζησιμόπουλος Σ.,Μαρτίνου Μ.,Κατσάρος Β.
51° Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2013

14)Σχέση παθητικού καπνίσματος και εκδήλωση ωτίτιτδας στα παιδιά.
Συριοπούλου Θ.,***Γραμματικός Ε.,***Γιαννακοπούλου Π.,Μαρτίνου Μ.,Κούρτη Α.,Μίχα Ε.,Ζησιμόπουλος Σ.,Κανέλος Μ.,Κατσάρος Β.
51° Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2013

15)Φυματιώδης μηνιγγίτιδα σε παιδιά.Περιγραφή δύο περιπτώσεων.

Στράκα Κ.,Φουρλάνη Ε.,Κούρτη Α.,Συριοπούλου Θ.,Ζησιμόπουλος Σ.,***Γραμματικός Ε.,***Παπούλια Μ.,Κατσάρος Β.,Σπούλου Β.
51^{ο} Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2013

16)Νεογνική ακμή ως αρχική εκδήλωση συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων.
Συριοπούλου Θ.,Κούρτη Ι.,Αργύρη Ι.,Μπινάκας Ι.,Ζησιμόπουλος Σ.,***Γραμματικός Ε***.,Μίχα Ε.,Μαρτίνου Μ.,Κονταργύρης Κ.,Κατσάρος Β.
51^{Ο} Συνέδριο Υγείας Μεσσηνίας.2013

17)Συσχέτιση δεικτών παχυσαρκίας με αρτηριακή πίεση σε παιδιά και εφήβους
Γραμματικός Ε.,Κόλλιας Α.,Καραγιαούρη Ε.,Ψιλοπάτης Ι.,,Χάνη Α.,Γραμματικός Εμμ.,Γαρούφη Α.
50^{ο} Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2012

18)Υδροκεφαλία –Ιστορική αναδρομή
Συριοπούλου Θ.,Κωνσταντέλος Δ.,Φουρλάνη Ε.,Μιχαήλ Ε.,Τόγιας Α.,Μαγγανά Ι.,Αγγουριδάκης Ι.,Ζησιμόπουλος Σ.,***Γραμματικός Ε.,***Κατσάρος Β.
50^{ο} Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2012

19)Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα-Αναδρομική αναφορά
Φουρλάνη Ε.,Καραχανίδη Ε.,Μιχαήλ Ε.,Κωνσταντέλος Δ.,Παπούλα Μ.,Στράκα Κ.,Συριοπούλου Θ.,***Γραμματικός Ε***.,Αγγουριδάκης Ι.,Κατσάρος Β.
50^{ο} Πανελλήνιο Παιδιατρικό συνέδριο 2012

20)Έκθεση στο παθητικό κάπνισμα στα παιδιά στην Καλαμάτα και εκδήλωση αλλεργικής ρινίτιδας

*Δαρειωτάκη Φ.,Συριοπούλου Θ.,Παπούλα Μ.,Τόγιας Α.,Στράκα Κ.,Μαγγανά Ι.,Γιαννακοπούλου Π.,**Γραμματικός Ε.**,Ζησημόπουλος Σ.,Κατσάρος Β.*
3^{ο} Πανελλήνιο Παιδοαλλεργιολογικό συνέδριο 2012

21)Ποιά η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε τυχαίο δείγμα αγροτικής περιοχής.
Α.Κυριακού**, *Ευαγγ. Γραμματικός*,** Γ. Κατσουρίνης, Α.Κόλλιας, Β.Σγούρα, Α. Χανή, Εμμ.Γραμματικός.
20^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Μάιος 2008.

22)Ποιά η προσφορά ενός υπερηχοτομογράφου σε ένα κέντρο υγείας.
Ε.Γραμματικός **Ε**. Κοκόλη, Ι. Ψηλοπάτης, Α.Κυριακού, Α.Κόλλιας, Ε.Κρασνίκοβα,Εμμ. Γραμματικός.
20^{ο} Πανελληνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Μάιος 2008.

23)Μελέτη των συνηθειών ατόμων ως πρός το κάπνισμα το αλκοόλ και τον καφέ σε τυχαίο δείγμα.
Ε. Γραμματικός, Γ.Κατσουράνης, Μ.Ισιδώρου, Α. Κολλιας, Ε.Γκογκα, Α.Κυριακού, Ε.Κρασνίκοβα, Α.Χανή, Β. Σγούρα, Εμμ.Γραμματικός.
20^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Μάιος 2008.

24)Πόσο σημαντικός είναι ο ρόλος του strep test στην διάγνωση της αμυγλαλίτιδας.
Ε.Γραμματικός**,** Ανθή Κυριακού, Γεωργ. Κατσουρίνης, Μαρ. Ισιδώρου, Αναστ. Κόλλιας, Βας. Σγούρα, Αδαμ. Χανή, Εμμαν. Γραμματικός.
20^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Μάιος 2008.

25)Ανίχνευση της αρτηριακής πίεσης σε τυχαίο δείγμα αγροτικού πλυθησμού στην περιοχή μας και συσχέτιση της με παχυσαρκία και σωματική άσκηση.

Σουβατζη Κ. Αντωνοδημητρακακης Π. Σπηλιοπουλος Π. Κοχυλας Ν. Παχαντουρη Π. Ισιδωρου Μ. Παυλης Ν.,***Γραμματικός Ε.***,Βλαχου Τ. Τσαρνα Γ,Σγουρα Β. Πετσιδου Κ. Γραμματικος Εμμ. Χατζησταματας Ν.
19^{ο} Πανελληνιο Συνεδριο Γενικης Ιατρικης Κρητη 11-15 Απριλιου 2007

26)Επιπολασμός παχυσαρκίας και συσχετισμός με λιπιδαιμικούς δείκτες σε δείγμα αγροτικού και ημιαστικού πλυθυσμού.
Αντωνοδημητρακακης Π. Σουβατζη Κ. Σπηλιοπουλος Π. Βλαχου Τ. Τσαρνα Γ. Σγουρα Β. Πειτσιδου Κ. ***Γραμματικός Ε.*** Γραμματικος Εμμ. Χατζησταματας Ν. Κυριακου Α.
19^{ο} Πανελληνιο Συνεδριο Γενικης Ιατρικης Κρητη 2007

27)Έλεγχος οπτικής οξύτητας σε μαθητές δημοτικών σχολείων της περιοχής μας.
Αντωνοδημητρακακης Π. Ισιδωρου Μ. ***Γραμματικός Ε.*****Σουβατζη Κλ. Σπηλιοπουλος Παν.** Χανη Αδαμ. Τσιλιρη Καλλ. Γραμματικος Εμμ. Κυριακου Ανθ.
19ο Πανελληνιο Συνεδριο Γενικης Ιατρικης Κρητη 11-15 Απριλιου 2007

28)Διατροφικές συνήθειες και κάπνισμα σε άτομα μέσης και προχωρημένης ηλικίας.
Αντωνοδημητρακακης Π. Ισιδωρου Μ***. Γραμματικός Ε.***Σουβατζη Κ. Σπηλιοπουλος Π. Χανη Α. Τσιλιρη Κ. Γραμματικος Εμμ. Κυριακου Α.
19ο Πανελληνιο Συνεδριο Γενικης Ιατρικης Κρητη 11-15 Απριλιου 2007

29)Κατάσταση εμβολιασμών του παιδικού πλυθησμού στην περιοχή ευθύνης του Κ.Υ. Καρλοβάσου.
Αντωνοδημητρακακης Π. Σουβατζη Κ. Σπηλιοπουλος Π. ***Γραμματικός Ε***. Χανη Α. Τσιλιρη Κ. Γραμματικος Εμμ. Κυριακου Α.
19ο Πανελληνιο Συνεδριο Γενικης Ιατρικης Κρητη 11-15 Απριλιου 2007

30)Η εφαρμογή των νεότερων εμβολίων στην περιοχή μας.
Γραμματικός Εμμ, Αντωνοδημητράκης Π, Γραμματικός Ε, Χανή Α, Τσιλήρη Κ.
45ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο Σιθωνία Χαλκιδικής 25-27 Μαίου 2007

31)Η εμβολιαστική κάλυψη σε παιδιά ηλικίας 6-12 χρονών στην περιοχή μας.
Γραμματικός Ε, Αντωνοδημητράκης Π, Χατζηβασιλείου Α, Λάμπρου Δ,Ρήγα Μ, Αναγνώστου Δ, ***Γραμματικός Ε.*** Χανή Α, Τσιλήρη Κ.
45ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο Σιθωνία Χαλκιδικής 25-27 Μάιου 2007.

32)Μελέτη των διατροφικών συνηθειών σε τυχαίο δείγμα αγροτικής περιοχής.
Ε. Γραμματικος. Α. Κόλλιας. Μ. Ισιδωρου. Γ. Κατσουρίνης Ε. Γκόγκα. Α. Κυριακού. Α. Χανή Β. Σγούρα Ε. Κρασνικοβα. Εμμ. Γραμματικος.
20^{ο} Πανελληνιο Γενικής Ιατρικής Κυλλίνη Ηλείας 30 Απρ.-4 Μαι. 2008.

33)Αναδρομική μελέτη ατομικών δελτίων υγείας σε παιδιά σχολικής ηλικίας της περιοχής μας.
Ε. Γραμματικος. Μ. Ισιδώρου Γ. Κατσουρινης Α. Κολλιας Α. Χανη Εμμ. Γραμματικός.
20ο Πανελληνιο Παιδιατρικο Συνεδριο Κερκυρα 13-17 Ιουνιου 2008.

34)Επιπολασμος αρτηριακής υπέρτασης σε εφήβους της Σάμου.

Μ. Ισιδωρου. ***Ε. Γραμματικος***. Γ. Κατσουρίνης. Α. Κόλλιας Α. Χανη. Εμμ. Γραμματικος.
46ο Πανελληνιο Παιδιατρικό Συνέδριο Κερκυρα 13-17 Ιουνιου 2008.

35)Επιπολασμός καπνίσματος,κατανάλωσης αλκοόλ και άθλησης σε εφηβικό πλυθυσμό αγροτικής και αστικής περιοχής στην Σάμο.
Γ. Κατσουρινης. ***Ε. Γραμματικος.*** Μ. Ισιδωρου. Α. Κολλιας. Μ. Παπακωνσταντινου. Δ. Σιουτης. Α. Χανη. Εμμ. Γραμματικος.
46ο Πανελληνιο Παιδιατρικο Συνεδριο Κερκυρα 13-17 Ιουνιου 2008.

36)Ποιά θέση κατέχει το πρωινό στο πρόγραμμα διατροφής στους εφήβους.
Ε. Γραμματικος. Γ. Κατσουρίνης Μ. Ισιδωρου. Α. Κολλιας
Α. Χανη Εμμ. Γραμματικος.
46ο Πανελληνιο Παιδιατρικο Συνεδριο Κερκυρα 13-17 Ιουνιου 2008.

37)Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ στην φοιτητική κοινότητα του πανεπιστημίου Αιγαίου-Σάμος.
Αλεξακης Λ. Αντωνοδημητρακακης Π. Κυριακου Α. ***Γραμματικός Ε***. Γραμματικος Εμμ.
18ο Πανελληνιο Συνεδριο Γενικης Ιατρικης Κερκυρα 26-30 Απριλιου 2006

38)Αντιγριπικός εμβολιασμός στην περιοχή της Δ.Σάμου
Αντωνοδημητρακακης Π. Αλεξακης Λ. ***Γραμματικό Ε.*** Γραμματικος Εμμ. Κυριακου Α.
18ο Πανελληνιο Συνεδριο Γενικης Ιατρικης Κερκυρα 26-30 Απριλίου .2006

39)Σεξουαλική συμπεριφορά και σεξεξουλικώς μεταδιδόμενες νόσοι στην φοιτητική κοινότητα του πανεπιστημίου Αιγαίου.
Αλεξάκης Λ. Αντωνοδημητράκης Π. Κυριακού Α. ***Γραμματικος Ε.*** Γραμματικος Εμμ.
18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Κέρκυρα 26-30 Απριλ. 2006.

40)Παχυσαρκία και αρτηριακή υπέρταση στο σχολικό πλυθυσμό ηλικίας 6-12 ετών.
Αντωνοδημητράκης Π. Αλεξάκης Λ. ***Γραμματικός Ε***. Γραμματικός Εμμ. Χανή Α. Τσιλήρη Κ. Κυριακού Α.
18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Κέρκυρα 26-30 Απριλ. 2006.

41)Αρτηριακή υπέρταση και παχυσαρκία στο σχολικό πληθυσμό ηλικίας 12-18 ετών.
Αντωνοδημητράκης Π. Αλεξάκης Λ. ***Γραμματικός Ε.*** Γραμματικός Εμμ. Παπαιωάνου Β. Βούλγαρης Α. Γιαννόπουλος Β. Μαργαρίτης Α. Τσιλήρη Κ. Χανή Α. Θεοδοσίου Β.
18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Κέρκυρα 26-30 Απριλ. 2006.

42)Η δίαιτα των μαθητών ηλικίας 6-12 χρονών στην περιοχή μας.
Αντωνοδημητράκης Π. Αλεξάκης Λ. ***Γραμματικος Ε.*** Γραμματικός Εμμ. Κυριακού Α.
18ο Πανελληνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Κερκυρα 26-30 Απριλ. 2006.

43)Διατροφικές συνήθειες μαθητών ηλικίας 12-18 ετών στην Σάμο.
Αντωνοδημητράκης Π. Αλεξάκης Λ. ***Γραμματικός Ε.*** Γραμματικός Εμμ. Παπαιωάνου Β. Βούλγαρης Α.
18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής Κέρκυρα 26-30 Απριλ.2006.

44)Αξιολόγηση της διατροφής σε σύγκριση με τον δείκτη μάζας σώματος στα παιδιά της Σάμου.
Αντωνοδημητράκης Π, Παπαιωαννου Β, Μαργαρίτης Α, Χανή Α. Τσιλήρη Κ, Θεοδοσιου Β, ***Γραμματικός Ε.*** Αλεξάκης Λ
44ο Πανελληνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ρόδος 2006.

45)Χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών σε μαθητές λυκείων στη Σάμο καθώς και συσχέτιση τους με την οικογενειακή τους κατάσταση.
Αντωνοημητρακακης Π. ***Γραμματικός Ε.***,Χανη Α. Τσιλιρη Κ. Θεοδοσιου Β.
44ο Πανελληνιο Παιδιατρικο Συνεδριο Ροδος 2006

46)Συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης και της παχυσαρκίας ως παράγοντες κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου στιν σχολικό πλυθησμό 12-18 ετών στην Σάμο.
Αντωνοδημητρακακης Π. Παπαιωαννου Β. Βουλγαρης Α. ***Γραμματικός Ε.*** Χανη Α. Θεοδοσιου Β. Γραμματικος Εμμ.
44ο Πανελληνιο Παιδιατρικο Συνεδριο,Ροδος 2006

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ : 120 συνέδρια - Μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης (C.M.E) : 760
ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: 16 συνέδρια **-** Μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης (C.M.E) : 232
Σύνολο μορίων συνεχιζόμενης εκπαιδευσης: 992

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι το αποτέλεσμα μίας μακροχρόνιας και επίπονης προσπάθειας και για την ολοκλήρωση της συνέβαλαν πολλά άτομα η συμβολή των οποίων ήταν καθοριστική.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον ομότιμο καθηγητή Παιδιατρικής κύριο Δ. Καφετζή για την ευκαιρία που μου έδωσε να υλοποιήσω την παρούσα διατριβή καθώς και για την επιλογή του θέματος.

Μεγάλη ευγνωμοσύνη οφείλω στην Αναπληρώτρια καθηγήτρια παιδιατρικής κ. Α. Γαρούφη για την επίβλεψη της διδακτορικής διατριβής, για τη συνεχή και αδιάλειπτη παρουσία της, για τις ώρες που αφιέρωσε για την υλοποίηση της, καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις και διορθώσεις του κειμένου. Η παρούσα διατριβή δίχως την δική της συμβολή θα ήταν αδύνατη.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον διευθυντή του Κέντρου Υγείας Καρλοβάσου κ. Ε. Γραμματικό και στην επισκέπτρια υγείας κ. Α. Χάνη για την βοήθεια και την συμβολή τους στην συλλογή και στην καταγραφή των δεδομένων καθώς και για τις αμέτρητες ώρες ενασχόλησης τους με την παρούσα μελέτη. Ευχαριστώ επίσης την διευθύντρια του μικροβιολογικού τμήματος του Κέντρου Υγείας κ. Μ. Γλαράκη και την βοηθό μικροβιολόγου κ. Κ. Αντωνακάκη για την συμβολή τους στις αιμοληψίες των παιδιών. Επίσης, δεν θα μπορούσα να παραλείψω τον Ακτινολόγο του Γ.Ν Σάμου κ. Ι. Ψηλοπάτη.

Ευχαριστώ θερμά την διευθύντρια του βιοχημικού τμήματος του νοσοκομείου παίδων «Π. & Α. Κυριακού» κ. Ε. Παρασκάκη καθώς και τον βιοχημικό κ. Α. Δρακάτο, χωρίς τη συμβολή των οποίων δεν θα είχε ολοκληρωθεί η μελέτη. Επίσης, ευχαριστώ τον κ. Ε. Παπακωνσταντίνου και τους συνεργάτες του από το ιδιωτικό διαγνωστικό εργαστήριο NEOLAB, όπου προδιορίστηκαν αφιλοκερδώς τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης πλάσματος.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την στατιστικολόγο κ. Δ. Καποθανάση και τον ενδοκρινολόγο κ. Χ. Τσεντίδη για την βοήθεια τους στην στατιστική ανάλυση και αξιολόγιση των αποτελεσμάτων.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στους γονείς μου, την σύζυγο μου και την κόρη μου που χωρίς την αμέριστη αγάπη, συμπαράσταση και κατανόηση τους δε θα μπορούσα να ολοκληρώσω αυτή την μελέτη καθώς και όλα όσα έχω επιτύχει μέχρι τώρα.

Σας ευχαριστώ όλους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Αθηρωμάτωση

Η αθηρωμάτωση είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες θνητότητας και θνησιμότητας στις δυτικές κοινωνίες. Είναι πολυπαραγοντική νόσος που χαρακτηρίζεται από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αν και η τάση για την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, η επίπτωσή της στον γυναικείο πληθυσμό είναι σε αύξηση τα τελευταία έτη λόγω των διαιτητικών συνηθειών, της καθιστικής ζωής, του καπνίσματος και του ψυχολογικού stress. Όσον αφορά στον ανδρικό πληθυσμό η συχνότητα είναι υψηλότερη στη λευκή φυλή [Hegele et al.,1997].

Το φαινόμενο χαρακτηρίζεται από συσσώρευση χοληστερόλης, διήθηση μακροφάγων, πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, εναπόθεση συστατικών του συνδετικού ιστού και τελικά σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Μεταβολές στην επιφάνεια των πλακών μπορεί να οδηγήσουν στη ρήξη τους και στο σχηματισμό ενός αποφρακτικού θρόμβου [Turunen et al., 1999]. Καθοριστικός παράγοντας σε κάθε στάδιο της αθηρωμάτωσης είναι η φλεγμονή [Libby et al., 2002]. Πολλοί παράγοντες που συνεισφέρουν στη φλεγμονώδη αντίδραση, τόσο κυτταρικοί όσο και χυμικοί, όπως τα μακροφάγα, τα Τ-λεμφοκύτταρα, μόρια προσκόλλησης, κυτταροκίνες, χημειοτακτικές ουσίες και αντισώματα έναντι των συστατικών του αρτηριακού τοιχώματος ή της αθηρωματικής πλάκας, έχουν μελετηθεί [Ross et al., 1999, Zhou et al., 2000].

Ισχυρά ενδεικτικές της φλεγμονώδους φύσης της αθηρωμάτωσης είναι μελέτες των επιπέδων της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στον ορό, ενός δείκτη φλεγμονής, ως προγνωστικού δείκτη του μακροπρόθεσμου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της περιφερικής αρτηριακής νόσου [Ridker et al., 1997]. Ο μηχανισμός που συνδέει την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη με την αθηρωμάτωση δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Μπορεί να θεωρηθεί ως υποκατάστο της IL-6, η οποία είναι μία κυτταροκίνη που συνδέεται με τη στρατολόγηση μακροφάγων και μονοκυττάρων στην αθηρωματική πλάκα [Bataille et al., 1992]. Επιπλέον, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη μπορεί να επάγει την έκφραση του ιστικού παράγοντα, μίας γλυκοπρωτεΐνης της μεμβράνης που είναι σημαντική στην έναρξη του σχηματισμού του θρόμβου [Cermak et al., 1993]. Όταν η CRP είναι αυξημένη ο σχετικός κίνδυνος είναι 4-7 φορές μεγαλύτερος. Η μέτρηση της CRP με τη μέθοδο υψηλής ευαισθησίας επιτρέπει τον προσδιορισμό επιπέδων < 1mg/L. Επίπεδα 0,5-1 mg/L θεωρούνται μετρίως αυξημένα και επίπεδα >1mg/L πολύ αυξημένα [Rifai et al., 2001, Liuzzo et al.,1994].

Εκτός από τη φλεγμονώδη δράση των οξειδωμένων παραγώγων των λιποπρωτεϊνών, πιθανή είναι και η συμμετοχή λοιμογόνων παραγόντων στη διαδικασία πρόκλησης της φλεγμονής. Διάφορες μελέτες εμπλέκουν τη συμμετοχή λοιμογόνων παραγόντων, όπως του Helicobacter Pylori, των

Chlamydia Pneumoniae, του CMV και του Herpes Simplex Virus, στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης. Όμως, τα αποτελέσματα των μελετών ως προς τη συμμετοχή, ιδίως των δύο πρώτων παραγόντων, στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης είναι αμφιλεγόμενα [Buja et al., 1996, Heuschmann et al., 2001].

Μελέτες αναφέρουν τη συσχέτιση των υψηλών συγκεντρώσεων λεπτίνης, μιας ορμόνης που παράγεται από το λιπώδη ιστό (η παραγωγή ρυθμίζεται από το γονίδιο ob) και δρα στο κέντρο της όρεξης στον υποθάλαμο, με τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Αναλυτικότερα, σε παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων λεπτίνης, αυξάνεται η προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και η μετανάστευσή τους στον υπενδοθηλιακό χώρο. Επιπλέον, η έκφραση των υποδοχέων ρακοσυλλεκτών CD36 (scavenger receptors) στα μακροφάγα του υπενδοθηλιακού χώρου αυξάνεται και κατά συνέπεια αυξάνεται η φαγοκυττάρωση της oxLDL από αυτά [Hall et al., 2006].

Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην εγκατάσταση και στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης είναι το ινωδογόνο και η ομοκυστεΐνη. Μελέτες αναφέρουν ότι υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των αφρωδών κυττάρων και ευοδώνουν την οξείδωση της LDL [Hirano et al., 1994]. Επίσης, η υπερομοκυστεϊναιμία συνδέεται με ένα προθρομβωτικό στάδιο, όπως υποδηλώνεται από την αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, από την αύξηση του ιστικού παράγοντα και την ενεργοποίηση των παραγόντων πήξεως όπως είναι οι παράγοντες V, X και XII [Eikelboom et al., 1999, Durand et al., 1997].

Το πρώτο βήμα προς την αθηρωμάτωση είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων. Το άθικτο και υγιές ενδοθήλιο επιτρέπει τη ρύθμιση της ροής του αίματος και έχει αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική και προ-ινωδολυτική ιδιότητα. Η υπερλιπιδαιμία, δια μέσου πολλών λειτουργιών του ενδοθηλίου, προάγει λειτουργικές ανωμαλίες και προκαλεί δομική βλάβη του αγγειακού τοιχώματος. Η σύνδεση της υπερλιπιδαιμίας με την αθηρωματική διεργασία, σε παιδιά και σε εφήβους, είναι πλέον επιβεβαιωμένη και η ανίχνευση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι σημαντική για την αξιολόγηση του κινδύνου μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων [Ross et al., 1976].

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει τη θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης αίματος και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η σημασία της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης είναι από καιρό αναγνωρισμένη και για το λόγο αυτό η LDL-χοληστερόλη αποτελεί το βασικό στόχο στην πρόληψη και στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου. Ιδιαίτερα αθηρογόνες μορφές είναι τα μικρά και πυκνά μόρια της LDL (sdLDL) καθώς και η οξειδωμένη μορφή της. Επίσης, όλες οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν την απολιποπρωτεΐνη B, όπως οι LDL, VLDL και IDL (ενδιάμεσης πυκνότητας), έχουν την τάση να προάγουν την αθηρωματική διεργασία. Αντιθέτως, η λιποπρωτεΐνη HDL έχει αντιαθηρογενετική δράση, η οποία φαίνεται να

οφείλεται στο γεγονός ότι εμποδίζει την οξείδωση της LDL. Όμως, όπως έχει αποδειχθεί κατά την οξεία φάση της φλεγμονής, αλλά και σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, η HDL χάνει σημαντικό μέρος των απολιποπρωτεϊνών AI και AII, με αποτέλεσμα να μην μπορεί πλέον να προστατεύσει την LDL από την οξείδωση [Glass et al., 2001]. Σήμερα, πιστεύεται ότι το έναυσμα για την έναρξη της φλεγμονής στο αρτηριακό τοίχωμα είναι η αύξηση της συγκέντρωσης της LDL-C [Carmena et al., 2004].

Αρχικά παρατηρείται αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (Cell Adhesion Molecules, CAMs), όπως το VCAM-1 (Vascular CAM-1), το ICAM-1 (Intercellular CAM-1), η Ε- σελεκτίνη (E-selectin) και η P-σελεκτίνη (P-selectin) [Hansson et al., 2008]. Η σύνδεση των μονοκυττάρων με τα μόρια VCAM-1 και ICAM-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων πραγματοποιείται μέσω συγκεκριμένων μορίων κυτταρικής προσκόλλησης που εκφράζουν στην επιφάνειά τους, τις ιντεγκρίνες (integrins) [Stary et al., 1994]. Έτσι, τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στον υπενδοθηλιακό χώρο [Klaus et al., 2001]. Τα μονοκύτταρα παράγονται στο μυελό των οστών, εισέρχονται στην κυκλοφορία όπου παραμένουν για διάστημα μερικών ημερών, μέχρι με την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων (όπως είναι οι κυτοκίνες, χυμοκίνες και παράγοντες διαφοροποίησης από κύτταρα περιοχών όπου έχει ξεκινήσει η φλεγμονή) να εισέλθουν σε διάφορους ιστούς και να διαφοροποιηθούν ανάλογα σε μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, οστεοκλάστες ή κύτταρα του Langerhans [Goldstein et al., 1979].

Επίσης, η διαπερατότητα για τα μόρια της LDL αυξάνεται, με αποτέλεσμα να μετακινούνται προς τον υπενδοθηλιακό χώρο όπου οξειδώνονται (ox-LDL). Αυτή η τροποποίηση είναι καθοριστική στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης. Συντελεί στην υπερέκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενισχύοντας την είσοδο φλεγμονωδών κυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο. Οι ox-LDL, οι οποίες είναι πλούσιες σε PAF (Platelet Activating Factor) και PAF-like μόρια, ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω της σύνδεσής τους στον PAF-R, αυξάνοντας τη βιοσύνθεση κυτταροκινών και παραγόντων συγκόλλησης με ταυτόχρονη αύξηση της διακυτταρικής απόστασης επιφέροντας αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου. Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF) είναι ο δραστικότερος μέχρι σήμερα γνωστός λιποειδικός μεσολαβητής της φλεγμονής [Montrucchio et al., 2000].

Ο εγκλωβισμός της τροποποιημένης LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο, οδηγεί στη συνεχή ροή της ανηγμένης μορφής της από τον ενδαγγειακό χώρο. Έτσι, υψηλές συγκεντρώσεις LDL στο αίμα οδηγούν σε αυξημένη ροή της στον υπενδοθηλιακό χώρο [Morel et al., 1983]. Τα μονοκύτταρα βρίσκονται πλέον σε περιβάλλον πλούσιο σε oxLDLs, την αρχική αιτία προσέλκυσής τους στο συγκεκριμένο σημείο και υπό την επίδραση της κυτοκίνης-παράγοντα διαφοροποίησης M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor), που εκκρίνεται από τα γύρω κύτταρα, διαφοροποιούνται προς μακροφάγα [Volkman et al., 1965]. Τα μονοκύτταρα που εισέρχονται στον υπενδοθηλιακό χώρο προσλαμβάνουν τα μόρια της τροποποιημένης LDL δια μέσω

εναλλακτικών υποδοχέων πρόσληψης, τους λεγόμενους υποδοχείς ρακοσυλλέκτες (scavenger receptors). Αυτοί οι υποδοχείς βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και έχουν ως λειτουργία την απομάκρυνση από το γύρω περιβάλλον ουσιών που θεωρούνται ξένες ή τοξικές για το ίδιο [Konstantinidis et al., 2009]. Τα μακροφάγα προσλαμβάνουν με μεγαλύτερη ευχέρεια την ox-LDL με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης λιπιδίων. Σε αντίθεση με τους γηγενείς υποδοχείς της LDL, οι scavenger receptors δεν υπόκεινται σε ένα μηχανισμό μειορύθμισης (down-regulation) λόγω της ενδοκυττάριας συσσώρευσης μορίων χοληστερόλης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα μακροφάγα να συνεχίζουν αδιάλειπτα την ενσωμάτωση των μορίων της οξειδωμένης LDL και να οδηγούνται στον κυτταρικό θάνατο μέσω της απόπτωσης.

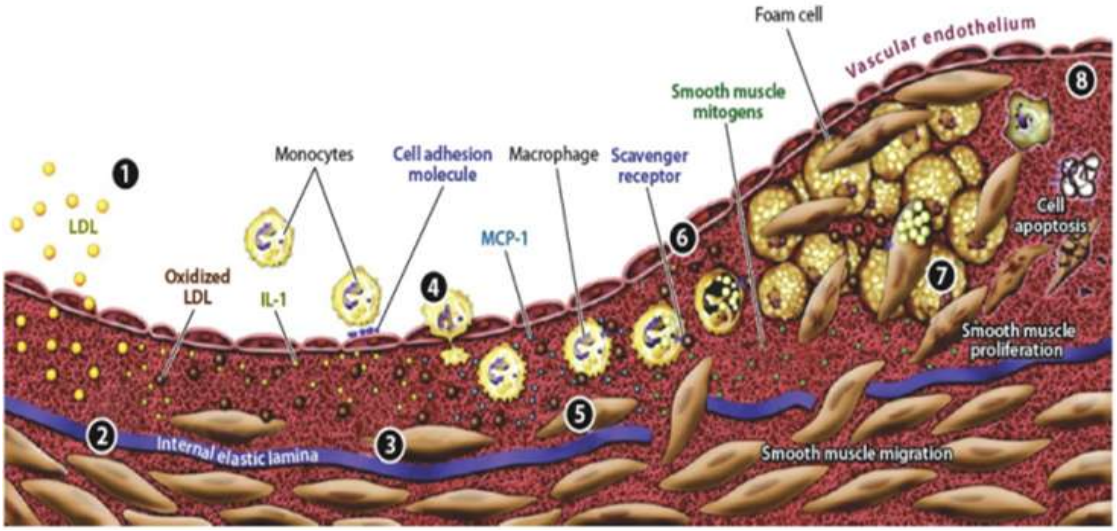
Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα μακροφάγα δεν έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν την αμετουσίωτη LDL. Μάλιστα, προστατεύονται από τα τοξικά επίπεδα χοληστερόλης μέσω της μείωσης του αριθμού των υποδοχέων της LDL [Brown et al., 1986]. Η ελευθέρωση του κυτταρικού περιεχομένου οδηγεί στον σχηματισμό εντός της αθηρωματικής πλάκας ενός ασταθούς και μαλακής σύστασης λιπώδους πυρήνα [Glass et al., 2001]. Στη διεργασία αυτή συμμετέχουν επίσης τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα με τη συνεχή συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα τους. Έτσι, φθάνουν σε σημείο κορεσμού σχηματίζοντας με τον τρόπο αυτό τα αφρώδη κύτταρα [Witztum et al., 2000]. Η μακροσκοπική εικόνα που δημιουργείται στο ενδοθήλιο αποτελεί τη λιπώδη γράμμωση (fatty streaks), η οποία αποτελεί και το πρώιμο παθολογικό εύρημα.

Η λιπώδης γράμμωση ονομάστηκε έτσι διότι η αλλαγή του χρώματος της αρτηρίας που παρατηρείται στο σημείο της φλεγμονής, από ερυθρό προς λευκό ή υποκίτρινο, θεωρήθηκε αρχικά ότι οφειλόταν στην έντονη παρουσία λίπους. Μικροσκοπική παρατήρηση όμως έδειξε ότι παρά την ονομασία της, η λιπώδης γράμμωση αποτελείται κυρίως από μακροφάγα κύτταρα, τα οποία έχουν ξεκινήσει τη μετατροπή τους προς αφρώδη κύτταρα και τα οποία εντοπίζονται ακριβώς κάτω από το ενδοθήλιο. Γενικά, η ύπαρξη λιπώδους γράμμωσης σε κάποια περιοχή μιας αρτηρίας υποδηλώνει ισχυρή πιθανότητα δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας, χωρίς όμως αυτή να είναι πάντα η εξέλιξη [Glass et al., 2001].

Σύμφωνα με τους ιστολογικούς τύπους οι βλάβες έχουν ταξινομηθεί σε : α) αφρώδη κύτταρα και λιπώδεις γραμμώσεις, που μπορούν να εμφανιστούν στην πρώτη δεκαετία της ζωής, β) ενδιάμεσες βλάβες και αθηρώματα,που συνήθως εμφανίζονται στην τρίτη δεκαετία της ζωής και γ) ινώδεις πλάκες ή ινώδη αθηρώματα και πιο επιπλεγμένες βλάβες που εμφανίζονται στη διάρκεια της τέταρτης δεκαετίας [McGill et al., 1998].

Τα Τ-λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες όπως η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων β (TNF-β), ενεργοποιώντας περαιτέρω τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκα κύτταρα [Ridker et al.,

2000]. Όλα αυτα τα κύτταρα παράγουν μεσολαβητές που προάγουν την ίνωση, τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών ινών και την παραγωγή εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας [Ross et al., 1999]. Στα αρχικά τουλάχιστον στάδια της αθηρωμάτωσης η επικράτηση των Τ-λεμφοκυττάρων έναντι των μακροφάγων συνηγορεί υπέρ μιας ανοσολογικής αντίδρασης στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Υπέρ αυτής της άποψης, συνηγορεί επίσης η παρουσία δενδριτικών κυττάρων τα οποία ενεργοποιούν με την σειρά τους τα Τ-λεμφοκύτταρα [Wick et al., 1995].



Εικόνα 1. Τα 8 στάδια της ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας. Αρχικά η LDL μετακινείται στον υπενδοθηλιακό χώρο και οξειδώνεται από τα μακροφάγα και το SMCs (1,2). Η απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών προσελκύει επιπλέον μονοκύτταρα (3,4). Η συγκέντρωση αφρωδών κυττάρων και ο πολλαπλασιασμός των SMCs οδηγούν στην αύξηση της πλάκας (6,7,8). Faxon et al., 2004

Η νόσος προσβάλλει εκλεκτικά συγκεκριμμένες περιοχές του καρδιαγγειακού συστήματος. Η ανάπτυξη της βλάβης, στο πρώιμο στάδιο της, είναι ενδοαυλική.

Η αθηρωματική διεργασία ξεκινάει νωρίς στην παιδική ηλικία, εξελίσσεται, κατά κανόνα αθόρυβα στην εφηβική ηλικία και εκδηλώνεται συνήθως κατά τη μέση και όψιμη ηλικία με κάποια από τις επιπλοκές της όπως είναι η αρτηριακή στεφανιαία νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η περιφερική αγγειακή νόσος. Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση της μητρικής υπερχοληστερολαιμίας, κατά την διάρκεια της κύησης, με αυξημένο σχηματισμό λιπωδών γραμμώσεων στο έμβρυο [Palinski et al., 1999, Napoli et al., 1999]. Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μητρικών και εμβρυϊκών επιπέδων χοληστερόλης έχει αναφερθεί, με τα επίπεδα να είναι ανάλογα της έκτασης της βλάβης στα αγγεία του εμβρύου. Η αθηρωμάτωση σε παιδιά μητέρων με υπερχοληστερολαιμία εξελίσσεται ταχύτερα σε σχέση με των παιδιών μητέρων με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης. Η μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης και η χρήση αντιοξειδωτικών παραγόντων στην έγκυο βελτιώνει την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης στην εμβρυική και στη μετέπειτα παιδική

ηλικία [Napoli et al., 2000]. Παιδιά ηλικίας 2 έως 15 ετών με αυξημένα επίπεδα λιπιδίων αίματος, παρουσιάζουν σε ποσοστό 99% λιπώδεις γραμμώσεις στην αορτή και κυρίως στο αορτικό τόξο, την κατιούσα θωρακική και την κοιλιακή αορτή και η έκταση των βλαβών αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας [Herbert et al., 1994].

Συμπερασματικά, η αθηρωμάτωση είναι μία πολυπαραγοντική και δυναμική διεργασία της οποίας η αφετηρία βρίσκεται στην παιδική ηλικία. Οι διαταραχές των λιπιδίων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου, αλλά εξαιρετικά σημαντική στην όλη διαδικασία είναι η φλεγμονή, η οποία πυροδοτείται από την τροποποιημένη (οξειδωμένη) LDL.

2. Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου

2.α) Διαταραχές λιπιδίων

2.α.1) Λιπίδια αίματος

Τα κυριότερα λιπίδια του πλάσματος είναι η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και προέρχονται είτε από την τροφή, είτε από ενδογενή σύνθεση.

Η χοληστερόλη είναι στερόλη που βρίσκεται σε όλες τις ζωικές τροφές. Με την τροφή λαμβάνεται μέχρι το 1/3 της χοληστερόλης, ενώ τα υπόλοιπα 2/3 συντίθενται στο σώμα, κυρίως στο ήπαρ. Άλλες θέσεις αυξημένης σύνθεσης είναι το έντερο, τα επινεφρίδια και τα αναπαραγωγικά όργανα. Το κεκορεσμένο λίπος της τροφής προάγει την ηπατική σύνθεση της χοληστερόλης. Η απορόφηση από το έντερο εξαρτάται από το ποσό της χοληστερόλης της τροφής και από τη χολή (συνήθως 30-80%). Η χοληστερόλη από το ήπαρ απεκκρίνεται στη χολή και το 92-97% επαναρροφάται στο έντερο (εντεροηπατική κυκλοφορία). Η χοληστερόλη που δεν απορροφάται απεκκρίνεται με τα κόπρανα. Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για πολλές λειτουργίες του σώματος, όπως την κατασκευή και την ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών, την παραγωγή της βιταμίνης D, την παραγωγή στεροειδών ορμονών όπως της κορτιζόλης και ορμονών του φύλου, την παραγωγή χολικών οξέων και τη σύνθεση της χολής. Επίσης, βρίσκεται στα έλυτρα των νεύρων και είναι σημαντική για τη μνήμη [American Academy of Pediatric Committee on Nutrition].

Τα λιπαρά οξέα αποτελούν μακρές αλυσίδες ατόμων άνθρακα, οι οποίες συνδέονται με άτομα υδρογόνου. Τα λιπαρά οξέα στα οποία όλα τα διαθέσιμα άτομα άνθρακα έχουν συνδεθεί με άτομα υδρογόνου, φέρονται ως κεκορεσμένα. Αντιθέτως, όταν υπάρχουν άτομα άνθρακα μη συνδεδεμένα με άτομα υδρογόνου (μη κορεσμένα), τότε το λιπαρό οξύ χαρακτηρίζεται ως μονοακόρεστο (ένας ακόρεστος δεσμός) ή ως πολυακόρεστο (δύο η περισσότεροι ακόρεστοι δεσμοί). Τα λιπαρά οξέα αποτελούν συστατικό των τριγλυκεριδίων και των φωσφολιπιδίων και συμβάλλουν στην παραγωγή

ενέργειας, ενώ παράλληλα αποτελούν απαραίτητο δομικό στοιχείο των κυτταρικών μεμβρανών.

Τα τριγλυκερίδια αποτελούνται από γλυκερόλη στην οποία έχουν συνδεθεί τρία λιπαρά οξέα με εστερικούς δεσμούς. Βρίσκονται τόσο σε ζωικά όσο και σε φυτικά λίπη. Συντίθεται στα κύτταρα του εντέρου και του ήπατος, αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό για να κινητοποιηθούν όταν οι ανάγκες σε ενέργεια αυξάνονται και έχουν ως βασική αποστολή την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού. Τα τριγλυκερίδια που βρίσκονται στις λιποπρωτεϊνες προέρχονται από την τροφή, την εντερική έκκριση και την ηπατική παραγωγή.

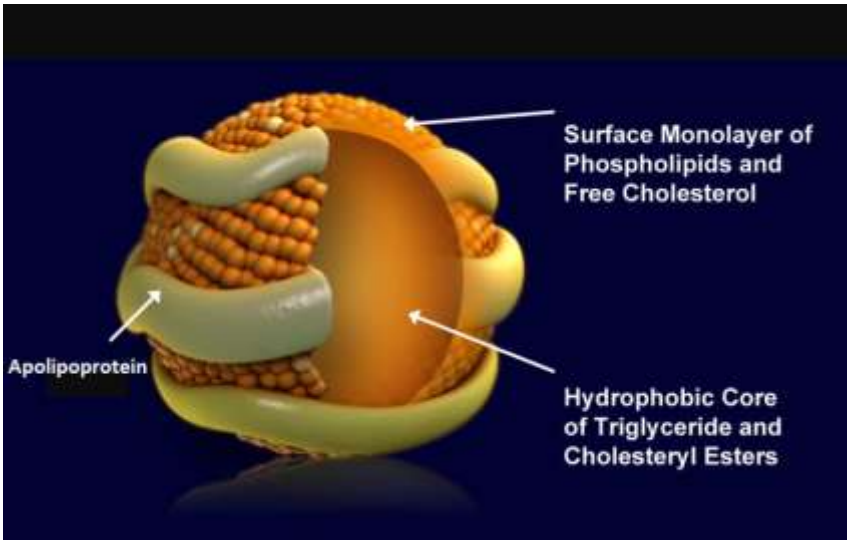
Τα φωσφολιπίδια αποτελούνται από ένα γλυκερολικό σκελετό με τον οποίο συνδέονται δύο λιπαρά οξέα και ένα μόριο πλούσιο σε φώσφορο και είναι σημαντικά συστατικά των μικροσωμάτων και των μιτοχονδρίων.

Τα λιπίδια είναι πρακτικά αδιάλυτα στο νερό και δεν κυκλοφορούν στο πλάσμα σε ελεύθερη μορφή. Η μεταφορά τους, από τη θέση σύνθεσης ή απορρόφησης στις θέσεις διάθεσης, καταβολισμού ή περιορισμού τους, απαιτεί ειδικό μηχανισμό και επιτυγχάνεται με το σχηματισμό σύμπλοκων ενώσεων, που είναι γνωστές ως λιποπρωτεΐνες [Katsuki et el., 1964].

Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος με βάση το μέγεθος, την περιεκτικότητα σε λιπίδια και τις αποπρωτεΐνες τους διακρίνονται σε 7 κατηγορίες: τα χυλομικρά, τα υπολείμματα χυλομικρών (remnants), τις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL, very low density lipoproteins), τις ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL, intermediate density lipoproteins), τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL, low density lipoproteins), τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL, high density lipoproteins) και τη λιποπρωτεΐνη a [Lp(a)]. Τα υπολείμματα χυλομικρών, οι VLDL, IDL, LDL και Lp(a) παρουσιάζουν προ-αθηρογόνο δράση ενώ οι HDL αντι-αθηρογόνο.

Οι λιποπρωτεϊνες είναι σύμπλοκα μόρια τα οποία αποτελούνται από ένα κεντρικό υδρόφοβο πυρήνα των μη πολικών λιπιδίων, των τριγλυκεριδίων και των εστέρων χοληστερόλης. Αυτός ο πυρήνας περιβάλλεται από μια υδρόφιλη μεμβράνη από φωσφολιπίδια, απολιποπρωτεΐνες και ελεύθερη χοληστερόλη. Προέρχονται είτε από το ενδογενές είτε από το εξωγενές μονοπάτι παραγωγής. Στο εξωγενές μονοπάτι τα λιπίδια καταναλώνονται με τα γεύματα (προεξάρχουν τα TG) και ενσωματώνονται στα χυλομικρά στον εντερικό βλεννογόνο. Στο ενδογενές παράγεται VLDL από το ήπαρ [Feingold et al., 2015].

Οι απολιποπρωτεϊνες έχουν 4 βασικές λειτουργίες: 1) έχουν δομικό ρόλο, 2) χρησιμεύουν ως «προσδέτες» (ligands) για τους υποδοχείς των λιποπρωτεϊνών, 3) καθοδηγούν το σχηματισμό των λιποπρωτεϊνών και 4) λειτουργούν ως ενεργοποιητές ή αναστολείς του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.



Εικόνα.2 Δομή των λιποπρωτεϊνών (από Biochemistry 39: 9763, 2000)

Τα χυλομικρά είναι μεγάλου μεγέθους, πλούσια σε τριγλυκερίδια (TG), μόρια που σχηματίζονται στο έντερο και συμμετέχουν στη μεταφορά των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης της τροφής στους περιφερικούς ιστούς και στο ήπαρ. Η δομική απολιποπρωτεΐνη τους είναι η Apo B-48. Το μέγεθος τους ποικίλει ανάλογα με την ποσότητα λίπους που καταναλίσκεται με τη διατροφή. Η απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων από τα χυλομικρά οδηγεί στο σχηματισμό των υπολειμμάτων των χυλομικρών, τα οποία είναι πιο πλούσια σε χοληστερόλη και έχουν προαθηρογόνο δράση.

Οι VLDL παράγονται στο ήπαρ, είναι μόρια πλούσια σε τριγλυκερίδια και το μέγεθος τους εξαρτάται από το φορτίο των τριγλυκεριδίων. Δομική απολιποπρωτεΐνη είναι η Apo B-100 ενώ ο πυρήνας τους περιέχει και τις Apo C-I, C-II, C-III και E.

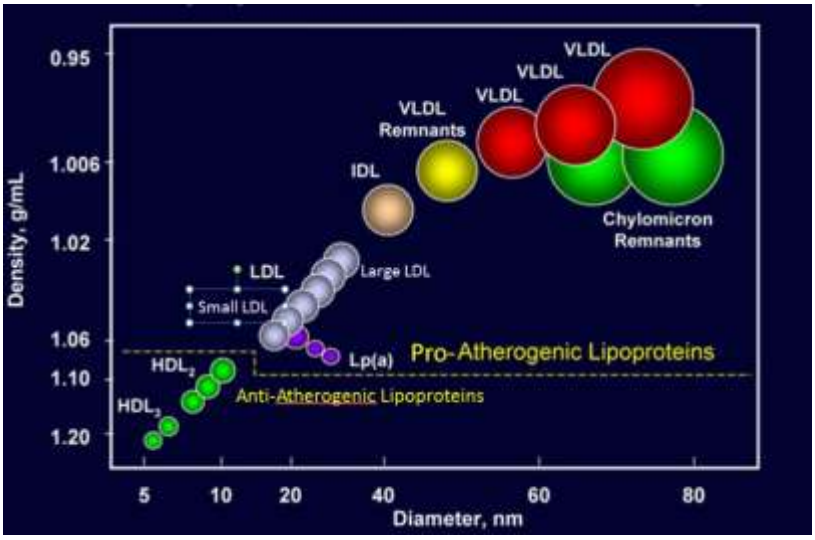
Οι IDL προκύπτουν από την απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων από τα μόρια των VLDL, είναι πιο πλούσιες σε χοληστερόλη και έχουν προ-αθηρογόνο δράση. Περιέχουν Apo B-100 και E.

Τα μόρια της LDL προέρχονται από αυτά της VLDL και της IDL, είναι περαιτέρω εμπλουτισμένα με χοληστερόλη και είναι οι κύριοι μεταφορείς της χοληστερόλης στην κυκλοφορία. Η κύρια απολιποπρωτεΐνη είναι η Apo B-100 και παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στο μέγεθος και στην πυκνότητα. Τα μικρά και πυκνά μόρια της LDL (sdLDL) θεωρούνται περισσότερο αθηρογόνα σε σχέση με τα μεγαλύτερα μόρια. Αυτό οφείλεται στο ότι: α) έχουν μικρότερη συνάφεια με τους υποδοχείς της LDL, παραμένοντας για περισσότερο χρονικό διάστημα στην κυκλοφορία, β) διεισδύουν ευκολότερα στο αρτηριακό τοίχωμα και συνδέονται με τα μόρια της πρωτεογλυκάνης, γ) είναι περισσότερο επιρρεπή στην οξείδωση και κατά συνέπεια στη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα του υπενδοθηλιακού χώρου των αρτηριών. Αυξημένα επίπεδα sdLDL παρατηρούνται σε υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλά επίπεδα

HDL, παχυσαρκία, διαβήτη τύπου 2, λοιμώξεις και φλεγμονώδεις καταστάσεις [Dallinga-Thie et al., 2010].

Οι HDL έχουν σημαντικό ρόλο στην αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης απο τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ, αποτελώντας έναν από τους κύριους μηχανισμούς που της προσδίδουν την αντι-αθηρογόνο ιδιότητα. Επίσης, τα μόρια της HDL έχουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιθρομβωτική και αντι-αποπτωπτική δράση, που συνεισφέρουν στην προστασία έναντι της αθηρωμάτωσης. Παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και περιέχουν τις απολιποπρωτεΐνες A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III και E, εκ των οποίων τη βασική δομική λειτουργία έχει η Apo A-I [Papageorgiou et al., 2016].

Τέλος, η λιποπρωτεΐνη (a), [Lp (a)], είναι ένα μόριο LDL της οποίας η απολιποπρωτεΐνη a είναι προσκολλημένη στην Apo B-100 μέσω ενός δισουλφιδικού δεσμού. Έχει προ-αθηρογόνο δράση, ενώ η φυσιολογική της λειτουργία παραμένει άγνωστη. Επιδημιολογικές μελέτες των τελευταίων ετών έχουν καταδείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της Lp(a) και του κινδύνου εκδήλωσης πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Υποστηρίζεται ότι τα επίπεδά της στην παιδική ηλικία είναι καλύτερος δείκτης μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου στη νεαρή ενήλικη ζωή, απ' ότι οποιαδήποτε άλλη λιποπρωτεΐνης. Έχει επίσης δειχθεί ότι η Lp(a) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση πολλαπλών εγκεφαλικών εμφράκτων (λόγω υψηλής θρομβογενετικής και αντι-ινωδολυτικής δράσης) [Dallinga-Thie et al., 2010]. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο screening του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Υποψήφια άτομα για έλεγχο είναι εκείνα με θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ανεπαρκή ανταπόκριση των επιπέδων της LDL στη θεραπεία με στατίνες [Nordestgaard et al., 2016].



Εικόνα 3. Κατηγορίες λιποπρωτεϊνών (από Advances Protein Chemistry 45:303, 1994)

2.α.2 Επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στο αίμα

Η συγκέντρωση των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του αίματος φαίνεται ότι αυξάνεται κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Κατά προσέγγιση, στην ηλικία

των 2 ετών οι συγκεντρώσεις προσεγγίζουν τα επίπεδα των νεαρών εφήβων. Για το λόγο αυτό, τα επίπεδα των λιπιδίων πριν από την ηλικία των 2 ετών δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ακρίβεια για την πρόβλεψη των αντίστοιχων επιπέδων στη μετέπειτα παιδική και εφηβική ηλικία. Τα επίπεδα των λιπιδίων μεταβάλλονται με τη φυσιολογική ανάπτυξη και ωρίμανση. Κατά τη γέννηση είναι πολύ χαμηλά και αυξάνονται με αργό ρυθμο κατά τα δυο πρώτα έτη της ζωής [Freedman et al., 1987, Kwiterovich et al., 1973]. Μετά την ηλικία των 2 ετών παραμένουν σχετικά σταθερά μέχρι την εφηβεία. Στην εφηβεία, μειώνονται ελαφρά σε αγόρια και σε κορίτσια, για να αυξηθούν εκ νέου αργότερα. Τα επίπεδα των TC και LDL είναι υψηλότερα στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια [Webber et al.,1991]. Στην εφηβεία, η HDL μειώνεται στα αγόρια χωρίς να συμβαίνει το ίδιο στα κορίτσια. Είναι γνωστό ότι σε όλες τις ηλικίες τα επίπεδα των λιπιδίων επηρεάζονται από τη διατροφή και από το βάρος σώματος. Στην εφηβική όμως ηλικία, κυρίως στα αγόρια, τα επίπεδα της χοληστερόλης συσχετίζονται περισσότερο με το στάδιο ενήβωσης απ'ότι με το βάρος σώματος και τη διατροφή. Τέλος, τα κορίτσια είναι πιο επιρρεπή στο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αυξημένα TG και μειωμένη HDL-C [Jolliffe et al., 2006].

Στη μελέτη Bogalusa, τα παιδιά και οι έφηβοι της μαύρης φυλής είχαν υψηλότερα επίπεδα TC και HDL και χαμηλότερα επίπεδα TG και VLDL σε σύγκριση με τα παιδιά και τους έφηβους της λευκής φυλής. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα παιδιά που είχαν επίπεδα χοληστερόλης πάνω από την 75^{η} εκατοστιαία θέση (Ε.Θ.) είχαν κατά προσέγγιση 50% πιθανότητα να παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα και σαν ενήλικες [Srinivasan et al., 1991]. Στη μελέτη Muscatine παρακολουθήθηκαν 14.000 παιδιά, στα οποία πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις της TC και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Η πρώτη μέτρηση έγινε μεταξύ 8-18 ετών και η δεύτερη μεταξύ 20-30 ετών. Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 43% των κοριτσιών και το 70% των αγοριών με επίπεδα TC υψηλότερα από την 90η Ε.Θ. στις δύο μετρήσεις, είχαν επίπεδα λιπιδίων άνω της 75^{ης} Ε.Θ. αργότερα ως ενήλικες [Lauer et al., 1990]. Τα υψηλά επίπεδα TC και LDL κατά την παιδική ηλικία αποτελούσαν τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη των υψηλών επιπέδων κατά την ενήλικη ζωή τους [Bao et al., 1996]. Η μικρότερη ευαισθησία των παραπάνω δεικτών παρατηρείται μεταξύ 14-16 ετών, όπου τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης είναι χαμηλότερα.

Τα επίπεδα λιπιδίων διαφέρουν επίσης ανάλογα με το φύλο και την εθνικότητα. Στη μελέτη των 7 χωρών, που πραγματοποιήθηκε το 1995, παρατηρήθηκαν διαφορετικά ποσοστά θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο σε χώρες με τα ίδια επίπεδα χοληστερόλης. Για το λόγο αυτό συστήθηκε κάθε χώρα να έχει τα δικά της κριτήρια για την εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [Verschuren et al., 1995].

Τα παιδιά με εξελισσόμενη αθηρωμάτωση παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικο ζωή και γι'αυτό πρέπει να ελέγχονται πρώιμα. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο των λιπιδίων στην παιδική ηλικία, βασίζονται στην αναφορά του NCEP

(National Cholesterol Education Programm) που δημοσιεύτηκαν για πρώτη φορά το 1992. Το NCEP-Ped έχει θεσπίσει cut-offs όρια για τα επίπεδα της TC και της LDL-C σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 2-19 χρόνων **(Πίνακας 1).** Μετά από τα 19 χρόνια χρησιμοποιούνται τα όρια που αναφέρονται στους ενήλικες. Έτσι, ως «επιθυμητά» ή «αποδεκτά» θεωρούνται επίπεδα TC<170 mg/dl και LDL-C <110 mg/dl. Επίπεδα TC 170–199mg/dl και LDL-C 110-129 mg/dl θεωρούνται «οριακά» αυξημένα. Τέλος, επίπεδα TC≥200mg/dl και LDL-C≥130mg/dl θεωρούνται «υψηλά», ανεξάρτητα από ηλικία και φύλο [NCEP 1992, NHLBI 2011].

Ως «αυξημένα» θεωρούνται επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG), ολικής χοληστερόλης (TC) και LDL-χοληστερόλης ≥95^{ης} Ε.Θ. Αντίστοιχα, ως «επιθυμητά» θεωρούνται επίπεδα μικρότερα της 75^{ης} Ε.Θ. και ως «οριακά αυξημένα» επίπεδα μεταξύ 75^{ης} – 95^{ης} Ε.Θ. Για την HDL-χοληστερόλη, χαμηλά θεωρούνται επίπεδα <5^{η} Ε.Θ. για το φύλο και την ηλικία [Brian et al., 2012].

Πίνακας 1. Επίπεδα λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών σε παιδιά και εφήβους 2-19 χρόνων (NCEP).

Παιδιά & Έφηβοι (2-19 ετών)	**«Επιθυμητά» επίπεδα**	**«Οριακά» αυξημένα ή μειωμένα**	**«Υψηλά» ή «Χαμηλά»**
TC (mg/dl)	< 170	170-199	≥200
LDL-C (mg/dl)	< 110	110-129	≥130
HDL-C (mg/dl)	>45	35-45	< 35
TG (mg/dl) 2-9 ετών 10-19 ετών	 <75 <90	 75-99 90-129	 ≥100 ≥130

Στη μελέτη των Σούλπη και συν., (Pediatrics 1998), που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, η 75η Ε.Θ. της TC αντιστοιχούσε περίπου σε 170-200mg/dl και της LDL-C περίπου σε 110-130mg/dl. Τα μέσα επίπεδα ήταν υψηλότερα σε σύγκριση με της προηγούμενης δεκαετίας [Schulpis et al., 1998].

Η απολιποπρωτεΐνη Β (Apo-B) η οποία είναι η κύρια απολιποπρωτεΐνη της LDL και η απολιποπρωτεΐνη AI (Apo-AI), η οποία είναι η κύρια απολιποπρωτεΐνη της HDL, αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και για την απάντηση στην θεραπεία [Mudd et al., 2007]. Τα ολικά επίπεδα της Apo-B αντιπροσωπεύουν όλα τα μόρια των λιποπρωτεϊνών που εμπεριέχουν την Apo-B, όπως είναι τα χυλομικρά, τα υπολείμματα χυλομικρών, οι VLDL, IDL, LDL και Lp(a). Υψηλές συγκεντρώσεις αυτών των λιποπρωτεϊνών έχουν αθηρογόνο δράση. Επίσης, η Apo-B μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της LDL με μεγαλύτερη ακρίβεια, από την στιγμή που ένα μόριο της LDL περιέχει ένα μόριο της Apo-B. Τα «φυσιολογικά» όρια για την Apo-B και την Apo-AI ορίστηκαν εμπειρικά από την Third National Health and Nutrition Examination

Survey (NHANES III) [Bachorik et al., 1997]. Στη μελέτη Bogalusa διαπιστώθηκε ότι η μέτρηση των επιπέδων της Apo-B και της Apo-AI, καθώς και του λόγου Apo-B/Apo-AI, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν επιπρόσθετη χρήσιμη πληροφορία για το εκλεκτικό screening, ιδίως σε νέους με θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου [Bao et al., 1996]. Η μελέτη Young Finns στην τελευταία της αναφορά έδειξε ότι η Apo-B και η Apo-AI στην παιδική ηλικία είναι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες του cIMT σε σύγκριση με την LDL και την HDL [Juonala et al., 2008].

Η non-HDL αναδείχθηκε ως ένας χρήσιμος δείκτης για τον υπολογισμό της χοληστερόλης που περιέχεται σε όλες τις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες. Η non-HDL υπολογίζεται αν από την TC αφαιρεθεί η HDL [Liao et al., 2006]. Θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, καλύτερος από την LDL και κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της δυσλιπιδαιμίας [Bao et al., 1996]. Σύμφωνα με την μελέτη PDAY, η non-HDL και η LDL συσχετίζονται με τις λιπώδεις γραμμώσεις τόσο στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία όσο και στην κοιλιακή και θωρακική αορτή [Rainwater et al., 1999].

Σύμφωνα με την μελέτη Bogalusa, τα επίπεδα της non-HDL-C, της LDL-C, της ApoB, καθώς και των λόγων TC/HDL-C και ApoB/ApoA1 κατά την παιδική ηλικία, αναδεικνύονται σε σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες της υποκλινικής αθηρωμάτωσης, όπως αυτή εκτιμάται με τη μέτρηση του cIMT [Frontini et al., 2007].

Οι υψηλές συγκεντρώσεις της Lp(a) φαίνεται να έχουν αθηρογόνο δράση, λόγω της υψηλής συγκέντρωσης σε χοληστερόλη, καθώς επίσης θρομβογόνο δράση, λόγω της ιδιότητας τους να εμποδίζουν τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων [Marcovina et al., 2003]. Στους ενήλικες, υψηλή Lp(a) θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία αρτηριακή νόσο, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική αγγειακή νόσο και ανεύρυσμα αορτής. Η συνεισφορά της στην πρόβλεψη του κινδύνου αυξάνεται όταν συνδυάζεται με αυξημένη LDL [Jones et al., 2007].

Πίνακας 2. Επίπεδα απολιποπρωτεϊνών και Non-HDL-C σε παιδιά και εφήβους 2-19 χρόνων.

	«Επιθυμητά»	**«Οριακά»**	**«Υψηλά» ή «Χαμηλά»**
ApoB (mg/dl)	< 90	90-109	>110
Non-HDL-C (mg/dl)	< 120	120-144	>145
ApoA-I (mg/dl)	>120	115-120	<115

Γενικά, όλες οι θεωρούμενες ως «φυσιολογικές» ή «αποδεκτές» ή «επιθυμητές» συγκεντρώσεις λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών είναι απλώς συμβατικές, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ασφαλή όρια επιπέδων όσο αφορά στην κίνδυνο πρόκλησης αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακής νόσου. Είναι προφανές ότι όσο χαμηλότερες είναι οι συγκεντρώσεις της LDL-C και της apo-B και όσο υψηλότερες είναι οι συγκεντρώσεις της HDL-C και της apo-AI, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης αθηρωμάτωσης και των δυσμενών κλινικών επιπλοκών που την συνοδεύουν.

2.α.3. Δυσλιπιδαιμίες

Ως δυσλιπιδαιμίες φέρονται διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων – λιποπρωτεϊνών, με επακόλουθο μη φυσιολογικά επίπεδα αυτών. Η παρουσία τους θεωρείται ως ένας εγκατεστημένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

Συνηθέστεροι τύποι δυσλιπιδαιμίας είναι αυτοί που χαρακτηρίζονται από αύξηση των TC και LDL-C, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με αυξημένα TG. Η ανεπάρκεια της HDL-C μπορεί να είναι μεμονωμένη ή να συνοδεύει αυξημένα TG. Η αυξημένη LDL-C είναι κλινικά ο πιο σημαντικός δείκτης δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά. Όμως, σε μερικές περιπτώσεις τα επίπεδα των TC και LDL-C μπορεί να είναι σχεδόν φυσιολογικά και να είναι διαταραγμένη η κατανομή των υποτάξεων της LDL-C με επικράτηση των μικρών και πυκνών μορίων, τα οποία είναι περισσότερο αθηροματογόνα [Kwiterovich et al., 2008].

Οι διάφοροι τύποι δυσλιπιδαιμίας καθορίζονται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η διατροφή, το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ και η απουσία φυσικής δραστηριότητας. Έτσι, διακρίνονται σε πρωτοπαθείς που οφείλονται σε γονιδιακές διαταραχές και σε δευτεροπαθείς. Στα παιδιά συνήθως είναι μονογονιδιακές και αποτελούν τις πιο σοβαρές μορφές. Η συνηθέστερη μορφή μονογονιδιακής δυσλιπιδαιμίας είναι η οικογενής υπερχοληστερολαιμία και η συνηθέστερη μορφή δευτεροπαθούς είναι η παχυσαρκία.

2.α.3.1.Πρωτοπαθείς Δυσλιπιδαιμίες

Αρκετές μονογονιδιακές διαταραχές, οι οποίες οδηγούν σε διαφορετικού τύπου δυσλιπιδαιμία, έχουν προδιοριστεί αν και σε αρκετές περιπτώσεις η αιτιολογία είναι πολυγονιδιακή. Οι διαταραχές αυτές χαρακτηρίζονται από υπερπαραγωγή ή και μειωμένη κάθαρση των λιποπρωτεϊνών του αίματος.

Η παλαιότερα χρησιμοποιούμενη κατάταξη των οικογενών διαταραχών κατά Fredrikcson σε υπερλιποπρωτεϊναιμίες τύπων I, IIa, IIb, III, IV και V πλέον δεν χρησιμοποιείται. Αντί για αυτή στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται η κατάταξη που ακολουθεί:

A) Αύξηση της LDL-χοληστερόλης

1) οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH)

2) οικογενής διαταραχή της απολιποπρωτεϊνης Β (FDP)

3) οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδιαμία (FCH)

4) πολυγονιδιακή πρωτοπαθής αύξηση της LDL-C

Β) <u>Αύξηση των τριγλυκεριδίων ήπιας έως και μέτριας βαρύτητας</u>

1) οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδιαμία (FCH)

2) οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (οικογενής τύπου ΙΙΙ)

3) οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία

<u>Γ) Μείωση της HDL-χοληστερόλης</u>

Οικογενής υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία

<u>Δ) Αύξηση της Lp(a)</u>

<u>Ε) Σοβαρή αύξηση των τριγλυκεριδίων (σύνδρομο χυλομικροναιμίας)</u>

Αν και οι βιοχημικές τους διαταραχές διαπιστώνονται στην παιδική ηλικία, σε μερικές περιπτώσεις από την γέννηση, οι κλινικές τους εκδηλώσεις, με ελάχιστες εξαιρέσεις δεν εμφανίζονται πριν την ενήλικο ζωή. Η συχνότερη πρωτοπαθής δυσλιπιδαιμία που απαντάται στην παιδική ηλικία είναι η ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία (HeFH). Η πιο σοβαρή πρωτοπαθής δυσλιπιδαιμία είναι η ομόζυγη μορφή της (HoFH), η οποία είναι εξαιρετικά σπάνια. [<u>Kwiterovich</u> et al., 2008].

<u>Α) οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FH)</u>

Η <u>ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία (HeFH)</u> είναι η συχνότερη αιτία σοβαρής δυσλιπιδαιμίας στην παιδική ηλικία. Το 85-95% των περιπτώσεων οφείλονται σε διαταραχές στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεϊνη του LDL-υποδοχέα (ανεπάρκεια) που εδράζεται στο χρωμόσωμα 10 ή την ρύθμιση της λειτουργίας τους στο ηπατικό κύτταρο σε ένα χαμηλότερο επίπεδο (δυσλειτουργία). Έχουν περιγραφεί 1800 μεταλλάξεις παγκοσμίως, που έχουν συνδεθεί με υπερχοληστερολαιμικό φαινότυπο. Τελικό αποτέλεσμα της διαταραχής, η οποία κληρονομείται με σωματικό επικρατητικό γονίδιο, είναι η μειωμένη πρόσληψη της LDL από τα ηπατικά κύτταρα και η επακόλουθη αύξηση της στο αίμα. Η ολική χοληστερόλη είναι <500mg/dl (250-500mg/dl) και η LDL-C > 135mg/dl.

Η HeFH στους περισσότερους δυτικούς πληθυσμούς έχει μία συχνότητα της τάξης 1:300-1:500 γεννήσεις. Υψηλότερη συχνότητα αναφέρεται στο Κεμπέκ (Quebec).

Στο 5-10% των ατόμων προκύπτει από διαταραχή στην αναγνώριση της apo-B100 από τον LDL-R (οικογενής διαταραχή της απολιποπρωτεϊνης Β,

Familial defective Apo-B100, FDP) με αποτέλεσμα την ανεπαρκή κάθαρση της LDL-C από την κυκλοφορία. Οι LDL-R είναι φυσιολογικοί, ενώ η κλινική εικόνα είναι μεταξύ ομόζυγης και ετερόζυγης.

Σε ένα ποσοστό 5% η νόσος προκύπτει από μεταλλάξεις που οδηγούν σε αυξημένη λειτουργία του ενζυμού PCSK9 (Protein Convertase Subtisilin/kexin 9), μειώνοντας τον ρυθμό μετακίνησης της LDL από την κυκλοφορία. Να σημειωθεί ότι οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε μειωμένη λειτουργία συνδέονται με μακροζωϊα, χαμηλά επίπεδα LDL και μειωμένο κίνδυνο ΚΑΝ.

Τέλος, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί η διαταραχή να αφορά στην μεταφορά του σύμπλοκου LDL/LDL-R από την επιφάνεια του κυττάρου στο εσωτερικό του. Η ARH adaptor πρωτεϊνη είναι απούσα ή είναι αδύνατη η συνεπίδραση της με τον LDL-R. Η κλινική εικόνα είναι μεταξύ HoFH και HeFH, ενώ είναι η μόνη που κληρονομείται με υπολειπόμενο σωματικό γονίδιο.

Αθηρωματικές βλάβες στις καρωτιδικές αρτηρίες παρατηρούνται σε σχεδόν 10% των παιδιών με HeFH ενώ ο κίνδυνος για ΚΑΝ σε άτομα με HeFH είναι εντυπωσιακός. Το 50% των ανδρών μέχρι την ηλικία των 50 ετών και το 80% μέχρι την ηλικία των 60 ετών θα βιώσει τουλάχιστον ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο. Το ποσοστό στις γυναίκες φθάνει το 45% μέχρι την ηλικία των 60 ετών, εφόσον η νόσος δεν αντιμετωπίζεται. Δεδομένης της συχνότητας της διαταραχής γίνεται αντιληπτό πόσο σημαντική είναι η κοινωνικοοικονομική επίπτωσή της στην δημόσια υγεία. Να σημειωθεί πως τόσο ο χρόνος έναρξης όσο και η βαρύτητα της κλινικής εικόνας εξαρτώνται και από άλλους παράγοντες όπως είναι οι περιβαλλοντικοί.

<u>Η ομόζυγη μορφή της νόσου (HoFH)</u> είναι σπάνια 1:300.000-1.000.000 γεννήσεις. Χαρακτηρίζεται από πλήρη απουσία λειτουργικών LDL-R και η ολική χοληστερολή μπορεί να υπερβαίνει τα 1000mg/dl. Είναι η μόνη ουσιαστικά κληρονομική υπερχοληστερολαιμία που εκδηλώνεται ήδη από την παιδική ή το αργότερο την εφηβική ηλικία. Ο θάνατος αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, επέρχεται στην δεύτερη-τρίτη δεκαετία της ζωής [Kwiterovich et al., 2008].

<u>Β) οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (FCH)</u>

Έχουν περιγραφεί πολλαπλοί φαινότυποι υπερπαραγωγής της VLDL-C, που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα TG και LDL. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι: οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (FCH), υπερ-Apo-B. Η υπερπαραγωγή της VLDL συνδυάζεται με φυσιολογικά ή ηπίως αυξημένα επίπεδα TC και LDL-C, μετρίως έως και αρκετά αυξημένα επίπεδα TG και μειωμένα επίπεδα HDL-C, με αυξημένο αριθμό μικρών και πυκνών μορίων LDL-C (sdLDL-C) [Kwiterovich et al., 1973 & 2008].

Κατά προσέγγιση, το 20-30% των παχύσαρκων παιδιών παρουσιάζει το συγκεκριμένο λιπιδαιμικό προφίλ [Smoak et al.,1987 Gidding SS et al.,1995]. Τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG) σε κατάσταση νηστείας συχνά αντικατοπτρίζουν αυξημένη παραγωγή VLDL-C από το ήπαρ, ως αποτέλεσμα των μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με την παχυσαρκία [Sanders et

al., 2003]. Καθώς τα τριγλυκερίδια της VLDL-C υδρολύονται από την λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και τον συμπαράγοντα απολιποπρωτεΐνη CII (Apo-CII), παράγονται VLDL-remnants ποικίλου μεγέθους που καταλήγουν σε IDL-C μόρια. Εν συνεχεία, τα μόρια των IDL είτε απομακρύνονται απευθείας από την κυκλοφορία με την αλληλεπίδραση της Apo-E και του υποδοχέα της LDL, είτε τα TG της IDL–C υδρολύονται από την LPL και την ηπατική λιπάση (HL) παράγοντας έτσι LDL-C. Τα υψηλά επίπεδα TG συχνά συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα HDL, δημιουργώντας ένα περιβάλλον που ευνοεί την αθηρωματική διεργασία. Οι παραπάνω διαταραχές συχνά συνδυάζονται με μη λιπιδαιμικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι η παχυσαρκία, η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η θρομβογένεση [Wattigney et al.,1991]. Η υπερπαραγωγή της VLDL οδηγεί στη δημιουργία των αθηρογόνων μικρών και πυκνών μορίων της LDL-C και σε χαμηλά επίπεδα HDL-C. Τα υψηλά επίπεδα των TG σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα της LDL-C και τα χαμηλά επίπεδα της HDL-C είναι διαταραχές που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο [Ford et al., 2002]. Η παρουσία των παραπάνω διαταραχών κατά την παιδική ηλικία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μεταβολικού συνδρόμου και πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου στην ενήλικο ζωή [Morrison et al., 2007].

Η κλινική της έκφραση καθυστερεί συνήθως μέχρι την τρίτη δεκαετία της ζωής, ενώ στους έφηβους παρουσιάζεται με υψηλά επίπεδα της Apo-B [ter Avest et al., 2007]. Σύμφωνα με τη μελέτη Young Finns η παρακολούθηση για 21 έτη ατόμων με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, με έναρξη στην παιδική ηλικία, έδειξε ότι παρουσιάζουν αυξημένο cIMT συγκρινόμενα με τα άτομα με φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ. Το cIMT ήταν περισσότερο αυξημένο όταν η δυσλιπιδαιμία αποτελούσε μέρος του μεταβολικού συνδρόμου [Juonala et al., 2008]. Μελέτη σε υπέρβαρα παιδιά έδειξε υψηλά επίπεδα TG στο 18% των αγοριών και στο 29% των κοριτσιών, τα οποία συσχετίζονταν με τη βαρύτητα της αντίστασης στην ινσουλίνη [Koenigsberg et al., 2006]. Η συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία αποτελεί πλέον την πιο συχνή μορφή δυσλιπιδαιμίας που παρατηρείται στην παιδική ηλικία και συνεχίζει να υφίσταται στην ενήλικο ζωή [Wattigney et al., 1991].

Γ) Πρωτοπαθής αύξηση της λιποπρωτεϊνης (α), Lp(a)

Η διαταρχή φαίνεται να μεταβιβάζεται με επικρατητικό σωματικό γονίδιο, αν και πολυγονιδιακοί παράγοντες έχουν επίσης ενοχοποιηθεί. Διαταραχές του γονιδίου της LDL-C επηρεάζουν επίσης τα επίπεδα της. Αυξημένα επίπεδα βρίσκονται σε περίπου 40% των ατόμων HeFH. Γενετικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη Lp(a) δεν αποτελεί απλά μια «προθρομβωτική διαταραχή» αλλά ένα σημαντικό, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αθηρωματικής καρδιακής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισιδιού. Η βασική διαταραχή καθώς επίσης η φυσιολογική της λειτουργία δεν είναι γνωστές. Δεν απαντά στις αλλαγές της διατροφής και στην πλειοψηφία των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.

Δ) Σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία

Σοβαρή αύξηση των τριγλυκεριδίων (>500mg/dl) είναι σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία και οφείλεται σε αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που οδηγεί σε ανεπάρκεια της LPL ή της Apo-CII. Αύξηση TG>1000mg/dl συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση παγκρεατίτιδας. Η ανεπάρκεια της LPL και της Apo-CII οδηγούν σε υπερβολική αύξηση των χυλομικρών και της VLDL-C οδηγώντας έτσι σε αυξημένη παραγωγή TG. Συνυπάρχουν παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία ή υπερινσουλιναιμία [Kwiterovich et al., 1973].

Ε) Διαταραχές της HDL-C

Η HDL-C έχει αντίστροφη συσχέτιση με το κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και τα χαμηλά επίπεδα της είναι προγνωστικός παράγοντας αυξημένου κινδύνου. Κατά την παιδική ηλικία, τα χαμηλά επίπεδα της HDL-C αποτελούν συνήθως μέρος της συνδυασμένης δυσλιπιδαιμίας που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Επίσης, χαμηλά επίπεδα παρατηρούνται στις περιπτώσεις μειωμένης φυσικής δραστηριότητας και έκθεσης σε καπνό τσιγάρου. Τέλος, τα χαμηλά επίπεδα μπορεί να οφείλονται σε κληρονομική διαταραχή της παραγωγής της ή του αυξημένου καταβολισμού της. Σπάνιες γενετικές μορφές που χαρακτηρίζονται από χαμηλή HDL-C είναι οι: οικογενής υποαλφαλιποπρωτεϊναιμία, μεταλλάξεις της Apo-A1, νόσος Tangier, ανεπάρκεια της ακετυλοτρανσφεράσης της λεκιθίνης (LCAT) [Kwiterovich et al.,1973].

2.α.3.2 Δευτεροπαθείς Δυσλιπιδαιμίες

Είναι μη-γενετικές διαταραχές που προκαλούνται από κάποια άλλη πρωτοπαθή αιτία. Επομένως, η δυσλιπιδαιμία αποτελεί επιπλοκή πρωτοπαθούς κατάστασης. Η επίπτωσή τους στα παιδιά και στους εφήβους συνεχώς αυξάνεται. Αυτό είναι αποτέλεσμα της τρέχουσας επιδημίας της παχυσαρκίας και των συνεπειών της, όπως του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ), της αντίστασης στην ινσουλίνη και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ($ΣΔ_2$), σε όλες σχεδόν τις ηλικιακές ομάδες. Διατροφή με αυξημένα ποσά ανθυγιεινού λίπους (κυρίως κεκορεσμένα και υδρογονωμένα ή trans λιπαρά οξέα), μειωμένη φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα (ενεργητικό και παθητικό) και κατάχρηση αλκοολούχων ποτών, ευθύνονται για μη «υγιεινά» επίπεδα χοληστερόλης, υπέρταση και άμεση βλαπτική επίδραση στα αγγεία.

2.β. Παχυσαρκία

2.β.1 Γενικά

Τα τελευταία 30 χρόνια τα ποσοστά υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί σημαντικά τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Ήδη από το 1997 ο Παγκόσμιος οργανισμός υγείας (W.H.O), έχει

αναγνωρίσει την παχυσαρκία ως ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σύμφωνα πάντα με τα στοιχεία του WHO το 2016 περίπου 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες καθώς και 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5-19 ετών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Από τις ίδιες πηγές 41 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα το 2016. [W.H.O 2017]. Η παχυσαρκία έχει λάβει επιδημικό χαρακτήρα παγκοσμίως και συνδέεται με αρκετούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και άλλων χρόνιων ασθενειών συμπεριλαμβανομένων της υπερλιπιδαιμίας, της υπερινσουλιναιμίας, της υπέρτασης και της πρώιμης αθηρωμάτωσης [Berenson et al.,1993].

Είναι μία πολυπαραγοντική νόσος. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται μπορούν να ομαδοποιηθούν σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς, σε οικογενειακές επιρροές, σε ψυχολογικούς και σε διάφορους άλλους παράγοντες, όπως είναι διάφορες ασθένειες [Maffeis et al., 1998]. Όμως, παρά το γεγονός ότι οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να έχουν τον κύριο λόγο, μεταξύ γενετικά σταθερών πληθυσμών, στην επιδημιολογία της παιδικής παχυσαρκίας, την σημαντικότερη επίδραση φαίνεται να έχουν οι περιβαλλοντικοί και ίσως οι προγεννητικοί παράγοντες [Hebebrand et al., 2000]. Σε πολλές μελέτες έχει βρεθεί ότι παράγοντες όπως η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα, ο αυξημένος χρόνος παρακολούθησης τηλεοπτικών προγραμμάτων και οι κακές διατροφικές συνήθειες σχετίζονται με την εμφάνιση της παχυσαρκίας [Takahashi E et al., 1999].

Στη μελέτη Framingham, ερευνώντας την επίδραση διαιτητικών συνηθειών των γονέων στην ανάπτυξη της παιδικής παχυσαρκίας βρήκαν ότι τα παιδιά των οποίων οι γονείς είχαν ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες εμφάνιζαν πιο σοβαρή παχυσαρκία σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι γονείς ακολουθούσαν έναν πιο υγιεινό τρόπο διατροφής. Αυτό μπορεί να συνδέεται άμεσα με το ρόλο πρότυπο του γονέα που έχει ανθυγιεινή διαιτητική συμπεριφορά ή έμμεσα και ίσως υποσυνείδητα, με καταστολή της έμφυτης ρύθμισης διαιτητικής πρόσληψης από το παιδί [Hood et al., 2000].

Στην αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας είναι πιθανό να συνεισφέρει η μείωση της φυσικής δραστηριότητας. Οι Ball και συν., μελέτησαν την ολική ενεργειακή κατανάλωση, το σωματικό λίπος και τη φυσική δραστηριότητα σε παιδιά ηλικίας 6-9 ετών και βρήκαν ότι η χαμηλή φυσική δραστηριότητα μπορεί να συνεισφέρει στην αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας, κυρίως στα αγόρια. Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα ήταν ο κύριος παράγων που συνεισέφερε στην αύξηση του σωματικού λίπους στα αγόρια, ενώ επιπρόσθετοι παράγοντες φάνηκε να επηρεάζουν το μέγεθος αποθήκευσης λίπους στα κορίτσια [Ball et al., 2001].

Αρκετές μελέτες εξέτασαν τη σχέση τηλεόρασης και κινδύνου εμφάνισης της παιδικής παχυσαρκίας. Αν και κάποιοι βρήκαν μόνο ασθενείς συσχετίσεις [Maffeis et al., 1998], άλλοι σε διασταυρούμενες και προοπτικές μελέτες σε παιδιά στις Η.Π.Α [Dietz et al., 1985], στο Μεξικό [Hernadezz et al.,1999] και στην Ελλάδα [Krassas et al., 2001], βρήκαν ότι οι ώρες τηλεθέασης συνδέονται

με αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας. Μελέτη σε παιδιά ηλικίας 10-15 ετών έδειξε ότι η πιθανότητα να γίνουν υπέρβαρα ήταν ανάλογη με την παρατεταμένη παρακολούθηση τηλεοπτικών προγραμμάτων και ότι ο χρόνος που ξόδευαν συνδεόταν με την αύξηση του «τσιμπολογήματος» [Chakravarthy et al., 2003].

Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας αφού συχνά συνεχίζει να υφίσταται στην ενήλικη ζωή. Όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία του παχύσαρκου παιδιού τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να είναι παχύσαρκος ενήλικος [Guo et al., 2002]. Σύμφωνα με τον Dietz W.H., τρείς είναι οι πιο κρίσιμες περίοδοι κατά την παιδική ηλικία για την ανάπτυξη παχυσαρκίας που θα παραμείνει και στην ενήλικη ζωή, η εμβρυική περίοδος, η περίοδος αναστροφής του δείκτη μάζας σώματος (adiposity rebound) και η εφηβεία [Dietz WH et al., 1998]. Η κατάσταση θρέψης στην εμβρυϊκή ηλικία θεωρείται κρίσιμη για την μετέπειτα ανάπτυξη και την εν γένει υγεία του εμβρύου. Έτσι, η υποθρεψία του εμβρύου, όπως εκφράζεται με το χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων [Frankel et al.,1996], μεταβολικού συνδρόμου [Yarbrough DE et al.,1998], μη-ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη [Whincup et al., 2008], αρτηριακής υπέρτασης και παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή [Curhan GC et al.,1996].

Η εφηβεία αποτελεί κρίσιμη ηλικία για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας με κίνδυνο παραμονής στην ενήλικο ζωή. Μελέτες έχουν δείξει ότι όσο ωριμάζει ο παχύσαρκος έφηβος, τόσο περισσότερο αυξάνονται οι πιθανότητες για παραμονή της παχυσαρκίας. Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα όσον αφορά στη σχολική ηλικία, αφού άλλες μελέτες δίνουν αυξημένες πιθανότητες για παραμονή της παχυσαρκίας και άλλες όχι. Έτσι, ο σχετικός κίνδυνος για τις ηλικίες 3-5 ετών υπολογίστηκε σε 4,1 (δηλαδή 4,1 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για παραμονή της παχυσαρκίας στην ενήλικο ζωή σε σχέση με τα κανονικού βάρους παιδιά), για τις ηλικίες 6-9 ετών σε 10,3, για τις ηλικίες 10-14 ετών σε 28,3 και για τις ηλικίες 15-17 ετών σε 20,3 [Whitaker RC et al.,1997]. Μια άλλη μελέτη επιβεβαιώνει ότι η παχυσαρκία στην ηλικία των 35 ετών είναι άριστα προβλέψιμη από την παχυσαρκία του ατόμου στην ηλικία των 18 ετών, καλά προβλέψιμη και μέτρια προβλέψιμη από την παχυσαρκία του ατόμου στην ηλικία των 13 ετών και κάτω των 13 ετών αντιστοίχως [Guo SS et al.,1999].

Η αναστροφή του δείκτη μάζας σώματος (adiposity rebound) είναι το σημείο όπου η καμπύλη του δείκτη μάζας σώματος μετά από μια αύξηση στη βρεφική ηλικία, ακολουθούμενη από μια πτώση στη νηπιακή και προσχολική ηλικία, ακολουθείται από την τελική αύξηση. Η ηλικία που παρατηρείται αυτή η αναστροφή είναι το 6ο – 7ο έτος ζωής [Luciano A et al., 1997, Hosseini M et al., 1999]. Έχει βρεθεί επίσης καλή συσχέτιση της ηλικίας αναστροφής του ΔΜΣ με το ΔΜΣ στην ηλικία των 18 και 21 ετών [Williams S et al.,1999]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η πρώιμη εμφάνιση της αναστροφής του ΔΜΣ συνοδεύεται με την πρώιμη εμφάνιση της παχυσαρκίας στην ενήλικο

ζωή (early-onset overweight – πριν την ηλικία των 25 ετών) [Wisemandle W et al., 2000].

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από καταστάσεις όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο και οι διαταραχές των λιπιδίων, οι οποίες έχουν συνδεθεί με επιτάχυνση της αθηρωματικής διεργασίας και πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο (Freedman et al,. 2004). Για το λόγο αυτό η πρόληψη καθώς και η αντιμετώπιση από την παιδική ήδη ηλικία είναι αναγκαίες.

2.β.2 Ορισμός Παχυσαρκίας

Η εκτίμηση της παχυσαρκίας στους ενήλικες και στα παιδιά, τόσο σε επιδημιολογικές μελέτες όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη, στηρίζεται στο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ ή BMI). Ο ΔΜΣ ορίζεται από το βάρος σώματος ανά τετραγωνικό μέτρο του ύψους (BMI=weight/height^2) και μεταβάλλεται με την ηλικία. Οι ενήλικες θεωρούνται υπέρβαροι όταν έχουν ΔΜΣ μεταξύ 25 και 29,9 και παχύσαρκοι όταν έχουν ΔΜΣ ≥30 [Guillaume et al., 1997]. Κατά την γέννηση, η μέση τιμή του είναι χαμηλή (13kg/m^2), αυξάνει στην ηλικία του 1 έτους (17kg/m^2), μειώνεται στην ηλικία των 6 ετών (15.5 kg/m^2) και έπειτα αυξάνει στην ηλικία των 20 ετών (21kg/m^2). Για το λόγο αυτό κρίνεται αναγκαίο ο καθορισμός της παιδικής παχυσαρκίας να γίνεται με τα ίδια κριτήρια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, όπως με την χρήση των εκατοστιαίων θέσεων [Power et al.,1997].

Ο ΔΜΣ μειονεκτεί κατά το ότι δεν παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με το ποσοστό σωματικού λίπους και μπορεί να χαρακτηρίσει ως υπέρβαρα, παιδιά με αυξημένη μυϊκή μάζα. Επίσης, η υιοθέτηση της 85^{ης} ή της 95^{ης} Ε.Θ. για την ηλικία και το φύλο δεν μπορεί να συσχετιστεί με ακρίβεια με τις παθολογικές καταστάσεις που συνδέονται με την παχυσαρκία [Hubbard et al., 2000, Guillaume et al.,1997].

Ο ΔΜΣ, παρά τα μειονεκτήματά του, έχει το ισχυρό πλεονέκτημα ότι είναι ένας απλός και εύκολα επαναλήψιμος δείκτης. Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας τον συστήνει, σε συνδυασμό με μετρήσεις του υποδόριου λίπους, για τον ορισμό της παχυσαρκίας. Τα τελευταία χρόνια, ο BMI έχει γίνει ευρέως αποδεκτός ως ένας έγκυρος έμμεσος δείκτης της παχυσαρκίας στα παιδιά σχολικής ηλικίας και στους εφήβους [Lobstein et al., 2004]. Καμπύλες εκατοστιαίων θέσεων του BMI, σε σχέση με την ηλικία και το φύλο, αναπτύχθηκαν από διάφορους οργανισμούς, στις διάφορες χώρες, όπως από τον εθνικό οργανισμό υγείας των Η.Π.Α [Kuczmarski et al., 2002], του Ηνωμένου Βασιλείου [Cole et al., 1995] και της Γαλλίας [Rolland et al.,1991].

Σε αντίθεση με τους ενήλικες, στα παιδιά δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά ποιες καμπύλες είναι οι πλέον κατάλληλες ή ποια είναι τα κριτήρια για να οριστούν τα όρια της παχυσαρκίας. Διαφορές υπάρχουν μεταξύ των διαφόρων χωρών, αλλά και στην ίδια χώρα π.χ. στις ΗΠΑ (καμπύλες αύξησης WHO και CDC).

Στις Η.Π.Α το κέντρο πρόληψης και ελέγχου νοσημάτων (CDC) χρησιμοποιώντας τις καμπύλες αύξησης του 2000 όρισε τις εκατοστιαίες θέσεις του BMI για την ηλικία και το φύλο, με βάση παιδικό πληθυσμό προερχόμενο από αυτή τη χώρα. Έτσι, τιμές μεταξύ της 85^{ης} και 95^{ης} Ε.Θ. αντιστοιχούσαν στα υπέρβαρα παιδιά και τιμές άνω της 95^{ης} Ε.Θ. στα παχύσαρκα (Ogden et al., 2010).

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες είναι οι καμπύλες των Cole et al., [2000], όπου ως υπέρβαρα χαρακτηρίζονται τα παιδιά με ΔΜΣ μεταξύ 85^{ης} και 95^{ης} Ε.Θ. για την ηλικία και το φύλο και ως παχύσαρκα αυτά με ΔΜΣ >95^{η} Ε.Θ.

Η σύγχυση από τη χρησιμοποίηση διαφορετικών καμπυλών Ε.Θ. οδήγησε το διεθνή οργανισμό για την παχυσαρκία (IOTF), να προτείνει όρια για τον BMI, τα οποία βασίζονται σε στοιχεία που συλλέχθηκαν από μελέτες σε παιδιά της Βραζιλίας, του Χονγκ-Κονγκ, της Σιγκαπούρης, της Ολλανδίας και των Η.Π.Α. Έτσι, ο οργανισμός πρότεινε ότι το παχύσαρκο και υπέρβαρο παιδί θα ορίζεται σύμφωνα με τις εκατοστιαίες θέσεις για τον BMI, με βάση τα όρια 25 και 30 του BMI για την ηλικία των 18 ετών. Αυτά τα όρια του διεθνή οργανισμού για την παχυσαρκία (IOTF) ή αλλοιώς όρια κατά Cole δημοσιεύθηκαν το 2000 (Cole et al., 2000).

2.β.3 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας

Η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξάνεται ταχύτατα σε πολλές χώρες του κόσμου συμπεριλαμβανομένων πολλών χωρών της Ευρώπης. Το 2010 ήταν η αιτία για περίπου 3,4 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως και για τη μείωση του προσδόκιμου ζωής κατά 4% [Bleich et al., 2001]. Οι προσπάθειες για να εξηγηθεί η αύξηση της παχυσαρκίας τα τελευταία 30 έτη επικεντρώνονται στην αλλαγή των διατροφικών συνηθειών με την αυξημένη κατανάλωση θερμίδων, στη μείωση της φυσικής δραστηριότητας και στις μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος [Janicke et al., 2014]

Σε παγκόσμια κλίμακα, η επίπτωση των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων αυξήθηκε κατά 27,5% στους ενήλικες και 47,1% στα παιδιά, από το 1980 έως το 2013. Το 2013, στις ανεπτυγμένες χώρες, το ποσοστό των υπέρβαρων & παχύσαρκων αγοριών και κοριτσιών ήταν 23.8% και 22.6% αντιστοίχως, ενώ το 1980 ήταν 16.9% και 16.2% αντιστοίχως. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τις αναπτυσσόμενες χώρες, κατά το 2013 και το 1980, ήταν 12,9% & 8,1% στα αγόρια και 16,2% & 8,4% στα κορίτσια. Σε όλες πάντως τις ηλικιακές ομάδες η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη στις ανεπτυγμένες χώρες [Marie et al., 2003]. Ο συνολικός αριθμός παχύσαρκων ατόμων για το 2013 ανερχόταν σε 2,1 δισεκατομμύρια, με πάνω από τα μισά να ζουν σε δέκα χώρες (κατά σειρά ανάλογα με τον αριθμό παχύσαρκων ατόμων): Η.Π.Α, Κίνα, Ινδία, Ρωσία, Βραζιλία, Μεξικό, Αίγυπτος, Γερμανία, Πακιστάν και Ινδονησία.

Γενικά, τα ποσοστά της παχυσαρκίας φαίνεται να αυξάνονται τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το 2013, σε αντίθεση με προηγούμενα έτη, η επίπτωση της παχυσαρκίας στις γυναίκες ήταν

μεγαλύτερη από ότι στους άντρες. Ο ρυθμός αύξησης του αριθμού των παχύσαρκων και υπέρβαρων ατόμων ήταν μεγαλύτερος κατά την περίοδο 1992 έως 2002, ενώ κατά την τελευταία δεκαετία παρατήθηκε κάποια μείωση, ιδίως στις ανεπτυγμένες χώρες.

Σύμφωνα με την μελέτη των Ogden et al., στις Η.Π.Α κατά το διάστημα 2009-2010 μεταξύ παιδιών και εφήβων ηλικίας από 2 έως 19 ετών, το 16.9% ήταν παχύσαρκα, ενώ το ποσοστό παχύσαρκων και υπέρβαρων μαζί ανερχόταν στο 31,8% [Ogden et al., 2014]. Τα ποσοστά ήταν σχεδόν αμετάβλητα σε σύγκριση με προηγούμενη μελέτη των ίδιων συγγραφέων κατά την περίοδο 2007-2008. Στη μελέτη των Skinner et al., κατά τα έτη 2011-2012 στις Η.Π.Α, το 32,2% των παιδιών ηλικίας από 2 ετών έως 19 ετών ήταν υπέρβαρα και το 17,3% παχύσαρκα. Τα τελευταία 14 έτη παρατηρήθηκε αυξητική τάση των ποσοστών υπερβαρότητας/παχυσαρκίας [Skinner et al., 2014]

Όσον αφορά στην Ευρώπη, οι Βόρειες χώρες τείνουν να έχουν χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας σε σχέση με τις Νότιες. Στοιχεία που συλλέχθηκαν από στην μελέτη IASO και δημοσιεύθηκαν το 2004 δείχνουν ότι στη Σουηδία, το 2000-2001, η επίπτωση παχύσαρκων & υπέρβαρων παιδιών ηλικίας 10 ετών ήταν 18%. Στην Ολλανδία, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1997 σε παιδιά ηλικίας 5-17 ετών μόνο το 10% ήταν υπέρβαρα και 2% παχύσαρκα. Σε μία μελέτη που έγινε το 2000 στη βόρεια Γαλλία τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν πιο αυξημένα με 18% των παιδιών να είναι υπέρβαρα και 4% να είναι παχύσαρκα.

Στην Αγγλία και στην Ιρλανδία τα ποσοστά των παιδιών με αυξημένο βάρος ήταν υψηλότερα. Το 2006, εθνική μελέτη στην Αγγλία έδειξε ότι το 23% και το 7% των παιδιών ηλικίας 5-11 ετών ήταν υπέρβαρα και παχύσαρκα αντιστοίχως, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στους εφήβους 12-17 ετών ήταν 26% και 6% [IASO study]. Μελέτη στην Ιρλανδία σε παιδιά 4-16 ετών, που έγινε το 2000-2001, έδειξε ότι το 23% των αγοριών και το 28% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα [Cole et al., 2000].

Ακόμη, υψηλότερα ποσοστά υπερβαρότητας-παχυσαρκίας παρατηρήθηκαν σε διάφορες χώρες της νότιας Ευρώπης. Στην κεντρική Ιταλία το 2001 σε μελέτη που έγινε σε παιδιά ηλικίας 9 ετών το 36% ήταν υπέρβαρα και το 12% παχύσαρκα. Στην Ισπανία, 33% των αγοριών και 20% των κοριτσιών, ηλικίας 6-17 ετών, ήταν παχύσαρκα ή υπέρβαρα βάσει μελέτης του 1998-2000 [Serra et al.,2003]. Τέλος, στην Κύπρο σε μελέτη παιδιών 11 ετών, το 2003, βρέθηκε ποσοστό 31% παχύσαρκων ή υπέρβαρων [Savva et al,2008].

Το 2004, οι Lissau και συν., έδειξαν ότι η Ελλάδα παρουσιάζει υψηλές τιμές BMI συγκρίσιμες με εκείνες των Η.Π.Α. Μελέτη των Παπαδημητρίου και συν., σε παιδιά σχολικής ηλικίας (6-11 χρόνων) της βορειοανατολικής Αττικής, κατά τα έτη 2003-2004, έδειξε ότι το 27,8% & 12,3% των αγοριών και το 26,5% & 9,9% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα και παχύσαρκα αντιστοίχως [Papadimitriou et al., 2006]. Σε άλλη μελέτη (the PANACEA study) που έγινε το 2005-2006 στην περιοχή της Αττικής, το 33,9% των αγοριών και το 22,1% των

κοριτσιών ήταν υπέρβαρα και το 8,6% των αγοριών και το 9% των κοριτσιών ήταν παχύσαρκα [Panagiotakos et al., 2008]. Στη Βόρεια Ελλάδα και συγκεκριμένα στη Θεσσαλονίκη, στο σύνολο των παιδιών ηλικίας 6-15 ετών παρατηρήθηκαν ποσοστά παχυσαρκίας 8,53% [Makedou et al., 2011]. Στην Κρήτη, μελέτη σε παιδιά στις ηλικίες των 6, 9 και 12 ετών έδειξε αυξημένους δείκτες παχυσαρκίας, ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας, καθώς επίσης ότι οι μέσες τιμές BMI ήταν μεγαλύτερες από των Αμερικανών συνομηλίκων τους [Mamalakis et al., 2000]. Τέλος, στη μελέτη GENESIS που περιέλαβε παιδιά 1-5 ετών από 5 περιοχές της Ελλάδας διαπιστώθηκε ότι το συνολικό ποσοστό υπέρβαρων παιδιών προσχολικής ηλικίας άγγιζε το 21% με βάση τα κριτήρια IOTF, με τα κορίτσια να είναι πιο υπέρβαρα από τα αγόρια. Φαίνεται ότι η τάση για αύξηση του σωματικού βάρους αφορά και τα παιδιά προσχολικής ηλικίας [Moschonis et al., 2008].

2.γ. Υπέρταση

2.γ.1 Γενικά

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις σύγχρονες κοινωνίες και είναι ένα αυξανόμενο φορτίο για τα εθνικά συστήματα υγείας παγκοσμίως [Lopez et al., 2006]. Η υπέρταση είναι ο πιο σημαντικός μεταξύ των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, αφενός λόγω της υψηλής επίπτωσής της, αφετέρου λόγω της συμβολής της στην επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης. Αν και οι δυσμενείς επιπτώσεις της αρτηριακής υπέρτασης εκδηλώνονται κατά την ενήλικο ζωή, είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης κατά την παιδική ηλικία αποτελούν ένα σημαντικό, μετρήσιμο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου στη μετέπειτα ζωή [Lurbe et al., 2009].

Την τελευταία δεκαετία οι αντιλήψεις για την υπέρταση στα παιδιά και στους εφήβους έχουν αλλάξει σημαντικά [Lurbe et al., 2009]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τις δύο τελευταίες δεκαετίες η μέση αρτηριακή πίεση και κατά συνέπεια η συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης στα παιδιά και στους εφήβους αυξάνεται. Μελέτες σε σχολικούς πληθυσμούς αναφέρουν ότι τα ποσοστά των παιδιών και των εφήβων που έχουν υψηλή αρτηριακή πίεση κυμαίνονται από 2% έως 24% [Munter et al., 2004 Bao et al.,1996].

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει αξιόλογη πρόοδος στην ταυτοποίηση των παραγόντων που θεωρούνται υπεύθυνοι για την υψηλή αρτηριακή πίεση στα παιδιά και στους εφήβους. Μεταξύ αυτών, σημαντικότεροι για τη δημόσια υγεία είναι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι είναι τροποποιήσιμοι και μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου. Ο τρόπος ζωής, οι διαιτητικές συνήθειες, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και ο χρόνος που διαθέτουν τα παιδιά μπροστά στις οθόνες (υπολογιστές, τηλεόραση) συμβάλλουν στην αύξηση του σωματικού βάρους και θεωρούνται ως οι σημαντικότεροι μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων. Η παχυσαρκία είναι η σημαντικότερη παθολογική κατάσταση που οδηγεί σε αυξημένη αρτηριακή πίεση στον

παιδικό πληθυσμό. Εκτός από το αυξημένο σωματικό βάρος, η αυξημένη περίμετρος της μέσης και η αυξημένη κατανάλωση αλατιού φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο [Lurbe et al., 2013]. Θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και των επιπέδων αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα της συστολικής, έχει παρατηρηθεί σε εφηβικό πληθυσμό [Dyer et al.,1990]. Επίσης, θετική συσχέτιση παρατηρείται ανάμεσα στο χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης και την αυξημένη συστολική πίεση στην ενήλικη ζωή.

Οι αιτίες υπέρτασης στα παιδιά και στους εφήβους είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων. Όμως, η πιθανότητα δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι μεγαλύτερη στα παιδιά. Έτσι, όσο μικρότερη είναι η ηλικία του παιδιού τόσο πιο πιθανή είναι και η αποκάλυψη του αιτίου. Σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών πιο συχνή είναι η υπέρταση νεφρικής αιτιολογίας (νεφροπαρεγχυματική ή νεφραγγειακή), ακολουθούν σε συχνότητα η στένωση του ισθμού της αορτής και η ιδιοπαθής υπέρταση, ενώ άλλα αίτια (π.χ. φαιοχρωμοκύτωμα, πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, σ. Cushing) είναι πιο σπάνια. Μετά από την ηλικία των 12 ετών συχνότερη είναι η ιδιοπαθής υπέρταση, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συστολικής πίεσης, ενώ η διαστολική συνήθως παραμένει φυσιολογική [Lurbe et al., 2004, Stergiou et al., 2008]. Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί η σχέση της υπνικής άπνοιας με την υπέρταση, η οποία δεν είναι σπάνια στα υπέρβαρα παιδιά [NG et al., 2005].

Αναλυτικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση των παιδιών και των εφήβων έχουν διατυπωθεί από την Ομάδα Εργασίας του Εθνικού Προγράμματος των ΗΠΑ για την Παιδική Υπέρταση και από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης. Τόσο οι αμερικανικές όσο και οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε όλα τα παιδιά ηλικίας >3 ετών κάθε φορά που έρχονται σε επαφή με το σύστημα υπηρεσιών υγείας. Τα τελευταία χρόνια, η μέτρηση της πίεσης στα παιδιά έχει πλέον ενσωματωθεί στην κλινική εξέταση ρουτίνας με αποτέλεσμα να: (α) γίνει αντιληπτό ότι η αυξημένη αρτηριακή πίεση δεν είναι σπάνια, κυρίως στους εφήβους, (β) αναγνωρίζονται πρώιμα πολλές περιπτώσεις υπέρτασης, οι οποίες παλαιότερα παρέμεναν αδιάγνωστες για πολλά χρόνια και (γ) προκύπτουν συχνά διαγνωστικά προβλήματα λόγω της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και των φαινομένων της υπέρτασης «λευκής μπλούζας» και της «συγκαλυμμένης» υπέρτασης [National High Blood Pressure Education Programme 2004, Lurbe et al., 2009].

2.γ.2. Ορισμός της υπέρτασης

Τα διαγνωστικά κριτήρια της υπέρτασης στα παιδιά βασίζονται στην αντίληψη ότι η αρτηριακή πίεση αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία και τις διαστάσεις του σώματος. Ως εκ τούτου, δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται στα παιδιά ένα ενιαίο όριο πίεσης για τη διάγνωση της υπέρτασης. Έτσι, ενώ στους ενήλικες τα όρια της πίεσης για τη διάγνωση της υπέρτασης είναι ίδια σε όλες τις ηλικίες και ανεξάρτητα από τα σωματομετρικά στοιχεία (συστολική

πίεση >140 mmHg ή και διαστολική >90 mmHg), στα παιδιά και στους εφήβους τα όρια της πίεσης για τη διάγνωση της υπέρτασης αλλάζουν ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και το ύψος. Με βάση τα προηγούμενα έχουν θεσπιστεί εκατοστιαίες θέσεις. Για τις μετρήσεις στο ιατρείο, οι εκατοστιαίες θέσεις έχουν προκύψει από ανάλυση μελετών στις ΗΠΑ με δεδομένα 63.000 παιδιών ηλικίας 1−17 ετών [Lurbert al., 2009]. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ομάδας Εργασίας του Εθνικού Προγράμματος των ΗΠΑ για την Παιδική Υπέρταση (2004) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (2009), αρτηριακή πίεση κάτω από την 90ή Ε.Θ (που αντιστοιχεί στο φύλο, στην ηλικία και στο ύψος του παιδιού) θεωρείται φυσιολογική, μεταξύ 90ής και 95ης Ε.Θ «υψηλή-φυσιολογική» («προϋπέρταση» κατά τις αμερικανικές οδηγίες) και πάνω από την 95η Ε.Θ υψηλή (υπέρταση). Όταν η πίεση είναι μεταξύ 95ης και 99ης Ε.Θ συν 5 mmHg θεωρείται υπέρταση σταδίου 1, ενώ τιμές >99^{η} Ε.Θ θεωρούνται υπέρταση σταδίου 2 [Lurbe et al., 2009, National High Blood Pressure Education Programm Working Group on high blood pressure in children 2004].

Η υπέρταση χαρακτηρίζεται ως Πρωτοπαθής ή Ιδιοπαθής όταν δεν υπάρχει εμφανής αιτία. Οι περισσότερες περιπτώσεις υπέρτασης σε παιδιά άνω των 6 ετών ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Η δευτεροπαθής σε άλλες καταστάσεις υπέρταση είναι πιο συχνή στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες.

Η διάγνωση της υπέρτασης πρέπει να βασίζεται σε πολλαπλές μετρήσεις που γίνονται σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα [Lurbe et al., 2009].

2.γ.3. Επιδημιολογία της Υπέρτασης στα παιδιά

Η υπέρταση στους ενήλικες παραμένει κυρίαρχο πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Αρκετές είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι ρίζες της ιδιοπαθούς υπέρτασης εντοπίζονται στην παιδική ηλικία [Ogden et al., 2002]. Είναι σημαντικό να καθορίσουμε την επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης στα παιδιά και στους εφήβους έαν αναλογιστούμε ότι αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη της υπέρτασης στην ενήλικο ζωή [Sinaiko et al.,1999]. Εντούτοις, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες σχετικά με τις τάσεις της αρτηριακής πίεσης στα παιδιά και στους εφήβους και οι υπάρχουσες αρκετές φορές παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα [Gidding et al.,1995]. Οι Muntner και συν., διαπίστωσαν ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη μάζας σώματος και στη συστολική αρτηριακή πίεση, συνδέοντας την αυξημένη επίπτωση της υπέρτασης με τα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας στον παιδικό πληθυσμό των Η.Π.Α [Muntner et al., 2004].

Στις Η.Π.Α, η επίπτωση της υπέρτασης στα παιδιά έχει υπολογιστεί μεταξύ 1% και 5%, ποσοστό που αναμένεται να αυξηθεί δεδομένης της στενής συσχέτισης παχυσαρκίας και υπέρτασης [Lande et al., 2003]. Οι Dzietham et al., πραγματοποίησαν μία μελέτη σε εθνικό επίπεδο, σε παιδιά ηλικίας από 8 έως 17 ετών, από το 1963 έως το 2002. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης, ιδίως μετά τα τέλη της δεκαετίας του 80, η

οποία είχε ισχυρή συσχέτιση με την αύξηση της επίπτωσης της κοιλιακής παχυσαρκίας [Dzietham et al., 2007]. Σε άλλη μελέτη, στις ΗΠΑ, σε παιδιά και εφήβους 3-18 ετών, κατά το διάστημα 1999-2006, διαπιστώθηκε ότι το 3,6% είχαν υπέρταση και το 3,4% είχαν προϋπέρταση. Σημαντικό στοιχείο της μελέτης ήταν ότι ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών με υπέρταση και προϋπέρταση διέλαθε της διάγνωσης [Hansen et al., 2001].

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Μιλάνο της Ιταλίας σε παιδικό πληθυσμό ηλικίας 6-11 ετών το ποσοστό των παιδιών με αυξημένη αρτηριακή πίεση ανερχόταν σε 4,2%, με μεγαλύτερη επίπτωση στα κορίτσια και στα υπέρβαρα παιδιά [Genovesi et al., 2005]. Οι Harding και συν., μελετώντας παιδιά ηλικίας 11-13 ετών από σχολεία του Λονδίνου παρατήρησαν ότι το 6,5% των αγοριών και το 9,6% των κοριτσιών είχαν συστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 90^{ής} – 94^{ης} Ε.Θ, ενώ το 2,7% των αγοριών και το 3,8% των κοριτσιών είχε τιμές ≥95^{η} Ε.Θ [Harding et al., 2008]. Στην Τουρκία, σε μελέτη παιδιών 7-18 ετών, υπέρταση βρέθηκε στο 4,8% των κοριτσιών και στο 3,8% των αγοριών [Ucar et al., 2000]. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης από την Ιρλανδία, σύμφωνα με τα οποία μέσα σε μία δεκαετία, παρατηρήθηκε μείωση κατά 10mmHg τόσο της μέσης συστολικής όσο και της μέσης διαστολικής πίεσης [Watkins et al., 2004].

Μελέτες σε παιδιά και σε εφήβους στην Ελλάδα δείχνουν ότι η επίπτωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με άλλων χωρών [Angelopoulos et al., 2006, Papandreou et al., 2007]. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, κατά την διάρκεια των ετών 2004 και 2005 σε 765 παιδιά, ηλικίας 6-18 ετών, το 8,6% των συμμετεχόντων θεωρήθηκε ότι έχουν υπέρταση με βάση μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης που πραγματοποιήθηκαν σε μία ιατρική επίσκεψη. Από αυτά, το 70% θεωρήθηκε ότι έχει «υπέρταση της λευκής μπλούζας» [Stergiou et al., 2008]. Την περίοδο 1990-1996, μελέτη σε παιδιά ηλικίας 5-12 ετών, στην Αθήνα, έδειξε ποσοστά προ- και υπέρτασης 22,9% και 24,1% αντίστοιχα κατά την αρχική φάση της μελέτης και 24,1% και 13,3% αντίστοιχα κατά το τέλος αυτής [Kollias et al., 2011]. Οι Αγγελόπουλος κσι συν., ανέφεραν ότι η επίπτωση της συστολικής και διαστολικής υπέρτασης, σε σχολεία της βόρειας Ελλάδας, ήταν 28,1% και 7,8% για τα αγόρια και 26,4% και 17% για τα κορίτσια αντιστοίχως [Angelopoulos et al., 2006]. Σε άλλη μελέτη από την Ελλάδα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης άνω των φυσιολογικών διαπιστώθηκαν στο 39,3% και στο 32,3% αντίστοιχα [Papandreou et al., 2007]. Οι Κόλλιας και συν., μελέτησαν παιδιά και εφήβους ηλικίας 12-17 ετών που κατοικούσαν στη Σάμο κατά τα έτη 2004 και 2007. Η επίπτωση υψηλής αρτηριακής πίεσης το 2004 ήταν 16.1% και το 2007 ήταν 22.9%, ενώ η μέση αύξηση διορθωμένη για την ηλικία, το φύλο και τον BMI ήταν 4,1 mmHg και 10,5 mmHg για τη διαστολική και τη συστολική πίεση αντιστοίχως [Kollias et al., 2009].

2.δ. Κάπνισμα

2.δ.1 Γενικά

Το κάπνισμα αποτελεί τον πιο σημαντικό προβλέψιμο παράγοντα νοσηρότητας και πρώιμης θνητότητας [Ezzati et al., 2002]. Η επίπτωση του καπνίσματος αυξάνεται παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι ο αριθμός θανάτων που αποδίδονται σε αυτό, θα αυξηθεί από 3 εκατομμύρια που ήταν το 1990 σε 8,4 εκατομμύρια το 2020 [Murray CJ et al., 1997, Lopez et al., 2006]. Περίπου το 50% των συστηματικών καπνιστών οδηγείται στο θάνατο από αυτή τη βλαβερή συνήθεια, ενώ οι καπνιστές πεθαίνουν κατά μέσο όρο δέκα χρόνια νωρίτερα σε σχέση με τους μη καπνιστές [Doll et al., 2004].

Τα τελευταία χρόνια, σε αρκετές ανεπτυγμένες χώρες έχει παρατηρηθεί μείωση των ποσοστών καπνίσματος, σε αντίθεση με τις αναπτυσσόμενες χώρες όπου παρατηρούνται αυξανόμενα ποσοστά [Shafey et al., 2003]. Παγκοσμίως, το 50% του ανδρικού και το 10% του γυναικείου πληθυσμού καπνίζει, με μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων εθνών. Η επίπτωση του καπνίσματος στην ηλικιακή ομάδα 13-15 ετών κυμαίνεται σε ποσοστά μεταξύ 1% και 40% στις διάφορες χώρες [Global Youth Tobacco Survey Collaborating Group 2003].

Το κάπνισμα αποτελεί εθιστική συνήθεια που συνήθως ξεκινάει στην εφηβεία με βλαβερές συνέπειες στη μετέπειτα ενήλικη ζωή. Έτσι, πολιτικές πρόληψης και πρώιμης παρέμβασης είναι αναγκαίες, δεδομένου ότι η πλειοψηφία των καπνιστών ξεκινάει αυτή τη συνήθεια κατά την εφηβεία [USDHHS 1994, Chen et al., 2002]. Κατά το παρελθόν, μελέτες έδειχναν ότι η έναρξη του καπνίσματος παρατηρείτο κυρίως στην ηλικία των 18-20 ετών [USDHHS 1994]. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι πολλοί καπνιστές ξεκινούν τον πειραματισμό ή και το συστηματικό κάπνισμα στην παιδική ηλικία [Hammond et al., 2005].

Το κάπνισμα συχνά ξεκινάει στην ηλικία των 13-15 ετών [Godeau et al., 2004] με επίπτωση που αυξάνεται μέχρι την όψιμη εφηβεία, ενώ αρχίζει να μειώνεται μετά το πέρας του 20^{ου} έτους της ηλικίας [Chassin et al.,1996]. Σχεδόν όλοι οι ενήλικες που είναι συστηματικοί καπνιστές αναφέρουν ότι ξεκίνησαν το κάπνισμα σε ηλικία μικρότερη ή ίση των 18 ετών. Στην ηλικία των 15 ετών, περίπου το 60% των εφήβων έχει τουλάχιστον δοκιμάσει να καπνίσει [CDC 2006].

Η συνήθεια του καπνίσματος μπορεί να χαρακτηριστεί από τα παρακάτω στάδια: το προπαρασκευαστικό, τη δοκιμή, τον πειραματισμό, τη συστηματική χρήση και την εξάρτηση [Di Franza et al., 2002]. Η εξάρτηση στη νικοτίνη μπορεί να εμφανιστεί μέσα σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες από την έναρξη του καπνίσματος [Godeau et al., 2004].

Η επίπτωση του καπνίσματος στην εφηβεία προβλέπει την αντίστοιχη κατά την ενήλικο ζωή [Fergusson et al.,1995], καθώς υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην πρώιμη έναρξη και στο συστηματικό κάπνισμα στη μετέπειτα ζωή [Godeau et al., 2004]. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία έναρξης τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να γίνει κάποιος συστηματικός καπνιστής. Ο

πειραματισμός με το κάπνισμα στην παιδική/εφηβική ηλικία διπλασιάζει τον κίνδυνο για συστηματικό κάπνισμα στην ενήλικη ζωή [Chassin et al., 2000].

Οι παράγοντες που συσχετίζονται με την έναξη του καπνίσματος μπορούν να διακριθουν σε περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς και ψυχολογικούς.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη διαθεσιμότητα και την πρόσβαση στα τσιγάρα καθώς και τη συνήθεια του καπνίσματος στο στενό κοινωνικό περίγυρο (γονείς, συγγενείς, φίλοι). Τα αποτελέσματα μελετών για την επίδραση της καπνιστικής συνήθειας των γονέων στην έναρξη καπνίσματος από τα παιδιά είναι αντιφατικά. Πολλές μελέτες διαπιστώνουν θετική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος των γονέων και του κινδύνου έναρξης καπνίσματος κατά την εφηβεία [Bricker et al., 2006, Droomers et al., 2005]. Μελέτη των Peterson και συν., που διήρκεσε εννέα χρόνια, διαπίστωσε ότι τα παιδιά των καπνιστών είχαν αυξημένο κίνδυνο να γίνουν καπνιστές σε σύγκριση με τα παιδιά των μη καπνιστών. Ο κίνδυνος ήταν ανεξάρτητος από το φύλο του γονέα καπνιστή και του παιδιού [Peterson et al., 2000]. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε ανάλογη συσχέτιση [Juon et al., 2002]. Οι Bricker και συν., παρατήρησαν ότι το ποσοστό των παιδιών που κάπνιζαν έφθανε το 38% όταν είχαν στενό φίλο-καπνιστή [Bricker et al., 2006]. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι το κάπνισμα κατά την εφηβεία έχει πολύ ισχυρή θετική συσχέτιση με την κατανάλωση αλκοόλ [Wang et al., 2001, Wieffering et al., 2006] και αρνητική συσχέτιση με τη φυσική δραστηριότητα [Osler et al., 2001]. Η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα είναι πιο συχνά στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια [Steptoe et al., 2002]. Ακόμη, η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να θεωρηθεί προγνωστικός δείκτης του καπνίσματος και αντίστροφα [Jackson et al., 2002]. Οι Dunkan και συν., παρατήρησαν ότι στα παιδιά που ξεκίνησαν να καταναλώνουν αλκοόλ η δεύτερη σε σειρά κατάχρηση ήταν το κάπνισμα [Duncan et al.,1995].

Το κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο της οικογένειας, που προσδιορίζονται από το εισόδημα, την επαγγελματική δραστηριότητα και την εκπαίδευση, είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση του καπνίσματος στην εφηβεία [Huisman et al., 2005, Chen et al., 2002]. Οι Σωτηριάδης και συν., έδειξαν ότι η καπνιστική συνήθεια και το χαμηλό οικονομικό-κοινωνικό επίπεδο των γονέων ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για έναρξη του καπνίσματος εκ μέρους των παιδιών [Soteriades et al., 2003].

Η σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και στην καρδιαγγειακή νόσο έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες, με το κάπνισμα να αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της αθηρωματικής και της στεφανιαίας νόσου [Wilhelmsen et al., 1998, Mc Gill et al., 2000]. Εκτός από την άμεση δράση του στα αγγεία, ο καπνός εμφανίζει μια ισχυρή συσχέτιση με ένα αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ολικής- και LDL-χοληστερόλης, αυξημένα επίπεδα VLDL και τριγλυκεριδίων και μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης [Muscat et al.,1991 Rustogi et al.,1989]. Στη μελέτη του Neki διαπιστώθηκε ότι οι μεταβολές στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών αίματος και ο αντίστοιχος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι

δοσοεξαρτώμενα, με τα άτομα που κάπνιζαν 11-20 τσιγάρα/ημέρα να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με αυτά που κάπνιζαν 1-10 τσιγάρα/ημέρα [Neki et al., 2002]. Επίσης, βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ με αύξηση της HDL και μείωση της LDL έχουν παρατηρηθεί μετά τη διακοπή του καπνίσματος [Eliasson et al., 2001]. Οι Feldman και συν., παρατήρησαν ότι το παθητικό κάπνισμα, όπως συμβαίνει και με το ενεργητικό, μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών του αίματος [Feldman et al.,1991]. Τέλος, τα αποτελέσματα των μελετών για τη συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και αρτηριακής πίεσης είναι αντιφατικά. Κάποιες μελέτες δείχνουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης στους καπνιστές, ενώ οι περισσότερες δεν παρατηρούν αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών [Primatesta et al., 2001].

2.δ.2 Επιδημιολογία καπνίσματος

Τα ποσοστά της επίπτωσης του καπνίσματος διαφέρουν ανάλογα με τη χώρα και τη χρονική περίοδο κατά την οποία πραγματοποιήθηκε η έρευνα [Godeau et al., 2004].

Σύμφωνα με τη μελέτη Global Youth Tobacco Smoking (GYTS) που πραγματοποιήθηκε σε σχολικό πληθυσμό ηλικίας 13-15 ετών, κατά την περίοδο 2000-2007, σε παγκόσμια κλίμακα, το 9,5% των παιδιών ήταν συστηματικοί καπνιστές, με τα υψηλότερα ποσοστά (19,2%: 12,1% για τα αγόρια και 6,8% για τα κορίτσια) να παρατηρούνται στην Ευρώπη και τα χαμηλότερα (4,9%) στην περιοχή της ανατολικής Μεσογείου [Warren et al., 2008].

Επιδημιολογική μελέτη μεταξύ μαθητών γυμνασίου, που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α, σε εθνικό επίπεδο, έδειξε ότι το ποσοστό των συστηματικών καπνιστών ανερχόταν σε 20% (21,3% για τα αγόρια και 18,7% για τα κορίτσια) το 2007, με το 8,1% να καπνίζει 20 ή περισσότερα τσιγάρα τον τελευταίο μήνα [CDC 2008]. Σε άλλη μελέτη από την ίδια χώρα σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, 14-23 ετών, παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό των περιστασιακών καπνιστών που έγιναν συστηματικοί ήταν 19% στις ηλικίες 14-16 ετών, 16% στις ηλικίες 16-18 ετών και 17% στις ηλικίες 18-23 ετών [Tucker et al., 2003].

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 10 Ευρωπαϊκές χώρες και στον Καναδά, κατά τη χρονική περίοδο 1990-2002, σε παιδιά ηλικίας 14-15 ετών έδειξε αύξηση του ποσοστού των παιδιών που κάπνιζαν από 11,4% που ήταν το 1990 σε 16,5% το 1998. Εν συνεχεία παρατηρήθηκε πτωτική τάση φθάνοντας το 2002 το 14,9% [Hublet et al., 2006]. Οι Richter και συν., μελετώντας παιδικό πληθυσμό ηλικίας 11-15 ετών στη Γερμανία, κατά την περίοδο 1994-2002, παρατήρησαν αύξηση των συστηματικών καπνιστών το 2002 σε 15,2% από 11,1% που ήταν το 1994. Επίσης διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και επιρροής από το οικογενειακό και σχολικό περιβάλλον [Richter et al.,2007]. Σε άλλη μελέτη, κατά την περίοδο 2002-2010, διαπιστώθηκε μείωση της επίπτωσης του καπνίσματος στη Γερμανία, στο Βέλγιο, στη Γαλλία και στην Ολλανδία, αύξηση στην Κροατία και καμία αλλαγή

στην Ιταλία και στην Ουγγαρία [De Loose et al., 2013]. Τέλος, στην Πορτογαλία το 14,9% των παιδιών και εφήβων, ηλικίας 12-19 ετών, ήταν συστηματικοί καπνιστές με την επίπτωση να αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας [Azevedo et al.,1999].

Στην Ελλάδα το κάπνισμα μεταξύ των εφήβων αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες σχετικά με τη χρήση καπνού μεταξύ μαθητών γυμνασίου, τα ποσοστά κυμαίνονταν μεταξύ 10% και 32% στα παιδιά ηλικίας 15 ετών [Linardakis et al., 2003, Kokkevi et al., 2000] και έως και 50% στις ηλικίες 16-19 ετών [Labiris et al., 2005]. Σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης Global Youth Tobacco Smoking (GYTS) για την Ελλάδα που συμπεριέλαβε παιδιά ηλικίας 13-15 ετών, κατά την περίοδο 2004-2005, το 16,4% ήταν χρήστες προϊόντων καπνού και το 10,4% συστηματικοί καπνιστές. Επίσης, η πιθανότητα το παιδί να γίνει καπνιστής αυξανόταν όταν ο πατέρας ήταν καπνιστής [GYTS]. Οι Δαμιανάκη και συν**.,** μελετώντας παιδιά ηλικίας 12-18 ετών που ζούσαν σε ημιαστική περιοχή της Κρήτης παρατήρησαν ότι το 11,4% από αυτά κάπνιζε καθημερινά. Επιπλέον, η καπνιστική συνήθεια των παιδιών συσχετιζόταν θετικά με την καπνιστική συνήθεια του αδερφού τους, της αδερφής τους ή των φίλων τους [Damianaki et al., 2008]. Σε άλλη μελέτη, το ποσοστό των καπνιστών μεταξύ των φοιτητών της Ιατρικής σχολής κυμαινόταν από 28% έως και 33%, ενώ στους φοιτητές άλλων σχολών ήταν μεταξύ 42%-44% [Mammas et al., 2003].

2.ε. Αλκοόλ

2.ε.1 Γενικά

Η χρήση και η κατάχρηση αλκοόλ έχουν περιγραφεί ως το πρώτο και μεγαλύτερο φαρμακευτικό πρόβλημα μεταξύ των νέων στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α, παρά τη μείωση της χρήσης παράνομων ουσιών στην εφηβική ηλικία [Dusenburg et al., 1992]. Στους εφήβους αποτελεί σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας απ' ότι όλες οι άλλες ουσίες κατάχρησης [Patton et al., 2004]. Η κατάχρηση αλκοόλ έχει συνδεθεί με συμπεριφορές, που οδηγούν σε αυτοκινητιστικά ατυχήματα, αυτοκτονίες, δολοφονίες, παραβατική συμπεριφορά και νευρογενή ανορεξία. Σχεδόν το 50% των θανατηφόρων αυτοκινητιστικών ατυχημάτων συσχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ, ενώ η οδήγηση υπό την επήρεια αλκοόλ αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στα άτομα ηλικίας 16-24 ετών [Abel et al.,1985].

Η έναρξη, η χρήση και τα πρώτα στάδια κατάχρησης αλκοόλ έχουν τις ρίζες τους στην εφηβεία, όταν ο νέος εξακολουθεί να μένει με την οικογένεια του [Donovan et al., 2004]. Παράγοντες από την οικογένεια που προδιαθέτουν στην κατανάλωση αλκοόλ είναι δυσάρεστα γεγονότα όπως η οικονομική κατάρρευση, οι χαλαρές οικογενειακές σχέσεις, το διαζύγιο των γονέων, ο θάνατος προσφιλούς προσώπου και αλκοολικός γονέας [Warner et al., 2008]. Η επίδραση του γονέα στο παιδί ή στον έφηβο μπορεί να είναι σημαντική. Οι έφηβοι που έχουν ένα ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού με

ιστορικό αλκοολισμού, έχουν 3-5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάχρηση αλκοόλ [Vieten et al., 2004]. Πολλοί έφηβοι πίνουν για λόγους προσαρμογής στην παρέα ή στο πλαίσιο μίας αποκλίνουσας συμπεριφοράς, όπως κακή επίδοση στα μαθήματα, έλλειψη στόχων, απαισιοδοξία, μοναξιά. Τέλος, γενετικοί παράγοντες φαίνεται πως ενέχονται στην κατάχρηση αλκοόλ [Malone et al., 2002].

Η ποσότητα αλκοόλ που μπορεί κάποιος ενήλικας να καταναλώσει δεν πρέπει να ξεπερνά τις 21 μονάδες ανά εβδομάδα για τους άνδρες και τις 14 μονάδες για τις γυναίκες. Ως όρια ασφαλείας για τους εφήβους θεωρούνται οι 14 μονάδες/εβδομάδα για τα αγόρια και οι 7 μονάδες για τα κορίτσια. Να σημειωθεί ότι 1 μονάδα ισοδυναμεί περίπου με 8 γραμμάρια αλκοόλ, όσο δηλαδή περιέχεται σε ένα ποτήρι μπύρα, ένα ποτήρι κρασί ή μία μεζούρα σκληρών οινοπνευματωδών ποτών [Triantaphyllidou et al., 2006].

Οι κίνδυνοι από την κατάχρηση αλκοόλ στην εφηβική ηλικία περιλαμβάνουν την αντικοινωνική (εσωστρέφεια, συναισθηματική απομάκρυνση, έλλειψη αυτοσυγκράτησης) και τη ριψοκίνδυνη συμπεριφορά (σεξουαλικές επαφές χωρίς προφύλαξη, χρήση άλλων εθιστικών ουσιών). Η κατάχρηση αλκοόλ ευθύνεται για το 25-50% των ατυχημάτων, των δολοφονιών και των αυτοκτονιών κατά την εφηβεία [Markowitz et al., 2003].

Η κατανάλωση αλκοόλ συχνά συνδυάζεται με άλλες ανθυγιεινές συμπεριφορές όπως είναι το κάπνισμα. Οι Johnson και συν., σε μελέτη τους σε εφήβους παρατήρησαν ότι αυτοί που έκαναν κατάχρηση αλκοόλ τις προηγούμενες 30 ημέρες είχαν 17 φόρες μεγαλύτερη πιθανότητα να καπνίζουν κατά την ίδια χρονική περίοδο σε σχέση με εκείνους που δεν έπιναν αλκοόλ [Johnson et al., 2000]. Μελέτη των Mammas και συν., σε φοιτητές της Ιατρικής σχολής Κρήτης διαπίστωσε ότι η σύγχρονη κατανάλωση αλκοόλ και καπνίσματος στους άρρενες ανερχόταν στο 35,6% και στις γυναίκες στο 34,7% [Mammas et al., 2003].Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι έφηβοι που δεν ήταν συστηματικοί καπνιστές, κατά τις ημέρες που κάπνιζαν κατανάλωναν σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες αλκοόλ, ενώ η πιθανότητα να καπνίσουν αυξανόταν μετά από λήψη σημαντικής ποσότητας αλκοόλ (περίπου 2,87 ποτά) [Harrison et al., 2008].

Τα αποτελέσματα μελετών όσον αφορά στη συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ και των επιπέδων των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών, ιδίως της ολικής- και της LDL-χοληστερόλης είναι αντιφατικά. Οι Croft και συν., αναφέρουν θετική συσχέτιση του αλκοόλ τόσο με την TC όσο και με την LDL-C σε λευκούς άντρες [Croft et al.,1987]. Άλλες μελέτες δείχνουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της LDL-C [Choudhury et al.,1994], όπως επίσης σύνδεση με μειωμένα επίπεδα HDL–C [Perova et al.,1995]. Τέλος, στη μελέτη των Raitakari και συν., σε άτομα ηλικίας 15-24 ετών, η κατανάλωση αλκοόλ συνδεόταν με αυξημένα επίπεδα της HDL-C στους άρρενες και με χαμηλά επίπεδα των TC και LDL-C στα θήλεα. Επίσης, θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ, στην αρτηριακή πίεση και στο δείκτη μάζας σώματος διαπιστώθηκε και στα δύο φύλα [Raitakari et al.,1994].

2.ε.2. Επιδημιολογία κατανάλωσης αλκοόλ

Σύμφωνα με τη μελέτη Youth Risk Behavior που πραγματοποιήθηκε σε μαθητές γυμνασίου σε εθνικό επίπεδο στις Η.Π.Α, το 28% έπινε, έστω και μικρή ποσότητα, αλκοόλ πριν από την ηλικία των 13 ετών [Grunbaum et al., 2004]. Ο κίνδυνος εξάρτησης είναι μεγαλύτερος όταν η κατανάλωση αλκοόλ ξεκινάει στην 1η 10ετία της ζωής. Μελέτη έδειξε ότι το 47% των νέων που ξεκινά την κατανάλωση αλκοόλ πριν την ηλικία των 14 ετών παρουσιάζουν εξάρτηση από αυτό σε κάποια περίοδο της ζωής τους, ενώ το ανάλογο ποσοστό για αυτούς που ξεκινούν την κατανάλωση μετά την ηλικία των 21 ετών είναι πολύ μικρότερο (9%) [Hingson et al., 2000]. Ακόμη, στην ηλικία των 17 ετών, η κατανάλωση 5 ή περισσότερων αλκοολούχων ποτών, έξι ή περισσότερες φορές το μήνα, ήταν 7 φορές πιο συχνή στα παιδιά που ξεκινούσαν την κατανάλωση αλκοόλ πριν από την ηλικία των 13 ετών σε σχέση με αυτά που ξεκινούσαν στην ηλικία των 17 ετών ή μεγαλύτερη [Hingson et al., 2004].

Στις Η.Π.Α ένα στα τρία νεαρά άτομα ή τουλάχιστον 11 εκατομμύρια φοιτούν σε κολλέγια ετησίως. Απο αυτό τον πληθυσμό περίπου το 28,5% καπνίζουν [Rigotti et al., 2000], το 80,7% καταναλώνουν αλκοόλ και το 44% κάνουν κατάχρηση αλκοόλ. Στην ίδια ηλικιακή ομάδα, άνω του 98% των καπνιστών καταναλώνουν αλκοόλ [Wechsler et al., 2002]. Οι Weitzman και συν., ανέφεραν ότι το 42,9% και το 25,1%, σε ένα πληθυσμό φοιτητών, έκαναν κατάχρηση αλκοόλ και κάπνιζαν αντιστοίχως [Weitzman et al., 2005]. Στη Γερμανία, μελέτη σε παιδιά ηλικίας 12-17 ετών, κατά τη διάρκεια του 2007, έδειξε ότι το 95% των παιδιών ηλικίας 15-16 ετών κατανάλωναν αλκοόλ. Τα μισά παιδιά κατανάλωσαν για πρωτη φορά αλκοόλ στην ηλικία των 12 ετών (δίχως διαφοροποίηση μεταξύ των φύλων) και η μέση κατανάλωση ανα εβδομάδα για τους αρρένες ηλικίας 16-17 ετών ανερχόταν σε περίπου 154g. Η ποσότητα αυτή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή που κατανάλωναν τα κορίτσια [Stolle et al., 2009]. Στην Ελλάδα, μελέτη εφήβων ηλικίας 14-18 ετών, σε εθνικό επίπεδο, έδειξε ότι η επίπτωση της κατανάλωσης αλκοόλ ήταν 94,8% για τον ένα χρόνο πριν την μελέτη και 82,4% για τον προηγούμενο μήνα. Επίσης, η επίπτωση στα αγόρια ήταν διπλάσια σε σχέση με τα κορίτσια [Kokkevi et al., 1991]. Μελέτη των Arvanitidou και συν., σε εφήβους από τη Θεσσαλονίκη, αναφέρει κατανάλωση αλκοόλ από το 56,6% των αγοριών και από το 48,4% των κοριτσιών, με ηλικία έναρξης τα 13,2 έτη για τα αγόρια και τα 13 έτη για τα κορίτσια. Αν και παρατηρήθηκε μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ τα τελευταία έτη, η επίπτωση συχνής κατανάλωσης στην Ελλάδα είναι από τις υψηλότερες στην Ευρώπη [Arvanitidou et al., 2007]. Τέλος, σε μελέτη του Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας (2011) που συμπεριέλαβε μαθητές από 12 έως 19 ετών διαπιστώθηκε ότι α) έξι στους δέκα κατανάλωσαν αλκοόλ μέσα στον τελευταίο χρόνο, β) 13% των μαθητών είχαν μεθύσει πάνω από δύο φορές στην ζωή τους, γ) τα τελευταία 4 έτη παρατηρήθηκε κάποια αύξηση κατανάλωσης αλκοόλ στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια, δ) η συχνότητα κατανάλωσης αυξανόταν αναλογικά με την ηλικία και ε) μεγαλύτερη κατανάλωση παρατηρήθηκε σε μαθητές από την Θεσσαλονίκη και άλλα

αστικά και ημιαστικά κέντρα σε σύγκριση με τους μαθητές από την Αθήνα [Π.Ι.Ψ.Υ 2011].

2. στ. Ομοκυστεΐνη

2.στ.1 Γενικά

Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης περιλαμβάνονται μεταξύ των παραγόντων που ευνοούν την εγκατάσταση και την εξέλιξη της αθηρωματικής διεργασίας [Frishman et al., 1998]. Η υπερομοκυστεϊναιμία θεωρείται σήμερα ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [Christen et al., 2000 Stein et al.,1998]. Συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης και του κινδύνου πρώιμης στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει αναφερθεί σε νεαρούς ενήλικες [Sadeghian et al., 2006, Puri et al., 2003]. Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδά της έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, αυξημένο οξειδωτικό στρες, ενεργοποίηση της φλεγμονής, διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και αθηρογένεση. Επιπλέον, η ήπια υπερομοκυστεϊναιμία, σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάσπαση του ST διαστήματος, έχει συνδεθεί με μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα [Antoniades et al., 2009 Speidl et al., 2007, Yeter et al., 2008].

Οι Liao et al., αναφέρουν ότι η ομοκυστεΐνη μειώνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα εμποδίζοντας την ηπατική σύνθεση της ApoA-I, που είναι η κύρια απολιποπρωτεΐνη της HDL-χοληστερόλης [Liao et al., 2006]. Η μειωμένη σύνθεση της ApoA-I, στις περιπτώσεις αυξημένης ομοκυστεΐνης, υποστηρίζεται επίσης από τη μελέτη των Mikael et al., [Mikael et al.,2006]. Οι δύο αυτές μελέτες όχι μόνο αποδεικνύουν την αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση της HDL-χοληστερόλης και της ομοκυστεΐνης, αλλά εγείρουν την πιθανότητα η καταστολή της σύνθεσης της apoA-I από την ομοκυστεΐνη να αποτελεί το βασικό μηχανισμό που συνδέει την ομοκυστεΐνη με την αθηρωματική διεργασία [Barter et al., 2006]. Αυτό μπορεί να εξηγεί τα αποτελέσματα της μελέτης FIELD, στην οποία η αύξηση της ομοκυστεΐνης κατά την διάρκεια θεραπείας με φαινοφιμπράτη οδήγησε σε μικρότερη της αναμενόμενης αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης και σε πολύ μικρή μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [Keech et al., 2005]. Τα αποτελέσματα των μελετών όσον αφορά στη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και της LDL-χοληστερόλης είναι αντιφατικά, με μερικές να μην παρατηρούν κάποια σημαντική συσχέτιση [Samara et al., 2010, Osganian et al., 1999] και άλλες να δείχνουν θετική συσχέτιση [Kalita et al., 2009]. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι η ομοκυστεΐνη διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ενεργοποίηση του ενζύμου αναγωγάση του HMG- CoA, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής της ολικής χοληστερόλης [Shenov et al., 2014].

Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν συσχετιστεί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, δια μέσου της επίδρασής τους στην ακεραιότητα του ενδοθηλίου των αγγείων. Μελέτη (in vitro) σε πειραματόζωα έδειξε ότι η χορήγηση ομοκυστεΐνης μπορεί να προκαλέσει απευθείας βλάβη στα

ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, επάγει το οξειδωτικό stress στο ενδοθήλιο και μειώνει τη διαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου ενός ισχυρού αγγειοδιασταλτικού [Baszczuk et al., 2014]. Αρκετές μελέτες αναφέρονται στη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα ομοκυστεΐνης και στην υπέρταση. Οι Sheu et al., έδειξαν ότι τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης νηστείας ήταν υψηλότερα σε άτομα με υπέρταση σε σχέση με εκείνα που παρουσίαζαν φυσιολογική πίεση [Sheu et al., 2000]. Στη μελέτη NHANES, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης είχαν μία ανεξάρτητη, θετική συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση, η οποία ήταν ισχυρότερη στις γυναίκες [Lim et al., 2002]. Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν επίσης παρατηρηθεί σε παιδιά/εφήβους με υπέρταση [Glowinska et al.,2003]. Θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ομοκυστεΐνης και της συστολικής πίεσης [Papandreou et al., 2006, Osganian et al., 1999] αλλά και του δείκτη μάζας σώματος, σε παιδιά σχολικής ηλικίας, έχουν αναφερθεί και από άλλους ερευνητές [De Laet et al.,1999, Osganian et al., 1999]. Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, στη μελέτη των Papoutsakis et al., δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος. Ακόμη, στην παραπάνω μελέτη τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης δεν συσχετίζονταν με τα λιπίδια πλάσματος [Papoutsakis et al., 2006].

Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ποικίλουν ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Στους ενήλικες, οι συγκεντρώσεις είναι υψηλότερες στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες καθώς και στις μεγαλύτερες ηλικίες [Nygard et al.,1995]. Οι Kerr et al., μελετώντας παιδιά και εφήβους ηλικίας 4-18 ετών παρατήρησαν ότι οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης αυξάνονταν σταδιακά με την ηλικία και ότι τα αγόρια παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα από τα κορίτσια [Kerr et al., 2009]. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα άλλων μελετών [Akanji et al., 2010, De Farias Leal et al., 2015]. Στη μελέτη των De Farias et al., σε παιδιά με μέση ηλικία τα 12,5 έτη τα επίπεδα ομοκυστεΐνης ήταν υψηλότερα στα αγόρια, στους εφήβους και στα παχύσαρκα παιδιά [De Farias Leal et al., 2015].

Στα παιδιά και στους εφήβους τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να οφείλονται σε γενετικές διαταραχές, ενδοκρινολογικά αίτια ή σε διατροφικούς παράγοντες. Η ανεπάρκεια ενζύμων και βιταμινών που δρουν ως συμπαράγοντες των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης οδηγούν σε αυξημένα επίπεδά της στο αίμα. Ακόμη, αυξημένα επίπεδα μπορεί να παρατηρηθούν σε διατροφικές ανεπάρκειες, σε χρόνια νοσήματα, κάπνισμα ή χρήση ουσιών [Bazzano et al., 2003, Gaustadnes et al., 2002].

Ένας από τους βασικότερους παράγοντες που συνδέεται με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι η ανεπάρκεια της βιταμίνης B_{12}. Αρκετές είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι τα επίπεδα του συμπλέγματος βιταμίνης Β είναι ο βασικότερος περιβαλλοντικός παράγοντας που καθορίζει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης [Hustad et al., 2000, Moat et al., 2003].

Μεταξύ των παραγόντων που φαίνεται να καθορίζουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο γενικό πληθυσμό περιλαμβάνονται το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα, η κατανάλωση αλκοόλ και καφέ. Σύμφωνα με μελέτες που

πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα [De Bree et al., 2001, Jacques et al., 2001] τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης είχαν θετική συσχέτιση με το κάπνισμα, η οποία ήταν σημαντικότερη στις γυναίκες [De Bree et al., 2001a]. Πιθανολογείται ότι το κάπνισμα μπορεί να μειώνει τη διαθεσιμότητα του φυλλικού οξέος, το οποίο είναι απαραίτητο για την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη [De Bree et al., 2002]. Τα αποτελέσματα των μελετών που αναφέρονται στη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και των επιπέδων της ομοκυστεΐνης είναι αντιφατικά [Dixon et al. ,2002, Bleich et al., 2001]. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η κατάχρηση αλκοόλ οδηγεί σε αύξηση της ομοκυστεΐνης δια μέσου της ανεπάρκειας της βιταμίνης Β που προκαλεί [Cravo et al.,1996, Koehler et al., 2001]. Άλλες μελέτες διαπίστωσαν αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση μπύρας και στα επίπεδα ομοκυστεΐνης, που μπορεί να οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη Β της μπύρας [Jacques et al., 2001, Van der Gaag et al., 2000]. Τέλος, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και των συγκεντρώσεων ομοκυστεΐνης [Saw et al., 2001] ή αυτή ήταν ασθενής [De Bree et al., 2001].

2.στ.2 Συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με την καρδιαγγειακή νόσο.

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες επικεντρώθηκαν στη συσχέτιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης με την επίπτωση της στεφανιαίας και περιφερικής αγγειακής νόσου. Η ανάλυση 27 μελετών έδειξε ότι ο δείκτης κινδύνου (odds ratio) της μέτριας υπερομοκυστεϊναιμίας για την στεφανιαία νόσο είναι 1,7, για την εγκεφαλική αγγειακή νόσο 2,5 και για την περιφερική αρτηριοπάθεια 6,8. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος κατά 5 μmol/L συνδέεται με αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά 60% στους άνδρες και 80% στις γυναίκες και είναι παρόμοια με την επίπτωση που θα είχε η αύξηση της ολικής χοληστερόλης κατά 20mgl/dL [Boushey et al.,1995]. Οι Humphrey et al., πραγματοποίησαν μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 26 μελετών στην προσπάθεια τους να ερευνήσουν εάν τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Παρατήρησαν ότι στις περισσότερες μελέτες βρέθηκε αύξηση του κινδύνου κατά 20% για κάθε αύξηση κατά 5 μmol/L των επιπέδων της ομοκυστεΐνης, η οποία ήταν παρόμοια στα δύο φύλα και ανεξάρτητη από τους άλλους παράγοντες κινδύνου [Humphrey et al.,2008]. Ευρωπαϊκή μελέτη σε 750 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και 800 φυσιολογικούς μάρτυρες έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης αποτελούν παράγοντα κινδύνου αγγειακής νόσου παρεμφερή με εκείνους του καπνίσματος και της υψηλής χοληστερόλης, αλλά ανεξάρτητο από αυτούς. Τα άτομα με επίπεδα ολικής ομοκυστεΐνης ≥ 80^{ης} εκατοστιαίας θέσης είχαν 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με εκείνα που είχαν επίπεδα ≤ 80^{ης} εκατοστιαίας θέσης. Επιπρόσθετα, η μελέτη έδειξε ότι και στα δύο φύλα η αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης ασκούσε πολλαπλασιαστική δράση στον κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακής νόσου, στους καπνιστές και στους υπερτασικούς ασθενείς [Graham et al., 1997]. Επίσης, σε ασθενείς, ιδίως διαβητικούς, με αυξημένα επίπεδα

ομοκυστεΐνης αναφέρθηκαν περιπτώσεις επαναστένωσης διανοιχθέντων στεφανιαίων αγγείων [Morita et al., 2000].

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Νορβηγία σε πληθυσμό άνω των 20.000 ανδρών και γυναικών ηλικίας 12-61 ετών, διαπιστώθηκε ότι η ομοκυστεΐνη ήταν υψηλότερη στα 123 άτομα που στην συνέχεια υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου απ' ότι στους 492 μάρτυρες [Arnesen et al., 1995]. Μελέτη των Stampfer et al., έδειξε επίσης ότι μέτρια αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης συνδέονταν με τον κίνδυνο εμφράγματος μυοοκαρδίου ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου [Stampfer et al., 1992].

Άλλες προοπτικές μελέτες δεν κατάφεραν να αποδείξουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Οι Alfthan et al., μελετώντας πληθυσμό 7424 ατόμων, ηλικίας 40-64 ετών, δεν κατάφεραν να αποδείξουν ότι η ομοκυστεΐνη μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου της αθηρωματικής νόσου [Alfthan et al., 1997]. Ακόμη, μελέτη των Chasan-Taber et al., δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα της ομοκυστεΐνης και του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο [Chasan-Taber et al.,1996]. Τέλος, στη μελέτη HOPE 2, οι ασθενείς με αγγειακή νόσο ή διαβήτη που έλαβαν συνδυασμό βιταμινών B_{12}, B_6 και φυλλικού οξέος μείωσαν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ορού, χωρίς αντίστοιχη μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [The Heart Outcomes Prevention Evaluation 2].

Συμπερασματικά, η συσχέτιση των επιπέδων της ολικής ομοκυστεΐνης αίματος με την καρδιαγγειακή νόσο είναι ισχυρή και δεν μπορεί να αγνοηθεί παρά τις αντικρουόμενες απόψεις [Selhub et al., 2006].

2.ζ. Φλεγμονή και καρδιαγγειακή νόσος

Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η αθηρωματική διεργασία χαρακτηρίζεται από χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή, η οποία προκαλεί αλλοίωση στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων και συσχετίζεται με την αύξηση των δεικτών φλεγμονής όπως είναι οι πρωτεΐνες της οξείας φάσης και οι κυτοκίνες [Madjid et al., 2011].

Λαμβάνοντας υπόψιν τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η φλεγμονή στον καθορισμό της σταθερότητας της αθηρωματικής πλάκας, πολλές μελέτες εστίασαν το ενδιαφέρον τους στο κατά πόσο οι δείκτες φλεγμονής μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Μεταξύ αυτών, ο δείκτης που μελετήθηκε περισσότερο είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη [Calabro et al., 2012].

Η CRP διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη δημιουργία της αθηρωματικής βλάβης μέσω α) της ενεργοποίησης της κλασικής οδού του συμπληρώματος, β) αυξάνοντας την πρόσληψη της LDL από τα μακροφάγα και ενισχύοντας την

μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα, γ) μειώνοντας την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το οποίο έχει σημαντική αντι-αθηρογόνο δράση, δ) ενεργοποιώντας τα μακροφάγα να παράγουν τον ιστικό παράγοντα, με σημαντική προ-θρομβωτική δραση, ε) ενισχύοντας την έκφραση των μορίων προσκόλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την αυξημένη ροή μονοκυττάρων στο σημείο της βλάβης και ζ) ασκώντας αρνητική δράση στον μηχανισμό της ινωδόλυσης μέσω της αύξησης προθρομβωτικών παραγόντων (PAI-I) [Shrivastava et al., 2015]. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η CRP προάγει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και αναστέλλει την αγγειογένεση, ενώ παράλληλα αυξάνει την διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων που επάγεται από τα CD14 κύτταρα [Szmitko et al., 2003].

Τα επίπεδα της CRP σχετίζονται με την αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, τα επίπεδα των λιπιδίων, τον δείκτη μάζας σώματος, τη γλυκόζη, τη φυσική δραστηριότητα και την ηλικία. Στις καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένα επίπεδα CRP συμπεριλαμβάνονται η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο και το σύνδρομο υπνικής άπνοιας [Wener et al., 2000, De Maat et al., 2001].

Σε σχέση με άλλους δείκτες φλεγμονής τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης παραμένουν σταθερά για μεγάλη χρονική περίοδο, δεν παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά την διάρκεια της ημέρας, μπορούν να καθοριστούν με σχετικά μικρό κόστος και με τεχνικές υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) [Devaki et al., 2011]. Σε δείγματα αίματος, προερχόμενα από υγιή νεαρά ενήλικα άτομα, η διάμεση συγκέντρωση ($50^{η}$ Ε.Θ.) της CRP ήταν 0,8mg/L, η $90^{η}$ εκαταστιαία θέση ήταν 3,0mg/L και η $99^{η}$ εκατοστιαία θέση 10mg/L [Shine et al., 1981]. Έτσι, σε πολλές μελέτες που εξέτασαν τον ρόλο της CRP στην καρδιαγγειακή νόσο ορίστηκαν ως χαμηλά, ως μέσα και ως υψηλά, επίπεδα <1,0mg/L, μεταξύ 1,0 και 3,0mg/L και >3,0 mg/L αντιστοίχως [Buckley et al., 2009].

Πολλές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και στα δύο φύλα. Για πρώτη φορά οι De Beer et al., το 1982, συνέδεσαν τα υψηλά επίπεδα της CRP με την επίπτωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στην Physicians Health Study (μία προοπτική μελέτη 14.916 ανδρών χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρκίνου ή χρόνιας νόσου) διαπιστώθηκε ότι υπάρχει μία βαθμιαία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Συγκεκριμένα τα άτομα με επίπεδα CRP στο υψηλότερο τεταρτημόριο είχαν περίπου τριπλάσιο κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος 2,9) εμφράγματος μυοκαρδίου σε σχέση με τα άτομα με CRP στο χαμηλότερο τεταρτημόριο [Ridker et al., 1997]. Στην Women’s Health Study (σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρκίνου) ο σχετικός κίνδυνος ήταν περίπου τετραπλάσιος στα άτομα με CRP στο υψηλότερο τεταρτημόριο και αυτός ο κίνδυνος διατηρείτο και στην υποομάδα των ασθενών που είχαν χαμηλά επίπεδα λιπιδίων [Ridker et al., 2000]. Στην Framingham Offspring Study ο

κίνδυνος εμφάνισης ενός νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου σε μία επταετία ήταν 2,2 φορές μεγαλύτερος στα άτομα με CRP στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο [Rutter et al., 2004]. Σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις όλων των σχετικών μελετών φαίνεται ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι 1,7-2,0 για τα επίπεδα της CRP στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο [Danesh et al.,1998, Danesh et al., 2000].

Δύο πολύ σημαντικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2005 ενισχύουν την άποψη ότι η ελάττωση της CRP έχει ευνοϊκά αποτελέσματα. Στη μελέτη REVERSAL φάνηκε ότι η ελάττωση της CRP επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και ότι αυτή είναι σημαντική και ανεξάρτητη από την ελάττωση των λιπιδίων [Nissen et al., 2005]. Στη μελέτη PROVE IT-TIMI 22 οι ασθενείς με ελαττωμένα επίπεδα CRP, μετά τη χορήγηση στατίνης, είχαν καλύτερη κλινική έκβαση σε σχέση με τους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα CRP. Επίσης, καλύτερη έκβαση είχαν οι ασθενείς με χαμηλή LDL-χοληστερόλη (<70mg/dl) και χαμηλή CRP (<1mg/L) μετά τη χορήγηση στατίνης [Ridker et al., 2005]. Επιπλέον, η CRP μπορεί να συμβάλει αθροιστικά στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που έχουν εξ' ορισμού αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όταν η CRP είναι >3mg/L ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε σχέση με επίπεδα CRP <3mgL [Jialal et al., 2003]. Σύμφωνα με την Cardiovascular Health Study που πραγματοποιήθηκε μεταξύ ανδρικού πληθυσμού ενδιάμεσου κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (σύμφωνα με την κατάταξη κινδύνου κατά Framingham) εκείνοι με επίπεδα CRP >3,0mg/L παρουσίαζαν κίνδυνο 32% για καρδιαγγειακή νόσο, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για επίπεδα CRP μεταξύ 1,0mg/L και 3,0mg/L ή <1mg/L ήταν ανάμεσα στο 15% και 16% [Cushman et al., 2005].

Πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής εταιρείας θεωρούν ότι η μέτρηση της CRP είναι προαιρετική με σκοπό να ανακαλύψουμε τα άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο που εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να προσβληθούν από αυτήν και ιδιαίτερα τα άτομα ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου [Myers et al., 2004].

Η προσθήκη της CRP στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορεί να αυξήσει σημαντικά την πρόγνωση των μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και να αποδειχθεί εξαιρετικά σημαντική κλινικά. Όμως, χρειάζονται ακόμη αρκετά στοιχεία ώστε να συμπεριληφθεί στους καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η πρώιμη ανίχνευση των παιδιών και εφήβων, ηλικίας 8-18 ετών, της δυτικής Σάμου που βρίσκονται σε κίνδυνο να έχουν μια γρηγορότερη εξέλιξη της αθηρωματικής διεργασίας και μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν πρώιμα (πριν από τα 55 χρόνια για τους άνδρες και πριν από τα 60 χρόνια για τις γυναίκες) κάποια από τις επιπλοκές της και κυρίως αρτηριακή στεφανιαία νόσο. Για την εκτίμηση του κινδύνου θα αναζητηθούν:

α) τα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων στο πληθυσμό της μελετης

β) η συσχέτιση του ποσοστού υπέρβαρων/παχύσαρκων με το φύλο, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, τη φυσική δραστηριότητα και τον χρόνο έκθεσης στην τηλεόραση και στους υπολογιστές.

γ) η σχέση των «ανθυγιεινών συνηθειών» με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το λιπιδαιμικό προφίλ, την αρτηριακή πίεση, την ομοκυστεΐνη και την υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη.

Β. ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Β.1 ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη είναι επιδημιολογική, παρατηρητική και συγχρονική. Το χρονικό διάστημα κατά το οποίο έλαβε χώρα ήταν από τον Ιανουάριο του 2009 έως και τον Δεκέμβριο του 2010, ενώ ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε στο τακτικό ιατρείο του Κέντρου Υγείας Καρλόβασου Σάμου.

Το υλικό της μελέτης απετέλεσαν 1003 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 8-18 ετών, που φοιτούσαν στα δημοτικά, τα γυμνάσια και τα λύκεια της δυτικής Σάμου (περιοχή Καρλοβάσου), μίας ημιαστικής και αγροτικής περιοχής, που αποτελούσαν σχεδόν το σύνολο του παιδικού/εφηβικού πληθυσμού αυτής της ηλικιακής ομάδας της περιοχής.

Από τους 1003 (514 αγόρια,489 κορίτσια) συμμετέχοντες στη μελέτη, οι 740 ήταν έφηβοι (366 αγόρια) και οι 263 (148 αγόρια) παιδιά προ-εφηβικής ηλικίας. Στον αιματολογικό έλεγχο συμμετείχαν 812 από τους 1003 συμμετέχοντες (81%)

Β. 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου της Σάμου ενώ όλα τα παιδιά συμπεριελήφθησαν στην μελέτη μετά από έγγραφη ενημέρωση και συγκατάθεση των γονέων τους. Για να διασφαλισθεί η εμπιστευτικότητα και η ανωνυμία των στοιχείων που συγκεντρώθηκαν έγινε αντιστοίχηση του κάθε παιδιού με ένα συγκεκριμένο κωδικό.

Όλα τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη συμπλήρωσαν εμπιστευτικά, μόνα τους και σε εχέμυθο περιβάλλον στο σχολείο ένα ερωτηματολόγιο. Το ερωτηματολόγιο σχεδιάστηκε από την ομάδα της μελέτης, περιελάμβανε απλές, κατανοητές ερωτήσεις, οι οποίες έπρεπε να απαντηθούν με Ναι/Όχι, με έναν αριθμό ή ήταν πολλαπλής επιλογής.

<u>Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη</u>

Κανένα κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη.

Από την αιμοληψία αποκλείστηκαν παιδιά και έφηβοι που ήταν σε χρόνια φαρμακευτική αγωγή. Αυτοί που έπασχαν από κάποια οξεία λοίμωξη ή ελάμβαναν αντιβιοτική ή άλλη αγωγή, ελέγχθηκαν σε $2^{ο}$ χρόνο, δηλαδή 10-14

μέρες μετά την πλήρη αποδρομή των συμπτωμάτων και τη διακοπή οιασδήποτε αγωγής.

Σε όλα τα παιδιά ελήφθη πλήρες ατομικό ιστορικό, στο οποίο συμπεριελήφθησαν οι διατροφικές συνήθειες με στόχο τον εντοπισμό του πληθυσμού με «ανθυγιεινή» για την καρδιά διατροφή (κατανάλωση αυξημένων ποσών κεκορεσμένων, trans λιπαρών και χοληστερόλης, κατανάλωση μειωμένων ποσών φυτικών ινών, μειωμένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων), ο βαθμός φυσικής άσκησης και συνήθειες όπως ο χρόνος τηλεθέασης, η έκθεση σε καπνό (παθητικό ή ενεργητικό κάπνισμα) και η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών.

Ως καπνιστές ορίστηκαν τα άτομα που κάπνιζαν σε τακτική βάση τουλάχιστον για ένα μήνα, πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

Η κατανάλωση αλκοόλ διακρίθηκε σε τρείς κατηγορίες: α) μηδενική β) μικρή γ) υπερβολική. Μικρή ορίστηκε η κατανάλωση κάτω των 70gr αλκοόλ την εβδομάδα, ενώ υπερβολική άνω των 70gr. Η κατανάλωση 330ml μπύρας, 120ml ούζου, 45ml ποτών (ουίσκι, βότκα κτλ) θεωρήθηκε σαν μία μερίδα που αντιστοιχεί σε 15gr αιθυλικής αλκοόλης (http://rethinkingdrinking.niaaa.nih.gov).

Η έκθεση σε οθόνη (τηλεόραση/υπολογιστής) εκφράστηκε σε ώρες ανά εβδομάδα.

Τέλος, η φυσική άσκηση διακρίθηκε σε: α) χαμηλή (μόνο σχολική δραστηριότητα) β) μέτρια (δραστηριότητα 2 ώρες/εβδομάδα, πέραν της σχολικής) και γ) έντονη (δραστηριότητα 3 ή περισσότερες ώρες/εβδομάδα, πέραν της σχολικής).

Σε όλα τα παιδιά ελήφθη αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό για την αναζήτηση 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού συγγενών με πρώιμη αθηρωματική νόσο (καρδιαγγειακή νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσο), με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή άλλους παράγοντες ή καταστάσεις που ευνοούν την εμφάνιση πρώιμης αθηρωματικής νόσου.

Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε λεπτομερής κλινική εξέταση με καταγραφή των σωματομετρικών τους στοιχείων (βάρος σώματος, ύψος, BMI, περίμετρος λεκάνης, περίμετρος μέσης) και της αρτηριακής πίεσης. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του Κέντρου Υγείας Καρλοβάσου, από το ίδιο άτομο.

Το βάρος σώματος (ΒΣ) μετρήθηκε με ηλεκτρονική ζυγαριά Soehnle (Soehnle, Germany) στο πλησιέστερο 0,1kg και το ύψος (Υ) με σταδιόμετρο Harpender (μοντέλο Q603VR, Holtain, UK) στο πλησιέστερο 0,1cm.Τα παιδιά ήταν ελαφρώς ντυμένα και χωρίς παπούτσια. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ, BMI) υπολογίστηκε ως το βάρος (kg) διαιρεμένο με το τετράγωνο του ύψους **(**m**):** ΔΜΣ (BMI) = Βάρος (Kg) / Ύψος^2 (m). Για την ταξινόμηση των

παιδιών σε φυσιολογικού BMI, υπέρβαρα και παχύσαρκα χρησιμοποιήθηκαν οι διεθνείς καμπύλες αύξησης (Cole et al., 2000). Ως υπέρβαρα θεωρήθηκαν τα παιδιά με ΔΜΣ μεταξύ 85^{ης} και 95^{ης} Ε.Θ. και ως παχύσαρκα αυτά με ΔΜΣ >95^{η} Ε.Θ για την ηλικία και το φύλο.

Επιπλέον**,** οι τιμές μεταβλητότητας (z-scores) για τον BMI υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τυποποιημένους και ειδικούς για την ηλικία και το φύλο, μαθηματικούς τύπους (https://web.emmes.com/study/ped/resource). Με βάση τα z-scores για τον BMI οι έφηβοι διακρίθηκαν σε εκείνους με φυσιολογικό βάρος (z-scores<1SD), σε υπέρβαρους (1SD ≤ z-score <2 SD) και σε παχύσαρκους (z-scores≥2).

Σε κάθε παιδί η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε τρείς φορές με μεσοδιάστημα 5 λεπτών (τρεις μετρήσεις, δυο από το αριστερό άνω άκρο και μια από το δεξιό άνω άκρο) και ενώ τα παιδιά ήταν καθιστά και σε κατάσταση ηρεμίας. Για τη μέτρηση χρησιμοποιήθηκε αυτόματο πιεσόμετρο Omron (Omron 705IT monitor, Omron Healthcare Europe BV, Hoofddorp, The Netherlands) το οποίο έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό, με περιχειρίδα κατάλληλου μεγέθους για την περιφέρεια του βραχίονα του κάθε παιδιού. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή των τριών μετρήσεων.

Αιματολογικός έλεγχος

Ο αιματολογικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στους 812/1003 συμμετέχοντες στη μελέτη. Ελήφθη πρωινό αίμα (μεταξύ 8:00 και 9:00 π.μ) μετά από 12-14 ώρες νηστείας. Στον ορό προσδιορίστηκαν η ολική χοληστερόλη (TC), τα τριγλυκερίδια (TGs), η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη (LDL-C), η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη (HDL-C), η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp(a)], η απολιποπρωτεΐνη AI (apo-AI), η απολιποπρωτεΐνη B (apo-B) και η υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP). Επιπλέον, σε μέρος του πληθυσμού της μελέτης προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης (Hcy) στο πλάσμα και εκφράστηκαν σε μmol/L. Για τον προσδιορισμό της ελήφθη ολικό αίμα σε σωληνάρια EDTA, τα οποία αμέσως μετά από την αιμοληψία τοποθετήθηκαν σε πάγο και το πλάσμα που προέκυπτε από τη φυγοκέντρηση φυλασσόταν στους -60° C, μέχρι τον προσδιορισμό, ο οποίος έγινε με αεριοχρωματογραφία-φασματομετρία μάζας.

Οι μετρήσεις της TC, της HDL-C και των TG έγιναν στο βιοχημικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Σάμου με τον αυτόματο αναλυτή Menarini BT3000 PLUS (Biotecnica, Italy). Η LDL-C μετρήθηκε άμεσα με τον αναλυτή ADVIA 1800 (Siemens, Germany).

Ακόμη, υπολογίστηκαν η non-HDL χοληστερόλη (TC-HDL-C) και οι αθηρωματικοί δείκτες TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, LDL-C/apoB, TG/HDLC και apo-AI /apo-B.

Οι μετρήσεις των απολιποπρωτεϊνών, της λιποπρωτεϊνης (α) και της hsCRP έγιναν στο βιοχημικό εργαστήριο του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» από τον βιοχημικό κ. Α. Δρακάτο (Διευθύντρια: Ε. Παρασκάκη). Η ομοκυστεΐνη προσδιορίστηκε στο ιδιωτικό διαγνωστικό εργαστήριο NEOLAB ΑΕ από τον βιοχημικό κ. Ε. Παπακωνσταντίνου.

Σύμφωνα με τα όρια που έχουν θέσει η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία (AAP), η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA) και το Εθνικό Πρόγραμμα Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη (NCEP), τα παιδιά κατατάσσονται σε αυτά με «αποδεκτά», «οριακά» και «υψηλά» επίπεδα TC (<170mg/dl, 170-199mg/dl και ≥200mg/dl αντιστοίχως), LDL-C (<110mg/dl, 110-129mg/dl και ≥130mg/dl αντιστοίχως) και non-HDL-C (<120mg/dl, 120-144mg/dl και ≥145mg/dl αντιστοίχως). Τα επίπεδα της HDL-C κατατάσσονται σαν «χαμηλά», «οριακά», «αποδεκτά» και «προστατευτικά» (<40mg/dl, 40-49mg/dl, 50-59mg/dl και ≥60mg/dl αντιστοίχως). Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατατάσσονται σαν «αποδεκτά», «οριακά» και «υψηλά» τα οποία για την ηλικία εως 9 ετών είναι αντίστοιχα <75mg/dl, 75-99mg/dl και ≥100mg/dl, ενώ για τις ηλικίες 10-19 ετών είναι αντίστοιχα <95 mg/dl, 95-129mg/dl, ≥130mg/dl. Η apo-B θεωρείται ως «αποδεκτή», «οριακή» και «υψηλή» (<100mg/dl, 100-129mg/dl και ≥130mg/dl αντιστοίχως). Η apo-AI κατατάσσεται ως «χαμηλή», «οριακή» και «αποδεκτή» (<115mg/dl,115-120mg/dl και >120mg/dl αντιστοίχως). Η Lp(a) κατατάσεται σε «αποδεκτή», «υψηλή» και «πολύ υψηλή» (<30mg/dl, 30-100mg/dl, και >100mg/dl αντιστοίχως). Τέλος, επίπεδα της hsCRP <1mg/L, 1-3mg/L και >3mg/L θεωρήθηκαν ως φυσιολογικά, οριακά αυξημένα και υψηλά αντιστοίχως.

Β.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν, οι μέσες τιμές και οι σταθερές αποκλίσεις για τις συνεχείς μεταβλητές και τα ποσοστά των δεδομένων της μελέτης. Για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών έγινε χρήση των t-test, one way-ANOVA και χ^2 –tests. Με σκοπό την διερεύνιση των δυνητικών παραγόντων κινδύνου για την αρτηριακή πίεση (BP) και των μεταβολικών διαταραχών χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμισης. Οι δυνητικοί παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποίηθηκαν στα μοντέλα ήταν η ηλικία, το φύλο, η περιοχή διαμονής (αγροτική/ημιαστική), το z-score του BMI, η κατανάλωση αλκοόλ (μηδενική, χαμηλή, υψηλή), το κάπνισμα (ναι/όχι), η φυσική δραστηριότητα (χαμηλή, μέτρια, έντονη) και οι ώρες τηλεθέασης. Πιθανότητες με τιμές $p<0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το Stata v.13.

Γ . ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης προέκυψε ότι το 40,2% (401/997) των παιδιών και των εφήβων είχαν αυξημένο BMI. Από αυτά το 26,5% (264/997) ήταν υπέρβαρα και το 13,7% (137/997) ήταν παχύσαρκα (Πίνακας Γ1).

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα ποσοστά αυτών με αυξημένο BMI (υπέρβαρα ή παχύσαρκα) μεταξύ αρρένων και θηλέων (Πίνακας Γ2) και μεταξύ παιδιών εφηβικής και προεφηβικής ηλικίας (Πίνακας Γ3), στο σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε.

Πίνακας Γ1. BMI στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

BMI	**N**	**Ποσοστό (%)**
Φυσιολογικό	596	59,78
Υπερβ./Παχυσαρ.	401	40,22
Σύνολο	997	100
BMI	**N**	**Ποσοστό (%)**
Φυσιολογικό	596	59,78
Υπέρβαρο	264	26,48
Παχύσαρκο	137	13,74
Σύνολο	997	100

Πίνακας Γ2. BMI ανάλογα με το φύλο στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Φύλο		
BMI	Αγόρια (N=258)	Κορίτσια (N=736)	Σύνολο (N=994)
Φυσιολογικό	58,51%	61,28%	59,86%
Υπερβ./Παχυσαρ.	41,49%	38,72%	40,14%

p-value= 0,373 (chi-2= 0,793)

Πίνακας Γ3. BMI μεταξύ εφήβων και παιδιών προ-εφηβικής ηλικίας

	Εφηβεία		
BMI	Όχι	Ναι	Σύνολο

	(N=258)	(N=736)	(N=994)
Φυσιολογικό	58,53%	60,33%	59,86%
Υπερβ./Παχυσαρ.	41,47%	39,67%	40,14%

p-value= 0,612 (chi-2= 0,257)

Τα μέσα επίπεδα και οι σταθερές αποκλίσεις τους και τα διάμεσα επίπεδα των λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών, hsCRP και αθηρωματικών δεικτών στο σύνολο των συμμετεχόντων που ελέγχθηκαν δείχνονται στον Πίνακα Γ4, ενώ οι εκατοστιαίες θέσεις τους δείχνονται στους Πίνακες Γ5-Γ18.

Πίνακας Γ4. Επίπεδα λιπιδαιμικών παραμέτρων, hsCRP και αθηρωματικών δεικτών (mean ± SD, median, 5th and 95th percentile) στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης

	Mean(± SD)	**Median**	**5th - 95th**
TC (mg/dl)	166 (31)	164	119-218
TG (mg/dl)	76 (40)	67	32-145
LDL (mg/dl)	95 (25)	93	60-134
HDL (mg/dl)	55 (13)	53	37-77
Non HDL (mg/dl)	110 (29)	110	71-157
Apo-AI (mg/dl)	152 (29)	153	109-199
Apo-B (mg/dl)	72 (20)	69	42-107
Lp(a) (mg/dl)	12 (14)	6	2-38,4
Hs-CRP (mg/l)	1,4 (2,8)	0,5	0,1-5,3
TC/HDL	3,14 (0,75)	3,05	2,15-4,44
LDL/HDL	1,81 (0,61)	1,71	1,0-2,86
LDL/Apo-B	1,36 (0,34)	1,33	0,95-1,74
TG/HDL-C	1,52 (1,06)	1,23	0,52-3,33
Apo-AI/Apo-B	2,27 (0,71)	2,18	1,8-3,41

Πίνακας Γ5. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων TC (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	104		
2.5%	113,1		
5%	119		

10%	128	Obs	802
25%	146	**Mean**	**166,5**
50%	**164,5**	**Std. Dev.**	**31,1**
75%	185		
90%	205		
95%	218		
97.5%	233,8		
99%	248		

Πίνακας Γ6. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων TG (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	25		
2.5%	28,1		
5%	32		
10%	39	Obs	802
25%	50	**Mean**	**76,4**
50%	**67**	**Std. Dev.**	**39,9**
75%	92		
90%	124		
95%	145		
97.5%	180,9		
99%	227		

Πίνακας Γ7. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων LDL- C (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	45,7		
2.5%	54		
5%	60		
10%	65	Obs	802
25%	78	**Mean**	**94,7**
50%	**93**	**Std. Dev.**	**25,1**

75%	109		
90%	122		
95%	134		
97.5%	150		
99%	169		

Πίνακας Γ8. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων HDL- C (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	31		
2.5%	33,5		
5%	37		
10%	40	Obs	802
25%	46	**Mean**	**54,9**
50%	**53,3**	**Std. Dev.**	**12,7**
75%	62		
90%	71		
95%	77		
97.5%	82,5		
99%	91,2		

Πίνακας Γ9. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων NON-HDL-C (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	58		
2.5%	64,2		
5%	70,9		
10%	77,7	Obs	803
25%	92,4	**Mean**	**111,5**
50%	**110**	**Std. Dev.**	**29,1**
75%	127		
90%	145		

95%	157		
97.5%	175,9		
99%	192		

Πίνακας Γ10. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων Apo-AI (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	71,7		
2.5%	91,6		
5%	109		
10%	120	Obs	775
25%	135	**Mean**	**152,5**
50%	**153**	**Std. Dev.**	**28,6**
75%	169		
90%	187		
95%	199		
97.5%	210		
99%	222		

Πίνακας Γ11. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων Apo-B (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	25,6		
2.5%	34,86		
5%	41,9		
10%	49,3	Obs	775
25%	58,5	**Mean**	**71,59252**
50%	**69,2**	**Std. Dev.**	**20,53784**
75%	82,8		
90%	96		
95%	107		
97.5%	118		
99%	133		

Πίνακας Γ12. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων Lp(a) (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	2		
2.5%	2		
5%	2		
10%	2	Obs	775
25%	2,7	**Mean**	**11,9**
50%	**5,9**	**Std. Dev.**	**14,1**
75%	15,7		
90%	30,3		
95%	38,4		
97.5%	53,8		
99%	70		

Πίνακας Γ13. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων hsCRP (mg/dl)

Percentiles	Values		
1%	0,1		
2.5%	0,1		
5%	0,1		
10%	0,1	Obs	629
25%	0,2	**Mean**	**1,4**
50%	**0,5**	**Std. Dev.**	**2,8**
75%	1,4		
90%	3,7		
95%	5,3		
97.5%	8,3		
99%	15,7		

Πίνακας Γ14. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων TC / HDL

Percentiles	Values		

1%	1,80		
2.5%	1,96		
5%	2,15		
10%	2,33	Obs	802
25%	2,63	**Mean**	**3,14**
50%	**3,05**	**Std. Dev.**	**0,75**
75%	3,54		
90%	4,06		
95%	4,44		
97.5%	4,83		
99%	5,66		

Πίνακας Γ15. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων LDL / HDL

Percentiles	Values		
1%	0,74		
2.5%	0,88		
5%	1		
10%	1,15	Obs	802
25%	1,39	**Mean**	**1,81**
50%	**1,71**	**Std. Dev.**	**0,61**
75%	2,13		
90%	2,57		
95%	2,86		
97.5%	3,2		
99%	3,75		

Πίνακας Γ16. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων LDL / Apo-B

Percentiles	Values		
1%	0,72		
2.5%	0,86		
5%	0,95		

10%	1,04	Obs	769
25%	1,17	**Mean**	**1,36**
50%	**1,33**	**Std. Dev.**	**0,34**
75%	1,49		
90%	1,64		
95%	1,74		
97.5%	2,07		
99%	2,78		

Πίνακας Γ17. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων TG/HDL

Percentiles	Values		
1%	0,34		
2.5%	0,4		
5%	0,52		
10%	0,66	Obs	802
25%	0,87	**Mean**	**1,52**
50%	**1,23**	**Std. Dev.**	**1,06**
75%	1,91		
90%	2,65		
95%	3,33		
97.5%	4,35		
99%	5,4		

Πίνακας Γ18. Εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων Apo-AI / Apo-B

Percentiles	Values		
1%	1,02		
2.5%	1,21		
5%	1,38		
10%	1,54	Obs	775
25%	1,86	**Mean**	**2,27**
50%	**2,18**	**Std. Dev.**	**0,71**

75%	2,56		
90%	3,03		
95%	3,43		
97.5%	3,79		
99%	4,09		

Από τη σύγκριση των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ αρρένων-θηλέων προέκυψαν τα ακόλουθα:
Τα κορίτσια είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HDL-C και TC από τα αγόρια (Πίνακας Γ19).

Πίνακας Γ19. Μέσα (±SD) επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και hsCRP ανάλογα με το φύλο (t test)

	Αγόρια	**Κορίτσια**	**Σύνολο**	**p-value**
LDL-C	93,64 (25,62)	95,78 (24,42)	94,68 (25,05)	0,226
HDL-C	52,93 (12,49)	56,91 (12,58)	54,87 (12,68)	**<0,001**
NON-HDL-C	110,68 (29,27)	112,66 (28,48)	111,65 (28,89)	0,331
TC	163,61 (31,09)	169,58 (30,93)	166,52 (31,14)	**0,006**
TG	77,14 (44,28)	75,59 (34,75)	76,39 (39,9)	0,583
Lp(a)	11,36 (14,07)	12,64 (14,11)	11,98 (14,09)	0,205
hs CRP	1,63 (2,91)	1,26 (2,69)	1,45 (2,81)	0,099
Apo-AI	150,71 (30,23)	154,37 (26,66)	152,48 (28,59)	0,075
Apo-B	70,99 (21,79)	72,33 (19,14)	71,64 (20,54)	0,363

Από τη σύγκριση των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ παιδιών/εφήβων με φυσιολογικό BMI και υπέρβαρων/παχύσαρκων προέκυψαν τα ακόλουθα:
Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL-C και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TG, Lp(a) και Apo-B. Ακόμη, σημαντικές διαφορές στους αθηρωματικούς δείκτες παρατηρήθηκαν μεταξύ παιδιών με φυσιολογικό και με αυξημένο BMI. Συγκεκριμένα, τα παιδιά με αυξημένο βάρος σώματος είχαν σημαντικά υψηλότερες σχέσεις TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C και TG/HDL-C και σημαντικά χαμηλότερες σχέσεις LDL-C/ Apo-B και Apo-AI/Apo-B (Πίνακας Γ20).

Πίνακας Γ20. Μέσα (±SD) επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών, hsCRP και αθηρωματικών δεικτών ανάλογα με τον BMI (t test)

	BMI=κ.φ	OW/OB	Σύνολο	p-value
LDL-C	94,11 (24,66)	95,64 (25,72)	94,72 (25,09)	0,401
HDL-C	56,2 (12,45)	52,8 (12,73)	54,84 (12,66)	**<0,001**
NON-HDL-C	110,31 (28,49)	113,48 (30,11)	111,58 (29,17)	0,133
TC	166,74 (30,64)	166,28 (32,00)	166,56 (31,17)	0,837
TG	72,33 (35,99)	82,64 (44,55)	76,44 (39,93)	**<0,001**
Lp(a)	11,05 (12,89)	13,23 (15,58)	11,95 (14,09)	**0,034**
hs CRP	1,30 (2,25)	1,65 (3,46)	1,44 (2,81)	0,129
Apo-AI	152,81 (27,97)	152,13 (29,51)	152,53 (28,6)	0,746
Apo-B	70,31 (20,23)	73,42 (20,86)	71,59 (20,54)	**0,037**
TC / HDL-C	3,06 (0,67)	3,27 (0,84)	3,15 (0,75)	**<0,001**
LDL-C / HDL-C	1,74 (0,54)	1,91 (0,68)	1,81 (0,61)	**<0,001**
LDL-C / Apo-B	1,38 (0,38)	1,33 (0,28)	1,36 (0,34)	**0,051**
TG / HDL-C	1,39 (0,89)	1,72 (1,24)	1,52 (1,06)	**<0,001**
Apo-AI / Apo-B	2,32 (0,76)	2,20 (0,62)	2,27 (0,71)	**0,017**

Από τη σύγκριση των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ παιδιών/εφήβων ανάλογα με τη φυσική δραστηριότητα προέκυψε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι που δεν αθλούνταν είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TC και Apo-B, αλλά και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα Apo-AI (Πίνακας Γ21).

Πίνακας Γ21. Μέσα (±SD) επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών και hsCRP ανάλογα με την φυσική δραστηριότητα (t test)

	ΦΔ=καθόλου	Μέτρια/Έντονη	Σύνολο	p-value
LDL-C	96,03 (23,55)	92,67 (25,65)	93,97 (24,89)	0,142
HDL-C	56,34 (13,31)	54,72 (12,32)	55,35 (12,72)	0,166
NON-HDL-C	114,45 (28,46)	110,28 (30,13)	111,91 (29,53)	0,125
TC	171,39 (30,63)	165 (31,35)	167,48 (31,19)	**0,026**
TG	74,75 (40,86)	76,15 (39,61)	75,61 (40,06)	0,705
Lp(a)	11,58 (12,94)	11,22 (13,33)	11,36 (13,17)	0,768
hs CRP	1,78 (3,66)	1,46 (2,48)	1,61 (3,09)	0,347

Apo-AI	159,54 (29,25)	150,58 (30,56)	154,08 (30,34)	**0,001**
Apo-B	77,82 (22,31)	72,48 (21,61)	74,56 (22,02)	**0,008**

Από τη μελέτη των Odds Ratio προέκυψε ότι μόνο τα τριγλυκερίδια επηρεάζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από το αυξημένο βάρος. Πιο συγκεκριμένα, η πιθανότητα τα παχύσαρκα παιδιά να εμφανίσουν αυξημένα ή οριακά αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι διπλάσια από ότι τα παιδιά με φυσιολογικό βάρος (Πίνακας Γ23).

Πίνακας Γ23. Odds Ratio των αυξημένων (ή μειωμένων) ή οριακά αυξημένων (ή μειωμένων) λιπιδίων στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογικό BMI

Παράμετρος	**Κατηγορίες**	**OR (95% CI)**
Φύλο	Αγόρια	RC*
	Κορίτσια	1.01 (0.68 - 1.50)
Ηλικία	Ηλικία	0.99 (0.92 - 1.06)
TC	Φυσιολογική	RC*
	Αυξημένη/Οριακή	0.97 (0.55 - 1.70)
LDL	Φυσιολογική	RC*
	Αυξημένη/Οριακή	0.84 (0.44 - 1.57)
HDL	Φυσιολογική	RC*
	Χαμηλή/Οριακή	1.45 (0.87 - 2.42)
Non-HDL	Φυσιολογική	RC*
	Αυξημένη/Οριακή	1.19 (0.63 - 2.24)
TG	Φυσιολογική	RC*
	Αυξημένη/Οριακή	2.05 (1.33 - 3.15)
Apo-AI	Φυσιολογική	RC*
	Χαμηλή/Οριακή	1.07 (0.55 - 2.08)
Apo-B	Φυσιολογική	RC*
	Αυξημένη/Οριακή	1.69 (0.98 - 2.91)
Hcy	Φυσιολογική	RC*
	Αυξημένη	0.98 (0.48 - 2.00)

*RC: Reference Category

Τα μέσα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ήταν 4,25 (+/- 2,55) και τα διάμεσα 3,7 μmol/l. Οι εκατοστιαίες θέσεις των επιπέδων ομοκυστεΐνης φαίνονται στον Πίνακα Γ24. Τα επίπεδα ήταν σημαντικά υψηλότερα στα αγόρια και στους εφήβους (Πίνακας Γ25), ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ ατόμων με φυσιολογικό και αυξημένο BMI (Πίνακας Γ26).

Πίνακας Γ24. Οι εκατοστιαίες θέσεις επιπέδων ομοκυστεΐνης

Percentiles			
1%	0.4		
2.5%	0.9		
5%	1.1		
10%	1.7	Obs	483
25%	2.3		
50%	**3.7**	**Mean**	**4.25**
75%	5.6	**Std. Dev.**	**2.55**
90%	7.3		
95%	9.1		
97.5	10.8		
99%	13.1		

Πίνακας Γ25. Κατανομή επιπέδων ομοκυστεΐνης ανάλογα με το φύλο και το στάδιο ήβης

Φύλο	N	Mean (SD)	***Εφηβεία***	N	Mean (SD)
Αγόρια	240	4,62 (2,60)	***Όχι***	126	3,17 (2,07)
Κορίτσια	242	3,88 (2,46)	***Ναι***	356	4,64 (2,60)
Σύνολο	482	4,25 (2,55)	***Σύνολο***	482	4,25 (2,55)

t = 3.21**, p-value=0.001** t = -5.73, **p-value<0.001**

Πίνακας Γ26. Κατανομή επιπέδων ομοκυστεΐνης ανάλογα με τον BMI

BMI	N	Mean (SD)
Φυσιολογικά	284	4,23 (2,49)
Παχυσ/Υπερβ	198	4,29 (2,64)
Σύνολο	482	4,25 (2,55)

t = -0.27, **p-value=0.789**

Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης είχαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της HDL-C και θετική με τα επίπεδα των TG (Πίνακας Γ27).

Πίνακας Γ27. Συσχετίσεις των επιπέδων ομοκυστεΐνης (Hcy) με τα επίπεδα λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών

	Hcy	**LDL**	**HDL**	**NON-HDL**	**TG**	**TC**
Hcy	1					
LDL-C	d=0,02 p=0,710	1				
HDL-C	d=-0,12 **p= 0,007**	d=0,04 p= 0,225	1			
NON-HDL-C	d=0,05 p= 0,309	d=0,91 p<0.001	d=-0,04 p= 0,318	1		
TG	d=0,09 **p= 0,044**	d=0,23 p<0.001	d=-0,29 p<0.001	d=0,38 p<0.001	1	
TC	d<0,01 p= 0,930	d=0,87 p<0.001	d=0,37 p<0.001	d=0,91 p<0.001	d=0,23 p<0.001	1

*d=Pearson correlation, p=p-value

Η ομάδα των εφήβων μελετήθηκε ξεχωριστά, έτσι ώστε να εκτιμηθούν οι διάφοροι δείκτες σε σχέση με «ανθυγιεινές» για την καρδιά συνήθειες που παρατηρούνται σε αυτές τις ηλικίες όπως είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και οι καθιστικές συμπεριφορές. Τα ανθρωπομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συνήθειες ζωής και τα μεταβολικά χαρακτηριστικά στην ομάδα των εφήβων (η=736), σαν σύνολο και ανάλογα με το φύλο και τον BMI δείχνονται στον Πίνακα Γ28. Να σημειωθεί ότι για τον χαρακτηρισμό των εφήβων σε υπέρβαρους και παχύσαρκους έχει χρησιμοποιηθεί το z-score του BMI για την ηλικία και το φύλο και ως υπέρβαροι (Overweight) χαρακτηρίστηκαν οι έφηβοι με: 1 SD ≤ z-score < 2 SD και ως παχύσαρκοι αυτοί με z-score ≥ 2 SD.

Πίνακας Γ28. Ανθρωπομετρικά και δημογραφικά στοιχεία, συνήθειες ζωής και μεταβολικά χαρακτηριστικά στο σύνολο των εφήβων, ανάλογα με το φύλο και τον BMI

	Σύνολο (n=736)	**Άρρενες** (n=366)	**Θήλεα** (n=370)	**p**	**BMI=Κ.φ** (n=426)	**OW/OB** (n=310)	**p**
Ηλικία (έτη)	14.5±2.0	14.5±1.9	14.5±2.1	0.779	14.8±2.0	14.2±2.0	**<0.001**
Φύλο							
Α /Θ *(%)*	100.0	49.7	50.3	0.998	41.1/58.9	61.9/38.1	**<0.001**
BMI z-score	0.65 (1.09)	0.86 (1.08)	0.44 (1.06)	**<0.001**	-0.08 (0.80)	1.65 (0.43)	
OW/OB *(%)*	31.8 / 10.3	38.7 / 13.6	24.9 / 7.5	**<0.001**	57.9	42.1	
Περιοχή							
Ημ/Αγρ *(%)*	59.2/40.8	61.0/39.0	57.3/42.7	0.302	61.0/39.0	56.5/43.5	0.212
Αλκοόλ							
ΟΧΙ/ΝΑΙ *(%)*	66.8/33.2	61.0/39.0	72.4/27.6		65.7	68.1	
Μικρή/Υψηλή	23.3/9.9	22.9/16.1	23.8/3.9	**<0.001**	24.9 /9.4	21.3/10.7	0.491
Κάπνισμα							
ΟΧΙ/ΝΑΙ *(%)*	88.7/11.3	90.2/9.8	87.3/12.7	0.209	87.3/12.7	90.7/9.3	0.160
Screen Time	7.8 ± 4.3	8.2 ± 4.5	7.5 1± 4.1	**0.018**	7.5±4.2	8.3±4.5	**0.011**
(ώρες/εβδ)							
Φ. άσκηση							
μ/Μ *(%)*	34.1/52.0	47.4/43.9	22.5/59.2		32.6/52.5	36.2/51.5	
Έντονη *(%)*	13.9	8.8	18.4	**<0.001**	15.2	12.3	0.617
SBP(mmHg)	117.2±12.7	120.9±12.9	113.5±11.5	**<0.001**	113.7±11.4	122.0±12.9	**<0.001**
DBP(mmHg)	73.3±9.7	73.9±9.9	72.7±9.5	0.076	71.2±9.3	76.2±9.6	**<0.001**
	Σύνολο	**Άρρενες**	**Θήλεα**		**BMI=κφ**	**OW/OB**	
(mg/dl)	(n=620)	(n=304)	(n=316)		(n=359)	(n=261)	
TC	164.8±30.7	161.3±30.8	168.2±30.3	**0.005**	162.1±30.0	168.4±31.3	**0.012**
LDL-C	93.5±24.4	92.4±26.2	94.6±22.7	0.272	89.6±21.9	98.9±26.7	**<0.001**
HDL-C	53.9±12.4	51.1±11.7	56.6±12.5	**<0.001**	56.4±12.7	50.5±11.1	**<0.001**

Non- HDL-C	110.9±29.0	110.2±30.3	111.5±27.6	0.552	105.7±26.7	117.9±30.5	**<0.001**
TG	77.9±40.3	81.3±47.0	74.8±32.3	**0.045**	68.6±29.0	90.9±49.2	**<0.001**

OW/OB: Υπέρβαρα/Παχύσαρκα, *Ημ./Αγρ: Ημιαστική/Αγροτική,* Φ. άσκηση (%) (μ/Μ): Φυσική άσκηση (μικρή/μέτρια), SBP: Συστολική πίεση; DBP: Διαστολική πίεση; TC: Ολική χοληστερόλη, TG: Τριγλυκερίδια.

Η συνολική επίπτωση του αυξημένου BMI στους εφήβους, όπως αυτό εκτιμήθηκε με το BMI z-score ήταν 42,1%. Από αυτό το 31,8% ήταν υπέρβαροι και το 10,3% παχύσαρκοι. Με βάση την κλασική ταξινόμηση με τον BMI τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 25,8% και 13,9%. Κάπνισμα ανέφερε το 11,3% και κατανάλωση αλκοολούχων ποτών το 33,2% των εφήβων με το 9,9% από αυτούς να καταναλώνει σημαντικές ποσότητες αλκοόλ. Ο μέσος χρόνος οθόνης ήταν 7,8 (SD: 4,3) ώρες εβδομαδιαίως. Μικρή, μέτρια και έντονη άσκηση ανέφεραν το 34%, 52% και 13,9% αντιστοίχως.

Οι έφηβες είχαν σημαντικά χαμηλότερη συστολική πίεση και χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ολικής- και HDL-χοληστερόλης σε σύγκριση με τους έφηβους. Επιπλέον, οι έφηβες ασκούνταν συχνότερα και πιο έντονα και κατανάλωναν λιγότερο συχνά και σε μικρότερες ποσότητες αλκοολούχα ποτά σε σύγκριση με τους έφηβους. Τέλος, αφιέρωναν λιγότερο χρόνο σε τηλεθέαση και υπολογιστές. Όσον αφορά στη συνήθεια του καπνίσματος δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων (Πίνακας Γ28).

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά των εφήβων με αυξημένο και φυσιολογικό BMI ανάλογα με το αν η περιοχή που διέμεναν ήταν ημιαστική ή αγροτική (Πίνακας Γ28).

Οι έφηβοι που είχαν αυξημένο BMI είχαν σημαντικά υψηλότερες συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση καθώς επίσης υψηλότερα επίπεδα TC, LDL-C, Non-HDL-C και TG. Επιπλέον, είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL-C συγκρινόμενοι με αυτούς που είχαν φυσιολογικό BMI. Μετά από τη διόρθωση για όλους τους άλλους παράγοντες, η παχυσαρκία παρέμενε σημαντικός παράγοντας κινδύνου για όλα τα παραπάνω με εξαίρεση την TC (Πίνακας Γ29).

Η διαμονή σε αγροτική περιοχή συσχετιζόταν αρνητικά με τη συστολικλη πίεση (Πίνακας Γ29).

Πίνακας Γ29. Linear regression analysis για δυνητικούς παράγοντες κινδύνου για υψηλότερη αρτηριακή πίεση και δυσμενή επίπεδα λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών

Covariate	SBP	DBP	TC	TG	LDL-C
Ηλικία (έτη)	1.33 (0.46, 2.21)	0.29 (-0.33, 0.91)	-2.77 (-4.95, -0.59)	0.04 (-2.55, 2.64)	-2.49 (-4.23, -0.75)
	0.003	0.358	0.013	0.974	0.005
Φύλο (Άρρεν*)					
Θήλυ	-5.43 (-8.22, -2.65)	0.27 (-1.71, 2.25)	9.78 (2.85, 16.70)	4.44 (-3.82, 12.70)	3.74 (-1.80, 9.27)
	<0.001	0.791	0.006	0.291	0.186
Διαμονή (Ημιαστική*)					
Αγροτική	-4.58 (-7.34, -1.82)	-1.05 (-3.00, 0.91)	4.42 (-2.43, 11.28)	0.06 (-8.11, 8.23)	3.65 (-1.83, 9.13)
	0.001	0.294	0.205	0.988	0.191
BMI z-score (Φυσιολογικό*)					
Υπέρβαροι	6.67 (3.79, 9.56)	3.61 (1.57, 5.66)	6.69 (-0.49, 13.86)	14.65 (6.10, 23.21)	8.6 (2.86, 14.33)
	<0.001	0.001	0.068	0.001	0.003
Παχύσαρκοι	10.77 (6.36, 15.18)	7.08 (3.95, 10.21)	6.39 (-4.57, 17.35)	44.92 (31.85, 57.99)	11.8 (3.05, 20.56)
	<0.001	<0.001	0.252	<0.001	0.008
Κατανάλωση αλκοόλ (Καθόλου*)					
Μική	2.05 (-2.13, 6.22)	1.35 (-1.61, 4.31)	-3.97 (-14.34, 6.40)	0.07 (-12.30, 12.43)	-1.33 (-9.62, 6.95)
	0.335	0.371	0.452	0.991	0.752
Μεγάλη	3.9 (-2.75, 10.54)	-0.16 (-4.88, 4.56)	23.01 (6.48, 39.53)	21.48 (1.78, 41.18)	14.62 (1.42, 27.83)
	0.250	0.946	0.006	0.033	0.03
Κάπνισμα (Όχι*)					
Ναι	-2.31 (-7.28, 2.66)	2.77 (-0.76, 6.30)	6.48 (-5.89, 18.85)	10.15 (-4.60, 24.90)	2.72 (-7.16, 12.61)
	0.362	0.124	0.303	0.177	0.589
Φυσική άσκηση (Μικρή*)					
Μέτρια	-0.8 (-3.75, 2.14)	2.07 (-0.03, 4.16)	-2.6 (-9.93, 4.73)	-1.51 (-10.24, 7.23)	0.73 (-5.13, 6.59)
	0.592	0.053	0.486	0.735	0.807
Έντονη	-5.39 (-9.63, -1.16)	-0.48 (-3.48, 2.53)	-2.61 (-13.15, 7.92)	-10.81 (-23.37, 1.75)	4.6 (-3.82, 13.02)
	0.013	0.756	0.626	0.091	0.284
Χρόνος οθόνης	0.03 (-0.32, 0.37)	0.08 (-0.16, 0.32)	-0.27 (-1.12, 0.58)	1.31 (0.29, 2.32)	-0.28 (-0.96, 0.40)
(ώρες/εβδ)	0.878	0.52	0.531	0.012	0.413
Σταθερά	99.2 (86.7, 111.6)	65.2 (56.4, 74.1)	199.2 (168.2, 230.2)	54.6 (17.6, 91.5)	122.6 (97.4, 146.9)
	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, SBP: Συστολική πίεση, DBP: Διαστολική πίεση, TC: Ολική χοληστερόλη, TG: Τριγλυκερίδια
Coefficient (95% Confidence Intervals) / p-value

Τα ανθρωπομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συνήθειες ζωής και τα μεταβολικά χαρακτηριστικά στην ομάδα των εφήβων, ανάλογα με τη συνήθεια του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ δείχνονται στους Πίνακες Γ30 και Γ31 αντιστοίχως.

Οι έφηβες άρχιζαν το κάπνισμα σε μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τους έφηβους (17.0 ± 0.9 vs. 16.5 ± 1.1, p = 0.028). Ακόμη, η κατανάλωση αλκοόλ ήταν πιο συχνή στους καπνιστές, οι οποίοι κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσόστητες αλκοόλ σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Πίνακας Γ30).

Οι μη καπνιστές ανέφεραν σημαντικά πιο έντονη φυσική δραστηριότητα και είχαν υψηλότερα επίπεδα HDL-C συγκριτικά με τους καπνιστές (Πίνακας Γ30).

Πίνακας Γ30. Ανθρωπομετρικά και δημογραφικά στοιχεία, συνήθειες ζωής και μεταβολικά χαρακτηριστικά στο σύνολο των εφήβων, ανάλογα με τη συνήθεια του καπνίσματος

	Μη Καπνιστές (n=653)	**Καπνιστές** (n=83)	**P value**
Ηλικία (έτη)	14.2±1.9	16.8±1.0	<0.001
Άρρενα /Θήλεα (%)	50.7/49.3	43.4/56.6	0.209
BMI z-score: *Mean (SD)*	0.65 (1.10)	0.62 (0.97)	0.771
Φυσιολ/Αυξημένο (%)*	56.9 / 43.1	65.1 / 34.9	0.160
Ημ./Αγρ. (%)	59.0/41	60.2/39.8	0.823
Αλ.(*Ο/Ν)* (%)	73.8//26.2	10.9/89.1	
Μικρή/Υπερ.	19.1/7.1	56.6/32.5	<0.001
Screen time (hrs/week)	7.8±4.1	7.9±5.9	0.754
ΦΔ(%) (μικρή)	36.2	15.8	
ΦΔ(%) (Μ/Ε)	49.2/14.6	76.3/7.9	0.007
SBP (mmHg)	117.0±12.7	118.6±13.2	0.271
DBP (mmHg)	73.1±9.5	74.5±11.3	0.221
	Μη Καπνιστές (n=552)	**Καπνιστές** (n=68)	
TC (mg/dl)	165.3±31.1	160.9±27.3	0.271

LDL-C (mg/dl)	94.0±25.0	89.7±20.2	0.168
HDL-C (mg/dl)	54.3±12.6	50.6±10.0	0.017
Non- HDL-C (mg/dl)	110.9±29.4	110.4±25.9	0.878
TG (mg/dl)	77.7±40.5	80.5±38.8	0.584

OW/OB: Υπέρβαρα/Παχύσαρκα, *Ημ./Αγρ: Ημιαστική/Αγροτική,* Αλ.(*Ό/Ν): Κατανάλωση Αλκοόλ (Όχι/Ναι), Μικρή/Υπερ.: Μικρή/Υπερβολική,* ΦΔ(%): Φυσική δραστηριότητα, (Μ/Ε): Μέτρια/Έντονη, SBP: Συστολική πίεση; DBP: Διαστολική πίεση; TC: Ολική χοληστερόλη, TG: Τριγλυκερίδια. *Αυξημένο BMI: z-score ≥ 1 SD

Η κατανάλωση αλκοόλ συσχετιζόταν με την ηλικία, το φύλο, την περιοχή διαμονής και τη συνήθεια του καπνίσματος. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση αλκοόλ, μικρή ή μεγάλη, ήταν πιο συχνή στους έφηβους ηλικίας κατά μέσο όρο 16 χρόνων. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ήταν πιο συχνή στα αγόρια, ενώ τα ποσοστά αυτών που δεν κατανάλωναν ή κατανάλωναν μικρές ποσότητες αλκοόλ ήταν παρόμοια στα δύο φύλα. Η χαμηλή ή καθόλου κατανάλωση αλκοόλ ήταν πιο συνηθισμένη σε αυτούς που ζούσαν σε ημι-αστικές περιοχές σε σύγκριση με αυτούς από αγροτικές περιοχές. Η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ ήταν πολύ ισχυρή. Ακόμη, οι έφηβοι που κατανάλωναν αλκοόλ είχαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση, υψηλότερα τριγλυκερίδια και χαμηλότερη HDL-C (Πίνακας Γ31).

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για υψηλότερα επίπεδα TC, LDL-C, non-HDL-C και TG (Πίνακας Γ31). Ακόμη, η έντονη άσκηση συσχετιζόταν με χαμηλότερη συστολική πίεση, ενώ ο μεγαλύτερος χρόνος οθόνης ήταν παράγων κινδύνου για υψηλότερα επίπεδα TG.

Πίνακας Γ31. Ανθρωπομετρικά και δημογραφικά στοιχεία, συνήθειες ζωής και μεταβολικά χαρακτηριστικά στο σύνολο, ανάλογα με τη κατανάλωση αλκοόλ.

Κατανάλωση αλκοόλ	**Καθόλου** (n=491)	**Μικρή** (n=172)	**Υπερβολική** (n=73)	P value
Ηλικία (έτη)	13.7±1.7	16.2±1.4	16.6±1.2	<0.001
Άρρενα /Θήλεα (%)	45.5/54.6	48.8/51.2	80.8/19.2	<0.001
BMI z-score: *Mean (SD)*	0.61 (1.13)	0.68 (1.00)	0.82 (0.95)	0.276
Φυσιολ/Αυξημένο (%)*	57.0 / 43.0	61.6 / 38.4	54.8 / 45.2	0.491
Ημ./Αγρ. (%)	62.8/37.2	52.3/47.7	50.7/49.3	0.017
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)(%)	98.2/1.8	72.7/27.3	63.0/37.0	<0.001
Screen time (hrs/week)	7.7 ±3.8	8.1 ± 4.5	8.3± 6.4	0.290
ΦΔ(%) (μικρή)	34.1	31.1	45.0	

ΦΔ(%) (M/E)	51.6/14.3	54.0/14.9	50.0/5.0	0.700
SBP (mmHg)	115.7±11.9	119.5±14.2	121.8±12.9	<0.001
DBP (mmHg)	72.6±9.1	74.8±10.4	74.5±11.6	0.023
	Καθόλου	**Μικρή**	**Υπερβολική**	
	(n=428)	(n=140)	(n=52)	
TC (mg/dl)	166.1±31.2	159.8±29.5	167.4±29.0	0.087
LDL-C (mg/dl)	94.5±24.9	90.4±22.5	94.2±25.5	0.226
HDL-C (mg/dl)	55.1±13.0	51.5±10.9	50.6±9.9	0.001
Non- HDL-C (mg/dl)	111.0±29.5	108.3±26.6	116.8±30.3	0.191
TG (mg/dl)	76.0±38.8	77.6±36.3	95.1±56.5	0.005

OW/OB: Υπέρβαρα/Παχύσαρκα, *Ημ./Αγρ: Ημιαστική/Αγροτική,* ΦΔ(%): Φυσική δραστηριότητα, (M/E): Μέτρια/Έντονη, SBP: Συστολική πίεση; DBP: Διαστολική πίεση; TC: Ολική χοληστερόλη, TG: Τριγλυκερίδια. *Αυξημένο BMI: z-score ≥ 1 SD

Τα % ποσοστά των εφήβων με μη «επιθυμητά» επίπεδα λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών ανάλογα με το z-score του BMI, το φύλο, τη συνήθεια του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ φαίνονται στον Πίνακα Γ32.

Σχεδόν το ¼ των παχύσαρκων εφήβων είχαν χαμηλά επίπεδα HDL-C και υψηλά επίπεδα TG και το 22% αυτών που κατανάλωναν σημαντική ποσότητα αλκοόλ είχαν αυξημένα επίπεδα non-HDL-C. Οι έφηβοι είχαν 3 και 2 φορές συχνότερα χαμηλή HDL-C και υψηλά TG.

Πίνακας Γ32. % ποσοστά εφήβων με «δυσμενή» επίπεδα λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών ανάλογα με το BMI z-score, το φύλο, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ.

Λιπίδια/ Λιποπρωτεΐνες*	BMI z-score Normal /OW/OB	Φύλο Άρρενα / Θήλεα	Κάπνισμα Όχι / Ναι	Κατανάλωση Αλκοόλ Όχι/Χαμηλή/Μεγάλη
TC ≥ 200	8.9 / 14.3 / 10.0	9.2 / 12.7	11.2 / 8.8	11.7 / 8.6 / 11.5
LDL-C ≥130	3.6 / 10.5 / 5.0	6.3 / 5.7	6.3 / 2.9	6.3 / 4.3 / 7.7
Non-HDL-C ≥145	5.9 / 16.9 / 16.7	12.2 / 8.9	10.3 / 11.7	10.7 / 5.7 / 21.6 [(a)]
HDL-C ≤ 40	7.5/ 14.3 / 23.3 [(b)]	17.1 / 5.7 [(b)]	10.7 / 16.2	10.1 / 15.0 / 11.5
TG ≥130	3.6/ 13.4 / 26.7 [(b)]	11.8 / 6.3 [(a)]	9.1 / 8.8	8.4 / 8.6 / 16.4

TC: Ολική χοληστερόλη, TG: Τριγλυκερίδια. *Αυξημένο BMI: z-score ≥ 1 SD, * όλα εκφράζονται σε mg/dl, (a): chi-square p-value < 0.05, (b) chi-square p-value < 0.001

Δ . ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Τα σημαντικότερα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνοψίζονται ως εξής:

Ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών προ-εφηβικής και εφηβικής ηλικίας που ζούν σε ημιαστικές και αγροτικές περιοχές της δυτικής περιφέρειας της νήσου Σάμου, παρουσιάζουν αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI). Συγκεκριμένα, το 40,2% είναι υπέρβαρα (26,5%) ή παχύσαρκα (13,7%). Στους εφήβους τα ανάλογα ποσοστά είναι 42,1%, 31,8% και 10,3% αντιστοίχως. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ παιδιών προ-εφηβικής και εφηβικής ηλικίας. Όσον αφορά στην επίπτωση του αυξημένου BMI μεταξύ αγοριών και κοριτσιών δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στο σύνολο των παιδιών. Όμως, η παχυσαρκία απαντούσε πιο συχνά στους άρρενες εφήβους σε σύγκριση με τις έφηβες.

Από την μελέτη του λιπιδαιμικού προφίλ παρατηρήθηκε ότι τα υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά είχαν σημαντικά υψηλότερα τριγλυκερίδια σε σύγκριση με τα νορμοβαρή. Η πιθανότητα μάλιστα που είχαν τα παχύσαρκα παιδιά να έχουν υψηλά τριγλυκερίδια ήταν διπλάσια από των παιδιών με φυσιολογικό BMI. Επίσης, η ομάδα των υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών παρουσίαζε υψηλότερα επίπεδα Lp(a) και apo-B, σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης και δυσμενέστερους αθηρωματικούς δείκτες. Από την σύγκριση των λιπιδαιμικών παραμέτρων μεταξύ αρρένων και θηλέων παρατηρήθηκε ότι τα κορίτσια είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα της ολικής- και της HDL-χοληστερόλης.

Μεταξύ των εφήβων, το 11,3% ήταν καπνιστές και το 33,2% κατανάλωναν αλκοολούχα ποτά. Τα κορίτσια κατανάλωναν λιγότερο συχνά και μικρότερη ποσότητα αλκοόλ από ότι τα αγόρια. Επιπλέον, οι έφηβοι που διέμεναν σε αγροτική περιοχή κατανάλωναν συχνότερα αλκοόλ από αυτούς που διέμεναν σε ημιαστική περιοχή. Η καπνιστική συνήθεια ήταν συχνότερη στους έφηβους που κατανάλωναν αλκοόλ και το αντίθετο.

Μόνο το 14% των εφήβων είχαν έντονη φυσική δραστηριότητα, με τα κορίτσια να ασκούνται πιο συχνά και πιο έντονα και να σπαταλούν λιγότερο χρόνο στην οθόνη.

Τόσο η παχυσαρκία όσο και οι άλλες ανθυγιεινές συμπεριφορές φάνηκε να έχουν σημαντική δυσμενή επίδραση σε κλασικούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως στην αρτηριακή πίεση και στο λιπιδαιμικό προφίλ.

Τα μέσα επίπεδα της ομοκυστεΐνης πλάσματος ήταν 4,25 (+/- 2,55) και τα διάμεσα 3,7μmol/l. Τα επίπεδα ήταν σημαντικά υψηλότερα στα αγόρια και στους εφήβους, ενώ δεν διέφεραν ανάλογα με τον BMI. Τέλος, συσχετίζονταν αρνητικά με την HDL-C και θετικά με τα τριγλυκερίδια.

Στην παρούσα μελέτη τα ποσοστά υπερβαρότητας/παχυσαρκίας είναι από τα υψηλότερα που έχουν αναφερθεί στον Ελληνικό παιδιατρικό/εφηβικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τρείς αντιπροσωπευτικές μελέτες σε εθνική κλίμακα σε παιδιά και εφήβους στον Ελλαδικό χώρο, στις οποίες για τον ορισμό της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας χρησιμοποιήθηκαν τα διεθνή κριτήρια IOTF, από το 1990 έως το 2003 παρατηρήθηκε αύξηση των ποσοστών υπέρβαρων και παχύσαρκων σε όλη την χώρα [Tzotzas et al., 2008, Karayiannis et al, 2003]. Τα ποσοστά παχυσαρκίας μαζί με εκείνα της Ισπανίας, Πορτογαλίας και Ιταλίας, είναι από τα μεγαλύτερα μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών [Lobstein et al., 2003]. Παρά το γεγονός ότι μετά το 2004 σε αρκετές χώρες συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση, τα ποσοστα παραμένουν αρκετά υψηλά [Lobstein T et al, 2015]. Συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση έδειξε ότι το αυξημένο βάρος στα Ελληνόπουλα, την 10ετία 2001-2010, κυμαινόταν από 20-35% [Kotanidou et al., 2013]. Στη μελέτη των Kollias et al., (2011), περίπου το 1/3 των παιδιών της Ανατολικής Αττικής είχαν υπερβάλλον βάρος. Στην πιο πρόσφατη μελέτη σε εφήβους από 7 Ευρωπαϊκές χώρες, η Ελλάδα κατείχε την πρώτη θέση στα ποσοστά υπερβαρότητας/παχυσαρκίας (19,8%), ενώ η Ολλανδία την χαμηλότερη με 6,8% [Tsitsika et al., 2016].

Το τόσο υψηλό ποσοστό των παιδιών/εφήβων με αυξημένο βάρος προκαλεί έκπληξη, αφού θα ανέμενε κανείς ότι σε μη αστικές περιοχές θα ακολουθείτο περισσότερο η Μεσογειακή διατροφή και θα υπήρχε εντονότερη φυσική δραστηριότητα, δύο παράγοντες εναντίον της ανάπτυξης παχυσαρκίας. Όμως, υψηλά ποσοστά σε μη αστικές περιοχές έχουν αναφερθεί και σε άλλες μελέτες στην Ελλάδα [Mavrakanas et al., 2009, Athanasopoulos et al., 2011]. Η μια μάλιστα εξ' αυτών αφορούσε παιδιά και εφήβους ενός άλλου νησιού, της Καλύμνου [Athanasopoulos et al., 2011].

Όπως και στις περισσότερες μελέτες έτσι και σε αυτή η παχυσαρκία μεταξύ των εφήβων ήταν συχνότερη στα αγόρια [Tsitsika et al., 2016,Tzotzas et al., 2008, Georgiadis et al., 2007, Mihas et al.,2009, Bibiloni et al., 2013].

Όπως δείχνουν και άλλες μελέτες, στην παρούσα μελέτη οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι είχαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης, υψηλότερα επίπεδα ολικής-, LDL- και Non HDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης σε σύγκριση με αυτούς που είχαν φυσιολογικό BMI. Το αυξημένο βάρος σώματος είναι ένας καλά αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και σακχαρώδη διαβήτη στα παιδιά και στους εφήβους [Soudarssanane et al., 2006, Celermajer et al., 2003, Kollias et al., 2011].

Στην Ελλάδα η διαμόρφωση, διαχρονικά, των επιπέδων λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στα παιδιά και στους εφήβους δεν είναι γωστή δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πρόσφατες μελέτες σε εθνικό επίπεδο και σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού. Μία σημαντική μελέτη που αναφέρεται σε 7760 παιδιά σχολικής ηλικίας (6-14) ετών, σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού, έδειξε ότι επίπεδα ολικής χοληστερόλης 170-200mg/dl και LDL-

χοληστερόλης 110-130mg/dl αντιστοιχούσαν στην 75η ΕΘ [Shoulpis et al., 1998]. Τα μέσα επίπεδα ήταν υψηλότερα από αυτά προγενέστερης, κατά 10 χρόνια, μελέτης [Petridou et al.,1995].Η Bogalusa Heart Study σε 6827 παιδιά έδειξε μέσα επίπεδα LDL-C της τάξης των 92mg/dl. Επιπλέον, επίπεδα ≥130mg/dl, ≥160mg/dl, και ≥190mg/dl είχαν το 8%, το 1% και το 0,3% αντιστοίχως. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι η ανά 3ετία παρακολούθησή τους έδειξε μείωση των επιπέδων, χωρίς κάποια παρέμβαση [Freedman et al., 2010]. Μελέτη στην Τουρκία σε παιδιά και εφήβους 7-18 ετών, έδειξε ότι τα κορίτσια είχαν μέσα επίπεδα LDL-C 115,5 (±31,5mg/dl) και τα αγόρια 106,7 (±30,2mg/dl). Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα διαπιστώθηκαν στην ηλικιακή ομάδα 7-10 ετών σε σύγκριση με τις ομάδες 11-14 και 15-18 ετών. Η επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας σύμφωνα με τα επίπεδα της non-HDL-C ήταν παρόμοια με αυτή που υπολογίστηκε σύμφωνα με τα επίπεδα της LDL-C και ήταν σημαντικά υψηλότερη στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια (13,2% vs 8,9%) [Ucar et al.,2007]. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αττική σε δείγμα 688 παιδιών και εφήβων 4-17 ετών, η 50η ΕΘ για την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την LDL-C και την non-HDL-C ήταν παρόμοια με της παρούσας μελέτης (161mg/dl, 49mg/dl, 93mg/dl και 104mg/dl, αντιστοίχως). Τα κορίτσια είχαν υψηλότερα επίπεδα LDL-C και non HDL-C σε σύγκριση με τα αγόρια. Ακόμη, τα παχύσαρκα παιδιά είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL-C, non-HDL-C και Apo-B και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL-C και ApoA1 σε σύγκριση τόσο με τα φυσιολογικού βάρους όσο και με τα υπέρβαρα [Δρακάτος, διδακτορική διατριβή., 2017, Garoufi et al., 2017].

Στη μελέτη μας, το ποσοστό καπνίσματος στους εφήβους είναι από τα χαμηλότερα που έχουν αναφερθεί σε εφήβους της χώρας μας. Γενικά, η συνήθεια του καπνίσματος στους Έλληνες έφηβους, στις διάφορες μελέτες, κυμαίνεται από 10% έως 32% και φθάνει έως 50% στην όψιμη εφηβική ηλικία [Vardavas et al., 2007]. Παρόμοιο με της παρούσας μελέτης ποσοστό καπνιστών διαπιστώθηκε επίσης από τους Kyrlesi et al., σε δείγμα εφήβων από όλη την Ελλάδα, με το άρρεν φύλο να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου [Kyrlesi et al., 2007]. Αντίθετα, στη μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε κάποια διαφορά μεταξύ αρρένων/θηλέων, ενώ σε πρόσφατη μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο το κάπνισμα ήταν πιο συχνό στα κορίτσια [MacArthur et al., 2012]. Παρόμοια με της μελέτης μας είναι τα αποτελέσματα μελετών από την Νότια Ιταλία [Ferrante et al., 2010], την περιοχή της Αθήνας [Koumi et al.,2001] και της Θεσσαλονίκης [Lazouras et al., 2014]. Όπως και σε άλλες μελέτες έτσι και στη δική μας τα κορίτσια άρχιζαν να καπνίζουν σε μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με τα αγόρια [Spyratos et al., 2012, Ferrante et al., 2010]. Καμία διαφορά δεν διαπιστώθηκε ως προς τα ποσοστά των καπνιστών μεταξύ αυτών που διέμεναν σε ημι-αστική και σε αγροτική περιοχή. Τα αποτελέσματα των άλλων μελετών ως προς τη σχέση καπνίσματος και περιοχής διαμονής είναι αμφιλεγόμενα [Lutfiyya et al., 2008, Donath et al., 2012].

Να σημειωθεί ότι όσον αφορά στον ενήλικο ελληνικό πληθυσμό, παρά το γεγονός ότι από το 2006 μέχρι το 2010 παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού

των καπνιστών, εντούτοις οι Έλληνες παραμένουν από τους πιο βαρείς καπνιστές όχι μόνο στην Ευρωπαϊκή ένωση αλλά και παγκοσμίως [Filippidis et al., 2013, WHO 2011].

Η συχνότερη κατανάλωση αλκοόλ από τους άρρενες έφηβους και από τους έφηβους που διέμεναν σε αγροτική περιοχή, που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας, έχει αναφερθεί και από άλλους ερευνητές [Donath et al., 2011, Donath et al., 2012, Tsoumakas et al., 2014].

Η σύνδεση μεταξύ της συνήθειας του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ που παρατηρήθηκε έχει επίσης αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες [Hoffman et al., 2001, Johnson et al., 2000, Wetzels JJ et al., 2003]. Ακόμη, ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών συνηθειών έχει αναφερθεί σε έλληνες φοιτητές [Tsiligianni et al., 2012] και σε εφήβους από τη Θεσσαλονίκη. Στους τελευταίους η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ ήταν από τις υψηλότερες στην Ευρώπη [Arvanitidou et al ., 2007].

Πολλές μελέτες, κυρίως στους ενήλικες και λιγότερο στους εφήβους, αναφέρονται στη σύνδεση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ με γνωστούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, άλλους από την παχυσαρκία, όπως είναι η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία.

Στην παρούσα μελέτη οι έφηβοι που κατανάλωναν αλκοόλ είχαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με αυτούς που δεν έπιναν. Το εύρημα αυτό έχει παρατηρηθεί και από άλλους, τόσο στους ενήλικες [Xin et al., 2001] όσο και στους έφηβους [Jerez SJ et al., 1998]. Τα ευρήματά μας όσον αφορά στην επίδραση του αλκοόλ στο λιπιδαιμικό προφίλ είναι παρόμοια με αυτά που αναφέρονται στους ενήλικες [Croft et al., 1988]. Ενήλικες αλκοολικοί έχουν κατά μέσο όρο 3 παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου επιπρόσθετα στο κάπνισμα [Jarvis et al., 2007]. Ακόμη, οι έφηβοι καπνιστές είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL-C από τους μη καπνιστές, εύρημα παρόμοιο με αυτό των Afrin et al., [2009] σε άρρενες έφηβους.

Μελέτη σε Έλληνες φοιτητές ιατρικής [Mammas et al., 2003] και άλλη μελέτη σε Έλληνες στρατιώτες [Pitsavos et al., 1998] έδειξαν μια ισχυρή σύνδεση μεταξύ καπνίσματος και ενός λιπιδαιμικού προφίλ που προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, καθώς επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ BMI, κατανάλωσης αλκοόλ και της παρουσίας ενός δυσμενούς λιπιδαιμικού προφίλ και αυξημένου ινωδογόνου. Μετανάλυση σε ενήλικες έδειξε ότι οι καπνιστές είχαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ολικής- και LDL-χοληστερόλης και χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης από τους μη καπνιστές [Craig et al., 1989]. Παρόμοιες διαταραχές των λιπιδίων έχουν παρατηρηθεί σε έφηβους καπνιστές [Morrison et al 1979, Sanchez et al 1992 Craig et al 1990]. Σε άλλη μελέτη, οι έφηβοι καπνιστές είχαν διπλάσιο κίνδυνο για αυξημένη πίεση και διαταραχές λιπιδίων από τους μη καπνιστές [Guedes et al., 2006].

Τα αγόρια σπαταλούσαν περισσότερο χρόνο στις οθόνες σε σύγκριση με τα κορίτσια, εύρημα σύμφωνο με αυτό της μελέτης των Mihas et al., [Mihas et al., 2009]. Σε αντίθεση όμως με την παραπάνω μελέτη, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι το υπερβάλλον βάρος συνδεόταν με μακρότερο χρόνο τηλεθέασης. Σύνδεση μεταξύ χρόνου τηλεθέασης και αυξημένου βάρους σώματος, ιδιαίτερα στα κορίτσια, διαπιστώθηκε επίσης στη μελέτη των Kautiainen et al., [2005]. Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αυξημένου βάρους και μεγαλύτερης χρήσης του internet έχει επίσης επισημανθεί σε Έλληνες εφήβους [Tsitsika et al., 2016]. Ακόμη, οι Τούρκοι έφηβοι με αυξημένο βάρος παρακολουθούσαν TV περισσότερο χρόνο από ότι αυτοί με φυσιολογικό βάρος [Ercan et al., 2012]. Τέλος, σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την παχυσαρκία στην Ελλάδα, μέχρι το 2007, οι Roditis et al., έδειξαν ότι η συχνή τηλεθέαση ήταν μεταξύ των προδιαθεσικών παραγόντων [Roditis et al., 2009].

Η υπερβολική τηλεθέαση, εκτός από το αυξημένο βάρος κατά την παιδική/εφηβική ηλικία, έχει επίσης συνδεθεί με το αυξημένο βάρος, το κάπνισμα και τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης κατά την ενήλικη ζωή [Hancox et al., 2004]. Στη μελέτη μας, ο χρόνος οθόνης ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Αντίθετα, η έντονη φυσική δραστηριότητα είχε ευνοϊκή επίδραση στην αρτηριακή πίεση, εύρημα σύμφωνο με άλλων μελετών [Alpert et al 1994,Strong et al 2005]. Μια συστηματική ανάλυση έδειξε ότι η άσκηση δρα επίσης ευνοϊκά στα επίπεδα ινσουλίνης, ολικής – και LDL-χοληστερόλης [Vasconcellos et al., 2014], ενώ μελέτη από την Κίνα έδειξε ότι η μικρή δραστηριότητα συνοδεύεται από υψηλότερο καρδιομεταβολικό κίνδυνο [Adair et al., 2014].

Τέλος, η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων ομοκυστεϊνης με τα επίπεδα της HDL-C έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες και πιθανολογείται ότι οφείλεται στην αναστολή της ηπατικής σύνθεσης της ApoA-I, στις περιπτώσεις υπερομοκυστεϊναιμίας [Liao et al., 2006, Mikael et al.,2006]. Στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ομοκυστεϊνης και των επιπέδων της LDL-C και της non-HDL-C. Τα αποτελέσματα των άλλων μελετών όσον αφορά στις παραπάνω συσχετίσεις είναι αντιφατικά, με μερικές να μην παρατηρούν κάποια σημαντική συσχέτιση [Samara et al., 2010, Osganian et al., 1999, Papoutsakis et al., 2006] και άλλες να δείχνουν θετική συσχέτιση [Kalita et al., 2009]. Αντιφατικά είναι επίσης τα αποτελέσματα των μελετών όσον αφορά στη συσχέτιση της ομοκυστεϊνης με τον BMI, με τα αποτελέσματα μας να συμφωνούν με αυτά των Papoutsakis et al., οι οποίοι δεν βρήκαν καμία συσχέτιση. Αντίθετα, θετική συσχέτιση έχει αναφερθεί σε άλλες μελέτες σε παιδιά σχολικής ηλικίας [De Laet et al.,1999, Osganian et al., 1999, De Farias Leal et al., 2015]. Τα υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεϊνης που παρατηρήθηκαν στα αγόρια και στους εφήβους έχουν αναφερθεί και από άλλους [Kerr et al., 2009, Akanji et al., 2010, De Farias Leal et al., 2015].

Περιορισμοί Μελέτης

Ο κυριότερος περιορισμός της μελέτης είναι ότι οι ανθυγιεινές συμπεριφορές όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ συμπληρώνονταν στα έντυπα από τους ίδιους τους συμμετέχοντες χωρίς την παρουσία άλλου προσώπου. Ακόμη, το ερωτηματολόγιο προήλθε από την ομάδα που οργάνωσε τη μελέτη και δεν έχει σταθμιστεί (validated). Τέλος, οι συμμετέχοντες ήταν όλοι από την ίδια ευρύτερη περιοχή και το δείγμα δεν ήταν αντιπροσωπευτικό του παιδικού και εφηβικού πληθυσμού της νήσου Σάμου.

Δ.1. Συμπεράσματα μελέτης

Ένα απρόσμενα υψηλό ποσοστό παιδιών και εφήβων που κατοικούν σε μη αστικές περιοχές ενός ακριτικού νησιού της Ελλάδας είναι παχύσαρκα ή υπέρβαρα και έχουν υιοθετήσει ανθυγιεινές συνήθειες και συμπεριφορές όπως είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και η περιορισμένη φυσική δραστηριότητα. Ακόμη, παρατηρείται μια τάση αύξησης του ποσοστού των εφήβων καπνιστριών και μειωμένη φυσική άσκηση μεταξύ των αγοριών. Σημαντικός αριθμός από τους συμμετέχοντες είχαν περισσότερες από μια ανθυγιεινές συνήθειες και συμπεριφορές δεδομένου ότι το κάπνισμα συνδεόταν με την κατανάλωση αλκοόλ και το αντίστροφο, ενώ ο αυξημένος χρόνος τηλεθέασης συνδεόταν με το αυξημένο βάρος σώματος.

Το αυξημένο βάρος σώματος και οι ανθυγιεινές συνήθειες και συμπεριφορές που έχουν υιοθετήσει συνδέονταν με γνωστούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως είναι η υψηλότερη αρτηριακή πίεση και το παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ.

Τα ευρήματα της μελέτης είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά δεδομένου ότι οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου δρουν αθροιστικά και πολλοί από αυτούς συνεχίζουν να υφίστανται στην ενήλικη ζωή αυξάνοντας τον κίνδυνο κλινικά έκδηλης καρδιαγγειακής νόσου.

Επομένως, η ανάγκη της οργάνωσης ενημέρωσης, σε εθνικό επίπεδο, των παιδιών/εφήβων και των οικογενειών τους για τις «ανθυγιεινές» συνήθειες και συμπεριφορές και τις συνέπειες τους και της εφαρμογής προγραμμάτων πρόληψης τους, είναι επιτακτική.

Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις δυτικές κοινωνίες. Στους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εγκατάσταση πρώιμης αθηρωματικής και καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνονται οι: διαταραχές των λιπιδίων, υπέρταση, κάπνισμα, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, κατάχρηση αλκοόλ, χρόνια φλεγμονή. Η παχυσαρκία, η οποία κατά την παιδική/εφηβική ηλικία έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις, είναι από τις κυριότερες αιτίες εγκατάστασης πολλών από τους παράγοντες κινδύνου. Ιδιαίτερα ανησυχυτικό είναι το γεγονός ότι τόσο η παχυσαρκία όπως και άλλοι παράγοντες κινδύνου μεταφέρονται από την παιδική/εφηβική στην ενήλικη ζωή.

Σκοπός: Πρώιμη ανίχνευση των παιδιών και εφήβων, ηλικίας 8-18 ετών, της δυτικής Σάμου που βρίσκονται σε κίνδυνο να έχουν μια γρηγορότερη εξέλιξη της αθηρωματικής διεργασίας και μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν πρώιμα κάποια από τις επιπλοκές της και κυρίως αρτηριακή στεφανιαία νόσο.

Υλικό και Μεθοδολογία: Η μελέτη είναι επιδημιολογική, παρατηρητική και συγχρονική. Το υλικό της απετέλεσαν 1003 παιδιά και έφηβοι (514 αγόρια, 489 κορίτσια), ηλικίας 8-18 ετών, της δυτικής Σάμου (περιοχή Καρλοβάσου), μίας ημιαστικής και αγροτικής περιοχής, που αποτελούσαν σχεδόν το σύνολο του πληθυσμού αυτής της ηλικιακής ομάδας της περιοχής. Οι 740 ήταν έφηβοι (366 αγόρια) και οι 263 (148 αγόρια) παιδιά προ-εφηβικής ηλικίας. Σε όλα τα παιδιά ελήφθη αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό και έγινε λεπτομερής κλινική εξέταση με καταγραφή των σωματομετρικών στοιχείων και της αρτηριακής πίεσης. Εργαστηριακός έλεγχος έγινε σε 812 από τους 1003 συμμετέχοντες (ποσοστό 81%). Σε πρωινό αίμα νηστείας, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών, υψηλής ευαισθησιας CRP και ομοκυστεΐνης και υπολογίστηκαν η non-HDL-C και αθηρωματικοί δείκτες. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το Stata v.13. $P<0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

Αποτελέσματα: 40,2% του συνόλου είχαν αυξημένο BMI (26,5%: υπέρβαρα, 13,7%: παχύσαρκα). Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ παιδιών προ-εφηβικής ηλικίας και εφήβων. Μεταξύ των εφήβων, η παχυσαρκία ήταν συχνότερη στα αγόρια. Τα διάμεσα επίπεδα της LDL-C και της non HDL-C, ήταν 93mg/dl και 110mg/dl αντιστοίχως. Τα μέσα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ήταν 4,25 (+/-2,55) και τα διάμεσα 3,7μmol/l. Τα επίπεδα ήταν σημαντικά υψηλότερα στα αγόρια και στους εφήβους, ενώ δεν διέφεραν ανάλογα με τον BMI. Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είχαν σημαντικά υψηλότερα τριγλυκερίδια, Lp(a) και apo-B, σημαντικά χαμηλότερη HDL-C και δυσμενέστερους αθηρωματικούς δείκτες, από τα νορμοβαρή. Τα κορίτσια είχαν σημαντικά υψηλότερη ολική- και HDL-χοληστερόλη. Το 11,3% των εφήβων ήταν καπνιστές και το 33,2% κατανάλωναν αλκοολούχα ποτά (9,9%: σημαντικές ποσότητες). Ο μέσος χρόνος οθόνης ήταν 7,8 (SD:4,3) ώρες/εβδομάδα και είχε θετική συσχέτιση με τα τριγλυκερίδια. Μικρή, μέτρια

και έντονη άσκηση ανέφεραν το 34%, 52% και 13,9% αντιστοίχως. Οι καπνιστές ασκούνταν λιγότερο, είχαν χαμηλότερη HDL-C και κατανάλωναν πιο συχνά αλκοόλ. Τα κορίτσια ασκούνταν πιο συχνά και πιο έντονα, σπαταλούσαν λιγότερο χρόνο στην οθόνη και κατανάλωναν λιγότερο συχνά και μικρότερη ποσότητα αλκοόλ. Οι έφηβοι που διέμεναν σε αγροτική περιοχή κατανάλωναν συχνότερα αλκοόλ από αυτούς που διέμεναν σε ημιαστική περιοχή. Οι έφηβοι που κατανάλωναν αλκοόλ είχαν υψηλότερη αρτηριακή πίεση, υψηλότερα τριγλυκερίδια και χαμηλότερη HDL-C, ενώ η υπερβολική κατανάλωση ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για υψηλότερα τριγλυκερίδια, TC, LDL-C και non-HDL-C. Η έντονη άσκηση συσχετιζόταν με χαμηλότερη συστολική πίεση.

Συμπέρασμα: Ένα απρόσμενα υψηλό ποσοστό παιδιών και εφήβων που κατοικούν σε μη αστικές περιοχές ενός ακριτικού νησιού της Ελλάδας ήταν παχύσαρκα ή υπέρβαρα και είχαν υιοθετήσει «ανθυγιεινές» συνήθειες και συμπεριφορές όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, που συνδέονταν με γνωστούς παράγοντες κινδύνου πρώιμης αθηρωματικής νόσου όπως είναι η υψηλότερη αρτηριακή πίεση και το δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ.

ΣΤ. ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease (CVD) constitutes one of the leading causes of morbidity and mortality in Western countries. Lipid disorders, hypertension, tobacco smoking, reduced physical activity, alcohol abuse and chronic inflammation are considered as risk factors for premature atherosclerosis and CVD. Obesity, which among children and adolescents has become an epidemic, is one of the most important causes that leads to the establishment of many of the aforementioned risk factors. Worrisome is the fact that obesity as well as other risk factors for CVD may persist or track into adulthood.

Purpose: To detect children and adolescents, aged 8-18 years, in west Samos island, who are in danger for early acceleration of atherosclerotic process and adult CVD, especially coronary heart disease.

Materials and Methods: An observational, cross-sectional study. Study population consisted of 1,003 subjects, aged 8-18 years, 263 children and 740 adolescents, 514 males and 489 females, from west Samos island (Karlovasi area, a semi-urban and rural area). Detailed family history was taken and clinical examination, including anthropometric and blood pressure (BP) measurements, was performed in all participants. Laboratory tests were conducted in 812 out of 1,003 participants (81%). Serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins, high sensitivity C-reactive protein levels, and plasma homocysteine levels were measured in overnight fasting blood samples. Non-HDL-C and atherosclerotic markers were calculated. Statistical analysis was conducted using Stata v.13. $P<0.005$ was considered statistically significant.

Results: Increased body mass index (BMI) was found in 40.2 % (overweight: 26.5%, obese: 13.7%) of the total study population. No statistically significant difference between obese/overweight children and adolescents was found. Among adolescents, obesity was more common in boys. Median levels of LDL-C and non-HDL-C were 93 mg/dl and 110 mg/dl respectively. Mean levels of homocysteine were 4.25 (±2.55) μmol/L and median 3.7 μmol/L. Boys had higher levels of homocysteine, not associated with BMI status. Overweight and obese children/adolescents had significantly higher triglycerides, Lp(a) and apo-B, lower HDL-C and more unfavorable atherosclerotic markers compared with normoweight individuals. Females had significantly higher total cholesterol and HDL-C than males. 11.3% of the adolescents were smokers and 33.2% consumed alcoholic beverages (9.9% consumed considerable amounts of alcohol). Average screen time was 7.8 (SD: 4.3) hours per week and was positively correlated with triglycerides. Mild, moderate and intense exercise was reported by 34%, 52% and 13.9% of the participants respectively. Smokers exercised less, had lower HDL-C and consumed alcohol more frequently. Females exercised more often and more

intensely, had less screen time and consumed less often and less amount of alcohol compared with males. Adolescents who lived in a rural area consumed alcohol more frequently than those who lived in a semi-urban area. Moreover, adolescents who consumed alcohol had higher BP and triglycerides but lower HDL-C, while alcohol abuse was an important risk factor for higher triglycerides, LDL-C, and non-HDL-C. Intense exercise was correlated with lower systolic BP.

Conclusion: An unexpected high percentage of children and adolescents living in non-urban areas of a remote island in Greece, were overweight or obese and had adopted unhealthy lifestyle habits such as tobacco smoking and alcohol consumption. These habits were associated with well-known risk factors for premature atherosclerosis, such as higher BP and dyslipidemia.

.

.

Z . ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) Adair LS, Gordon-Larsen P, Du S, et al. The emergence of cardiometabolic disease risk in Chinese children and adults: consequences of changes in diet, physical activity, and obesity. Obes Rev 2014;15:49–59
2) Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study.
3) Akanji, A.O., Thalib, L. and Al-Isa, A.N. (2010) Folate, Vitamin B12 and Total Homocysteine Levels in Arab Adolescent Subjects: Reference Ranges and Potential Determinants. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 20, 1-7.
4) American Academy of Pediatric Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. Pediatrics 1998; 101: 141-144.
5) Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. Eur Heart J. 2009; 30: 6-15.
6) Abel, E. L., & Zeidenberg, P. (1985). Age, alcohol and violent death: A postmortem study. Journal of Studies on Alcohol, 46(3), 228-231.
7) Angelopoulos PD, Milionis HJ, Moschonis G, Manios Y. Relations between obesity and hypertension: preliminary data from a cross-sectional study in primary schoolchildren: the children study. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 1226–1234.
8) Arnesen E, Refsum H, Bønaa KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. Int J Epidemiol. 1995 Aug; 24(4):704-9.
9) Arvanitidou M., Tirodimos I., Kyriakidis I., et al. Decreasing Prevalence of Alcohol Consumption Among Greek Adolescents The American Journal of Drug and Alcohol Abuse Vol. 33 , Iss. 3,2007
10) Athanasopoulos DT , Garopoulou AL , Dragoumanos VP. Childhood obesity and associated factors in a rural Greek island. Rural and Remote Health 11: 1641. (Online) 2011
11) Azevedo, A., Machado A.P., & Barros H. Tobacco smoking among Portuguese high-school students. Bulletin of the World Health Organization, 1999, 77 (6)
12) Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). Clin Chem 1997; 43(12):2364-2378.
13) Ball E.J, O'Connor J., Abbott R., et al. Total energy expenditure, body fatness, and physical activity in children aged 6–9 years. Am J Clin Nutr October 2001 vol. 74 no. 4 524- 528
14) Bataille R, Klein B.C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. Arthritis Rheum 1992;35:982-984
15) Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: The Bogalusa Heart Study. Am J Hypertens 1995, 8:657−665
16) Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Usefulness of childhood low-density lipoprotein cholesterol level in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks. The Bogalusa Heart Study. Arch Intern Med 1996; 156 (12):1315-1320.
17) Barter P, Rye K.A. Homocysteine and Cardiovascular Disease Is HDL the Link? Circ Res. 2006;99:565-566
18) Baszczuk A, Kopczyński Z, Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia [abstract]. Postepy Hig Med Dosw. 2014; 68:91–100.

19) Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med. 2003; 138: 891-897.
20) Berenson GS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Harsha DW. Obesity and cardiovascular risk in children. Ann NY Acad Sci 1993; 699:93-103.
21) Bibiloni M.,Pons A. and Tur J. Prevalence of Overweight and Obesity in Adolescents: A Systematic Review. ISRN Obesity Volume 2013, Article ID
22) Bleich S., Segal J., Wu Y., et al. Systematic Review of Community-Based Childhood Obesity Prevention Studies Pediatrics Jul 2013, 132 (1) e201-e210;
23) Bleich S, Bleich K, Kropp S, et al (2001): Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the 'French Paradox'? Alcohol 36, 189–192.
24) Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 1995;274:1049–1057
25) Brian W. McCrindle, Peter O. Kwiterovich, et al. Guidelines for Lipid Screening in Children and Adolescents: Bringing Evidence to the Debate. Pediatrics August 2012, VOLUME 130 / ISSUE 2
26) Bricker, J. B., Peterson, A. V., Jr., Leroux, B. G., et al.(2006). Prospective prediction of children's smoking transitions: role of parents' and older siblings' smoking. Addiction 101, 128-36.
27) Brown MS and Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232, 34-47.
28) Buckley D., Rongwei Fu, Michele Freeman, et al. C-Reactive Protein as a Risk Factor for Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force
29) Buja LM. Does atherosclerosis have an infectious etiology. Circulation. 1996 Sep 1; 94(5):872-3.
30) Calabro P, Golia E, Yeh ET. Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches. Curr Pharm Biotechnol 2012; 13:4–16.
31) Carmena R, Duriez P., Fruchart J.C. Atherogenic Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. Circulation. 2004;109:III-2-III-7.
32) Celermajer DS, Ayer JGJ Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood *Heart* 2006;92:1701-1706.
33) Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. Blood 1993; 82 :513-520.
34) Centers for Disease Control and Prevention: Cigarette use among high school students—United States, 1991–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep2006, 55(26):724–726.
35) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Cigarette use among high school students-United States, 1991-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008, 57:686–688.
36) Chakravarthy M, Booth F. Inactivity and Inaction. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157(8):731-732.
37) Chasan-Taber L, Selhub J et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. J Am Coll Nutr 1996; 15:136-43.
38) Chassin, L., Presson, C. C., Pitts, S. C., and Sherman, S. J. (2000). The natural history of cigarette smoking from adolescence to adulthood in a midwestern community sample: multiple trajectories and their psychosocial correlates. Health Psychol 19, 223-31.
39) Chassin, L., Presson, C. C., Rose, J. S., and Sherman, S. J. (1996). The natural history of cigarette smoking from adolescence to adulthood: demographic predictors of continuity and change. Health Psychol 15, 478-84.

40) Chen, E., Matthews, K. A., and Boyce, W. T. (2002). Socioeconomic differences in children's health: how and why do these relationships change with age? Psychol Bull 128, 295-329.
41) Choudhury SR, Ueshima H, Kita Y, et al. Alcohol intake and serum lipid in a Japanese population. Int J Epidemiol1994; 23: 940-947.
42) Christen WG, Ajan UAi, Glynn RJ, et al. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? Arch Intern Med. 2000; 160: 422-434.
43) Cole T J, FreemanJ V, Preece MA.Body mass index reference curves for the UK, 1990.Arch Dis Child 1995;73: 25-29
44) Cole T J, Bellizzi M, Flegal K,Dietz W. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240.
45) Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. Br Med J 1989;298:784–8.
46) Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, et al (1996): Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. Am. J. Clin. Nutr. 63, 220–224.
47) Croft JB, Freedman DS, Cresanta JL, et al. Adverse influences of alcohol, tobacco, and oral contraceptive use on cardiovascular risk factors during transition to adulthood. Am J Epidemiol 1987; 126: 202- 213.
48) Curhan Gary C., Walter C.et al. Birth Weight and Adult Hypertension, Diabetes Mellitus, and Obesity in US Men. Circulation. 1996; 94: 3246-3250.
49) Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. Circulation. 2005; 112: 25-31.
50) Dallinga-Thie, G.M., et al., The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. Atherosclerosis, 2010. 211(1): p. 1-8.
51) Damianaki A, Kaklamani S, Tsirakis S, et al: Risk factors for smoking among school adolescents in Greece. Child Care Health Dev 2008, 34:310–315.
52) Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, CRP, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998; 27: 1477
53) Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ 2000; 321: 199-204.
54) De Bree A, Verschuren WM, Blom HJ et al (2001a): Lifestyle factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample. Am. J. Epidemiol. 154, 150–154.
55) De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, et al (2002): Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. Pharmacol. Rev. 54, 599–618.
56) De Farias Leal A.A., Da Silva M.O.Teixeira S.A. et al. Homocysteine and Cardiovascular Risk Factors in Overweight or Obese Children and Adolescents. Health, 2015, 7, 381-389
57) De Laet, C., Wautrecht, J. C., Brasseur, D. et al. (1999) Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. Am. J. Clin. Nutr. 69: 968–972.
58) De Maat MP, Kluft C. Determinants of CRP concentration in blood. Ital Heart J 2001; 2: 189-95.
59) De Looze M., Ter Bogt , Hublet A. et al. Trends in educational differences in adolescent daily smoking across Europe, 2002–10. Eur J Public Health 2013; 23 (5): 846-852.
60) Devaki RN, Basavana Gowdappa H, et al. A study of C-reactive protein and its relationship with CHD and lipid metabolism. Int J Pharm Sci Rev Res 2011; 6:125–7.
61) Dietz William H. Health Consequences of Obesity in Youth: Childhood Predictors of Adult Disease. Pediatrics March 1998, VOLUME 101 / ISSUE Supplement 2

62) Dietz WH, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. Pediatrics, 1985 - Am Acad Pediatrics
63) Di Franza, J. R., Savageau, J. A., Rigotti, N. A., et al. (2002). Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. Tob Control 11, 228-35.
64) Dixon JB, Dixon ME & O'Brien PE (2002): Reduced plasma homocysteine in obese red wine consumers: a potential contributor to reduced cardiovascular risk status. Eur. J. Clin. Nutr. 56, 608–614.
65) Doll, R., Peto, R., Boreham, J., and Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British
doctors. Bmj 328, 1519.
66) Donath C, Graßel E, Baier D., et al. Predictors of binge drinking in adolescents: ultimate and distal factors -a representative study. BMC Public Health 2012;12:263–77.
67) Donovan JE. Really underage drinkers: alcohol use among elementary students. Alcohol Clin Exp Res2004; 28:341-9.
68) Droomers, M., Schrijvers, C. T., Casswell, S., and Mackenbach, J. P. (2005). Father's occupational group and daily smoking
during adolescence: patterns and predictors. Am J Public Health 95, 681- 8.
69) Dzietham P. Liu Y. Bielo M, Shamsa F. Blood Pressure Trends in Children and Adolescents in National Surveys, 1963 to 2002. Circulation. 2007;116:1488-1496
70) Dyer A.,Cutter G, Liu K., et al. Alcohol intake and blood pressure in young adults: The CARDIA study. Journal of Clinical Epidemiology Volume 43, Issue 1, 1990, Pages 1–13
71) Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor. FASEB J. 1997; 11: 1157–1168.
72) Duncan, T. E., Tildesley, E., Duncan, S. C., and Hops, H. (1995). The consistency of family and peer influences on the development of substance use in adolescence. Addiction 90, 1647-60.
73) Dusenburg L. Adolescent substance abuse: A sociodevelopmental perspective. In Milman RB (Eds): Substance Abuse: A comprehensive Lowinson JH Ruiz P, Textbook, 2nd edition Baltimore, Williams &Wilkins, 1992.
74) Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins.
Source Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015 Jun 10.
75) Feldman J., I. Shenker R., l Nussbaum M et al. E. Passive Smoking Alters Lipid Profiles in Adolescents
Pediatrics Aug 1991, 88 (2) 259-264;
76) Fergusson, D. M., Lynskey, M. T., and Horwood, L. J. (1995). The role of peer affiliations, social, family and individual factors in
Continuities in cigarette smoking between childhood and adolescence. Addiction 90, 647-59.
77) *Ferrante* M., *Fiore M. Leon L et al.,*Age of smoking initiation, tobacco habits and risk perception among primary, middle and high school students in Southern Italy. Ital J Public Health 2010;7:262-7
78) Filippidis F., Vardavas C., Loukopoulou A. et al.Prevalence and determinants of tobacco use among adults in Greece: 4 year trends, *European Journal of Public Health*, Volume 23, Issue 5, 1 October 2013
79) Frankel S, Elwood P, Smith G Davey, et al. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. The Lancet, Volume 348, Issue 9040, 30 November 1996, Pages 1478-1480.
80) Freedman DS, Wang YC, Dietz WH, et al. Changes and variability in high levels of low-density lipoprotein cholesterol among children. Pediatrics 2010;126:266-73.

81) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287(3):356-359

82) Freedman D., S., Khan L. K., Dietz William H, et al. Relationship of Childhood Obesity to Coronary Heart Disease Risk Factors in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics September 2001, VOLUME 108 / ISSUE 3

83) Freedman DS, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Cardiovascular risk factors from birth to 7 years of age: the Bogalusa Heart Study. Serum lipids and lipoproteins. Pediatrics 1987; 80(5 Pt 2):789-796. (PM:3478647)

84) Frishman WH. Biological markers as predictors of cardiovascular disease. Am J. Med 1998, 104:S18-S27

85) Frontini MG, Srinivasan SR, Su JH, Tang R, et al.Utility of non-high-density Lipoprotein cholesterol versus other lipoprotein measures in detecting subclinical atherosclerosis in Young adults (The Bogalusa Heart Study). Am J Cardiol 2007; 100(1):64-68.

86) Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K, et al. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. Thromb Haemost. 2000; 83: 554-558.

87) Garoufi A., Drakatos A., Tsentidis C., et al. Comparing calculated LDL-C with directly measured LDL-C in healthy and in dyslipidemic children (2017) Clinical Biochemistry, 50 (1-2), pp. 16-22.

88) Georgiadis G, Nassis GP. Prevalence of overweight and obesity in a national representative sample of Greek children and adolescents. European Journal of Clinic Nutrition 2007;61:1072-4.

89) Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, et al. Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight. J Hypertens. 2005 Mar; 23(3):493-7.

90) Georgiadis, G.,Nassis, G P. Prevalence of overweight and obesity in a national representative sample of Greek children and adolescents. European Journal of Clinical Nutrition; London 61.9 (Sep 2007): 1072-4.

91) Gidding SS, Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Effects of secular trends in obesity on coronary risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. J Pediatr 1995; 127(6):868-874. J

92) Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. Cell 2001; 104:503–16. Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight.

93) Glowinska B, Urban M, Koput A et al. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. Atherosclerosis 2003, 167, 275-286

94) Godeau, E., Rahav, G., and Hublet, A. (2004). Tobacco smoking In "Young People's Health in Context: international report from the HBSC 2001/02 survey." (C. Currie, C. Roberts, A. Morgan, R. Smith, W. Settertobulte, O. Samdal and V. Rasmussen, eds.). WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.

95) Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein producing massive cholesterol deposition. Proc Natl Acad Sci USA 76:333–7. (1979).

96) Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. JAMA. 1997; 277: 1775–1781.

97) Grunbaum J, Kaun L, Kinchen S, et al. Youth Risk Behavior Surveillance— United States, 2003. MMWR Surveill Summ. 2004; 53: 1-96.

98) Guo Shumei Sun, Wu Wei, Chumlea William Cameron, and Roche Alex F. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr September 2002 vol. 76 no. 3 653-658

99) Guillaume, Michèle. Defining obesity in childhood: current practice
Am J Clin Nutr July 1999 70: 126S-130 S

100) Global Youth Tobacco Survey Collaborating Group. The Journal of School Health; Kent73.6 (Aug 2003): 207-15.
Differences in worldwide tobacco use by gender: Findings from the global youth tobacco survey

101) Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, et al .Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med. 1999; 131:363–375.

102) Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, et al. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. Nicotine Tob Res. 2001: 3; 249-255.

103) Ercan S, Dallar YB, Onen S, et al. Prevalence of obesity and associated risk factors among adolescents in Ankara, Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2012;4:204–7.

104) Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, A., et al. (2002). Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 360, 1347-60.

105) Hublet ., Bacquer D., Valimaa R., et al. Smoking trends among adolescents from 1990 to2002 in ten European countries and Canada. BMC Public Health 2006, 6:280

106) Hall J., Hildebrandt D., Kuo J. Obesity Hypertension: Role of Leptin and Sympathetic Nervous System. American Journal of Hypertension 2001; 14:103S–115S

107) Hammond, D. (2005). Smoking behaviour among young adults: beyond youth prevention. Tob Control 14, 181-5.
Hansen M, Gunn P. , Kaelber D. Underdiagnosis of Hypertension in Children and Adolescents. JAMA. 2007; 298(8):874-879

108) Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Association between child and adolescent television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. Lancet 2004;364:257–62

109) Hansson GK.Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 21:1876-1890(2001)

110) Harding S., Maynard M., Cruickshank K., Teyhan A. Overweight, obesity and high blood pressure in an ethnically diverse sample of adolescents in Britain: the Medical Research Council DASH study. International Journal of Obesity (2008) 32, 82–90

111) Harrison E., McKee S. Young adult non-daily smokers: Patterns of alcohol and cigarette use. Addictive Behaviors Volume 33, Issue 5, May 2008, Pages 668–674

112) Hebebrand, J; Wulftange, H; Goerg, T et al. Epidemic obesity: are genetic factors involved via increased rates of assortative mating? International Journal of Obesity and Related Disorders; Hampshire24.3 (Mar 2000): 345-353.

113) Hegele RA. The genetic basis of atherosclerosis. Int J Clin Lab Res
1997; 27:2-13.

114) Herbert C. Stary A., Blealdey C., et al. A Definition of Initial, Fatty Streak, and Intermediate Lesions of Atherosclerosis A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association AHA Medical/Scientific Statement Special Report

115) Hernandez, Gortmaker, Colditz, et al. Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico City. International Journal of Obesity (1999) 23, 845±854

116) Heuschmann PU, Neureiter D, Gesslein M, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae and risk of ischemic stroke subtypes: Results from a population-based case control study. Stroke 32:2253-2258, 2001.

117) Hingson RW, Heeren T, Winter MR. Age at Drinking Onset and Alcohol Dependence Age at Onset, Duration, and Severity. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160(7):739-746.

118) Hingson R. Advances in measurement and intervention for excessive drinking. Am J Prev Med. 2004; 27: 261- 263.

119) Hirano K, et al. Homocysteine induces iron-catalyzed lipid peroxidation of low density lipoprotein that is prevented by alpha-tocopherol. Free Radic Res. 1994; 21:267–276.

120) Hoffman JH, Welte JW, Barnes GM. Co-occurrence of alcohol and cigarette use among adolescents. Addict Behav 2001;26:63–78.

121) Hood, M Y, Moore, L L, Sundarajan-Ramamurti, A, et al. Parental eating attitudes and the development of obesity in children. The Framingham Children's Study. International Journal of Obesity and Related Disorders; Hampshire24.10 (Oct 2000): 1319-1325.

122) HOPE 2 .The Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006;354:1567-77

123) Hubbard Van S Defining overweight and obesity: what are the issues? Am J Clin Nutr November 2000 72: 1067-1068

124) Humphrey L. Rongwei Fu, Kevin Rogers, et al. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings 2008, Volume 83 , Issue 11 , 1203 - 1212

125) Huisman, M., Kunst, A. E., and Mackenbach, J. P. (2005b). Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. Prev Med 40, 756-64.

126) Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, et al (2000): Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. Clin. Chem. 46, 1065–1071.

127) Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW et al (2001): Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. Am. J. Clin. Nutr. 73, 613–621.

128) Jackson, K. M., Sher, K. J., Cooper, M. L., and Wood, P. K. (2002). Adolescent alcohol and tobacco use: onset, persistence and trajectories of use across two samples. Addiction 97, 517-31.

129) Janicke D., Steele E., Gayes L., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Comprehensive Behavioral Family Lifestyle Interventions Addressing Pediatric Obesity. J Pediatr Psychol 2014; 39 (8): 809-825.

130) Jerez SJ, Coviello A. Alcohol drinking and blood pressure among adolescents. Alcohol 1998;16:1–5

131) Jialal I, Devaeaj S. Role of CRP in the assessment of cardiovascular risk. Am J Cardiol 2003; 91: 200- 2.

132) Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. Circulation 2006; 114(10):1056-1062. (PM:16940191)

133) Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T, et al. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28(5):1012-1017. (PM:18309111)

134) Johnson, P.B.; Boles, S.M.; Vaugan, R.; and Kleber, H.D. The co–occurrence of smoking and binge drinking in adolescence. Addictive Behaviors 25:779–783, 2000

135) Jones GT, van Rij AM, Cole J, et al. Plasma lipoprotein (a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. Clin Chem 2007; 53(4):679-685.

136) Juon, H. S., Ensminger, M. E., and Sydnor, K. D. (2002). A longitudinal study of developmental trajectories to young adult cigarette smoking. Drug Alcohol Depend 66, 303-14.

137) Juonala M, Viikari JS, Kahonen M. et al. Thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. J Am Coll Cardiol 2008; 52(4):293-299.

138) Kalita J, Kumar G, Bansal V, Misra UK. Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg. 2009 May; 111(4):364-7. Epub 2009 Jan 30.

139) Karayiannis D, Yannakoulia M, Terzidou M, et al. Prevalence of overweight and obesity in Greek school-aged children and adolescents. European Journal of Clinical Nutrition 2003;57:1189–92

140) Katsuki S, Uzawa H, Fujimi S et al. Studies on blood lipids in cases with cerebrovascular diseases. Jpn Heart/1964;5:101-107

141) Kautiainen S, Koivusilta L, Lintonen T., et al. Use of information and communication technology and prevalence of overweight and obesity among adolescents. Int J Obesity 2005;29:925–33.

142) Keech A, Simes RJ, Barter P et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1849 –1861

143) Kerr, M.A., Livingstone, B., Bates, et al. (2009) Folate, Related B Vitamins, and Homocysteine in Childhood and Adolescence: Potential Implications for Disease Risk in Later Life. Pediatrics, 123, 627-635

144) Klaus Ley, Yuqing Huo.VCAM-1 is critical in atherosclerosis. . J Clin Invest.2001; 107(10):1209-1210.

145) Krassas GE, Tzotzas T, Tsametis C, Konstantinidis T. Determinants of body mass index in Greek children and adolescents. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM [2001, 14 Suppl 5:1327-33; discussion 1365.

146) Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, et al (2001): Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. Am. J. Clin. Nutr. 73, 628–637.

147) Koenigsberg J, Boyd GS, Gidding SS, et al. Association of age and sex with cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in overweight children and adolescents. J Cardiometab Syndr 2006; 1(4):253-258.

148) Kokkevi A, Terzidou M., Politikou K, Stefanis C. Substance use among high school students in Greece: outburst of illicit drug use in a society under change. Drug Alcohol Depend 2000; 58:181–8.

149) Kokkevi A, Terzidou M., Politikou K, Stefanis C. Substance use among high school students in Greece: outburst of illicit drug use in a society under change. Drug Alcohol Depend 2000; 58: 181–8.

150) Kollias A., Pantsiotou K., Karpettas N., et al. Tracking of blood pressure from childhood to adolescence in a Greek cohort. Eur J Public Health (2011) 22 (3): 389-393

151) Kollias A., Antonodimitrakis P, Grammatikos E., et al. Trends in high blood pressure prevalence in Greek adolescents. Journal of Human Hypertension (2009) 23, 385–390

152) Konstantinidis D, Paletas K, Koliakos G, Kaloyianni M. Signaling Components involved in leptin-iduced amplification of the atherosclerosis-related properties of human monocytes. J Vasc Res 46(3):199-208. (2009).

153) Kotanidou EP, Grammatikopoulou MG, Spiliotis BE et al. Ten-year obesity and overweight prevalence in Greek children:a systematic review ana meta-analysis of 2001-2010.Hormones 2013;12:12537-49

154) Kwiterovich PO, Jr., Levy RI, Fredrickson DS. Neonatal diagnosis of familial type-II hyperlipoproteinaemia. Lancet 1973; 1(7795):118-121.

155) Kwiterovich PO, Jr. Recognition and Management of dyslipidemia in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(11):4200-4209.

156) Kyrlesi A, Soteriades ES, Warren CW et al. Tobacco use among students aged 13–15 years in Greece: the GYTS project. BMC Public Health 2007;7:3–8

157) Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital and Health Statistics. Series 11, Data From the National Health Survey 2002(246):1-190

158) Labiris G, Voutsinas A, Niakas D. Preliminary evaluation of the school smoking-prevention policy in Greece. Eur J Public Health 2005; 15:329–30.

159) Lande MB, Kaczorowski JM, Auinger P, et al. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. J Pediatr 2003; 143(6):720-4.

160) Lauer RM, Clarke WR. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. JAMA 1990; 264(23):3034-3038.

161) Lazouras L. Normative influences on intentions to smoke among Greek adolescents: the moderating role of smoking status. Tob Induc Dis 2014;12:5–10.

162) Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nature Rev Immunol 7(9):678-689. (2007).

163) Liao P, Zeng R, Zhao X, et al. Prognostic value of non-high-density lipoprotein cholesterol for mortality in patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis.

164) Liao D, Tan H, Hui R et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating HDL by inhibiting apoA-I protein synthesis and enhancing HDL-C clearance. Circ Res. 2006; 99: 598–606.

165) Libby P, Schoenbeck U, Mach F, et al. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. Am J Med 1998;104: 14S-8S.7

166) Libby P, PM Ridker, A Maser. Inflammation and atherosclerosis. Circulation, 2002.

167) Lim U, Cassano PA. Homocysteine and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Am J. Epidemiol. 2002; 156(12): 1105–1113

168) Linardakis M, Sarri K, Bervanaki F, et al. Ten year evaluation of the initiation of a health education program in the schools of Crete. Paediatriki2003; 66: 436–47.

169) Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, et al. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158: 27-33.

170) Liuzzo G., Biasucci L.,Gallimore R., et al. The Prognostic Value of C - reactive protein and Serum Amyloid A Protein in Severe Unstable Angina. N Engl J Med 1994; 331:417-424.

171) Lobstein T., Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. obesity reviews (2004) 5 (Suppl. 1), 4–8

172) Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD et al. Child and adolescent obesity: part of bigger picture. Lancet 2015;385:2510-20

173) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet. 2006; 367: 1747–1757.

174) Lurbe E, Redon J. Secondary hypertension in children and adolescents In: Mansoor GA (Ed) Secondary hypertension. Humana
Press, Totowa, 2004:279−306

175) Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al; European Society of
Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2009; 27: 1719–1742.

176) Lurbe E. Childhood Blood Pressure Trends and Future Tracks. Hypertension. 2013;62:242-243

177) Lutfiyya MN, Shah KK, Johnson M et al. Adolescents' daily cigarette smoking: is rural residency a risk factor? Rural Remote Health 2008;8:875–86.

178) MacArthur GS, Smith MC, Melotti et al. Patterns of alcohol use and multiple risk behavior by gender during early and late adolescence: the ALSPAC cohort. J Public Health 2012;34(S1):i20–30.

179) Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease. Br Med Bull 2011; 100: 23–38.

180) Maffeis. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. C. Eur J Pediatr (2000) 159 (Suppl 1): S35.

181) Maffeis, C, Talamini, G, Tatò, L. Influence of diet, physical activity and parents' obesity on children's adiposity: a four-year longitudinal study. International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders. Aug1998, Vol. 22 Issue 8, p758. 7p.

182) Makedou K. Karampola M, Papandreou, et al. Prevalence of childhood obesity in schools of Northern Greece. Aristotle University. 26:1823-32. cal Journal, Vol. 38, Issue 1, February 2011.

183) Malone SM, Iacono WG, McGue M. Drinks of the father ´s maximum number of drinks consumed predicts externalizing disorders, substance use, and substance use disorders in preadolescent and adolescent offspring. Alcohol Clin Exp Res 2002;

184) Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, et al. Obesity indices school children in Crete: a six year prospective study. In a cohort of primary Int J Obes 2000; 6: 765-71.

185) Mammas IN, Bertsias GK, Linardakis M, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and serum lipid profile among medical students in Greece. Eur J Public Health. 2003 Sep;13(3):278-82

186) Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. Clin Chem 2003; 49(11):1785-1796.

187) Marie-Pierre St-Onge, Kathleen L Keller, and Steven B Heymsfield. Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights. Am J Clin Nutr December 2003 vol. 78 no. 6 1068- 1073.

188) Markowitz S, Chatterji P, Kaestner R. Estimating the impact of alcohol policies on youth suicides. J Ment Health Policy Econ 2003; 6:37-46.

189) Mavrakanas TA, Konsoula G, Patsonis I. et al. Childhood obesity and elevated blood pressure in a rural population of northern Greece Rural and Remote Health (Internet) 2009; 9: 1150.

190) Mc Gill HC. Cardiovascular pathology of smoking. Am Heart J 1988; 115: 250-7.

191) McGill Henry C Jr, C Alex McMahan, Edward E Herderick, et al Strong Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence Am J Clin Nutr 2000;72(suppl):1307S–15S.

192) Medina MA, Amore-Sanchez MI. Homocysteine: an emergent cardiovascular risk factor. Eur J. Clin Invest 2000, 30:754-762.

193) Mihas, C., Mariolis, A., Manios, Y.,et al. Overweight/obesity and factors associated with body mass index during adolescence: the VYRONAS study. Acta Pædiatrica, 98: 495–500.

194) Mikael LG, Genest J Jr, Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males. Circulation Research. 2006;98:564-571

195) Moat SJ, Ashfield-Watt PA, Powers HJ, et al (2003): Effect of riboflavin status on the homocysteine-lowering effect of folate in relation to the MTHFR (C677T) genotype. Clin. Chem. 49, 295–302.

196) Montrucchio, G., G. Alloatti, and G. Camussi.Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. Physiological Reviews, 2000. 80(4): p. 1669-1699.

197) Morel D W, J R Hessler and G M Chisolm. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. The Journal of Lipid Research, 24, 1070-1076.

198) Morita H, Kurihara H, Kuwaki T et al. Homocysteine as a risk factor for restenosis after coronary angioplasty. Thromb Haemost. 2000 Jul; 84(1):27-31.

199) Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research clinics Follow-up Study. Pediatrics2007; 120(2):340-345. (PM: 17671060).

200) Moschonis G, Grammatikaki E, Manios Y. Perinatal predictors of overweight at infancy and preschool childhood: the GENESIS study. Int J Obes 2008; 1: 39-47.

201) Muscat JE, Harris RE et al. Cigarette smoking and plasma cholesterol. Am Heart J 1991; 121: 141-7.

202) Munter P, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. JAMA 2004, 291:2107−2113

203) Mudd JO, Borlaug BA, Johnston PV, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50(18):1735-1741

204) Murray, C. J., and Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 349, 1498-504.

205) Myers GL, Rifai N, Tracy RP, et al. Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease – Application to clinical and public health practice. Circulation2004; 110: e545-9.

206) Napoli C, D'Armiento FP, Corso G, et al. Occurrence of the same peroxidative compounds in low density lipoprotein and in patient: a case report. Int J Cardiol1997; 62: 77-85.

207) Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. Lancet. 1999 Oct 9; 354(9186):1234-41

208) Napoli C, Witztum JL, Calara F, et al. Maternal hypercholesterolemia enhances atherogenesis in normocholesterolemic rabbits, which is inhibited by antioxidant or lipid-lowering intervention during pregnancy: An experimental model of atherogenic mechanisms in human fetuses. Circ Res. 2000 Nov 10; 87(10):946-52

209) National High Blood Pressure Education Program Working Group On High Blood Pressure in Children And Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004, 114(Suppl 2):555−576

210) NCEP Expert Panel of Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992;89: 495-501

211) NG DK, CHAN C, CHOW AS, et al. Childhood sleep disordered breathing and its implications for cardiac and vascular diseases. J Paediatr Child Health 2005, 41:640−646

212) Neki NS. Lipid Profile in Chronic Smokers – A Clinical Study. JIACM 2002; 3(1): 51-4

213) Nissen S, Tuzku M, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, CRP, and coronary artery disease – the REVERSAL study. N Engl J Med 2005; 352: 29-38.

214) Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res. 2016 Nov; 57(11):1953-1975. Epub 2016 Sep 27.

215) Nygard, O., Vollset, S. E., Refsum, H., et al. (1995) Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. J. Am. Med. Assoc. 274: 1526–1533.

216) Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014; 311(8):806-814. doi:10.1001/jama.2014.732

217) Ogden C, Flegal K. Changes in Terminology for Childhood Overweight and Obesity. Natl Health Stat Rep 2010 ;(25):1-5.

218) Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. JAMA. 2002; 288:1728 –1732.

219) Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. JAMA. 1999 Apr 7; 281(13):1189-96.

220) Osganian SK., Stampfer M.J., Spiegelman D et al. Distribution of and Factors Associated With Serum Homocysteine Levels in Children Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health JAMA. 1999; 281(13):1189-1196.

221) Osler, M., Clausen, J. O., Ibsen, K. K., and Jensen, G. B. (2001). Social influences and low leisure-time physical activity in young Danish adults. Eur J Public Health 11, 130-4.

222) Palinski W, Napoli C. Pathophysiological events during pregnancy influence the development of atherosclerosis in humans. Trends Cardiovasc Med 1999; 9: 205-14.

223) Papageorgiou N, Zacharia E, Androulakis E. et al. HDL as a prognostic biomarker for coronary atherosclerosis: the role of inflammation. Expert Opin Ther Targets. 2016 Aug; 20(8):907-21.

224) Papandreou D, Stamou M, Malindretos P, et al. Prevalence of hypertension and association of dietary mineral intake with blood pressure in healthy schoolchildren from northern Greece aged 7–15 years. Ann Nutr Metab 2007; 51: 471–476.

225) Papandreou D. et al. Reference Range of Total Serum Homocysteine Level and Dietary Indexes in Healthy Greek Schoolchildren Aged 6-15 Years. Br J Nutr 96 (4), 719-724. 10 2006.

226) Papadimitriou A, Kounadi D, Konstantinidou M et al. Prevalence of Obesity in Elementary Schoolchildren Living in Northeast Attica.
Greece. Obesity 2006; 7: 1113-7.

227) Papoutsakis C., Yiannakouris N., Manios Y. et al. Plasma Homocysteine Concentrations in Greek Children Are Influenced by an Interaction between the Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Genotype and Folate Status. Eur J Clin Nutr. 2006 Feb; 60(2):155-62.

228) Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, et al. Breakfast cereal is associated with a lower prevalence of obesity among 10-12- year-old children: the PANACEA study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 9: 606-12.

229) Patton GC. Puberty and the onset of substance use and abuse. Pediatrics 2004; 114:300-6.

230) Perova NV, Oganov RG, Williams DH, et al. Association of high-density-lipoprotein cholesterol with mortality and other risk factors for major chronic non communicable disease in samples of US and Russian men. Ann Epidemiol 1995; 5: 179-185.

231) Peterson, A. V., Jr., Kealey, K. A., Mann, S. L., et al. (2000a). Hutchinson Smoking Prevention Project: long term randomized trial in school-based tobacco use prevention--results on smoking. J Natl Cancer Inst 92, 1979-91.

232) Pezzini A., Grassi, M., Del Zotto et al (2006). Interaction of homocysteine and conventional predisposing factors on risk of ischaemic stroke in young people: consistency in phenotype-disease analysis and genotype-disease analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 77(10), 1150–1156.

233) Piers R Blackett MD, Don P Wilson MD, and Catherine McNeal, MD, PhD. Secondary Hypertryglyceridemia. Endotext. Last Update: June 23, 2016.

234) Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. Int J Obesity 1997; 21: 507-26.

235) Primatesta P, Falaschetti E., Gupta S., et al. Association Between Smoking and Blood Pressure .Evidence From the Health Survey for England. Hypertension. 2001;37: 187-193

236) Puri A, Gupta OK, Dwivedi RN, et al. Homocysteine and lipid levels in young patients with coronary artery disease. J Assoc Physicians India. 2003; 51: 681-685

237) Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve

prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(3):753-761

238) Raitakari O. Porkka K., Viikari J. Relations of life-style with lipids, blood pressure and insulin in adolescents and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study Atherosclerosis Volume 111, Issue 2, December 1994, Pages 237-246

239) Richter M. Leppin A. Trends in socio-economic differences in tobacco smoking among German schoolchildren, 1994–2002. European Journal of Public Health,2007 Vol. 17, No. 6, 565–571

240) Rigotti NA, Lee JE, Wechsler H. US college students' use of tobacco products: results of a national study. JAMA 2000; 284: 699–705.

241) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):973-9.

242) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-43.

243) Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. CRP levels and outcomes after statin therapy – the PROVE IT-TIMI study. N Engl J Med 2005; 352: 20-8

244) Rifai Nidder, Ridker P. High-Sensitivity C - reactive protein: A Novel and Promising Marker of Coronary Heart Disease. Clinical Chemistry 47:3403–411 (2001)

245) Rolland-Cachera MF , Cole TJ , Sempé M , et al. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. European Journal of Clinical Nutrition [1991, 45(1):13-21]

246) Roditis ML, Parlapani ES, Tzotzas T. et al. Epidemiology and predisposing factors in obesity in Greece: from the second world war until today. J Pediatr Endocr Met 2009;22:389–405.

247) Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. J Clin Invest. 1986; 77: 1909–1916.

248) Ross R, L Harker. Hyperlipidemia and atherosclerosis. Science 17 Sep 1976

249) Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999 Jan 14; 340(2):115-26.

250) Rustogi R, Shrivastva SSI et al. Lipid profile in smokers. JAPI 1989; 37 (12): 764-7.

251) Ruiz JR, Ortega FB, Moreno LA, et al. Reference values for serum lipids and lipoproteins in Spanish adolescents: the AVENA study. Soz Praventivmed 2006;51(2):99-109

252) Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. CRP, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Circulation2004; 110: 380-5.

253) Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, et al. Tehran Heart Cen ter. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2006; 6: 38.

254) Samara I, Karikas G.A, Kalkani A et al. Negative correlations of serum total-homocysteine and HDL-c levels in ICU patients Health Science Journal .Volume 4 , Issue 3 (2010)

255) Sánchez-Cruz J-J, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalence of Child and Youth Obesity in Spain in 2012. Revista Española de Cardiología 2013;66: 371-6.

256) Sanders TA. Dietary fat and postprandial lipids. Curr Atheroscler Rep 2003; 5(6):445-451.

257) Saw SM, Yuan JM, Ong CN (2001): Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. Am. J. Clin. Nutr. 73, 232–239.

258) Selhub J1. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. J Nutr. 2006 Jun; 136 (6 Suppl):1726S-1730S.

259) Shenov V, Mehendale V, Prabhu K et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. Ind J Clin Biochem. 2014; 29(3):339–44.

260) Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma homocysteine concentration and insulin sensitivity in hypertensive subjects. Am J Hypertens. 2000; 13(1 Pt 1):14–20.

261) Shine, B., de Beer, F.C., and Pepys, M.B. 1981. Solid phase radioimmunoassay for C-reactive protein. Clin. Chim. Acta. 117:13–23.

262) Shrivastava K. A., Singh H.V., Raizada A., S.K. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. The Egyptian Heart Journal (2015) 67, 89–97

263) Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation – Part I Circulation 2003; 108: 1917-23.

264) Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment. Arch Intern Med. 1998; 158: 1301-1306

265) Steptoe A, Wardle J, Cui W, et al. Trends in smoking, diet, physical exercise, and attitudes toward health in European university students from 13 countries, 1990–2000. Prev Med 2002; 35:97–104.

266) Schulpis K, Karikas GA. Serum cholesterol and triglyceride distribution in 7767 school-aged Greek children. Pediatrics. 1998 May; 101(5):861-4.

267) Shafey, O., Dolwick, S., and Guindon, G. E., eds. (2003). "Tobacco Control Country Profiles 2003." American Cancer Society,
Inc., Atlanta.

268) Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR Jr, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study. Circulation. 1999; 99: 1471–1476.

269) Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and Trends in Obesity and Severe Obesity among Children in the United States, 1999-2012. JAMAPediatr.2014168 (6):561-566. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.21

270) Smoak CG, Burke GL, Webber LS, et al. Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factors in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol 1987; 125(3):364-372. (PM: 3544817)

271) Soteriades, E. S., and DiFranza, J. R. (2003). Parent's socioeconomic status, adolescents' disposable income, and adolescents' smoking status in Massachusetts. Am J Public Health 93, 1155-60.

272) Soudarssanane M.B., Karthigeyan M. , Stephen S. et al.Key Predictors of High Blood Pressure and Hypertension among Adolescents: A Simple Prescription for Prevention. Indian Journal of Community Medicine Vol. 31, No. 3, July - September, 2006

273) Speidl WS, Nikfardjam M, Niessner A, et al. Mild hyperhomocysteinemia is associated with a decreased fibrinolytic activity in patients after ST-elevation myocardial infarction. Thromb Res. 2007; 119: 331-336. Epub 2006 Apr 17.

274) Srinivasan SR, Wattigney W, Webber LS, Berenson GS. Race and gender differences in serum lipoproteins of children, adolescents, and young adults--emergence of an adverse lipoprotein pattern in white males: the Bogalusa Heart Study. Prev Med 1991; 20(6):671-684. (PM:1766940)

275) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992; 268:877-81.

276) Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty
Streak, and intermediate lesion of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. Circulation 89(5):2462-2478.

277) Steptoe, A., Wardle, J., Cui, W et al.(2002). An international comparison of tobacco smoking, beliefs and risk awareness in university students from 23 countries. Addiction 97, 1561-71

278) Stergiou G.S., Vazeou A., Stefanidis et al. Hypertension in children and adolescents: Diagnosis, investigation and management: Hellenic Society of Hypertension consensus document. Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(1):116–127

279) Stergiou GS, Rarra VC, Yiannes NG. Masked and white coat hypertension in children and adolescents detected by home blood pressure monitoring: The Arsakeion School study. Abstract. J Hypertens 2008; 26(suppl 1): S39.

280) Stolle M.Sack P.M., Thomasius R. Binge Drinking in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(19): 323–8

281) Takahashi Eiko, Katsumi Yoshida, Hiroki Sugimori, et al. Influence Factors on the Development of Obesity in 3-Year-Old Children Based on the Toyama Study. Preventive Medicine, Volume 28, Issue 3, March 1999, Pages 293-296

282) Tambalis K.D, Panagiotakos DB, Kavoyras,SA, et al. Eleven-year Prevalence Trends of Obesity in Greek Children: First Evidence that Prevalence of Obesity Is Leveling Off. Obesity 2009;18:161-6.

283) Ter Avest E, Sniderman AD, Bredie SJ, et al. Effect of aging and obesity on the expression of dyslipidemia in children from families with familial combined hyperlipidemia. Clin Sci (Lond) 2007; 112(2):131-139.

284) 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). Final report. Circulation. 2002; 106: 3143–3421.

285) Triantaphyllidou A., Tsoumakas C. Alcohol use and adolescence Ann Clin Paediatr 2006, 53(1): 33-40

286) Tsitsika AK, Andrie EK, Psaltopoulou T et al. Association between problematic internet use,socio-demografic variables and obesity among European adolescents. Eur JPublic Health 2016;26:617-22

287) Tzotzas, T., Kapantais, E., Tziomalos, K et al. Epidemiological Survey for the Prevalence of Overweight and Abdominal Obesity in Greek Adolescents. Obesity, 16: 1718–1722

288) Tucker, J. S., Ellickson, P. L., and Klein, D. J. (2003). Predictors of the transition to regular smoking during adolescence and young adulthood. J Adolesc Health 32, 314-24.

289) Turunen MP, Hiltunen MO, Yla-Herttuala S. Gene therapy for Angiogenesis, restenosis and related diseases. Exp Gerontol 1999; 34: 567-74.

290) Uçar, B., Kiliç, Z., Çolak, Ö. and Öner, S. (2000), Coronary risk factors in Turkish schoolchildren: Randomized cross-sectional study*. Pediatrics International, 42: 259–267.

291) Uçar B, Kiliz Z, Dinlegici EC, et al. Serum lipid profiles including non-high density lipoprotein cholesterol levels in Turkish school-children. Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7(4):415-20.

292) USDHHS (1994). "Preventing Tobacco Use among Young People: A Report of the Surgeon General," US Department of Health And Human Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Washington DC.

293) Van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, et al (2000): Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. Lancet 355, 1522.

294) Vardavas C.,. Kafatos A.Smoking policy and prevalence in Greece: an overview, *European Journal of Public Health*, Volume 17, Issue 2, 1 April 2007

295) Vasconcellos F, Seabra A, Katzmarzyk PT, et al. Physical activity in overweight and obese adolescents: systemic review of the effects on physical fitness components and cardiovascular risk factors. Sports Med 2014;44:1139–52

296) Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality

In different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. JAMA1995; 274: 131–6

297) Vieten C. The University of California, San Francisco Family Alcoholism Study.1.Design, methods and demographics. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28:1509-16.

298) Volkman A, Gowans JL .The origin of macrophages from human bone marrow in the rat. Br J Exp Pathol 46:62-70. (1965).

299) Wang, M. Q. (2001). Selected lifestyle and risk behaviors associated with adolescents smoking. Warner LA, White HR. Longitudinal effects of age at onset and first drinking situations on problem drinking. Subst Use Misuse 2003; 38:1983-2016. Psychol Rep 88, 75-82.

300) Webber L., Sathanur R. Srinivasan, et al. Berenson; Tracking of Serum Lipids and Lipoproteins from Childhood to Adulthood: The Bogalusa Heart Study, *American Journal of Epidemiology*, Volume 133, Issue 9, 1 May 1991, Pages 884–899,

301) Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum CRP concentration. J Rheumatol 2000; 27: 2351-9.

302) Warren CW, Jones NR, Peruga A, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. MMWR Surveill Summ. 2008 Jan 25;57(1):1-28

303) Watkins D, McCarron P, Murray L, et al. Trends in blood pressure over 10 years in adolescents: analyses of cross sectional surveys in the Northern Ireland Young Hearts project. BMJ 2004; 329: 139–141.

304) Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Heart Study. Arch Intern Med 1991; 151(10):2017-2022. (PM: 1929690)

305) Wechsler H, Lee JE, Kuo M, et al. Trends in college binge drinking during a period of increased prevention efforts: findings from 4 Harvard School of Public Health College alcohol study surveys, 1993–2001. J Am Coll Health2002; 50: 203–17.

306) Weitzman E.R., Chen Y.Y, Subramanian S.V. Youth smoking risk and community patterns of alcohol availability and control: a national multilevel study J Epidemiol Community Health 2005; 59:1065–1071.

307) Wetzels JJ, Kremers SP, Vitoria PD et al. The alcohol-tobacco relationship: a prospective study among adolescents in six European countries. Addiction 2003;98:1755–63.

308) Wilhelmsen L. Coronary heart disease. Epidemiology of smoking & intervention studies of smoking. Am Heart J 1988; 115: 242-7.

309) Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol 1991; 133(9):884-899. (PM:2028978)

310) Whincup Peter H., Kaye Samantha J., Owen Christopher G. et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes A Systematic Review. JAMA. 2008; 300(24):2886-2897. doi:10.1001/jama.2008.886

311) Wick Georg Georg Schett, Albert Amberger, et al. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? Immunology Today Volume 16, Issue 1, 1995, Pages 27-33

312) Wiefferink, C. H., Peters, L., Hoekstra, F, et al.2006). Clustering of Health-Related Behaviors and Their Determinants: Possible Consequences for School Health Interventions. Prev Sci.

313) Witztum JL .The oxidation hypothesis of atherosclerosis. The Lancet, 1994 – Elsevier World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical Report Series, no. 894, World Health Organization, Geneva, 2000.

314) World Health Organization (WHO). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, Switzerland; 2011.

315) Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, et al. Effects of Alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertention 2001;38:1112–7

316) World Health Organization (WHO). Obesity and overweight Fact sheet. 2017

317) Yarbrough Donald E Barrett-Connor, Elizabeth, Kritz-Silverstein Donna and L Wingard Deborah. Birth Weight, Adult Weight, and Girth as Predictors of the Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women: The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1998 Oct; 21(10): 1652-1658.

318) Yeter E, Ozdemir L, Keleş T, et al. Association of elevated plasma homocysteine levels with impaired ST-segment resolution after fibrinolytic therapy in acute ST-elevation myocar dial infarction. Coron Artery Dis. 2008; 19: 163-166

319) Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4 (+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. Circulation. 2000 Dec 12;102(24):2919-22.

320) Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (2011), «Πανελλήνια έρευνα στο σχολικό πληθυσμό για την χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών». Έρευνα ESPAD, Αθήνα