



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



Νοσοκομείο Παιδων
"Η Αγία Σοφία"

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

**ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ
ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΡΑΓΟΜΑΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ

Ιατρός- Ειδικευόμενη Παιδιατρικής-Βιολόγος

Υπεύθυνη Καθηγήτρια

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCT(UK)

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΘΗΝΑ 2023

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

**ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ
ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΡΑΓΟΜΑΛΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ

Ιατρός- Ειδικευόμενη Παιδιατρικής-Βιολόγος

Υπεύθυνη Καθηγήτρια: Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCT(UK), Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ: «Ιατρείο Πρόληψης και Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος, τμήμα Ενδοκρινολογίας Μεταβολισμού και Διαβήτη, Νοσοκομείο Παίδων Η Αγία Σοφία»

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΧΑΡΜΑΝΔΑΡΗ, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCT(UK)

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ, MD, PhD, DSc

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού, Αρεταίειο Νοσοκομείο

ΟΥΡΑΝΙΑ ΤΣΙΤΣΙΛΩΝΗ, MD, PhD, BSc

Καθηγήτρια Βιολογίας – Ανοσολογίας, Τμήμα Βιολογίας ΕΚΠΑ, Γραμματέας Ελληνικής Εταιρείας Ανοσο-ογκολογίας, Αντιπρόεδρος Τμήματος Βιολογίας

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΧΑΡΜΑΝΔΑΡΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ

ΟΥΡΑΝΙΑ ΤΣΙΤΣΙΛΩΝΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΡΟΥΣΟΣ, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής - Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΓΚΟΣ, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΝΙΟΣ, Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής, Διατροφικής Αξιολόγησης, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΦΛΩΡΑ ΜΠΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Εφηβικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ Δ. ΣΙΑΣΟΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας, Πρόεδρος Γ.Ν. «Αρεταίειο» και Γ.Ν. «Αιγινήτειο», Διευθυντής Γ' Καρδιολογικής κλινικής Γ.Ν. «Η Σωτηρία».

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΑ

Ημερομηνία αιτήσεως για εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής: 28/06/2017

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 19/07/2017


Ημερομηνία Ορισμού Θέματος Διατριβής: 29/09/2017

Ημερομηνία Καταθέσεως Διδακτορικής Διατριβής: 14/06/2023

Ημερομηνία Παρουσίασης Διδακτορικής Διατριβής και κρίσεως: 06/07/2023

Στους γονείς μου με άπειρη αγάπη & ευγνωμοσύνη

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΥΣΙΣΙΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΔΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΕΣΙΝΟΥ ΔΩΣΩ, ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΙΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΥΔΙΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΕ ΒΙΟΝ ΟΥ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑ ΤΗΝ ΠΡΗΙΟΤΗΤΗΣ ΔΕ ΔΕΦΟΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝΙ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑΛΕΣΘΑΙ ΕΣΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΓΡΑΦΗΤΑ ΕΠΙ ΕΓΓΡΑΦΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΣΕΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΤΗΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΒΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Ιατρείο Πρόληψης και Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, από τον Ιούνιο του 2017 έως τον Ιούνιο του 2023.

Είναι ευρέως γνωστό πως η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως. Τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν πως η αθηρωμάτωση ξεκινάει πρώιμα από την παιδική και εφηβική ηλικία και προδιαθέτει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ενήλικη ζωή. Μεταξύ των σημαντικότερων παραγόντων που έχουν ενοχοποιηθεί για την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι το μεταβολικό σύνδρομο και οι επιμέρους συνιστώσες του, όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδιαμία, η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι παράγοντες αυτοί εμφανίζονται ήδη από την πρώιμη παιδική ηλικία, ενώ το μεταβολικό σύνδρομο δύναται να οριστεί μετά την ηλικία των 10 ετών στα παιδιά. Οι ανωτέρω παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου είναι τροποποιήσιμοι και μπορούν να προβλεφθούν ακολουθώντας έναν υγιεινό τρόπο ζωής.

Με το κατάλληλο εξατομικευμένο διεπιστημονικό πρόγραμμα διατροφής και άσκησης που εφαρμόζεται στο Ιατρείο Πρόληψης και Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος, στοχεύουμε στην βελτίωση των ήδη γνωστών παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα για τις ομάδες υψηλού κινδύνου, δηλαδή τους ασθενείς με παχυσαρκία. Με αγάπη και ενδιαφέρον για το παιδί και τον έφηβο, σε αυτήν την μελέτη αναζητήσαμε νέους μη παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, μεσολαβητές της φλεγμονής που λαμβάνει χώρα στον λιπώδη ιστό, ώστε να ελέγξουμε αν κάποιος από αυτούς θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου ήδη από την παιδική ηλικία. Παράλληλα μελετήσαμε πως μπορούν να τροποποιηθούν αυτοί οι παράγοντες μετά την παρέλευση ενός έτους από την εφαρμογή του προγράμματος διατροφικής παρέμβασης και άσκησης. Για τον σκοπό αυτό εργαστήκαμε συλλογικά για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα και θέλω μέσα από την καρδιά μου να ευχαριστήσω όλους τους συνεργάτες και συνοδοιπόρους μου σε αυτό το ταξίδι.

Πρώτα από όλα θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την βαθιά μου ευγνωμοσύνη στην Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, κυρία Ευαγγελία Χαρμανδάρη για την επίβλεψη της παρούσας διατριβής, την πολύτιμη βοήθειά της, την αμέριστη συμπαράστασή της και την ουσιαστική συμβολή της σε όλα τα στάδια σχεδίασης και υλοποίησης της έρευνας. Την ευχαριστώ επίσης για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για τις πολύτιμες συμβουλές της, την καθοδήγησή της και τις καταλυτικές της παρεμβάσεις για την ολοκλήρωση της διατριβής. Καθ' όλη την διάρκεια της παρουσίας και εργασίας μου στο Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος, ήταν αρωγός στην προσπάθειά μου, μου μεταλαμπαδέυσε τις πολύτιμες γνώσεις της, την τεράστια εμπειρία της και αποτέλεσε φωτεινό παράδειγμα για την ιατρική μου πορεία.

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια Ανοσολογίας-Βιολογίας και Ιατρό Βιοπαθολόγο κυρία Ουρανία Τσιτσιλώνη, που με μύησε στην έρευνα κατά την διάρκεια των σπουδών μου στην Βιολογία και με ενέπνευσε να συνεχίσω τις σπουδές μου στην Ιατρική. Την ευχαριστώ για την πολύτιμη καθοδήγηση και την όλη συμπαράστασή της στην προσπάθειά μου αυτή, για τις καινοτόμες ιδέες της και την ουσιαστική συμβολή της στη παρούσα διατριβή με την υλοποίηση των πειραματικών μεθόδων που διενεργήθηκαν στο τμήμα Βιολογίας.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή κύριο Γεώργιο Μαστοράκο για την παρακολούθηση και την εν γένει προσφορά του στην εκπόνηση της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον συνάδελφο Παιδοενδοκρινολόγο Γιώργο Παλτόγλου για την καταλυτική του συμβολή στην στατιστική ανάλυση και συγγραφή της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά την παιδοκαρδιολόγο κυρία Σοφία Λουκοπούλου για την ουσιαστική βοήθειά της στην πραγματοποίηση του καρδιολογικού ελέγχου των ασθενών μας.

Ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους μου από το Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους σώματος και από το Ενδοκρινολογικό τμήμα για την πολύτιμη βοήθειά τους για την υλοποίηση της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα ευχαριστώ την Παιδοενδοκρινολόγο, συνάδελφο και καρδιακή φίλη Μαρία Μπίνου για την στήριξη και την καθοδήγησή της, τις συναδέλφους Παιδιάτρους Σοφία-Μαρία Γενιτσαρίδη και Σοφία Ιλιάδα Καραμπάτσου για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την καθοδήγησή τους κατά την έναρξη της παρουσίας μου στο ιατρείο. Ευχαριστώ ακόμη τις συναδέλφους Ελένη Ραμούζη, Κωνσταντίνα Σβερώνη, Ευαγγελία Κωστή, Σοφία Διονυσοπούλου, Μαντώ Κουτάκη, Κατερίνα Βουρδουμπά για την άψογη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθεια τους στην συλλογή του δείγματος και την παρακολούθηση (follow-up) των ασθενών. Δεν θα μπορούσα να παραλείψω τις συνεργάτιδες του Ιατρείου την κυρία Πέννυ Κάσσαρη, για την ενθάρρυνση της και τις πολύτιμες οργανωτικές συμβουλές της, την Μαρίνα Παπαδοπούλου, «την ψυχή του Ιατρείου» για την αμέριστη βοήθεια της στην στρατολόγηση και παρακολούθηση των ασθενών, την Μαρία Τσιούτσια για την άψογη συνεργασία και στήριξη και την Μαρία Μάνου για την ουσιαστική συνεισφορά της στην στατιστική επεξεργασία των δειγμάτων.

Ευχαριστώ τον Βιολόγο Ιωάννη Κωστόπουλο για την πολύτιμη βοήθεια του στην υλοποίηση της μεθόδου CBA για τον προσδιορισμό των κυτταροκινών που μελετήσαμε στο εργαστήριο της Βιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να εκφράσω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη στους γονείς μου, τους στυλοβάτες της ζωής μου, για την αγάπη, την αφοσίωση, την ηθική συμπαράσταση, την κατανόηση και την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφεραν σε αυτή την προσπάθεια και που συνεχίζουν να μου προσφέρουν σε κάθε στιγμή της ζωής μου. Τους αφιερώνω αυτή την συγγραφή ως ένα ελάχιστο ευχαριστώ για την αγάπη τους.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ: ΙΑΤΡΟΣ-ΒΙΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Από 15/10/2020-Σήμερα Κλινική Εμπειρία:

-Ειδικευόμενη Παιδιατρικής Α΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Παίδων « Η Αγία Σοφία»

01/11/2016–30/06/2018

Άμισθη επιστημονική συνεργάτης στο έργο: *“Μελέτη αξιολόγησης παρεμβάσεων πρόληψης και αντιμετώπισης της υπερβαρότητας και παχυσαρκίας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία”*, «Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος», Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

01/7/2018–έως 31/12/2019

Άμισθη εξωτερική επιστημονική συνεργάτης στο έργο *“BigO: Δεδομένα μεγάλης κλίμακας κατά της παιδικής παχυσαρκίας (<http://bigoprogram.eu>), Horizon2020, No 727688”*, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΒΕΑΑ) σε συνεργασία με το «Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος», Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

6/2017–Σήμερα

Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Θέμα : *“Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους με μεταβολικό σύνδρομο”*

Τριμελής Επιτροπή:

1. κ. Ευαγγελία Χαρμανδάρη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία" (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)
2. κ. Ουρανία Τσιτσιλώνη, Αντιπρόεδρος Τμήματος Βιολογίας ΕΚΠΑ, Καθηγήτρια Ανοσολογίας, Τμήμα Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου,
3. κ. Μαστοράκος Γεώργιος, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ / ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ (ΒΙΟΛΟΓΟΣ)

10/07/2009–10/07/2010 Εργαστηριακή Εμπειρία

Εκπόνηση Προπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας με θέμα «In vitro μελέτη της αντικαρκινικής δραστηριότητας συνθετικών αναλόγων γνωστών χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων» για την οποία εργάστηκα ένα χρόνο στο εργαστήριο Ανοσολογίας στον τομέα Φυσιολογίας της Βιολογίας σε συνεργασία με το τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την καθοδήγηση της

καθηγήτριάς μου κ. Ουρανίας Τσιτσιλώνη και των καθηγητών της Φαρμακευτικής Σχολής κ. Π. Μαράκο και κ. Ν.Πουλή

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

19/01/2011–29/07/2016 Πτυχίο Ιατρικής με βαθμό ΑΡΙΣΤΑ 8,64 και σειρά αποφοίτησης 1^η Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα (Ελλάδα)

Εισήχθη πρώτη στην Ιατρική Πάτρας με κατατακτήριες εξετάσεις τον Ιανουάριο του 2011 με βαθμό 53/60 και **αποφοίτησα Πρώτη** από το έτος μου με **βαθμό ΑΡΙΣΤΑ** τον Ιούλιο του 2016

15/09/2005–12/07/2010 Πτυχίο Βιολογίας με βαθμό Λίαν Καλώς 8,02 και σειρά αποφοίτησης 2^η

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών- Σχολή Θετικών Επιστημών- Τμήμα Βιολογίας, Αθήνα (Ελλάδα)

Σειρά εισαγωγής με Πανελλήνιες εξετάσεις 22η

Σειρά αποφοίτησης από το τμήμα Βιολογίας 2η

10/11/2018 NLS (Neonatal Life Support ERC qualification - Instructor Potential)

Πιστοποιητικό Εκπαίδευσης της ΕΕΚΑΑ στο Σεμινάριο Ανανηπτών: «Υποστήριξη της ζωής του νεογνού»

11/09/1993–15/06/2005 Πρωτοβάθμια και Δευτεροβάθμια εκπαίδευση στην Σχολή Ουρσουλινών από όπου και αποφοίτησα με βραβείο και αριστείο και βαθμό 19,2

ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΒΡΑΒΕΙΑ

-Βραβείο Αριστείας από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο στην Κω στις 24/09/16 στην τελετή αποφοίτησης των πρωτευσάντων από τις 7 ιατρικές σχολές της Ελλάδας ως η πρωτεύουσα απόφοιτη της Ιατρικής Πατρών και χρηματικό έπαθλο

-Βραβείο Αριστείας Σπουδών από την Ιατρική Πατρών ως πρωτεύουσα απόφοιτος για το έτος 2015-2016

-Έπαινος από την Πρυτανεία του Πανεπιστημίου Πατρών καθώς και χρηματικό έπαθλο

-Υποτροφία από την φαρμακευτική εταιρία Glaxo Smith Klein ως έπαινος για την αποφοίτησή μου ως πρωτεύουσα στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Πατρών

-Βραβείο Καλύτερης Προφορικής Ανακοίνωσης από την Ελληνική Εταιρεία Παιδικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας κατά το 8^ο Συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας με Θέμα: «Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους με μεταβολικό σύνδρομο».

ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

Μητρική γλώσσα: Ελληνικά

Λοιπές γλώσσες:

1) ΑΓΓΛΙΚΑ- Επίπεδο C2

Proficiency Cambridge, Lower Cambridge καθώς και επάρκεια της γλώσσας

2) ΓΑΛΛΙΚΑ-Επίπεδο C2

Sorbonne I & II, Certificat I & II καθώς και επάρκεια της γλώσσας

Οργανωτικές / διαχειριστικές Δεξιότητες: Υπεύθυνη Ιατρός στο Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους υπό την καθοδήγηση της Καθηγήτριάς μου Κας Ευαγγελίας Χαρμανδάρη

Ψηφιακές δεξιότητες : Έμπειρος χρήστης -Πολύ καλή γνώση Windows, Microsoft office, Προγράμματος επεξεργασίας εικόνων, Στατιστικής Ανάλυσης (SPSS)

Λοιπές δεξιότητες: Καλλιτεχνικές δεξιότητες:

- Μουσικές σπουδές σε Εθνικό Ωδείο για εκμάθηση πιάνου επί 9 έτη
- Εκμάθηση κλασσικού χορού σε επαγγελματική σχολή χορού/παράρτημα της Βασιλικής Ακαδημίας του Λονδίνου επί 9 έτη με πολλαπλές διακρίσεις

ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Προφορικές και Αναρτημένες Ανακοινώσεις

- «*In vitro* μελέτη της αντικαρκινικής δραστηριότητας συνθετικών αναλόγων γνωστών χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων», 36ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα Μαΐος 2010. (προφορική ανακοίνωση)
- «Η προθυμοσίνη α και το ανοσοδραστικό της δεκαπεπτίδιο επάγουν ογκοειδικές απαντήσεις και καθυστερούν την ανάπτυξη όγκων σε μοντέλο μελανώματος *in vivo*», 36ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα Μαΐος 2010. (προφορική ανακοίνωση)
- «*In vitro* μελέτη της αντικαρκινικής δραστηριότητας συνθετικών αναλόγων γνωστών χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων», 32ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Βιολογικό Συνέδριο, Καρπενήσι Μαΐος 2010. (προφορική και αναρτημένη ανακοίνωση)
- «Πρόληψη και Αντιμετώπιση της Παιδικής Παχυσαρκίας», 3ο Forum Υγείας, Forum Duo, Ζάππειον Μέγαρο, 17-18 Μαρτίου 2018 (προφορική ανακοίνωση)
- BigO: Δεδομένα μεγάλης κλίμακας κατά της παιδικής παχυσαρκίας–κλινική πιλοτική μελέτη στην Ελλάδα. 12^ο Εντατικό Σεμινάριο στην Εφηβική Ιατρική, State Of The Art, Medicine Course, Ζάππειον Μέγαρο, Απρίλιος 2019 (προφορική ανακοίνωση)
- BigO: Δεδομένα μεγάλης κλίμακας κατά της παιδικής παχυσαρκίας–κλινική πιλοτική μελέτη στην Ελλάδα. 46th Annual Meeting of the Hellenic Endocrine Society, Απρίλιος 2019 (προφορική ανακοίνωση)
- BigO: Δεδομένα μεγάλης κλίμακας κατά της παιδικής παχυσαρκίας–κλινική πιλοτική μελέτη στην Ελλάδα. 45^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Μαΐος 2019 (προφορική ανακοίνωση)
- «Assessment of cardiac function in obese children and adolescents with metabolic syndrome», ESPE, Vienne, September 2019 (e-poster).
- «BigO: The use of novel technologies for the management of childhood obesity – A clinical pilot study», ESPE, Vienne, September 2019 (e-poster).
- BigO: Δεδομένα μεγάλης κλίμακας στην πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία., Φεβρουάριος 2020, Ετήσιο Συνέδριο Ελληνικού Κολλεγίου Παιδιάτρων. (Προφορική Ανακοίνωση)
- BigO: Συλλογή Δεδομένων Μεγάλης κλίμακας με την Χρήση Καινοτόμων Τεχνολογιών για την πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους –κλινική μελέτη στην Ελλάδα. 46^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Μαΐος 2020 (προφορική ανακοίνωση)
- BigO: Novel technologies for the management of childhood obesity – The case of a clinical study in Greece. European and International Congress of obesity, May 2020, Dublin, Ireland
- BigO: Χρήση Καινοτόμων Τεχνολογιών για την πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους –κλινική μελέτη στην Ελλάδα. 13^ο Εντατικό Σεμινάριο στην Εφηβική Ιατρική, State Of The Art, Medicine Course, Οκτώβριος 2020 (προφορική ανακοίνωση)

- « Κλινική Περίπτωση Έφηβης με Νοσογόνο Παχυσαρκία». 47^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Κλινικό Φροντιστήριο, Μάιος 2021 (Προφορική Ανακοίνωση).
- «Association of Thyroid-Stimulating Hormone and Free Thyroxine Concentrations with Cardiometabolic Risk Factors in Euthyroid Obese Children and Adolescents with Metabolic Syndrome». ESPE, Liverpool-Online, September 2021 (e-poster)
- «Assessment of cardiometabolic risk factor clustering in obese children and adolescents with metabolic syndrome» ESPE, Liverpool-Online, September 2021 (e-poster)
- « Evaluation of the BigO behavioral indicators in overweight and obese children and adolescents» ESPE, Liverpool-Online, September 2021 (e-poster)
- «Evaluation of theBigO system during the COVID-19 outbreak in Greece». ESPE, Liverpool-Online, September 2021 (e-poster)
- «Evaluation of theBigO system in a clinical setting in Greece». ESPE, Liverpool-Online, September 2021 (e-poster)
- «Two cases of bacterial pneumonia complicated with pleural empyema». May 2022. Athens, Greece, ESPID (e-poster).
- «Non-traditional cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents with metabolic syndrome» ESPE, Rome, September 2022 (poster)
- «A comprehensive multidisciplinary management plan is effective in reducing the prevalence of overweight and obesity in adolescence» ESPE, Rome, September 2022 (e-poster).
- «Association between thyroid hormone and cardiometabolic risk factors in euthyroid overweight and obese children and adolescents following the implementation of a lifestyle intervention program» ESPE, Rome, September 2022 (poster).
- Dietary and physical activity habits of children and adolescents after a personalized intervention for the management of obesity (έχει κατατεθεί-σε αναμονή έγκρισης της εργασίας από την ESPE 2023).
- Dietary and physical activity habits in children and adolescents in Greece(έχει κατατεθεί-σε αναμονή έγκρισης της εργασίας από την ESPE 2023).
- « Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δε παιδιά και εφήβους με μεταβολικό σύνδρομο», 8^ο Συνέδριο Παιδικής και εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Μάιος 2023 (προφορική ανακοίνωση-βραβείο καλύτερης εργασίας)

Συγγραφικό έργο-Δημοσιεύσεις

- Novel e-Health Applications for the Management of Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents in Greece. **A.Tragomalou**, G. Moschonis, Y. Manios, P. Kassari, I. Ioakimidis, C. Diou, L. Stefanopoulos, E. Lekka, N. Maglaveras, A. Delopoulos, E. Charmandari. Review. Nutrients. 2020 May 12;12(5):1380.doi: 10.3390/nu12051380. (Paper Review)
- BigO: A public health decision support system for measuring obesogenic behaviors of children in relation to their local environment. C. Diou, I. Sarafis, V. Papapanagiotou, L. Alagioglou, I. Lekka, D. Filos, L. Stefanopoulos, V. Kilintzis, C. Maramis, Y. Karavidopoulou, N.Maglaveras, I.Ioakimidis, E.Charmandari, P.Kassari, **A.Tragomalou**,

M. Mars, Th. Nguyen, T. Kechadi, S. O'Donnell, G. Doyle, S. Browne, G. O'Malley, R. Heimeier, K. Riviou, E. Koukoula, K. Filis, M. Hassapidou, I. Pagkalos, D. Ferri, I. Perez, A. Delopoulos. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 2020 Jul;2020:5864-5867. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9175361. (Paper)

- A National e-Health Program for the Prevention and Management of Overweight and Obesity in Childhood & Adolescence in Greece. A.Tragomalou, G.Moschonis, P.Kassari, I.Papageorgiou, SMGenitsaridi, S.Karampatsou Y.Manios, E.Charmandari.Nutrients. 2020Sep18;12(9):2858.doi: 10.3390/nu12092858 (Paper)
- Synthesis, Biological Evaluation and Stability Studies of Some Novel Aza-Acridine Aminoderivatives. Karelou M, Kourafalos V, **Tragomalou AP**, Marakos P, Pouli N, Tsitsilonis OE, Gikas E, Kostakis IK. Molecules. 2020 Oct 8;25(19):4584. doi: 10.3390 (Paper)
- Fast Eating Is Associated with Increased BMI among High-School StudentsP. Fagerberg, E. Charmandari, C. Diou, R. Heimeier, Y. Karavidopoulou, P. Kassari, E. Koukoula, I. Lekka, N. Maglaveras, C. Maramis, I. Pagkalos, V. Papapanagiotou, K. Riviou, I. Sarafis, A. Tragomalou, I. Ioakimidis. Nutrients. 2021 Mar 9;13(3):880. doi: 10.3390/nu13030880 (Paper).
- Longitudinal Association of Telomere Dynamics with Obesity and Metabolic Disorders in Young Children. S. Toupance, S. I Karampatsou, C. Labat, S-M. Genitsaridi, A. Tragomalou, P. Kassari, G. Soulis, A. Hollander, E. Charmandari, A. Benetos. Nutrients. 2022 Dec 6;14(23):5191.doi: 10.3390/nu14235191 (Paper)

Συνέδρια -Συμμετοχή-Παρακολούθηση

- 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, Biochemistry of cell Regulation, Ιούλιος 2008
- 3^ο Πανελλήνιο συνέδριο Ιατρικής Βιοχημείας, Μάρτιος 2009
- 30^ο Πανελλήνιο συνέδριο Βιοχημείας & Μοριακής Βιολογίας, Νοέμβριος 2009
- 12^ο Συνέδριο Ιατρικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών τμήματα Φαρμακευτικής και Χημείας, Απρίλιος 2011
- 5^ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας & Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Φεβρουάριος 2011
- 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Κολλεγίου Παιδιάτρων, Μάρτιος 2014
- 47^η Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Απρίλιος 2014
- 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Ελέγχου Λοιμώξεων, Νοέμβριος 2014
- 3^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Δ/χες Οξεοβασικής ισορροπίας & ηλεκτρολυτών, Πάτρα Νοέμβριος 2014
- 6^ο Συνέδριο Αρθροσκόπησης Αθλητικών Κακώσεων, Πάτρα Απρίλιος 2015
- 13^ο Καρδιολογικό Συνέδριο Πανεπιστημίου Πατρών (με διεθνή συμμετοχή), Πάτρα Μάιος 2015
- 36^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Κολλέγιο Αθηνών, Νοέμβριος 2016
- 12^{ος} Δεκάλογος για τις λοιμώξεις, Δεκέμβριος 2016
- 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Έδρας UNESCO Εφηβικής Υγείας & Ιατρικής, Electra Palace, Φεβρουάριος 2017
- 2^ο Συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Electra Palace Hotel, Φεβρουάριος 2017
- 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Divani Hotel, Μάρτιος 2017

- 50^η Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Απρίλιος 2017
- «Σύγχρονες Εξελίξεις και Προοπτικές στην Παιδιατρική», Ελληνικό Κολλεγίο Παιδιάτρων, Λευκάδα, Σεπτέμβριος 2017
- 21^η Συνάντηση Παιδιατρικών Λοιμώξεων, Οκτώβριος 2017
- 37^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Κολλέγιο Αθηνών, Νοέμβριος 2017
- 2^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συμπόσιο Ελληνικής Εταιρίας Παιδικής και Εφηβικής Παχυσαρκίας, « Ενδοκρινολογικά Προβλήματα του παιδιού και του εφήβου, Titania Hotel , Νοέμβριος 2017
- 14^ο Σεμινάριο: Πρακτικά Θέματα Παιδοκαρδιολογίας, Νοέμβριος 2017
- 18^η Ημερίδα Ενδοκρινολογίας της Γυναίκας, «Η ενδοκρινολογία της γυναίκας στην εφηβική ηλικία», Αρεταίειο Νοσοκομείο, Δεκέμβριος 2017
- 10^ο Συνέδριο Υποειδικοτήτων Παιδιατρικής, Ελληνική Παιδιατρική Εταιρία, Royal Olympic Hotel, Φεβρουάριος 2018
- Forum Duo, «Forum Υγείας 2018», Ζάππειον Μέγαρο, Μάρτιος 2018
- 51^η Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Απρίλιος 2018
- Σεμινάριο: Εισαγωγή στην μεθοδολογία της έρευνας και την στατιστική ανάλυση, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιούλιος 2018
- 57th Annual Meeting of European Society for Pediatric Endocrinology, Athens, September 2018
- 38^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Κολλέγιο Αθηνών, Νοέμβριος 2018
- 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδιατρικών Λοιμώξεων, Δεκέμβριος 2018
- 12^ο Εντατικό Σεμινάριο στην Εφηβική Ιατρική, State Of The Art, Medicine Course, Απρίλιος 2019.
- 46th Annual Meeting of the Hellenic Endocrine Society, Απρίλιος 2019
- 4^ο Συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Radisson Blue Hotel, Μάιος 2019
- « Κλινική εικόνα και Διαγνωστική Προσέγγιση στην Παιδιατρική», Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Ιούνιος 2019
- 58th Annual Meeting of European Society for Paediatric Endocrinology, Vienne, September 2019
- 16^ο Σεμινάριο: Πρακτικά Θέματα Παιδοκαρδιολογίας Χωρέμειο Αμφιθέατρο, Νοέμβριος 2019
- 39^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Κολλέγιο Αθηνών, Νοέμβριος 2019
- 12^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικών Λοιμώξεων, με θέμα «Επίκαιρα Θέματα Λοιμώξεων», Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοέμβριος 2019
- 11^ο Συνέδριο Υποειδικοτήτων Παιδιατρικής, Φεβρουάριος 2020
- Ετήσιο Ετήσιο Συνέδριο Ελληνικού Κολλεγίου Παιδιάτρων, Φεβρουάριος 2020
- 5^ο Συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Electra Palace Hotel, Φεβρουάριος 2020
- 46^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Ξενοδοχείο Caravel, Μάιος 2020
- 13^ο Εντατικό Σεμινάριο στην Εφηβική Ιατρική, State Of The Art, Medicine Course, Οκτώβριος 2020.
- 13^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικών Λοιμώξεων, με θέμα «Επίκαιρα Θέματα Λοιμώξεων», Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοέμβριος 2020
- 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής. Νοέμβριος 2020
- 47^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Ξενοδοχείο Caravel, Μάιος 2021

- 54th Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, Μάιος 2021
- 59th Annual Meeting of European Society for Paediatric Endocrinology, Online, September 2021
- 41^o Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Κολλέγιο Αθηνών, Νοέμβριος 2021
- 55th Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, Απρίλιος 2022
- 60th Annual Meeting of European Society for Paediatric Endocrinology, Rome, September 2022
- 42^o Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής, Β΄ Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Κολλέγιο Αθηνών, Νοέμβριος 2022
- 15th Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικών Λοιμώξεων, με θέμα «Επίκαιρα Θέματα Λοιμώξεων», Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοέμβριος 2022
- 1th Ημερίδα Ειδικευομένων, Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία, με θέμα «Μαθαίνουμε παίζοντας», Διάδραση συμμετεχόντων με «Quizzes, Κλινικά Workshops και Meet the expert» Sessions, Ιανουάριος 2023
- 56th Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, Α΄ Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, Απρίλιος 2023
- 8^o Συνέδριο Παιδικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Μέγαρο Μουσικής, Μάιος 2023

Παρακολούθηση Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων Νεογνολογικής κλινικής ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, 2017 έως 2018

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους με μεταβολικό σύνδρομο

Αθανασία Τραγομάλου^{1,4}, Γιώργος Παλτόγλου^{1,4}, Ουρανία Τσιτσιλώνη², Σοφία Λουκοπούλου³, Πέννυ Κάσσαρη^{1,4}, Ιωάννης Κωστόπουλος², Μαρία Μπίνου¹, Μαρίνα Παπαδοπούλου^{1,4}, Γιώργος Μαστοράκος⁵, Ευαγγελία Χαρμανδάρη^{1,4}

¹Ιατρείο Πρόληψης & Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού & Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων 'Η Αγία Σοφία'

²Τμήμα Βιολογίας, Τομέας Φυσιολογίας Ζώων & Ανθρώπου, Εργαστήριο Ανοσολογίας, ΕΚΠΑ.

³Τμήμα Παιδοκαρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία

⁴ Μονάδα Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού, Τμήμα Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής και Μεταφραστικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ).

⁵ Β' Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα.

ΣΚΟΠΟΣ

Η καρδιαγγειακή νόσος(CVD) αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως. Ένας αριθμός παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση πρώιμης αθηρωμάτωσης, όπως η παχυσαρκία, ο ΣΔΠ, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο(ΜΣ). Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας και δυνατότητας χρήσης ως δεικτών πρόληψης CVD νέων μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους με ΜΣ, η συσχέτισή τους με το βαθμό αθηρωμάτωσης και η τροποποίησή τους με την εφαρμογή ενός εξατομικευμένου διεπιστημονικού προγράμματος διατροφής και άσκησης.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιάστηκε προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων στην οποία συμμετείχαν ασθενείς που παρακολουθούνταν στο Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους. Η ομάδα ασθενών περιελάμβανε παιδιά και εφήβους που πληρούσαν τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη για το ΜΣ, ενώ η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία χωρίς ΜΣ. Στρατολογήθηκαν ογδόντα εννέα (n=89) παιδιά και έφηβοι με ΜΣ[μέση ηλικία±SD:13,19±0,20έτη, 59 αγόρια(66,3%), 30 κορίτσια(33,7%),15 προεφηβικής ηλικίας (16,8%),74 έφηβοι(83,1%)] και εξήντα (n=60) παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι[μέση ηλικία±SD:12,05±0,28έτη, 37 αγόρια(61,7%), 23 κορίτσια(38,3%),17 προεφηβικής ηλικίας

(28,3%), 43 έφηβοι(71,7%)] ασθενείς-μάρτυρες. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, triplex καρωτίδων, υπερηχογράφημα καρδιάς και ήπατος, ελήφθη αιματολογικός, βιοχημικός, ενδοκρινολογικός έλεγχος και προσδιορίστηκε με κυτταρομετρία(CBA) το προφίλ των κυτταροκινών που εμπλέκονται στην λιπώδη φλεγμονή. Με τη συμπλήρωση ενός έτους παρέμβασης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν εκ νέου στον αρχικό κλινικοεργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την μελέτη των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, μετά από ένα έτος παρέμβασης, στους ασθενείς με ΜΣ διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση συστολικής αρτηριακής πίεσεως($P<0,01$) και αύξηση της HDL($P<0,05$).Μελετώντας τους μη παραδοσιακούς παράγοντες, μετά την παρέμβαση, στην ομάδα με ΜΣ διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση των αναλογιών TG/HDL($P<0,05$) και ApoB/ApoA1($P<0,01$), των συγκεντρώσεων λεπτίνης($P<0,01$) και IL-6($P<0,01$).Οι ασθενείς με ΜΣ παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF- α , IL-17A, INF- γ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου($P<0,05$).

Από το triplex καρωτίδων καταγράφηκε μέση τιμή πάχους έσω-μέσου χιτώνα(cIMT) κοινής καρωτίδας $0,65\pm 0,03\text{mm}$ στην ομάδα ΜΣ κατά την αρχική αξιολόγηση, τιμή υψηλότερη από το φυσιολογικό εύρος: $0,49\pm 0,03\text{mm}$ για την ηλικία, και με στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα ελέγχου, $0,50\pm 0,02\text{mm}$. Επιπλέον, καταγράφηκε στατιστικώς σημαντική βελτίωση του cIMT μετά την παρέμβαση στην ομάδα ΜΣ($P<0,01$). Οι ασθενείς με ΜΣ παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές πάχους μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά τη συστολή(IVSs),μεγαλύτερη τελοδιαστολική(LVIDd) και τελοσυστολική(LVIDs) διάμετρο αριστερής κοιλίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που καταδεικνύει τον πιθανό κίνδυνο αρχόμενης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας που συνοδεύει το ΜΣ. Από τον U/S ήπατος διαπιστώθηκε NAFLD στον πληθυσμό με ΜΣ σε ποσοστό 51,5%, ενώ μετά την παρέμβαση παρατηρήθηκε παράλληλη βελτίωση της στεάτωσης, του cIMT και της IL-6. Από τον έλεγχο πιθανών προγνωστικών παραγόντων, οι ανεξάρτητες μεταβλητές που έχουν συσχετιστεί με τη λιπώδη φλεγμονή, όπως η IL-6, ο δείκτης HOMA-IR και η περίμετρος μέσης, αναδείχθηκαν ως θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για την εκτίμηση της πρώιμης έναρξης αθηρωμάτωσης στην παιδική και εφηβική ηλικία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο για την ομάδα ασθενών με ΜΣ, ενώ διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στις καρδιαγγειακές παραμέτρους και

στο προφίλ των προφλεγμονωδών παραγόντων μετά την παρέμβαση. Νέοι, μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως οι αναλογίες TG/HDL, ApoB/ApoA1, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης και IL-6, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση μετά από ένα έτος εφαρμογής του προγράμματος παρέμβασης.

ABSTRACT

Non-traditional cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents with metabolic syndrome

Athanasia Tragomalou^{1,4}, George Paltoglou^{1,4}, Ourania Tsitsiloni², Sofia Loukopoulou³, Penio Kassari^{1,4}, Ioannis Kostopoulos², Maria Binou¹, Marina Papadopoulou^{1,4}, George Mastorakos⁴, Evangelia Charmandari^{1,4}

¹ Outpatient Clinic for the Prevention and Management of Overweight and Obesity, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, First Department of Pediatrics, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, 11527, Greece

² Department of Biology, Section of Animal and Human Physiology, University of Athens, Greece

³ Department of Pediatric Cardiology, 'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, 11527, Greece

⁴ Division of Endocrinology and Metabolism, Center of Clinical, Experimental Surgery and Translational Research, Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Athens, 11527, Greece

⁵ 2nd Gynecology and Obstetrics Clinic, Medical School, University of Athens, Aretaiio Hospital, Athens.

AIM

Cardiovascular disease(CVD) is one of the leading causes of mortality worldwide. A number of traditional risk factors have been associated with early atherosclerosis, including obesity, diabetes type II, hypertension, dyslipidemia, and metabolic syndrome(MetS). The aim of our study was to investigate the prognostic value and possibility of use as CVD prevention indicators new, non-traditional cardiovascular risk factors in children and adolescents with MetS, their correlation with the degree of atherogenesis and their modification by the application of a personalized, multidisciplinary, intervention program of diet and physical exercise.

MATERIALS AND METHODS

Children and adolescents attending our Childhood Obesity Outpatient Clinic were recruited to participate in this prospective case-control study. The patient group included children and adolescents who met the International Diabetes Federation criteria for MetS. The control group included children and adolescents without MetS. Eighty-nine (n=89) obese children and adolescents [mean age±SD: 13.19±0.20 years, 59 boys (66.3%), 30 girls (33.7%), 15 preadolescents (16.8%), 74 adolescents (83.1%)] who met MetS criteria and sixty (n= 60) obese children and adolescents [mean age±SD: 12.05±0.28 years, 37 boys (61.7%), 23 girls (38.3%), 17 preadolescents (28.3%), 43 adolescents (71.7%)] without MetS (control group) were studied prospectively. All participants underwent clinical examination, carotid triplex, echocardiogram, liver ultrasound, hematological, biochemical, endocrinological investigations. In addition, the profile of cytokines

involved in the inflammatory process of adipose was determined by flow cytometry CBA. At the completion of one year of intervention, the patients underwent the same clinical and laboratory evaluation.

RESULTS

From the study of traditional cardiovascular risk factors, after one year of implementation of the life-style intervention program, the MetS group showed a statistically significant decrease in the mean systolic blood pressure ($P < 0.01$) and an increase in HDL ($P < 0.05$). Studying non-traditional cardiovascular risk factors, after intervention, patients with MetS showed a significant reduction in TG/HDL ($P < 0.05$) and ApoB/ApoA1 ratio ($P < 0.01$), leptin ($P < 0.01$) and IL-6 ($P < 0.01$) concentrations. MetS patients had significantly higher concentrations of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-17A and INF- γ compared to the control group ($P < 0.05$).

Carotid triplex recorded a mean intima-media thickness (cIMT) of common carotid artery in the MetS group of 0.65 ± 0.03 mm at baseline, a value higher than normal for age (normal range: 0.49 ± 0.03 mm) and with a statistically significant difference from the control group, 0.50 ± 0.02 mm. Furthermore, a statistically significant improvement in cIMT was recorded over one year of intervention in the MetS group ($P < 0.01$). In the echocardiogram, patients with MetS had higher values in left ventricular septal thickness during diastole (IVSd) and systole (IVSs), and larger end-diastolic (LVIDd) and end-systolic (LVIDs) diameters compared to the control group, which demonstrates the potential risk of incipient left ventricular hypertrophy accompanying MetS. Liver U/S revealed NAFLD in the MetS population at a rate of 51.5%, while a parallel improvement in steatosis, cIMT and IL-6 concentration was observed after the intervention. Multiple linear regression analysis indicated that independent variables associated with adipose inflammation, such as IL-6, HOMA-IR index and waist circumference, were positive predictors of early-onset atherosclerosis in children and adolescents.

CONCLUSION

Our results demonstrate an increased cardiometabolic risk for patients with MetS, however, a significant improvement in cardiovascular parameters, proinflammatory factors and cytokines was observed following the implementation of a life-style intervention program for one-year. New, non-traditional cardiovascular risk factors such as TG/HDL ratio, ApoB/ApoA1 ratio, leptin and IL-6 concentrations, showed significant improvement after one-year of a personalized, multidisciplinary, life-style intervention program.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ.....	1
1.2. ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ.....	2
2. ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	6
2.1. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	6
2.1.1.ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟ.....	6
2.1.2.ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ	10
2.1.3.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	12
2.1.4. ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	16
2.1.5. ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	19
2.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ II.....	23
2.3. ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	26
2.4. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	32
3.ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	37
3.1. HIGH SENSITIVITY CRP (hs-CRP).....	37
3.2. ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ.....	40
3.3. ΛΕΠΤΙΝΗ.....	47
3.4. ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ - ΑΡΟ- Β, ΑΡΟ Α1, ΑΡΟ Β/Α1 ratio.....	50
3.5. ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ - TG/HDL.....	53
3.6. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΣΤΕΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ (NAFLD).....	55
3.7. ΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΗ.....	58

3.8. ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ, INF- γ & TNF.....	62
4. ΣΚΟΠΟΣ.....	69
5. ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ.....	71
5.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	71
5.2. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ.....	71
5.3. ΜΕΘΟΔΟΙ-ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ.....	72
5.4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	77
5.5. ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ.....	79
5.6. TRIPPLEX ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ.....	80
5.7. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΧΟ ΚΑΡΔΙΑΣ.....	82
5.8. U/S ΗΠΑΤΟΣ.....	83
5.9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	84
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	86
6.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	88
6.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ & ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	89
6.3. ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	90
6.4. ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	92
6.5. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	97
6.6. ΠΡΩΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ-PREDICTORS.....	100
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	102
8. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	109
9. ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	110
10. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ.....	111

11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....113

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΟ

ΣΝ: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ
ΜΣ: ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
ΣΔΠ: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ ΙΙ
ΔΜΣ: ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ
ΑΠ: ΑΡΘΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ
ΑΕΕ: ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

ΑΓΓΛΙΚΟ

CVD: CARDIOVASCULAR DISEASE
MetS: METABOLIC SYNDROME
IL-1: INTERLEUKIN-1
IL-2: INTERLEUKIN-2
IL-4: INTERLEUKIN-4
IL-6: INTERLEUKIN-6
IL-10: INTERLEUKIN-10
IL-17A: INTERLEUKIN-17A
TNF: TUMOR NECROSIS FACTOR
INF- γ : INTERFERON- γ
FFA: FREE FAT ACIDS
PAI-1: PLAMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR 1
PPR-a: PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR-a
PPR- γ : PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR- γ
c-Jun: c-JUN N-TERMINAL KINASE
Th: T-helper LYMPHOCYTES
Treg: T-regulatory LYMPHOCYTES
DCs: DENDRITIC CELLS
MHC: MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX
iNKT: INVARIANT NATURAL KILLER T-CELLS
GLP-1: GLUCAGON LIKE PEPTIDE 1
ARC: ARCUATE NUCLEUS
PVN: PARAVENTRICULAR NUCLEUS
GnRH: GONADOTROPHIN RELEASING HORMONE
MCH: MELANIN CONCETRATING HORMONE
AgRP: AGOUTI RALATED PEPTIDE
NPY: NEUROPEPTIDE Y
a-MSH: a-MELANOCYTE STIMULATING HORMONE
POMC: PROOPIOMELANOCORTIN
CART: COCAINE-ANPHETAMINE REGULATED TRANSCRIPT
CRF: CORTICOTROPIN RELEASING HORMONE
BMI: BODY MASS INDEX
MCR4: MELANOCORTIN 4 RECEPTOR

PCOS: POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
LGA: LARGE FOR GESTATIONAL AGE
SGA: SMALL FOR GESTATIONAL AGE
AR: ADIPOSITY REBOUND
SD: STANDARD DEVIATION
HOMA-IR: HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INSULIN RESISTANCE
IGF-1: INSULIN LIKE GROWTH FACTOR
IGT: IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE
SHBG: SEX HORMONE BINDING GLOBULIN
NAFLD: NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
WHO: WORLD HEALTH ORGANIZATION
IFG: IMPAIRED FASTING GLUCOSE
OGTT: ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST
SBP: SYSTOLIC BLOOD PRESSURE
DBP: DIASTOLIC BLOOD PRESSURE
MI: MYOCARDIAL INFARCTION
IDF: INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION
TGs: TRIGLYCERIDES
HDL: HIGH DENSITY LIPOPROTEIN
LDL: LOW DENSITY LIPOPROTEIN
IDL: INTERMEDIATE DENSITY LIPOPROTEIN
VLDL: VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN
Hs-CRP: HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN
CRP: C-REACTIVE PROTEIN
MMP: MATRIX METALLOPROTEINASE
AMPK: AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE
WHR: WAIST-HIP RATIO
LEPR: LEPTIN RECEPTOR
AIPOR: ADIPONECTIN RECEPTOR
JAK: JANUS KINASE
STAT: SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION PROTEINS
ERK: EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATED KINASE
MAPK: MITOGEN ACTIVATED PROTEIN KINASE
PI3K: PHOSPHATIDYLINOSITOL-3 KINASE
IRIS: INSULIN RECEPTOR SUBSTRATE 1
APO B: APOLIPOPROTEIN B
APO A1: APOLIPOPROTEIN A1
FERHDL: FRACTIONAL ESTERIFICATION RATE OF CHOLISTEROL
ROS: REACTIVE OXYGEN SPECIES
NASH: NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS
NAFL: NON-ALCOHOLIC STEATOSIS
SAM: S-ADENOSYLMETHEIONIN
VEGF: VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
PAD: PERIPHERAL ARTERY DISEASE
Tbet: TRANSCRIPTIONAL REGULATOR
CBA: CYTOMETRIC BEAD ARRAY
CIMT: COMMON CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS
RCCA: RIGHT COMMON CAROTID ARTERY

LCCA: LEFT COMMON CAROTID ARTERY
ICA: INTERNAL CAROTID ARTERY
ECA: EXTERNAL CAROTID ARTERY
IVSd: INTRAVENTRICULAR SEPTAL END DIASTOLE
IVSs: INTRAVENTRICULAR SEPTAL END SYSTOLE
LVIDd: LEFT VENTRICULAR INTERNAL DIAMETER END DIASTOLE
LVIDs: LEFT VENTRICULAR INTERNAL DIAMETER END SYSTOLE
LPWDd: LEFT VENTRICULAR POSTERIOR WALL END DIASTOLE
LPWDs: LEFT VENTRICULAR POSTERIOR WALL END SYSTOLE
RVDd: RIGHT VENTRICULAR END DIASTOLE
ANOVA: ANALYSIS OF VARIANCE
WHtR: WAIST TO HEIGHT RATIO
TSH: THYROID-STIMULATING HORMONE
FT4: FREE THYROXINE
ATM: ADIPOSE TISSUE MACROPHAGE

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

- ΠΙΝΑΚΑΣ 1:** Ταξινόμηση αρτηριακής πίεσης στους ενήλικες
- ΠΙΝΑΚΑΣ 2:** Ταξινόμηση αρτηριακής πίεσης στα παιδιά και τους εφήβους
- ΠΙΝΑΚΑΣ 3:** Νεότερα δεδομένα για τον ορισμό της υπέρτασης στα παιδιά
- ΠΙΝΑΚΑΣ 4:** Συσχέτιση CVD κινδύνου και hs-CRP
- ΠΙΝΑΚΑΣ 5:** Φυσιολογικές τιμές cIMT στην παιδική και εφηβική ηλικία
- ΠΙΝΑΚΑΣ 6:** Κλινικά χαρακτηριστικά και ανθρωπομετρικά δεδομένα (Α), Αιματολογικός έλεγχος (Β), Βιοχημικός έλεγχος (Γ), Ενδοκρινολογικός έλεγχος (Δ), Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (CVD) ΟΛΕΣ, Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ΣΤ) and υπερηχογραφικές παράμετροι (Ζ) σε όλους τους συμμετέχοντες κατά την αρχική και την ετήσια παρακολούθηση. Τα άτομα ταξινομήθηκαν ως παχύσαρκα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (MetS) και ως παχύσαρκα με MetS κατά την αρχική αξιολόγηση.
- ΠΙΝΑΚΑΣ 7:** CHI-SQUARE TEST Vassarstats μεταξύ της παρουσίας ή μη NAFLD στους πληθυσμούς με ΜΣ και στους παχύσαρκους ασθενείς κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση.
- ΠΙΝΑΚΑΣ 8:** Σταδιοποίηση ασθενών με νόσο NAFLD στους ασθενείς με ΜΣ και χωρίς ΜΣ κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση.
- ΠΙΝΑΚΑΣ 9:** Συσχέτιση της NAFLD με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

- ΓΡΑΦΗΜΑ 1:** Συσχέτιση των λόγων Waist to Hip ratio & Waist to Height ratio στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 2:** Συσχέτιση των τιμών TSH & FT4 στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 3:** Συσχέτιση των τιμών SBP στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 4:** Συσχέτιση των τιμών DBP στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 5:** Συσχέτιση του δείκτη HOMA-IR στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 6:** Συσχέτιση των αναλογιών TG/HDL στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 7:** Συσχέτιση των αναλογιών APO B/APO A1 στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 8:** Συσχέτιση των συγκεντρώσεων λεπτίνης στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 9:** Συσχέτιση συγκεντρώσεων hs-CRP στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 10:** Συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ομοκυστεΐνης στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 11:** Συσχέτιση των συγκεντρώσεων της IL-6 στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά από την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 12:** Προφίλ προφλεγμονωδών κυτταροκινών στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά από την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 13:** Συσχέτιση των συγκεντρώσεων στους αδιπονεκτίνης στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 14:** Προφίλ αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 15:** Συσχέτιση του πάχους cIMT στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.
- ΓΡΑΦΗΜΑ 16:** Γραφική αναπαράσταση των ποσοστών των ασθενών με ΜΣ και των ασθενών χωρίς ΜΣ που εμφάνιζαν ή δεν εμφάνιζαν NAFL(D) σε χρόνους t_0 & t_{12} .

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

Η Καρδιαγγειακή (Cardiovascular Disease, CVD) ή Στεφανιαία (ΣΝ) νόσος αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως (1). Περισσότερο από το ένα τρίτο των θανάτων στις «κοινωνίες αφθονίας» του Δυτικού κόσμου οφείλονται στην CVD. Πάρα την συντελεσθείσα πρόοδο στην πρόληψη και αντιμετώπισή της, πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα από την Αμερικανική Καρδιολογική εταιρεία (American Heart Association, AHA) καταδεικνύουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από την CVD, γεγονός που θέτει ένα τεράστιο κίνδυνο για τα συστήματα δημόσιας υγείας και υγειονομικής περίθαλψης σε όλο τον κόσμο (1), (2). Ο αυξανόμενος επιπολασμός της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔ) και του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ ή Metabolic Syndrome, MetS) απειλεί να ανατρέψει τη διορθωμένη ως προς την ηλικία θνητότητα από την CVD.

Η αιτιολογία της CVD είναι πολυπαραγοντική. Ένας αριθμός παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ισχαιμίας και επομένως και CVD, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ τύπου II), η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), το κάπνισμα και ο τρόπος ζωής (2). Επιπλέον σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη CVD φαίνεται να παίζουν και άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, το θετικό οικογενειακό ιστορικό που σε αντίθεση με τους παραπάνω προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου δεν είναι τροποποιήσιμοι.

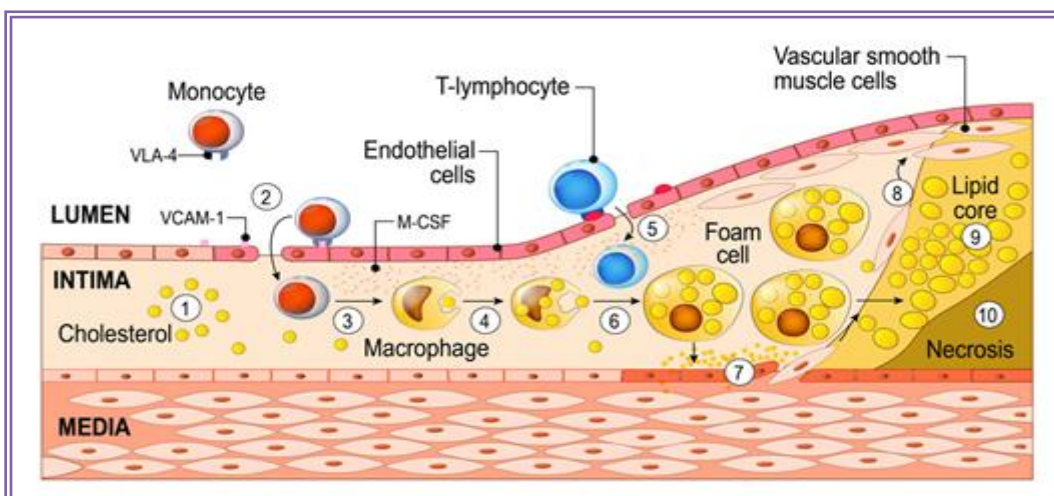
Η παθοφυσιολογία της ισχαιμίας του μυοκαρδίου έχει την βάση της στην διαταραχή του ισοζυγίου μεταξύ της παροχής οξυγόνου (και των υπόλοιπων απαραίτητων για το μυοκάρδιο συστατικών) και των απαιτήσεων του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα την μείωση της αντλητικής ικανότητας της καρδιάς (3). Η CVD περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την μυοκαρδιοπάθεια, τις καρδιακές δυσρυθμίες, την υπέρταση και κυρίως την αθηροσκλήρωση (4).

Για την πρόληψη της εμφάνισης των κλινικών εκδηλώσεων της CVD, είναι ζωτικής σημασίας να παρέμβουμε πρώιμα από την παιδική ηλικία, τροποποιώντας τους ήδη ευρέως γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία. Επιπλέον όμως, προκειμένου να επιτύχουμε μια πιο πρώιμη και έγκαιρη παρέμβαση, επιβάλλεται να αναζητήσουμε και να μελετήσουμε και άλλους, νέους, ευαίσθητους, μη παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

1.2. ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Η αθηροσκληρωτική διαδικασία ξεκινάει νωρίς στην ζωή. Η βλάβη της αορτής και των στεφανιαίων αρτηριών εμφανίζεται αργότερα, στην προχωρημένη συνήθως εφηβεία (4). Η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων είναι μια σύνθετη φλεγμονώδης διαδικασία που χαρακτηρίζεται από την άθροιση λιπιδίων, μακροφάγων και λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα των μεγάλου και μεσαίου μεγέθους στεφανιαίων αρτηριών. Ο «τραυματισμός» και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που αυτός συνεπάγεται, είναι αποτέλεσμα των μηχανικών διατμηματικών τάσεων που ασκούνται σε αυτό από την υψηλή αρτηριακή πίεση, των βιοχημικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της υπεργλυκαιμίας (ΣΔ II), της δυσλιπιδαιμίας (αυξημένη LDL και τρυγλυκερίδια) και υπερομοκυστεϊναιμίας, των ανοσολογικών παραγόντων, όπως και των ελευθέρων οξειδωτικών ριζών λόγω καπνίσματος, και γενικότερα της φλεγμονής που συντελείται (5), (6).

Στο δυσλειτουργικό ενδοθήλιο, η έναρξη της αθηρωμάτωσης είναι αποτέλεσμα της αυξημένης διαπερατότητας του και της άθροισης σε αυτό οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών. Οι λιποπρωτεΐνες αυτές συγκεντρώνονται στον έσω χιτώνα των αρτηριών, συνδέονται με συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ιδίως με πρωτεογλυκάνες και υφίστανται οξειδωτική τροποποίηση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτταροκινών [όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α)], την αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων, την χημειοτακτικά κατευθυνόμενη συσσώρευση των λευκοκυττάρων και την δημιουργία φλεγμονής (Εικόνα 1).

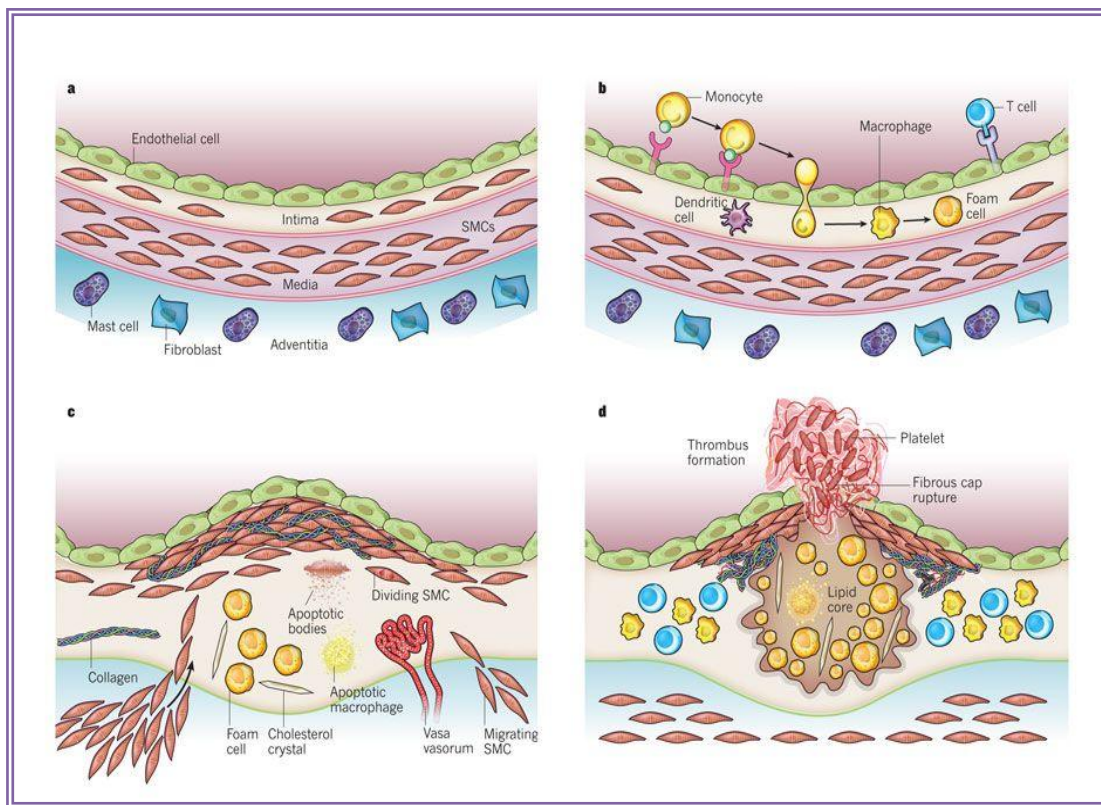


Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία της αθηρωμάτωσης - Vector Stock.com

Αφού προσκολληθούν στο ενδοθήλιο, μερικά λευκοκύτταρα μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα και παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση υποδοχέων για τις τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες. Οι λιποπρωτεΐνες προσλαμβάνονται από μακροφάγα, σχηματίζοντας αφρώδη λιποκύτταρα, τα οποία παίρνουν την μορφή «λιποειδών γραμμώσεων». Καθώς η λιπώδης γράμμωση εξελίσσεται, λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τον μέσο χιτώνα δια μέσω του έσω ελαστικού πετάλου στον έσω χιτώνα, όπου συσσωρεύονται παράγοντας εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (3). Η διογκωμένη αυτή ινολιπώδης πλάκα μπορεί να μεγαλώσει αργά και να προβάλλει μέσα στον αυλό ή να γίνει ασταθής, να υποστεί θρόμβωση και να προκαλέσει απόφραξη («επιπλεγμένη πλάκα») (6).

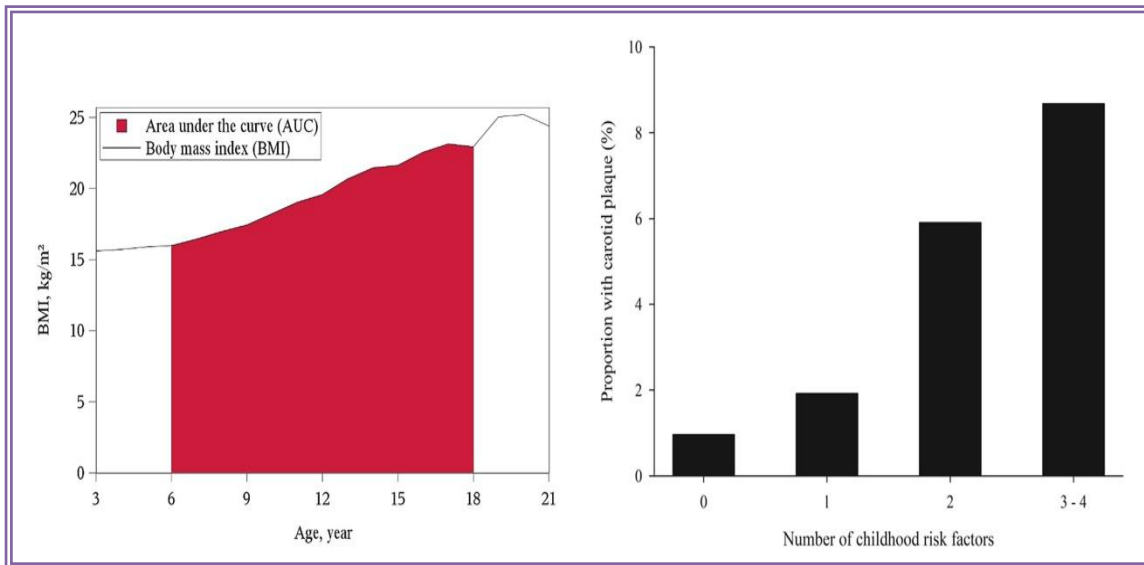
Κατά την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, μια περίπλοκη ισορροπία μεταξύ εισόδου και εξόδου λιποπρωτεϊνών και λευκοκυττάρων, κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικού θανάτου, παραγωγής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ασβέστωσης και νεοαγγείωσης οδηγεί στην επέκταση της βλάβης. Κατά την αρχική φάση του αθηρώματος διατηρείται μερικώς ο αυλός του αγγείου καθώς η αύξηση γίνεται προς τα έξω, με αποτέλεσμα η διάμετρος του αγγείου να αναδιαμορφώνεται και να αυξάνεται («Αντισταθμιστική Διάταση»). Όταν το φορτίο της αθηρωματικής πλάκας ξεπεράσει το 40% της διαμέτρου του αυλού, προκαλείται στένωση που περιορίζει την ροή. Μια σταθερή πλάκα και ένας εμμένον στενωμένος αυλός προάγουν το σχηματισμό παράπλευρης κυκλοφορίας που μετριάξει τις συνέπειες της οξείας απόφραξης μιας επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας.

Οι ασταθείς πλάκες, από την άλλη πλευρά, δεν φαίνεται να προκαλούν κρίσιμες στενώσεις, όμως μπορεί να υποστούν πολύ πιο εύκολα ρήξη της εξασθενημένης τους ινώδους κάψας, πτωχότερης σε σύσταση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, και επομένως σχηματισμό θρόμβου. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας επιτρέπει την επαφή μεταξύ των πηκτικών παραγόντων του αίματος και του θρομβογενετικού ιστικού παράγοντα που εκφράζεται από τα μακροφάγα-αφρώδη κύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται ο θρόμβος (Εικόνα 2). Αν οι αντιθρομβωτικοί μηχανισμοί που διαθέτει ο οργανισμός δεν αναχαιτίσουν τον σχηματισμό του θρόμβου τότε πιθανόν να προκύψει απόφραξη και ισχαιμία, αν δεν υπάρχει επαρκούσα παράπλευρη κυκλοφορία.



Εικόνα 2. Αθηρωμάτωση – Μηχανισμός σχηματισμού θρόμβου. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature*

Η υπέρμετρη αύξηση του λιπώδους ιστού ενοχοποιείται για την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αύξηση λίπους στον γραμμωτό μυ της αορτής, αύξηση του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος και ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία, που με βάση νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, εμφανίζονται ήδη από την παιδική και εφηβική ηλικία (7), (8). Την σπουδαιότητα της πρώιμης έναρξης της αθηρωμάτωσης έρχεται να αναδείξει μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη στο περιοδικό *Atherosclerosis*, σύμφωνα με την οποία λιγότερο από 1% των ενηλίκων που δεν είχαν παράγοντες κινδύνου στην παιδική ηλικία ανέπτυξαν τελικώς καρωτιδική πλάκα στην ενήλικη ζωή (9) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3 Συσχέτιση παραγόντων κινδύνου στην παιδική ηλικία με τον κίνδυνο εμφάνισης αθηρωμάτωσης στην ενήλικη ζωή. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.029

2. ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

2.1. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

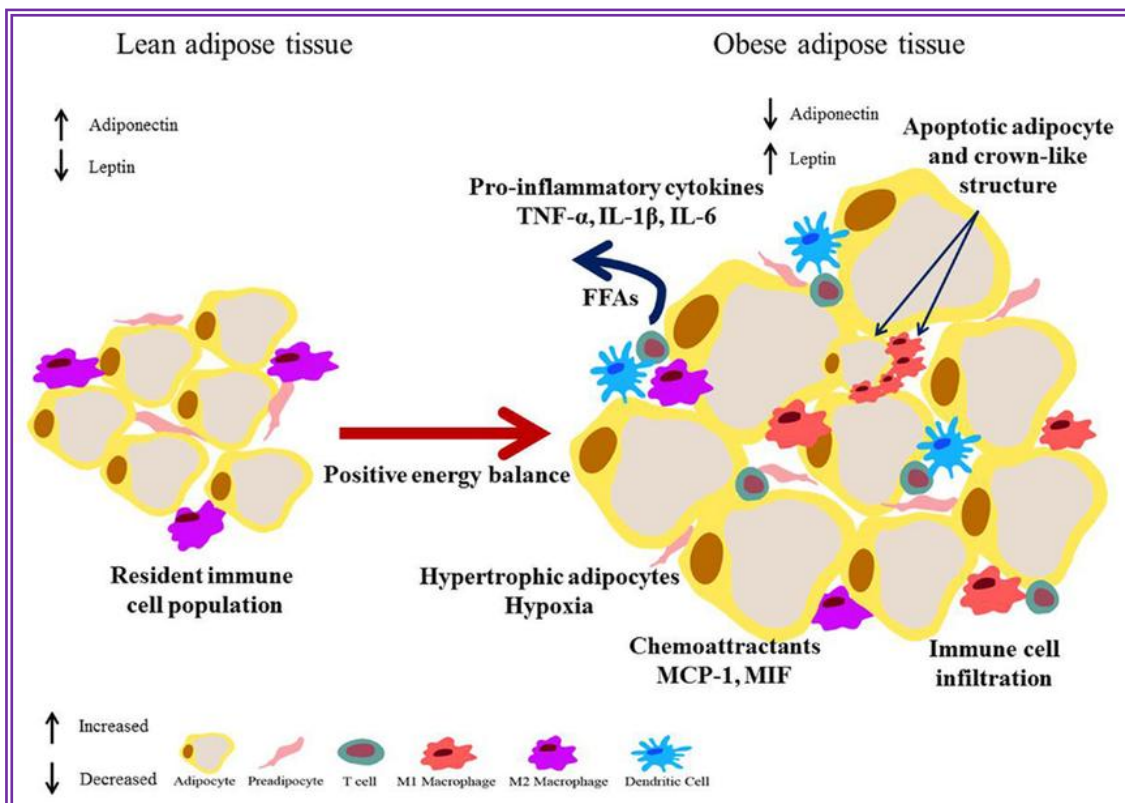
2.1.1. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

Ο λιπώδης ιστός είναι ένα όργανο που αρχικά εθεωρείτο ως όργανο αποθήκευσης των τριακυλογλυκερολών. Πρόσφατα, έχει αναγνωριστεί ως ένα μεταβολικά ενεργό ενδοκρινές όργανο που επηρεάζει διάφορες βιολογικές διεργασίες, όπως την ενεργειακή ομοιόσταση, τη σίτιση, την ανοσία, τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την αγγειογένεση. Οι κύριοι τύποι κυττάρων που απαρτίζουν τον λιπώδη ιστό είναι τα λιποκύτταρα, τα προλιποκύτταρα, οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα. Η διεργασία με την οποία παράγονται τα λιποκύτταρα από τα μεσεγχυματικά προλιποκύτταρα διαμεσολαβείται από ένα καταρράκτη ειδικών παραγόντων μεταγραφής, όπως ο ενεργοποιημένος υποδοχέας γ των πολλαπλασιαστών των υπεροξεισωμάτων (Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ). Στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ατόμων, υπάρχει σημαντική υπερπλασία και υπερτροφία των λιποκυττάρων. Ο λιπώδης ιστός ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες, τον λευκό, τον ενδιάμεσο ή 'brite' και τον φαιό. Ο λευκός απαντάται περίπου στο 50% της σωματικής μάζας και μπορεί να απελευθερώσει ελεύθερα λιπαρά οξέα (free fatty acids, FFA) στην κυκλοφορία όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι χαμηλά, ενώ ο φαιός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη θερμογένεση και την παραγωγή θερμότητας

Η διατάραξη της φυσιολογικής λειτουργίας του λιπώδους ιστού, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στην παχυσαρκία, οδηγεί στην παραγωγή και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών, αθηρογόνων κυτταροκινών, διαβητογόνων παραγόντων και σε οξειδωτικό στρες (10). Κατά συνέπεια, διάφορες αδιποκίνες που παράγονται από τον λιπώδη ιστό, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η βισφατίνη, ο ανοστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen Activator Inhibitor 1, PAI-1) και άλλες, εκκρίνονται στην κυκλοφορία του αίματος οδηγώντας σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων (10). Η αδιπονεκτίνη και ο PAI-1, για παράδειγμα, είναι δύο αδιποκίνες με αντίθετα αποτελέσματα στην εξέλιξη της

CVD, δεδομένου ότι η αδιπονεκτίνη θεωρείται ότι είναι καρδιοπροστατευτική αντιαθηρογόνος και ο PAI-1 αθηρογόνος παράγοντας.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να διευκρινίσουν τον τρόπο με τον οποίο οδηγούμαστε στην φλεγμονή, την ινσουλινοαντίσταση και τον ΣΔ τύπου II. Πρώτον, φαίνεται πως τα ενδοκυττάρια λιπίδια, όπως οι διακυλογλυκερόλες και τα σφιγγολιπίδια, μπορούν να χρησιμεύσουν ως λιποτοξικές ουσίες, αναστέλλοντας άμεσα τη δράση της ινσουλίνης στους μυς και στο ήπαρ (11). Δεύτερον, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο πώς οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες, όπως οι TNF- α , IL-6, IL-4 και IL-1 β , συμβάλλουν στην εγκατάσταση ΣΔ τύπου II (12), (13). Πρόσφατες κλινικές μελέτες μάλιστα χρησιμοποιούν βιολογικούς παράγοντες που στοχεύουν μεμονωμένες κυτταροκίνες, όπως ο ανταγωνισμός του TNF και της IL-1 β , για να βελτιώσουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης, γεγονός που αποδεικνύει την προφλεγμονώδη δράση αυτών των κυτταροκινών (14) (Εικόνα 4). Τρίτον, η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως η κινάση του αμινοτελικού άκρου του c-Jun (c-Jun N-terminal kinase, JNK), συμβάλλουν επίσης στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης (15).

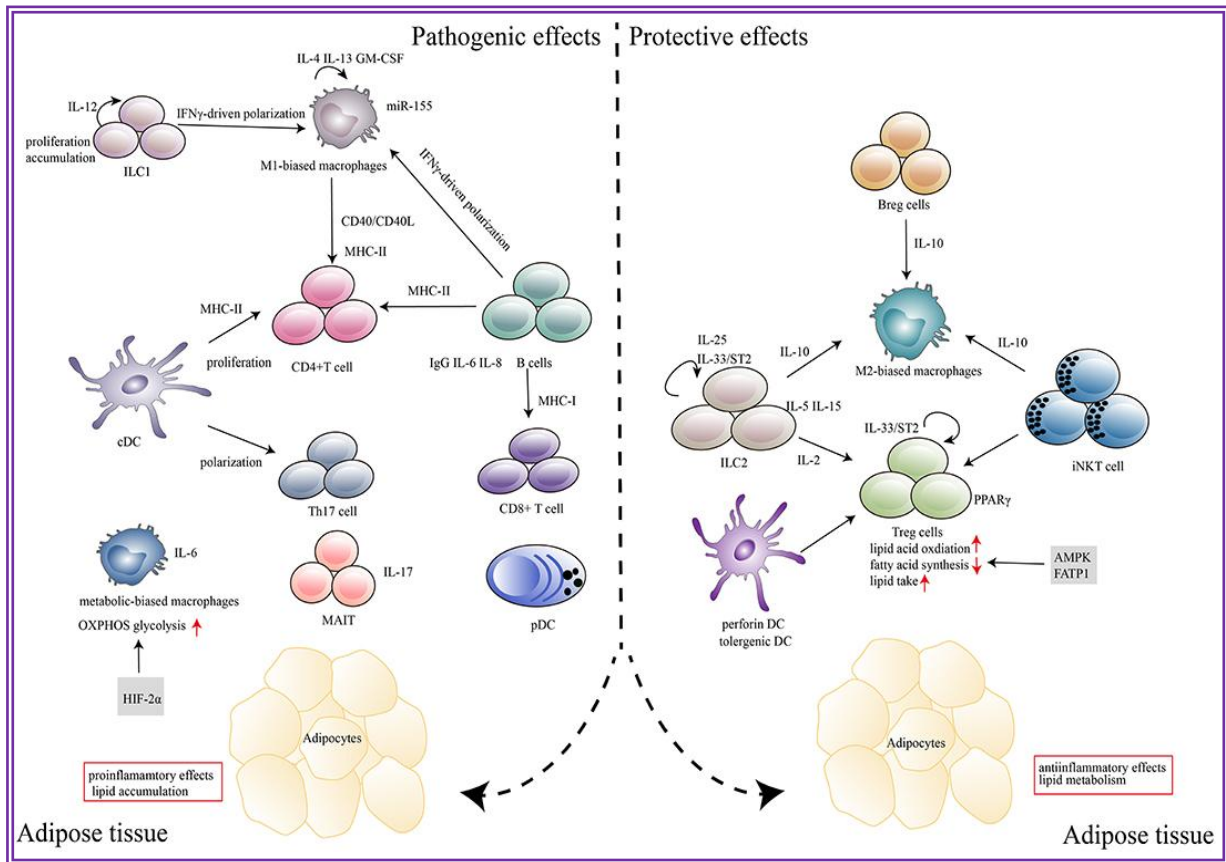


Εικόνα 4. Εκσεσημασμένη αύξηση του λιπώδους ιστού - προκύπτουσα φλεγμονή και μεταβολική δυσλειτουργία. *Obese-adipose-tissue-expansion-resultant-inflammation-and-metabolic-dysregulation*

Πιο πρόσφατα, όμως, το ενδιαφέρον έχει μετατοπιστεί στη συμμετοχή των ανοσοκυττάρων στον μηχανισμό της φλεγμονής. Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από μια τεράστια γκάμα διαφορετικών υποομάδων λεμφοκυττάρων. Τα κυρίαρχα λεμφοκύτταρα περιλαμβάνουν τα CD4⁺ T κύτταρα (βοηθητικά T helper, Th), τα ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs), CD8⁺Tα (κυτταροτοξικά) και B κύτταρα. Τα CD4⁺T λεμφοκύτταρα είναι κεντρικοί ρυθμιστές του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος και διαφοροποιούνται σε T helper Th1, Th2, Th17 και Tregs, ως απόκριση σε ερεθίσματα. Τα λεμφοκύτταρα παίζουν κεντρικό ρόλο στον έλεγχο του λιπώδους ιστού και της ομοιόστασης της γλυκόζης. Η παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως TNF-α και IL-1β, από τον λιπώδη ιστό επάγει την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων. Μόρια του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) που εκφράζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων (DCs), των μακροφάγων και B-λεμφοκυττάρων, προκαλούν την ενεργοποίηση και επαγωγή των CD4⁺T και CD8⁺T λεμφοκυττάρων. Κεντρικό επίσης ρόλο παίζει το ενεργοποιημένο μακροφάγο.

Τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού (Adipose Tissue Macrophage, ATM) ταξινομούνται σε κλασικά ή εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα, με βάση τις προ-ή αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες τους, και μπορούν να αναγνωριστούν από τη διαφορική έκφραση των δεικτών κυτταρικής επιφάνειάς τους. **Τα M1 ή κλασικά ενεργοποιημένα μακροφάγα**, εκφράζουν στην επιφάνεια τους CD11c και εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο TNF-α, η IL-6 και η IL-1β, και η διαφοροποίησή τους επάγεται από την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) και τους λιποπολυσακχαρίτες. **Τα M2 ή εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα**, εκφράζουν ένα ειδικό διαμεμβρανικό μόριο (macrophage galactose lectin 1, MGL-1), εκκρίνουν αντιφλεγμονώδη μόρια, όπως IL-10, μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα β (Transforming growth factor b, TGFβ) και ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1, και διαφοροποιούνται σε απόκριση σε IL-4 και IL-13. Στην παχυσαρκία, η ιστική υποξία και το οξειδωτικό stress, οδηγούν σε φαινοτυπική μετατροπή με επικράτηση του M1 φαινοτύπου και της Th1 κυτταρικής ανοσοαπόκρισης. Συνεπώς η Th1 ανοσοαπόκριση καθορίζει την στρατολόγηση των μακροφάγων M1 και την επακόλουθη πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη. Η ενεργοποίηση από την άλλη πλευρά της Th2 ανοσοαπόκρισης, των ανοσοκατασταλτικών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των ρυθμιστικών κυττάρων Treg (Regulatory T), Breg (regulatory B) του λιπώδους ιστού, των μακροφάγων M2, DCs και των φυσικών φονικών

κυττάρων (invariant natural killer T, iNKT), συντελεί στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-10, IL-15, IL-5 και IL-25) μέσα στο λιπώδες μικροπεριβάλλον, γεγονός που δρα προστατευτικά (Εικόνα 5).

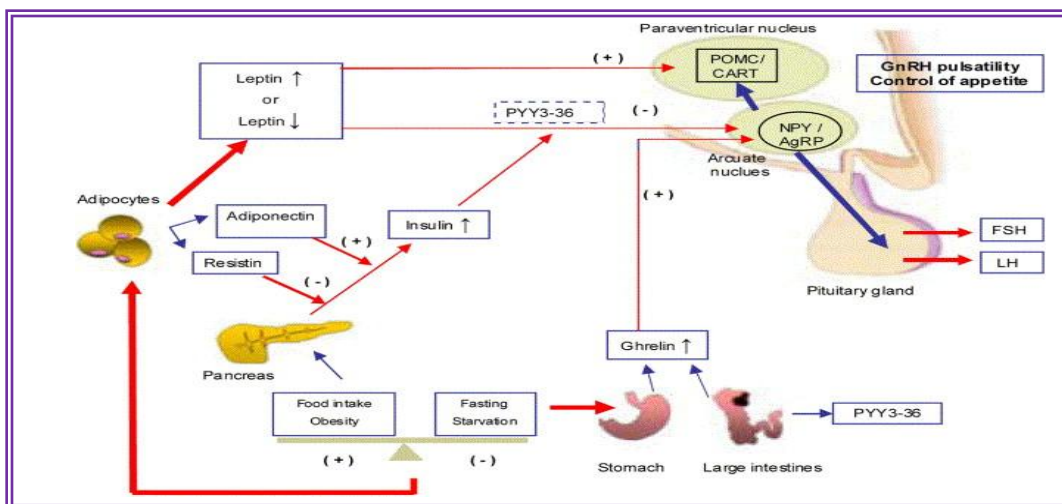


Εικόνα 5. Λιπώδης Ιστός-Μηχανισμός φλεγμονής

2.1.2. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ

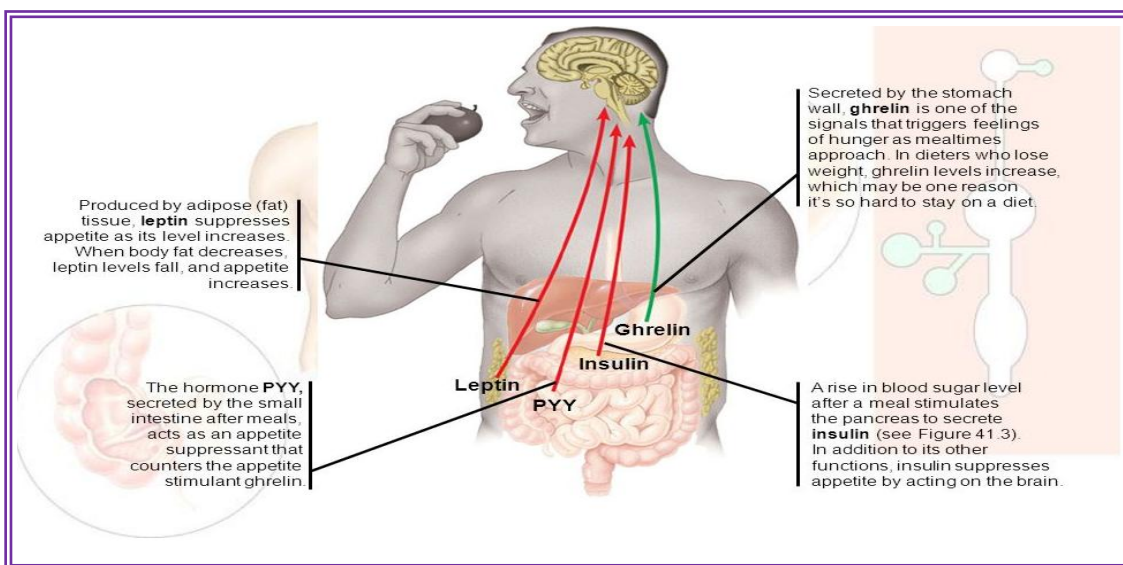
Το σωματικό βάρος εξαρτάται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση ορμονικών και νευρικών σημάτων. Ο έλεγχος της όρεξης, και επομένως της επιθυμίας για κατανάλωση τροφής, είναι πολύπλοκος και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που επιδρούν στον υποθάλαμο και πιο συγκεκριμένα στον μεσοκοιλιακό, τον οπίσθιο μέσο, τον τοξοειδή και τον παρακοιλιακό πυρήνα του. Μετά από ένα γεύμα, χολοκυστοκινίνη, γλυκαγονοειδές πεπτίδιο-1 (glucagon like peptide 1, GLP-1), εντεροστατίνη και σωματοστατίνη παράγονται από το έντερο, ενώ το πάγκρεας παράγει ινσουλίνη και γλυκαγόνη. Οι ορμόνες αυτές συμμετέχουν στον έλεγχο του κορεσμού (6). Στα ορμονικά σήματα περιλαμβάνονται ακόμη η λεπτίνη, η κορτιζόλη και τα εντερικά πεπτίδια.

Τα δυο αντίθετα σύνολα νευρωνικής δραστηριότητας που ελέγχουν την όρεξη εδράζονται στον τοξοειδή πυρήνα (Arcuate Nucleus, ARC) του υποθαλάμου: το κύκλωμα διέγερσης και το κύκλωμα αναστολής της όρεξης. Τα δύο κυκλώματα στέλνουν σήματα κυρίως στο παρακοιλιακό πυρήνα (Paraventricular Nucleus, PVN) του υποθαλάμου, για τη ρύθμιση της συμπεριφοράς πρόσληψης τροφής και κατανάλωσης ενέργειας (16). Περιφερικές ορμόνες, όπως η ινσουλίνη, η λεπτίνη, η γκρελίνη και το πεπτίδιο Υ (Peptide YY, PYY3-36), διασχίζουν τον αιμοτοεγκεφαλικό φραγμό και ασκούν διάφορες δράσεις σε αυτό το σύστημα, ενώ φαίνεται να επηρεάζουν την έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotrophin Releasing Hormone, GnRH) εντός του PVN και του ARC (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Αλληλεπίδραση ορμονών με σκοπό την ρύθμιση της όρεξης. *Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. Elsevier2006, vol 85(6).*

Η λεπτίνη παράγεται από τον λιπώδη ιστό, συνδέεται σε ειδικούς υποδοχείς στον υποθάλαμο και μαζί με την ινσουλίνη αναστέλλουν τα ορεξιογόνα μηνύματα [όπως η συμπεκνωτική ορμόνη της μελανίνης (Melanin-concentrating hormone, MCH), το νευροπεπτίδιο Y (Neuropeptide Y, NPY) και το Agouti πεπτίδιο (Agouti Related peptide-AgRP), καταστέλλοντας την έκφραση των mRNA του NPY και του AgRP] και ευοδώνουν ανορεξιογόνα μηνύματα, όπως η α-μελανοτρόπος ορμόνη (α-Melanocyte stimulating Hormone, α-MSH) που δρα στους υποδοχείς μελανοκορτίνης στον παρακωλιακό πυρήνα (Εικόνα 6), το πρόδρομο πολυπεπτίδιο της προοπιομελανοκορτίνης (Proopiomelanocortin, POMC), το μεταγραφικό παράγοντα CART (cocaine- and amphetamine- regulated transcript, CART) καθώς και τον παράγοντα απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (Corticotropin-Releasing Hormone, CRF). Το NPY στέλνει άμεσα σήματα προς το PVN και διεγείρει την όρεξη, ενώ το πεπτίδιο AgRP ενεργεί έμμεσα. Μείωση της απελευθέρωσης λεπτίνης, όπως συμβαίνει σε μείωση της μάζας του λιπώδους ιστού, διεγείρει την όρεξη και αποκαθιστά με αυτόν τον τρόπο το ενεργειακό έλλειμμα. Αντιθέτως, η περίσσεια του λιπώδους ιστού οδηγεί σε απελευθέρωση περισσότερης λεπτίνης, η οποία αναμένεται να μειώσει την όρεξη αν δεν παρουσιαστεί αντίσταση στην λεπτίνη, όπως συμβαίνει αρκετές φορές στα παχύσαρκα άτομα. Αντίθετα, τα αυξημένα επίπεδα γκρελίνης που παράγεται από το στομάχι πριν την έναρξη της σίτισης, διεγείρουν τους ορεξιογόνους νευρώνες. Τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα αυξάνονται σε απόκριση περιορισμού των τροφίμων ή νηστείας και σε υποσιτισμό (16). Σε γενικές γραμμές, θα μπορούσαμε να πούμε ότι το σύστημα παρέχει μια ευαίσθητη παλίνδρομη ρύθμιση (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Ρύθμιση της όρεξης. Appetite- regulating hormones. Animal Nutrition. Why do we eat? Chapter 41. Biology Campbell

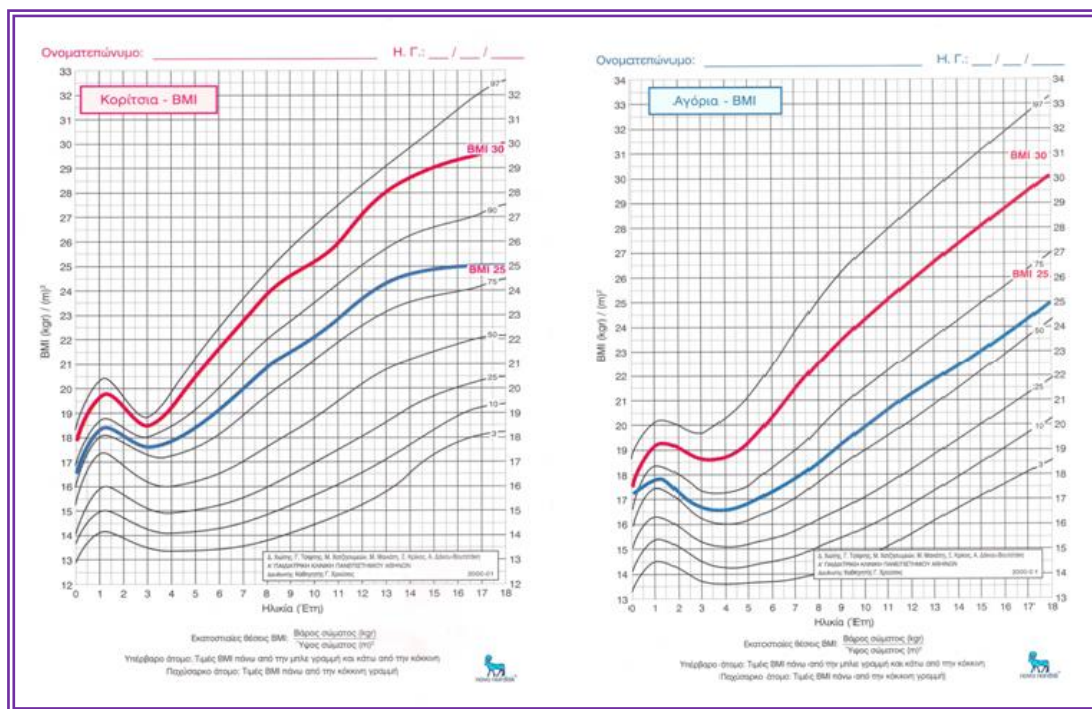
Το ενεργειακό ισοζύγιο ρυθμίζεται μέσω του παραπάνω μηχανισμού πρόσληψης τροφής. Η κατανάλωση ενέργειας περιλαμβάνει:

- Τον βασικό μεταβολισμό ή μεταβολισμό ηρεμίας (καλύπτει περίπου το 70% της ημερήσιας κατανάλωσης ενέργειας)
- Το ενεργειακό κόστος του μεταβολισμού και της αποθήκευσης των θρεπτικών συστατικών
- Το θερμικό αποτέλεσμα της άσκησης (5-10%)
- Την προσαρμοστική θερμογένεση (η οποία ανέρχεται όσο αυξάνει η πρόσληψη των θερμίδων και αντιστοιχεί περίπου στο 10% της ενέργειας)

Συνεπώς, μεγάλο μέρος της ημερήσιας κατανάλωσης ενέργειας παραμένει σταθερό. Αυξημένη πρόσληψη τροφής οδηγεί σε ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο με την περίσσεια ενέργειας να οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους.

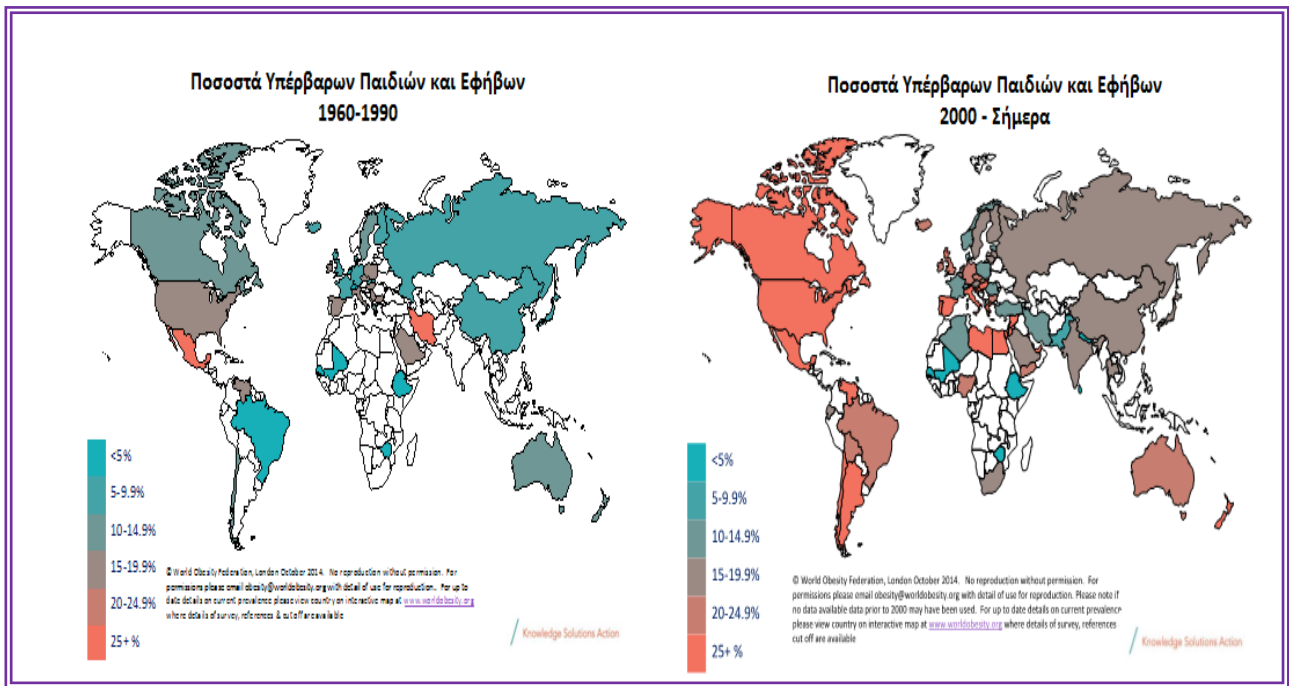
2.1.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία οφείλεται στην εκσεσημασμένη αύξηση του προαναφερόμενου λιπώδους ιστού στο σώμα και ορίζεται από τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (Body Mass Index, BMI) ο οποίος ισούται με Βάρος/Υψος² (σε kg/m²). Αν και δεν είναι ο πλέον αντιπροσωπευτικός δείκτης της λιπώδους σύστασης του σώματος, ιδιαίτερα όταν αναφερόμαστε σε μωδιά ή πολύ υψηλά άτομα, εν τούτοις είναι ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος. Άλλες μέθοδοι προσδιορισμού της παχυσαρκίας είναι η ανθρωπομετρία (πάχος δερματικής πτυχής), η πυκνομετρία (ζύγιση κάτω από το νερό), αξονική και μαγνητική τομογραφία (CT, MRI) καθώς και η ηλεκτρική εμπέδηση, αν και δεν είναι ευρέως χρησιμοποιούμενες (3). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, για τους ενήλικες η υπερβαρότητα ορίζεται όταν ο ΔΜΣ βρίσκεται μεταξύ των 25-30 kg/m² και η παχυσαρκία όταν ο ΔΜΣ είναι >30 kg/m² (17). Στα παιδιά τα όρια αυτά δεν είναι ξεκάθαρα και διαφοροποιούνται ανάλογα με το φύλο και την ηλικία στις καμπύλες αύξησης. Σύμφωνα με αυτές, υπέρβαρα θεωρούνται τα παιδιά με ΔΜΣ μεταξύ 85^{ης} -95^{ης} εκατοστιαίας θέσης και παχύσαρκα αυτά με ΔΜΣ άνω της 95^{ης} θέσης (17) (Εικόνα 8).

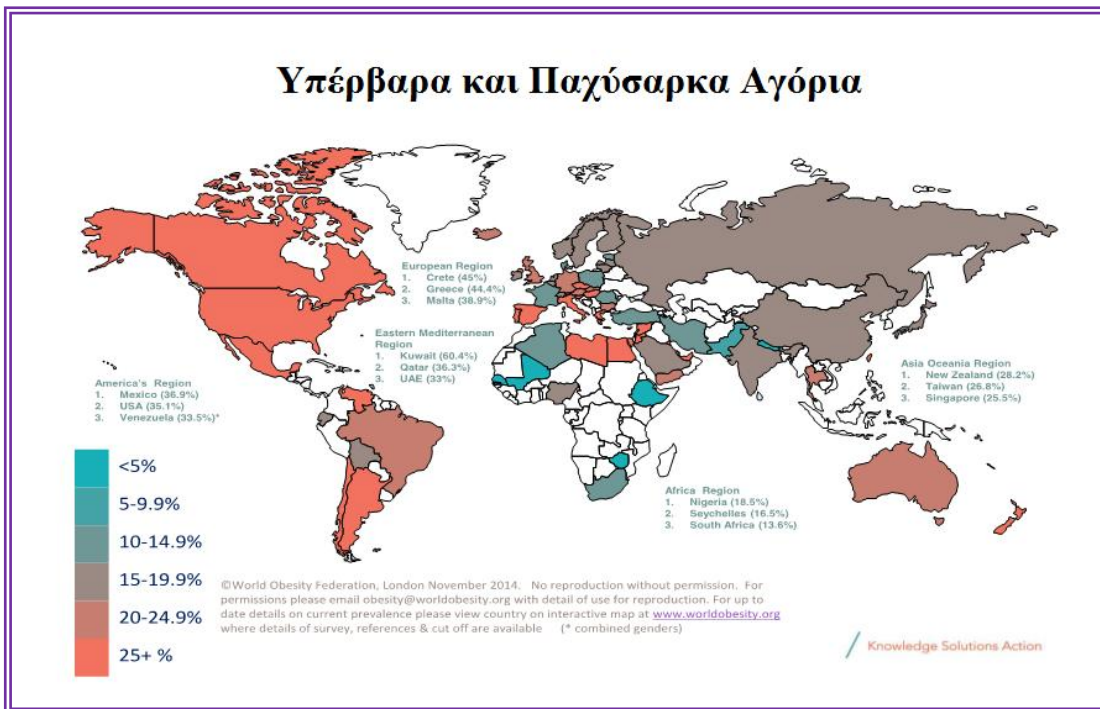


Εικόνα 8. Καμπύλες αύξησης BMI

Δυστυχώς, τα ποσοστά παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας αυξάνουν συνεχώς τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως όποτε πλέον αναφερόμαστε στον όρο «επιδημία». Στην Ελλάδα το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών και εφήβων από το 1960 έως το 1990 ανερχόταν στο 5-9%, ενώ από το 2000 έως σήμερα έχει υπερβεί πλέον το 30-35%, δηλαδή ένα στα τρία παιδιά είναι παχύσαρκα ή υπέρβαρα (Εικόνα 9). Αν αναλογιστεί κανείς ότι στην χώρα μας καταγράφονται 100.000 γεννήσεις ετησίως και ότι ο πληθυσμός των παιδιών και των εφήβων ανέρχεται στο 1.800.000, εκ των οποίων 540.000–630.000 παιδιά και έφηβοι (ποσοστό 30-35%) είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, συνάγεται εύκολα το συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία αυξάνει δραματικά με οδυνηρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Ομοσπονδία για την Παχυσαρκία, η Ελλάδα φαίνεται να κατέχει την δεύτερη θέση παγκοσμίως στα ποσοστά υπερβαρότητας και παχυσαρκίας των αγοριών μετά το Κουβέιτ (Εικόνα 10) και τρίτη στα ποσοστά υπερβαρότητας και παχυσαρκίας των κοριτσιών μετά το Κουβέιτ και το Μπαχρέιν (Εικόνα 11).



Εικόνα 9. Ποσοστά υπερβαρότητας και παχυσαρκίας παγκοσμίως.

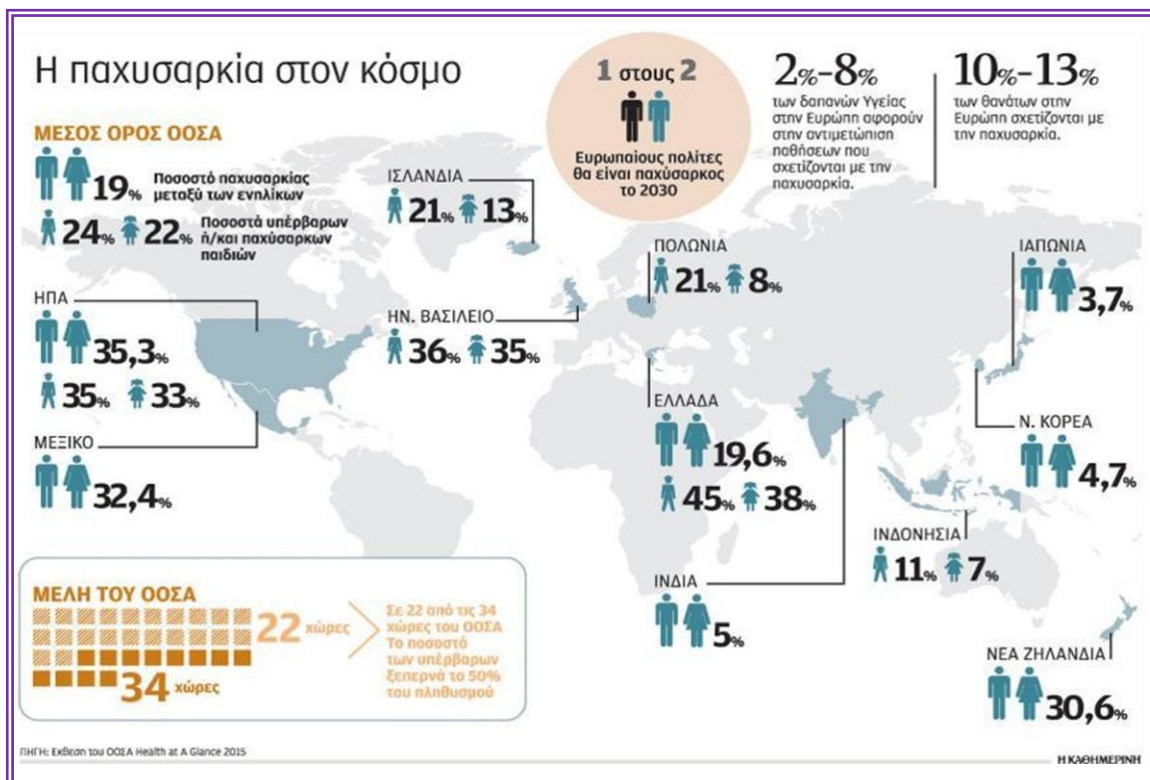


Εικόνα 10. Υπερβαρότητα και παχυσαρκία αγοριών παγκοσμίως. Η θέση της Ελλάδας. World Obesity Federation



Εικόνα 11. Υπερβαρότητα και παχυσαρκία κοριτσιών παγκοσμίως. Η θέση της Ελλάδας. *World Obesity Federation*

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και της υπερβαρότητας μαζί ανέρχεται σε 33% και 13% αντίστοιχα στους ενήλικες και 47,1% στα παιδιά (μελέτες από το 1980 ως το 2013) (18), ενώ μέχρι το 2030 αναμένεται περισσότερο από το 40% του πληθυσμού να είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο, δηλαδή περίπου 1 στα 2 άτομα (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Έκθεση ΟΟΣΑ για τον επιπολασμό της παχυσαρκίας.

2.1.4. ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Τα αίτια που έχουν οδηγήσει σε αυτή την μεγάλη αύξηση στον επιπολασμό της παχυσαρκίας, και ιδίως στην παιδική και εφηβική ηλικία, είναι πολλά. Παρακάτω παρατίθενται τα σπουδαιότερα:

Κληρονομικότητα-Γενετικοί παράγοντες. Η κληρονομικότητα ευθύνεται περίπου για το 10% της διακύμανσης του βάρους σώματος. Στην ηλικία των 17 ετών, ένα παιδί του οποίου και οι δύο γονείς είναι παχύσαρκοι έχει τριπλάσιες πιθανότητες να γίνει και το ίδιο παχύσαρκο, σε σχέση με ένα άλλο παιδί του οποίου και οι δύο γονείς έχουν φυσιολογικό βάρος. Επίσης, ένα παιδί που έχει αδέρφια με παχυσαρκία έχει 40% πιθανότητες να γίνει και το ίδιο παχύσαρκο.

- **Μονογονιδιακές βλάβες:** απαντούν στο 7% των παιδιών με σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης, όμως αυτή η μορφή της παχυσαρκίας εμφανίζεται σε <0.01% του γενικού πληθυσμού. Αφορούν τα εξής γονίδια:
 - Μετάλλαξεις του γονιδίου της λεπτίνης με αποτέλεσμα έλλειψη λεπτίνης
 - Μετάλλαξεις του γονιδίου του υποδοχέα της λεπτίνης οπότε προκύπτει αντίσταση στη λεπτίνη
 - Μετάλλαξεις του υποδοχέα της μελανοκορτίνης τύπου 4 (Melanocortin 4 receptor, MC4R)
 - Μεταλλάξεις του γονιδίου POMC με αποτέλεσμα αδυναμία σύνθεσης της ανορεξιογόνου α-MSH.
- **Σύνδρομα (Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, Turner κ.α)**

Ενδοκρινικά αίτια

- Σύνδρομο Cushing
- Υποθυροειδισμός
- Ψευδοποπαραθυρεοειδισμός
- Ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης
- Ινσουλίνωμα
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Υποθαλαμική βλάβη (όγκος-κρανιοφαρυγγίωμα, τραύμα, φλεγμονή, εγχείρηση στην περιοχή του υποθαλάμου)

Περιγεννητικοί παράγοντες

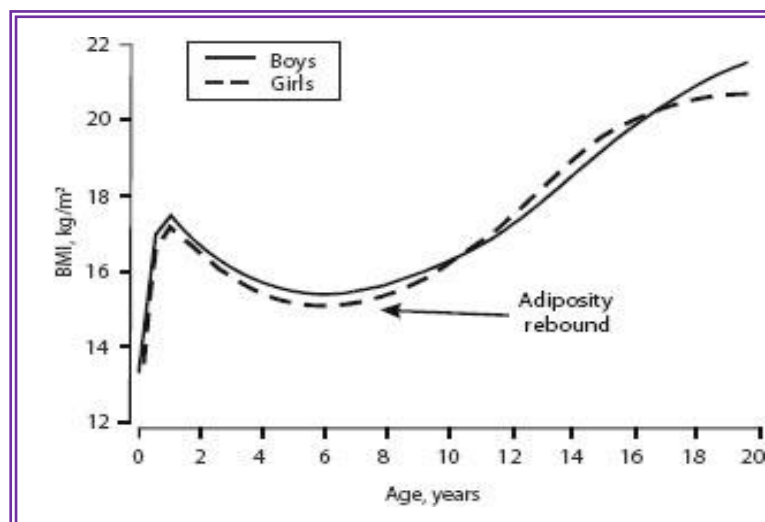
- Βάρος γέννησης. Τα νεογνά που γεννιούνται μεγάλα για την ηλικία κύησης (Large for Gestational Age, LGA), ιδιαίτερα εάν δεν παρουσιάσουν επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης (catch-down growth) δηλαδή ελάττωση της τυπικής βαθμολογίας απόκλισης (SDS) του βάρους >0.67 μέχρι το 2ο έτος ζωής, έχει φανεί ότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας. Αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη παχυσαρκίας, όμως, παρουσιάζουν και τα μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (Small for Gestational Age, SGA) που εμφανίζουν αντιρροπιστική επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης. Αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης παρουσιάζει η πλειονότητα (85-90%) των SGA νεογνών μέχρι την ηλικία των 2-3 χρόνων. Τα παιδιά αυτά δεν είναι επαρκώς εξοπλισμένα για να ανταπεξέλθουν σε διατροφή πλούσια σε ενέργεια και επιπλέον είναι προγραμματισμένα να αποθηκεύουν όσο δυνατόν περισσότερη ενέργεια με αποτέλεσμα την ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου.
- Βάρος εγκύου. Το βάρος της εγκύου έχει συσχετισθεί με το βάρος του νεογνού. Η υπερινσουλιναμία, που συνήθως εμφανίζουν οι έγκυες με αυξημένο βάρος σώματος, προάγει την κυτταρική αύξηση και διαίρεση με συνέπεια τη μακροσωμία του εμβρύου.
- Μητρικός θηλασμός. Η εντερική μικροβιακή χλωρίδα στο νεογνό που θηλάζει κυριαρχείται από μπιφιντοβακτηρίδια που παράγουν φυλλικό οξύ που απενεργοποιεί μέσω μεθυλίωσης διάφορα γονίδια παχυσαρκίας. Το ξένο γάλα φόρμουλα, έχει μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη που οδηγεί σε υπερανάπτυξη στο έντερο πρωτεολυτικών βακτηριδίων, τα οποία παράγουν βουτυρικό οξύ που δρα επιγενετικά ακετυλιώνοντας τα παραπάνω γονίδια και οδηγεί μέσω ενεργοποίησής τους στην παχυσαρκία. Για τους παραπάνω λόγους αλλά και για πολλά περισσότερα οφέλη προτείνεται από την ESPGHAN αποκλειστικός μητρικός θηλασμός τουλάχιστον μέχρι τον 6^ο μήνα ζωής.
- Αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών

Σύγχρονος Τρόπος Ζωής - Μειωμένη Σωματική Δραστηριότητα. Η τηλεόραση, οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές και τα ηλεκτρονικά παιχνίδια έχουν συμβάλει στην αύξηση της καθιστικής ζωής.

Οικονομική κρίση. Η αύξηση της παχυσαρκίας στις χαμηλές κοινωνικές τάξεις αποδίδεται συνήθως στο είδος της τροφής που καταναλώνεται, το οποίο είναι αυξημένης περιεκτικότητας σε λιπαρά και υδατάνθρακες.

Σχολικό περιβάλλον. Το σχολείο παρέχει εύκολη πρόσβαση στο κυλικείο και αφθονία στα junk foods.

Υπερσιτισμός στην παιδική ηλικία. Δυστυχώς παρά τις συστάσεις σε παγκόσμιο επίπεδο για την προσοχή και την σωστή συμμόρφωση στις διατροφικές οδηγίες που παρέχουν οι επαγγελματίες υγείας, εξακολουθεί να υπάρχει μια λανθασμένη νοοτροπία και αντίληψη περί της σωστής ποσότητας τροφής που θα πρέπει να καταναλώνουν τα παιδιά. Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να σημειωθεί ότι φυσιολογικά το βάρος των παιδιών αυξάνει κατά το πρώτο έτος ζωής και φτάνει στο ναδίρ του κατά το 5^ο με 6^ο έτος. Το σημείο εκείνο της ανάπτυξης του παιδιού που έχει τον πιο χαμηλό ΔΜΣ, συνήθως στα 5 με 6 έτη ζωής, καλείται σημείο ανάκτησης λιπώδους ιστού (Adiposity Rebound, AR) (Εικόνα 13). Όσο πιο νωρίς παρουσιαστεί η ανάκτηση λίπους τόσο πιο πιθανό το παιδί να εξελιχθεί σε υπέρβαρο ή παχύσαρκο ως ενήλικας. Μελέτες μάλιστα έχουν δείξει ότι το AR εμφανίζεται στα 3 έτη στα άτομα με παχυσαρκία και στα 6 έτη στα άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ. Επομένως, είναι προφανές πόσο σημαντική είναι η σωστή διατροφή των παιδιών, ειδικά τα πρώτα χρόνια της ζωής τους.



Εικόνα 13. Adiposity Rebound. *The National Academies Press*

Θετικό ενεργειακό ισοζύγιο. Τονίστηκε ήδη προηγουμένως η σπουδαιότητα της ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου και της κατανάλωσης ενέργειας. Επομένως, η

αυξημένη πρόσληψη τροφής οδηγεί θετικό ενεργειακό ισοζύγιο, με την περίσσεια ενέργειας να αποθηκεύεται με την μορφή λίπους.

Πλημμελής καταγραφή του ΔΜΣ από τους Παιδιάτρους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να υποεκτιμώνται τα υπέρβαρα παιδιά και έφηβοι, τα οποία χρήζουν σωστής καθοδήγησης με τις κατάλληλες διατροφικές οδηγίες ώστε να μην οδηγηθούν σε παχυσαρκία.

2.1.5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Οι παθολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας περιλαμβάνουν ένα φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που αφορούν διάφορα οργανικά συστήματα με κυριότερες τις κατωτέρω:

Καρδιαγγειακές. Όπως αναφέρθηκε ήδη εκτενώς, η αθηροσκληρωτική διαδικασία ξεκινάει νωρίς στην ζωή (5). Παιδιά με ΔΜΣ $>85^{\text{η}}$ Ε.Θ. είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία. Η υπέρμετρη αύξηση του λιπώδους ιστού ενοχοποιείται για δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αύξηση λίπους στον γραμμωτό μυ της αορτής, αύξησης του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος, αριστερή κοιλιακή υπερτροφία και ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία (8). Τελικά, οι αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, και επομένως το αυξημένο μεταφορτίο που δέχεται η καρδιά, οδηγούν σε έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας και μακροπρόθεσμα αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε στο NEJM φάνηκε ότι ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου στην ενήλικη ζωή (>25 ετών) αυξάνει γραμμικά με την αύξηση του ΔΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία (7–13 ετών) και είναι μεγαλύτερος σε άνδρες από ότι σε γυναίκες (19), (20).

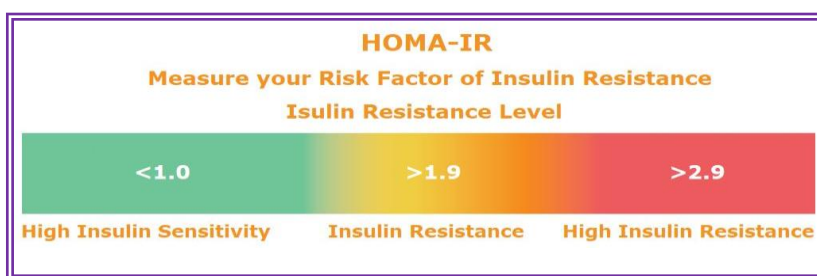
Ενδοκρινικές

- **Υπερινσουλιναίμια.** Κύριος ρυθμιστής της έκκρισης της ινσουλίνης είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα.. Η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και η μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης αρχίζουν με την αύξηση του σωματικού βάρους και συνδέονται κυρίως με το ενδοκοιλιακό λίπος και λιγότερο με το λίπος των άλλων αποθηκών. Η μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη προκαλεί ελάττωση του καταβολισμού και της αποθήκευσης των υδατανθράκων,

με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα και την ενεργοποίηση της αντισταθμιστικής αύξησης στην έκκριση της ινσουλίνης. Η υπερινσουλιναμία οφείλεται στην αντιρροπιστική απάντηση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ο μηχανισμός όμως με τον οποίο η παχυσαρκία οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι πλήρως κατανοητός. Μελέτες δείχνουν πως πιθανόν τα παχύσαρκα άτομα διαθέτουν μικρότερο αριθμό υποδοχέων ινσουλίνης, ιδιαίτερα στους σκελετικούς μύες, στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό (21). Επιπλέον, η μείωση του ερεθίσματος στην ινσουλίνη φαίνεται να διαμεσολαβείται από φλεγμονώδεις τοξικές επιδράσεις που ασκούν τα συσσωρευμένα λιπίδια και η παραγωγή κυτταροκινών (IL-6, TNF-α), που συνοδεύει την φλεγμονή στους ιστούς, όπως οι σκελετικοί μύες και το ήπαρ (22). Η παραγωγή «λιποκινών», όπως η λεπτίνη και η ρεζιστίνη, από τον λιπώδη ιστό φαίνεται να τροποποιεί την δράση της ινσουλίνης καθώς και την πρόσδεσή της στους υποδοχείς της. Κυριότερη κλινική έκφραση της αντίστασης στην ινσουλίνη αποτελεί η μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigricans), δηλαδή η υπερμελάγχρωση του δέρματος στον αυχένα και σε περιοχές του σώματος όπου υπάρχουν πτυχώσεις (μασχάλες, βουβωνική περιοχή κ.α.), η οποία πιθανόν να οφείλεται στην έκθεση των ακανθοκυττάρων στην αυξημένη ινσουλίνη και την ευαισθητοποίηση των υποδοχέων τους στον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα-I (insulin-like growth factor-1, IGF-1)(23). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ευρέως ο δείκτης Homa-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance), ως μέσο εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται ως εξής:

$$HOMA - IR = \frac{[fasting\ glucose\ (in\ \frac{mg}{dl}) \times fasting\ insulin\ (in\ \frac{mU}{ml})]}{22.5}$$

Από μελέτες σε ενήλικο και παιδιατρικό πληθυσμό έχουν προσδιοριστεί κάποια όρια για το πότε ένας ασθενής σύμφωνα με τον δείκτη HOMA-IR εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη (Εικόνα 14. Δείκτης HOMA-IR).



Εικόνα 14. Δείκτης HOMA-IR

Ο δείκτης αυτός έχει χρησιμοποιηθεί και κατά την εκτίμηση ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), καθώς είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε αυτή την κατηγορία ασθενών που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη να υπάρχει ένα μέσο εκτίμησης του βαθμού αντίστασης. Σύμφωνα με μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό βρέθηκε θετική συσχέτιση του δείκτη HOMA-IR με τον αριθμό των παραγόντων-κριτηρίων που εμφάνιζαν οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΜΣ (Εικόνα 15).

Number of metabolic syndrome components (number of girls/boys)	HOMA-IR	
	Girls	Boys
0 (468/301 girls/boys)	2.12 (1.53; 2.84)	1.90 (1.42; 2.61)
1 (381/359 girls/boys)	2.55 (1.80; 3.45)	2.28 (1.65; 3.11)
2 (174/168 girls/boys)	2.85 (2.09; 4.37)	3.19 (2.20; 5.03)
3 (54/76 girls/boys)	3.60 (2.56; 5.69)	4.44 (2.88; 6.25)
4 (4/29 girls/boys)	5.86 (4.90; 9.19)	6.38 (4.26; 7.98)
5 (0/3 girls/boys)	---	7.19 (4.33; 13.93)

HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance. Data are described as median, lower and upper quartiles.

Εικόνα 15. Συσχέτιση αριθμού παραγόντων με ΜΣ με τον δείκτη HOMA-IR σε παιδιά που εμφάνιζαν ΜΣ. *Diabetology & Metabolic Syndrome, 2014, doi:10.1186/1758-5996-6-100*

- **ΣΔ Τύπου II.** Ο ΣΔ τύπου II περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από ποικίλου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης και αυξημένη παραγωγή γλυκόζης. Ο ΣΔ τύπου II χαρακτηρίζεται από μια πρόδρομη περίοδο παθολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης, που αναφέρεται ως διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose, IFG) ή μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη (impaired glucose tolerance, IGT). Κατά την παρατεταμένη και έντονη αντίσταση στην ινσουλίνη, ακόμη και οι

αυξημένες συγκεντρώσεις της ινσουλίνης δεν επαρκούν για την διατήρηση του μεταβολισμού και των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στα φυσιολογικά επίπεδα. Αρχικά, παρατηρείται μέτριου βαθμού υπεργλυκαιμία μετά την πέψη των τροφών, ενώ στα επόμενα στάδια επέρχεται εξάντληση των β-κυττάρων του παγκρέατος, ώστε πλέον δεν μπορούν να συνθέσουν επαρκή ινσουλίνη ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση σοβαρής υπεργλυκαιμίας. Φαίνεται πως γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προδιάθεση του παγκρέατος ενός ατόμου να διατηρεί υψηλή παροχή ινσουλίνης για διάστημα πολλών ετών ώστε τελικά να μην αναπτύσσουν ΣΔ τύπου II όλοι οι ασθενείς με παχυσαρκία.

- **Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovary syndrome, PCOS).** Στις ωοθήκες, τα κύτταρα της θήκης έχουν υποδοχείς ινσουλίνης που ανταποκρίνονται ελάχιστα στις φυσιολογικές χαμηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης. Ωστόσο, υπό τις συνθήκες υπερινσουλιναιμίας, όπως συμβαίνει στην παχυσαρκία, αυτοί οι υποδοχείς προάγουν την παραγωγή ανδρογόνων που οδηγεί τελικά σε υπερανδρογοναιμία που κλινικά εκδηλώνεται με ανωοθηλακιορρηξία, ολιγομηνόρροια και ανάπτυξη του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (24). Συνήθη ευρήματα, εκτός από τα αυξημένα ανδρογόνα, είναι οι μειωμένες συγκεντρώσεις της δεσμευτικής σφαιρίνης των στεροειδών του φύλου (Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) και η αυξημένη περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα.
- **Ανδρικός Υπογοναδισμός.** Στους άνδρες με βάρος σώματος >160% του ιδανικού βάρους, η τεστοστερόνη του πλάσματος και η SHBG μειώνονται συχνά, ενώ λόγω περιφερικής αρωματοποίησης των ανδρογόνων στον λιπώδη ιστό αυξάνεται η συγκέντρωση των οιστρογόνων. Επιπλέον μπορεί να παρατηρηθεί και γυναικομαστία.
- **Ενωρίς ήβη,** η οποία εμφανίζεται κυρίως στα κορίτσια.
- **Πρώιμη αδρεναργή**
- **Επιτάχυνση οστικής ηλικίας**
- **Μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ).** Η παχυσαρκία, όπως προαναφέρθηκε, συσχετίζεται πολύ στενά με γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η διαταραχή της ανοχής στην γλυκόζη. Κοινός παρονομαστής αυτών των διαφορετικών κλινικών και βιοχημικών

φαινοτύπων είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ταυτόχρονη εμφάνιση αυτών των διαταραχών, η οποία αναφέρεται ως ΜΣ, δύναται να προβλέψει τη θνησιμότητα από ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου και ΣΔ τύπου II (25).

Γαστρεντερικές. Η πιο συχνή επιπλοκή της παχυσαρκίας είναι η λιπώδης διήθηση, η οποία ακολουθείται από την μη αλκοολική στεάτωση ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), για την οποία θα γίνει εκτενέστερη αναφορά παρακάτω.

Αναπνευστικές. Η παχυσαρκία οδηγεί σε ελαττωμένη ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος, αύξηση του έργου της αναπνοής, αύξηση του κατά λεπτό αερισμού οφειλόμενη στον αυξημένο μεταβολισμό, και ελάττωση της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας, της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και του εφεδρικού εκπνευστικού όγκου. Η σοβαρή παχυσαρκία μπορεί να συνοδεύεται από αποφρακτική υπνική άπνοια, άσθμα και από το «σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας» (3).

Ορθοπεδικές-Μυοσκελετικές διαταραχές. Η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας και βλαιοποδίας.

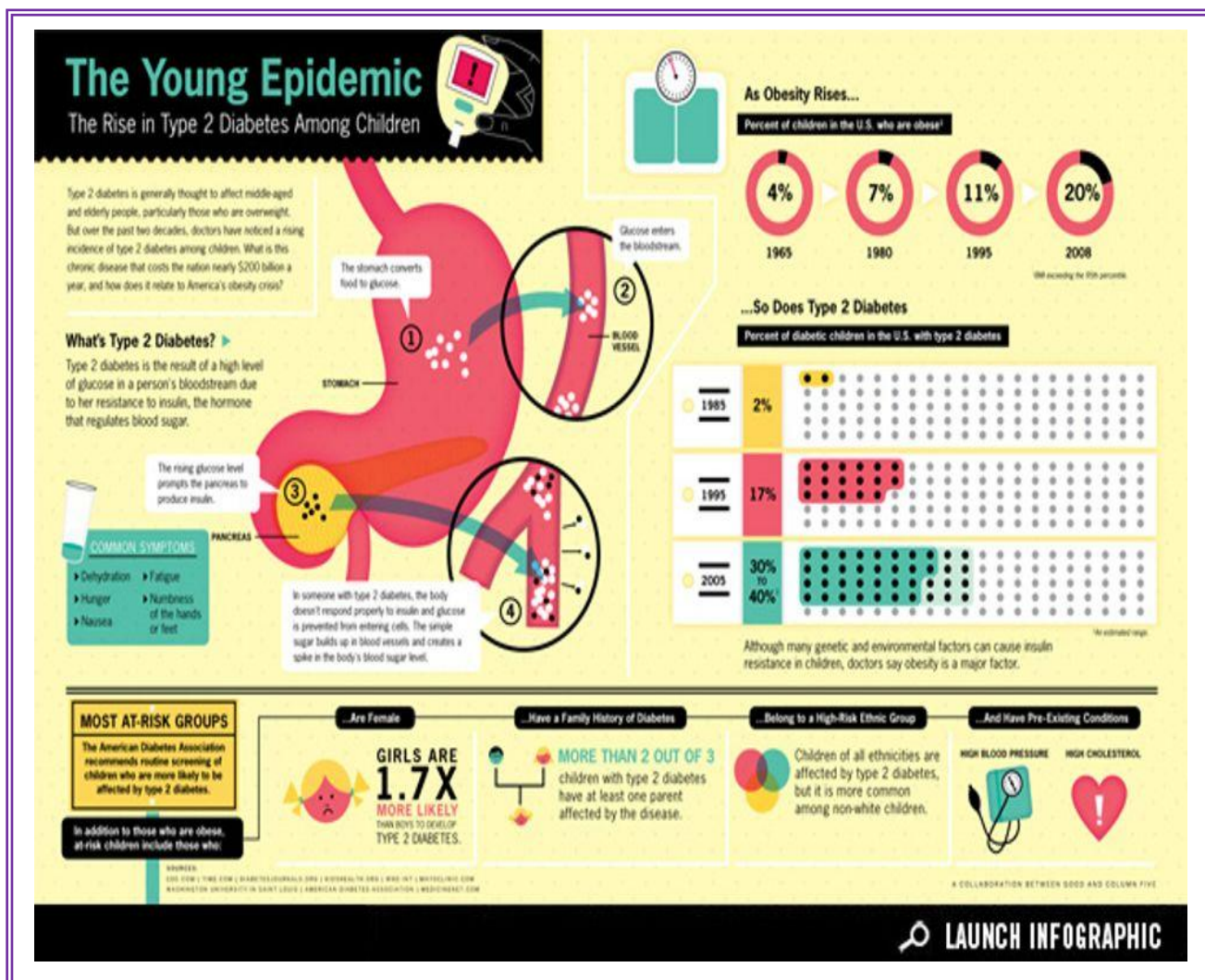
Αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου. Στον ανδρικό πληθυσμό η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο οισοφάγου, παχέως εντέρου, ορθού, παγκρέατος, ήπατος και προστάτη. Στον γυναικείο πληθυσμό πιο συχνόι σχετιζόμενοι με την παχυσαρκία καρκίνοι είναι της χοληδόχου κύστεως, του μαστού, του ενδομητρίου, του τραχήλου της μήτρας και των ωοθηκών.

Ψυχοκοινωνικές. Οι ασθενείς με παχυσαρκία έχουν συνήθως φτωχότερη ποιότητα ζωής και πιο πιθανόν να οδηγηθούν σε καταθλιπτική συμπεριφορά.

2.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ II

Για τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II έχει ήδη γίνει ήδη αναφορά παραπάνω. Αποτελεί έναν από τους πλέον σημαντικούς παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και χαρακτηρίζεται από μια παθολογική ομοιόσταση- διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose, IFG) ή από μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη (impaired glucose tolerance, IGT) σε συνδυασμό με την συνυπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη

και τελικά την εξάντληση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η επίπτωση του ΣΔ τύπου II στον ενήλικο πληθυσμό έχει διπλασιαστεί από το 1980, ανεβάζοντας το ποσοστό των ασθενών από 4,7% σε 8,5% σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (World Health Organization, WHO). Περισσότερα από 1,5 εκατομμύρια άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο από τις επιπλοκές του ΣΔ παγκοσμίως. Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, η επίπτωση του ΣΔ τύπου II έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της δραματικής αύξησης της παχυσαρκίας. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, μέσα σε ένα έτος από το 2011 έως το 2012, 12,5 περιπτώσεις/100000 παιδιών και εφήβων διαγνώστηκαν με ΣΔ τύπου II (26) (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Η αύξηση στον επιπολασμό του ΣΔ τύπου II στον παιδιατρικό πληθυσμό. *The young epidemic: The rise of type II diabetes in children*

Τα κριτήρια για την διάγνωση του ΣΔ σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία για τον Διαβήτη (American Diabetes Association, 2016) είναι τα ακόλουθα:

- Στους συμπτωματικούς ασθενείς με υπεργλυκαιμία ή υπεργλυκαιμική κρίση αρκεί μια τυχαία αυξημένη τιμή γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dL}$ (ή $11,1\text{ mmol/L}$)
- Στους ασυμπτωματικούς ασθενείς δύο τιμές γλυκόζης νηστείας (Fasting plasma glucose, FPG) $\geq 126\text{mg/dL}$, αρκεί να έχει προηγηθεί 8 ώρες νηστεία ή δύο τυχαίες τιμές γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dL}$
- Παθολογική καμπύλη γλυκόζης (OGTT) με γλυκόζη πλάσματος $\geq 200\text{mg/dL}$ (ή $11,1\text{ mmol/L}$) μετά από δύο ώρες από την κατανάλωση 75gr άνυδρης γλυκόζης (Συνιστώμενη δόση χορήγησης γλυκόζης $1,75\text{ gr/kg}$, maximum 75gr)
- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (ή 48mmol/mol)

Η υποψία της διάγνωσης μπορεί να τεθεί σε ένα παιδί που εμφανίζει πολουρία και πολυδιψία σε έδαφος υποκείμενου μεταβολικού συνδρόμου με οικογενειακό ιστορικό παχυσαρκίας ή ΣΔ. Κατηγορίες ασθενών που έχουν αυξημένο κίνδυνο για να εμφανίσουν διαβήτη ή που εντάσσονται στην κατηγορία των ασθενών με προδιαβήτη, σύμφωνα πάλι με την Αμερικανική Εταιρεία για τον Διαβήτη (American Diabetes Association, 2016), είναι οι ακόλουθες:

- Ασθενείς με γλυκόζη πλάσματος νηστείας από 100 mg/dL (ή $5,6\text{ mmol/L}$) έως 126 mg/dL (ή $6,9\text{ mmol/L}$) (impaired fasting glucose, IFG)
- Καμπύλη γλυκόζης (OGTT) μετά από δύο ώρες από την κατανάλωση 75gr άνυδρης γλυκόζης με τιμές γλυκόζης μεταξύ 140 mg/dL (ή $7,8\text{ mmol/L}$) και 199 mg/dL (ή 11 mmol/L), δηλαδή διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη (impaired glucose tolerance, IGT)
- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) $5,7 - 6,4\%$ (ή $39 - 47\text{ mmol/mol}$)

Οι επιπλοκές του ΣΔ είναι πολλές με κυριότερες την αγγειακή νόσο. Η **διαβητική αγγειακή νόσος** χωρίζεται σε δύο κατηγορίες: τη **μικροαγγειοπάθεια** και τη **μακροαγγειοπάθεια**. Η προσβολή των μικρού μεγέθους αγγείων οδηγεί σε διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική νευροπάθεια. Η

μακροαγγειοπάθεια του ΣΔ είναι ο λόγος της αυξημένης επίπτωσης καρδιακών εμφραγμάτων, εγκεφαλικών επεισοδίων, διαλείπουσας χωλότητας, γάγγραινας κάτω άκρων. Το έμφραγμα μυοκαρδίου παρουσιάζεται 3-5 φορές συχνότερα σε διαβητικούς ασθενείς και αποτελεί τη κύρια αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών. Άλλες απαντώμενες επιπλοκές είναι η διαβητική κετοξέωση, το υπεργλυκαιμικό υπεροσμωτικό κώμα, η γαλακτική οξέωση και η υπογλυκαιμία, καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν τον διαβητικό σε μείωση του επιπέδου συνείδησης ή ακόμα και σε κώμα. Αν και η διαβητική κετοξέωση συνήθως παρατηρείται σε ΣΔ τύπου I και σε ποσοστό 20% αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση της νόσου, δεν είναι σπάνια και σε ΣΔ τύπου II.

2.3. ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αποτελεί μείζων αίτιο πρώιμης αγγειακής νόσου. Αν και η κατανομή της αρτηριακής πίεσης στον γενικό πληθυσμό ακολουθεί την κωδωνοειδή κατανομή Bell, η συσχέτιση με θανατηφόρα και μη θανατηφόρα συμβάματα του καρδιαγγειακού συστήματος (αγγειακά εγκεφαλικά, νεφρική και ισχαιμική καρδιακή νόσος) εμφανίζει μια γραμμική κατανομή σε σχέση με το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης. Σημαντική αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρατηρείται ήδη όταν η ΑΠ υπερβαίνει την τιμή 140/90 mmHg. Κατά συνέπεια ως **υπέρταση** ορίζεται η τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης (Systolic Blood Pressure, SBP) μεγαλύτερη ή ίση με 140 mmHg ή διαστολικής (Diastolic Blood Pressure, DBP) μεγαλύτερης ή ίσης με 90 mmHg σε κάθε ασθενή που λαμβάνει ή δεν λαμβάνει αντιυπερτασική αγωγή (Joint National Committee Report VII, JNC VII).

Η ταξινόμηση της ΑΠ σε ενήλικες άνω των 18 ετών παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Είναι σαφές από αυτή την αναφορά ότι ακόμη και τιμές ΑΠ 135/85 mmHg σχετίζονται με πιθανότητα ανάπτυξης υπέρτασης και μπορούν να οδηγήσουν σε κάποιο βαθμό βλάβης σε όργανα-στόχους. Ανάλογα επομένως με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση, υπέρταση μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει το 20-30% του ενήλικου πληθυσμού, ενώ η επίπτωσή της φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους μαύρους Αφρικάνους, από τους οποίους το 40-45% των ενηλίκων νοσεί (6)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση αρτηριακής πίεσης στους ενήλικες

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ > 18 ΕΤΩΝ			
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ (mmHg)		ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ (mmHg)
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	<120	Και	<80
ΠΡΟΪΠΕΡΤΑΣΗ	120 – 139	Ή	80 – 89
ΣΤΑΔΙΟ 1	140 – 159	Ή	90 – 99
ΣΤΑΔΙΟ 2	>160	Ή	>100

Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, η επίπτωση της ανέρχεται περίπου στο 3,5%, ενώ ένα 10% του παιδιατρικού πληθυσμού έχει υψηλή πίεση. Ανεύρεση ΑΠ υψηλότερης από την 95^η εκατοστιαία θέση (ΕΘ) για την ηλικία, το φύλο και το ύψος του παιδιού σε τρεις τουλάχιστον διαφορετικές μετρήσεις θέτει την διάγνωση της υπέρτασης στην παιδική ηλικία. Ωστόσο επί συμπτωμάτων ή βλάβης οργάνων στόχων ή επί ΑΠ > 30 mmHg πάνω από την 95^η ΕΘ θέτει την διάγνωση της υπέρτασης και χρήζει άμεσης αντιμετώπισης. Ως κακοήθης υπέρταση ορίζεται η άνοδος της ΑΠ που σχετίζεται με βλάβη σε όργανα-στόχους και προκαλεί εγκεφαλοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια. Η σταδιοποίηση της υπέρτασης για την παιδική και εφηβική ηλικία παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα (ΠΙΝΑΚΑΣ 2):

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ταξινόμηση αρτηριακής πίεσης στα παιδιά και τους εφήβους

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	0-15 ετών SBP ή/και DBP εκατοστιαία θέση	15 ετών ή και μεγαλύτερα SBP ή/και DBP (mmHg)
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	<90 ^η	<130/85
ΥΨΗΛΗ ΠΙΕΣΗ	≥90 ^η έως <95 ^η	130-139/85-89
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	≥95 ^η	≥140/90
ΣΤΑΔΙΟ 1	95 ^η - 99 ^η + 5mmHg	140-159/90-99
ΣΤΑΔΙΟ 2	>99 ^η + 5mmHg	160-179/100-109
Μεμονωμένα Αυξημένη SBP	SBP ≥ 95 ^η και DBP < 90 ^η	≥140/ <90

Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Παιδιατρικής Εταιρείας, τα όρια για την παιδιατρική Αρτηριακή Υπέρταση έχουν ελαφρώς τροποποιηθεί και συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (ΠΙΝΑΚΑΣ 3) (27):

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Νεότερα δεδομένα για τον ορισμό της υπέρτασης στα παιδιά

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	0-13 ετών SBP ή/και DBP εκατοστιαία θέση	13 ετών ή και μεγαλύτερα SBP ή/και DBP (mmHg)
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	<90 ^η	<120/80
ΥΨΗΛΗ ΠΙΕΣΗ	≥90 ^η έως <95 ^η ή 120/80mmHg έως <95 ^η	120-129/<80
ΣΤΑΔΙΟ 1	≥95 ^η έως <95 ^η + 12 mmHg ή 130-139/80-89mmHg	130-139/80-89
ΣΤΑΔΙΟ 2	≥95 ^η + 12mmHg ή ≥140/90mmHg	≥140/90mmHg

Για την εκτίμηση της πίεσης στον παιδιατρικό πληθυσμό και κυρίως στις μικρότερες ηλικίες, η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία έχει διαμορφώσει και άλλους πίνακες με βάση την ηλικία, το φύλο και το ύψος των παιδιών οι οποίοι είναι αρκετά πιο πολύπλοκοι Εικόνα 17.

Blood pressure for girls by age and height percentiles															
Age (years)	BP percentile	SBP (mmHg) percentile of height							DBP (mmHg) percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84

Εικόνα 17. Φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης στα κορίτσια με βάση την ηλικία και το ύψος

Η εντόπιση της υπέρτασης ξεκινά με τη σωστή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις θα καθορίσουν εάν η αρχική αύξηση της αρτηριακής πίεσης επιμένει με αποτέλεσμα να απαιτείται άμεση θεραπευτική παρέμβαση. Υπάρχουν ορισμένες καταστάσεις στις οποίες υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των τιμών ΑΠ που μετρώνται και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Οι τρεις συχνότερες καταστάσεις είναι: η αμφοτερόπλευρη στένωση της υποκλειδίου αρτηρίας, η ψευδοϋπέρταση και η υπέρταση της λευκής μπλούζας.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό συναντάμε την πρωτοπαθή (ιδιοπαθή) υπέρταση κυρίως στους εφήβους και δη τους παχύσαρκους, ενώ η δευτεροπαθής επικρατεί κυρίως στις πιο μικρές ηλικίες όπου υπάρχει συνήθως πιο βαριά αύξηση της ΑΠ. Τα αίτια που οδηγούν σε δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση στα παιδιά είναι:

- Νεφρικά αίτια (συγγενείς ανωμαλίες, όπως νεφρική δυσπλασία, σπειραματονεφρίτιδες, νεφρικές ουλές, οξεία σωληναριακή νέκρωση, όγκος Wilms, πολυκυστική νόσος των νεφρών),

- ενδοκρινικά αίτια (όγκοι εκκρίνοντες κατεχολαμίνες, όπως το φαιοχρωμοκύττωμα και το νευροβλάστωμα, το σύνδρομο Cushing, ο υπεραλδοστερονισμός, ο υπερθυρεοειδισμός)
- νευρολογικά αίτια (διέγερση συμπαθητικού, αυξημένη ενδοκράνια πίεση)
- αγγειακά αίτια (στένωση ισθμού αορτής, στένωση νεφρικής αρτηρίας, θρόμβωση νεφρικής φλέβας, αγγειίτιδα)
- φάρμακα

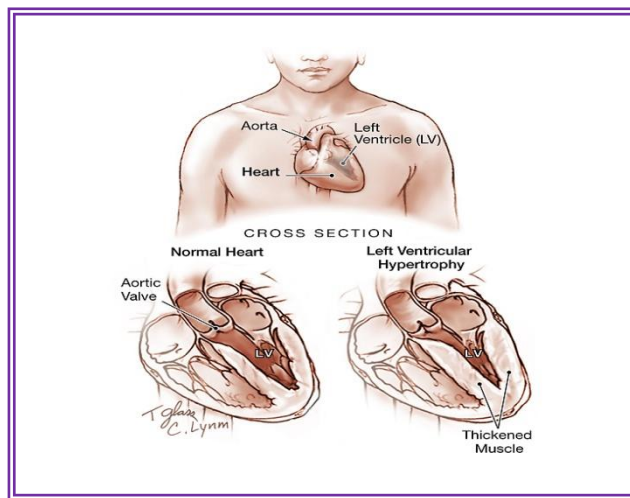
Η ανάπτυξη της ιδιοπαθούς υπέρτασης φαίνεται ότι δημιουργείται από την αλληλοσυσχέτιση μεταξύ πολλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι υπεύθυνοι γενετικοί παράγοντες είναι στο μεγαλύτερό τους μέρος άγνωστοι. Η ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας σε μια νεφρική αρτηρία και η νεφρική ανεπάρκεια αποτελούν παραδείγματα δομικών παραγόντων που μπορεί να τροποποιήσουν το παθογενετικό προφίλ της υπέρτασης. Λόγω αυτής της πολυπλοκότητας της αλληλεπίδρασης παραγόντων που προκαλούν υπέρταση, οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την ανάπτυξη και διατήρησή της παραμένουν άγνωστοι στο μεγαλύτερό τους μέρος.

Η αρτηριακή πίεση εξαρτάται από τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Η ρύθμιση των περιφερικών αντιστάσεων επηρεάζεται από νευρογενείς, ορμονικούς, διατροφικούς, δομικούς και βιοχημικούς μηχανισμούς. Η ρύθμιση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος εξαρτάται από την λειτουργία των νεφρών, όμως η νεφρική λειτουργία και η κατακράτηση νατρίου μπορούν να επηρεασθούν από τους ίδιους νευρογενείς, ορμονικούς, διατροφικούς, βιοχημικούς και δομικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την ρύθμιση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων.

Η παρατεταμένα αυξημένη αρτηριακή πίεση έχει επίπτωση στα διάφορα όργανα στόχους:

- **ΚΝΣ:** Ισχαιμικό επεισόδιο ή ΑΕΕ
- **Καρδιά:** Κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά ή ακτινολογικά ευρήματα στεφανιαίας νόσου, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, έμφραγμα μυοκαρδίου (Myocardial Infarction, MI). Η ανάπτυξη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας καθιστά έναν μηχανισμό προσαρμογής λόγω της παρατηρούμενης αύξησης του μεταφορτίου από την υπέρταση Εικόνα 18. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας όμως αντιπροσωπεύει έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη

αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αντιυπερτασικοί παράγοντες, η ελάττωση του σωματικού βάρους και η ελαττωμένη πρόσληψη άλατος με τη διαίτα είναι ικανά να προκαλέσουν ελάττωση του πάχους και της μάζας της αριστερής κοιλίας (28). Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελεί την απλούστερη εξέταση στην ανίχνευση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, στεφανιαίας νόσου καθώς και αρρυθμιών, όμως η υπερηχογραφική μελέτη της καρδιάς αποτελεί πολύ πιο ευαίσθητη και ακριβή μέθοδο.



Εικόνα 18. Υπερτροφία Αριστερής Κοιλίας της Καρδιάς

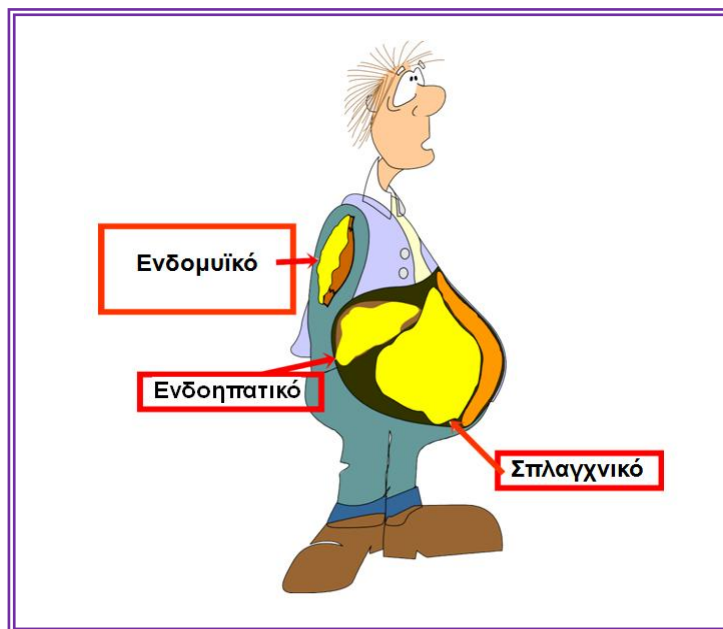
- **Περιφερικά αγγεία:** Απουσία τουλάχιστον σε ένα περιφερικό αγγείο ψηλαφητών σφίξεων (εξαιρούνται οι ραχιαίες του άκρου ποδός) με ή χωρίς διαλείπουσα χωλότητα.
- **Νεφροί:** Προϊούσα νεφρική βλάβη, Κρεατινίνη $>1.4\text{mg/dL}$, μικροαλβουμιουρία $>30\text{mg/24h}$, λευκοματουρία $>300\text{ mg/24h}$. Η Πρωτεϊνουρία είναι το αποτέλεσμα της αύξησης της ενδοσπειραματικής πίεσης, καθώς και της αυξημένης μεμβρανικής διαπερατότητας του σπειράματος και διαρροής από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρωτεϊνουρία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης
- **Αμφιβληστροειδοπάθεια:** *ΣΤΑΔΙΟ I:* Σπασμός αγγείων, *ΣΤΑΔΙΟ II:* Στένωση και ελίκωση αρτηριδίων, *ΣΤΑΔΙΟ III:* Αιμορραγίες και βαμβακοειδή εξιδρώματα, *ΣΤΑΔΙΟ IV:* Οίδημα οπτικής θηλής.

2.4. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για την δημόσια υγεία καθώς σχετίζεται άμεσα με την εκδήλωση του ΣΔ τύπου ΙΙ και της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Περιγράφηκε αρχικά από τον Reaven το 1988 (29), ο οποίος παρατήρησε συσχέτιση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη με τους άλλους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Άλλα ονόματα που έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτή τη συνάθροιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνουν το σύνδρομο X, το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, τη θανατηφόρο τετράδα, το diabetes (από τα αρχικά του διαβήτη και της παχυσαρκίας), την υπερτριγλυκαιρδαϊμική μέση ή το σύνδρομο παχυσαρκίας-δυσλιπιδαιμίας. Η επίπτωση του ΜΣ στις Ηνωμένες Πολιτείες πλησιάζει το 30%, ενώ μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων ανέρχεται στο 65% (30), (31). Η παθοφυσιολογία του ΜΣ είναι πολύπλοκη και είναι κάτι περισσότερο από ένα συνονθύλευμα παραγόντων, όπως η παχυσαρκία, η αθηρωμάτωση, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η έκτοπη (ιδιαίτερα στο ήπαρ και στους μυς) σπλαχνική παχυσαρκία Εικόνα 19, η φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη και διαιτητική κατανάλωση λιπαρών και υδατανθράκων παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Ο ορισμός του ΜΣ παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Σε μια προσπάθεια να οριστεί καλύτερα το μεταβολικό σύνδρομο, η IDF (International Diabetes Federation), η NHBLI (National Heart, Lung and Blood Institute), η Παγκόσμια Ομοσπονδία Καρδιολογίας και η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας δημοσίευσαν το 2009 έναν πιθανό ορισμό του ΜΣ. Σύμφωνα με αυτόν, η διάγνωση του ΜΣ στους ενήλικες τίθεται όταν συνυπάρχουν 3 από τους ακόλουθους 5 παράγοντες κινδύνου:

- Αυξημένη περίμετρος μέσης (με ειδικές τιμές και κριτήρια ανά πληθυσμό και χώρα)
- Τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dL
- HDL-c < 40 mg/dL στους άνδρες και < 50 mg/dL στις γυναίκες
- Αυξημένη ΑΠ του αίματος, ήτοι SBP ≥ 130 mmHg ή DBP ≥ 85 mmHg
- Γλυκόζη νηστείας > 100 mg/dL.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στον ισχύοντα ορισμό, η παχυσαρκία έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την περίμετρο μέσης και όχι τον ΔΜΣ, δεδομένου ότι η περίμετρος μέσης έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται καλύτερα με το σπλαχνικό λίπος και την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και την ανάπτυξη ΣΔ τύπου II και καρδιαγγειακής νόσου από ό,τι ο ΔΜΣ (32), (33). Το ΜΣ προκύπτει από μια σύνθετη αλληλεπίδραση πολλών εξωγενών και ενδογενών παραγόντων. Η σπλαχνική παχυσαρκία υποκινεί την έναρξη του ΜΣ, ενώ η χρόνια φλεγμονή και η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλουν στη μεταβολική δυσλειτουργία (34), (35). Όπως προαναφέραμε, ο λιπώδης ο ιστός είναι ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο που εκκρίνει βιοδραστικές αδιποκίνες. Η έκκριση αδιποκινών από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό οδηγεί σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (35). Αυτό, με τη σειρά του, αυξάνει τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων (TG), ενεργοποιώντας την ηπατική γλυκονεογένεση. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η υπεργλυκαιμία, η σύνθεση TG και η υπερπαραγωγή των αθηρογόνων, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (36). Η υπερβολική εναπόθεση TGs στον σπλαχνικό ιστό επάγει έναν φλεγμονώδη καταρράκτη με αποτέλεσμα μια αυτο-ενισχυτική παραγωγή κυτταροκινών (37) και την επαγόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ παράλληλα μειώνονται οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η αδιπονεκτίνη.

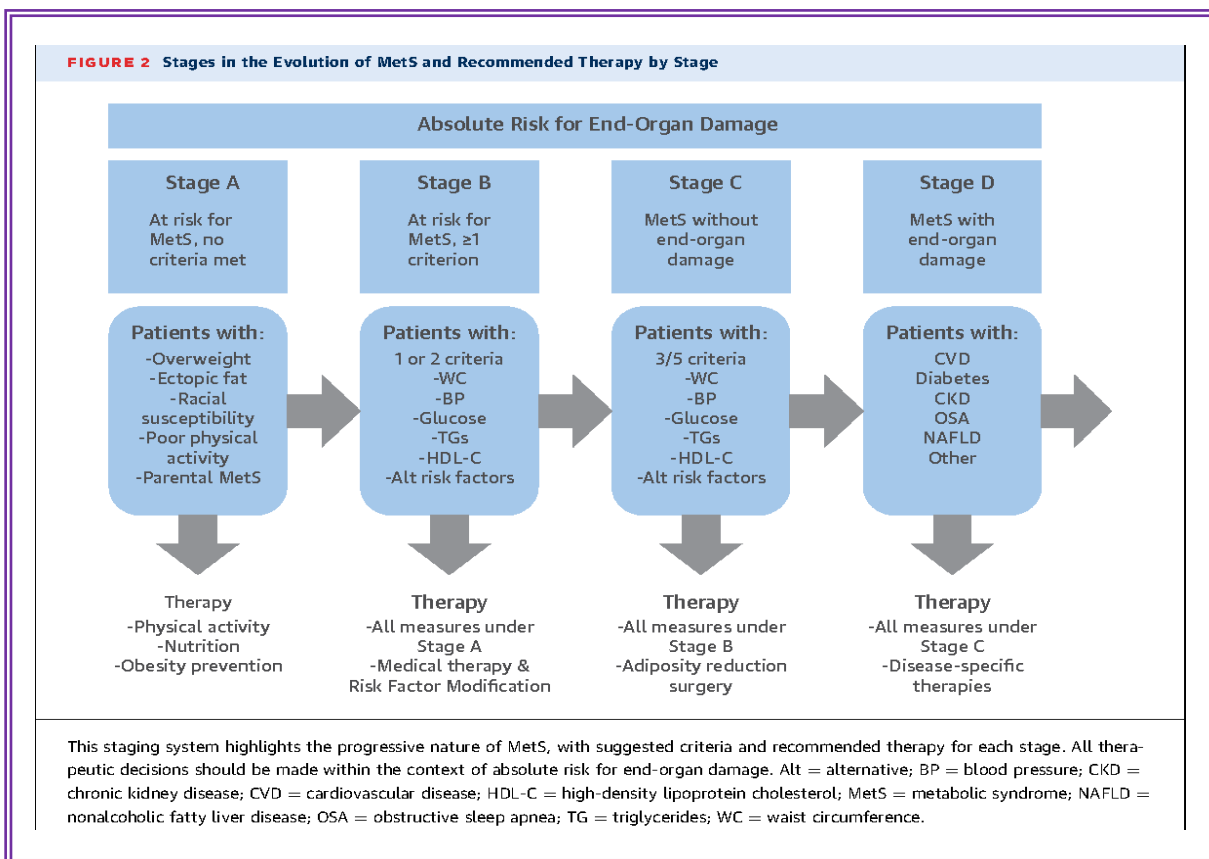


Εικόνα 19. Κατανομή λιπώδους ιστού στο σώμα

Επιπλέον, η σπλαχνική παχυσαρκία μεταβάλλει τη νεφρική και σπλαχνική μικροκυκλοφορία με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτή η

ενεργοποίηση αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό και την κατακράτηση νατρίου και μεταβάλλει την καρδιακή λειτουργία (38). Επιπρόσθετα, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα του λιπώδους ιστού, όπως προαναφέραμε, παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF-α, IL-1 και IL-6, αγγειοτενσινογόνου και αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen activator inhibitor, PAI). Υπό κανονικές συνθήκες, τα β-κύτταρα του παγκρέατος απελευθερώνουν ινσουλίνη ως απόκριση στην αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα, που ενισχύει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα και προάγει την κανονική αδιπογένεση με αποτέλεσμα την καταστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης και της λιπόλυσης. Όταν εμφανίζεται αντίσταση στην ινσουλίνη, η ενεργειακή ομοιόσταση μεταβάλλεται, με αποτέλεσμα την ακατάλληλη παραγωγή ηπατικής γλυκόζης, τη μειωμένη αποτελεσματικότητα του πεπτιδίου αναλόγου της γλυκαγόνης (glucagon-like peptide, GLP), την αναποτελεσματική πρωτεϊνική σύνθεση και την ανεπαρκή κάθαρση των γλυκοζυλιωμένων τελικών προϊόντων (39), με αποτέλεσμα την απορρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος, την μικροαγγειακή δυσλειτουργία, την επιταχυνόμενη στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και την καρδιακή διαστολική δυσλειτουργία, αυξάνοντας τελικά τον κίνδυνο για ισχαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια (40).

Έχουν περιγραφεί πολλαπλοί φαινοτυπικοί υπότυποι του ΜΣ με βάση τον αριθμό των παραγόντων που πληρούνται για τον ορισμό του (Εικόνα 20) Φαίνεται μάλιστα, πως η πιθανότητα εμφάνισης δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία αυξάνεται όσο οι παράγοντες κινδύνου συσσωρεύονται, παρέχοντας τη βάση για ένα προτεινόμενο σύστημα σταδιοποίησης που αναγνωρίζει την ετερογένεια του ΜΣ. Το Στάδιο Α περιλαμβάνει εκείνους που διατρέχουν κίνδυνο για το ΜΣ αλλά χωρίς κανένα από τα 5 καθοριστικά κριτήρια. Οι ασθενείς στο στάδιο Β πληρούν 1 ή 2 κριτήρια ή έχουν εναλλακτικούς παράγοντες κινδύνου. Στάδιο C ανήκουν ασθενείς που πληρούν πλήρως τα κριτήρια αλλά δεν έχουν ακόμη επιδείξει βλάβη των οργάνων-στόχων, και οι ασθενείς στο στάδιο Δ ορίζονται από την παρουσία βλαβών στα όργανα-στόχους.



Εικόνα 20. Σταδιοποίηση του ΜΣ. *The cardiometabolic health alliance working toward a new care model for the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol 2015.*

Ο κίνδυνος της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, ωστόσο, δεν εξηγείται πλήρως από το σύμπλεγμα (cluster) των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που ορίζουν το ΜΣ, πόσο δε μάλλον στα παιδιά για τα οποία δεν έχει διατυπωθεί ένας σαφής ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου. Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για αυτή τη δυσκολία ορισμού του ΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία, μεταξύ των οποίων οι φυσιολογικές αλλαγές στις αναλογίες του σώματος στα αναπτυσσόμενα παιδιά, οι διαφορετικές ορμονικές επιδράσεις που συνοδεύουν την φυσιολογική ανάπτυξη των εφήβων και η διαφορετική ισορροπία των παραγόντων που ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών και εφήβων σε σύγκριση με τους ενήλικες (41).

Σύμφωνα με την IDF το ΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους περιλαμβάνει τα κάτωθι (42):

- Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών εξαιρούνται από τον ορισμό αυτό επειδή υπάρχουν πενιχρά στοιχεία για την κλινική αυτή ομάδα.

- Στα παιδιά ηλικίας 6–10 ετών επίσης δεν τίθεται διάγνωση ΜΣ (όμως επιβάλλεται να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα παιδιά με κοιλιακή παχυσαρκία – περίμετρο μέσης >90^η ΕΘ – ειδικότερα εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό μεταβολικών νοσημάτων και καρδιαγγειακής νόσου).
- Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10–16 ετών τίθεται η διάγνωση του ΜΣ εάν υπάρχει κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης >90^η ΕΘ) και παρουσία δύο τουλάχιστον επιπλέον κριτηρίων του ΜΣ των ενηλίκων.
- Στις μετεφηβικές ηλικίες >16 ετών για τη διάγνωση του ΜΣ χρησιμοποιούνται τα κριτήρια της IDF που ισχύουν για τη διάγνωση του συνδρόμου στους ενήλικες.

Δεδομένης λοιπόν της ασάφειας στον ορισμό του ΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία, καθίσταται απαραίτητη η αναζήτηση νέων μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, στους οποίους επικεντρώνεται η παρούσα μελέτη, όπως η υψηλής ευαισθησίας CRP (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), η ομοκυστεΐνη, η IL-6, ο TNF-α, οι κυτταροκίνες που προέρχονται από τα λιποκύτταρα αδιπονεκτίνη και λεπτίνη, ο λόγος TG/HDL καθώς και ο λόγος απολιποπρωτεΐνης ApoB/ApoA1. Αυτοί οι μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν συσχετισθεί με CVD ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου του ΜΣ στον ενήλικο πληθυσμό. Λίγα όμως είναι τα δεδομένα που αφορούν τον παιδιατρικό πληθυσμό.

3. ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

3.1. HIGH SENSITIVITY CRP (hs-CRP)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μια πρωτεΐνη του αίματος, οι συγκεντρώσεις της οποίας αυξάνονται γρήγορα σε απόκριση στη φλεγμονή. Για τον λόγο αυτό ονομάζεται πρωτεΐνη οξείας φάσης, όρος που χαρακτηρίζει εκείνες τις πρωτεΐνες που η συγκέντρωσή τους αυξάνει κατά τουλάχιστον 25% κατά την διάρκεια της φλεγμονής. Η CRP συντίθεται στο ήπαρ ως απάντηση σε παράγοντες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα. Μελέτες έχουν δείξει ότι μια επίμονη χαμηλού βαθμού φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση και τη στένωση των αιμοφόρων αγγείων, λόγω συσσώρευσης χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων. Η υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP) μετρά με ακρίβεια τις χαμηλές συγκεντρώσεις της CRP για τον εντοπισμό της χρόνιας ήπιας φλεγμονής και δύναται να προβλέψει τον κίνδυνο ενός ατόμου να αναπτύξει CVD. Συγκεντρώσεις hs-CRP <1 mg/L, 1-3 mg/L, >3 mg/L διαχωρίζουν τους ενήλικες σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη CVD (43)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Συσχέτιση CVD κινδύνου και hs-CRP

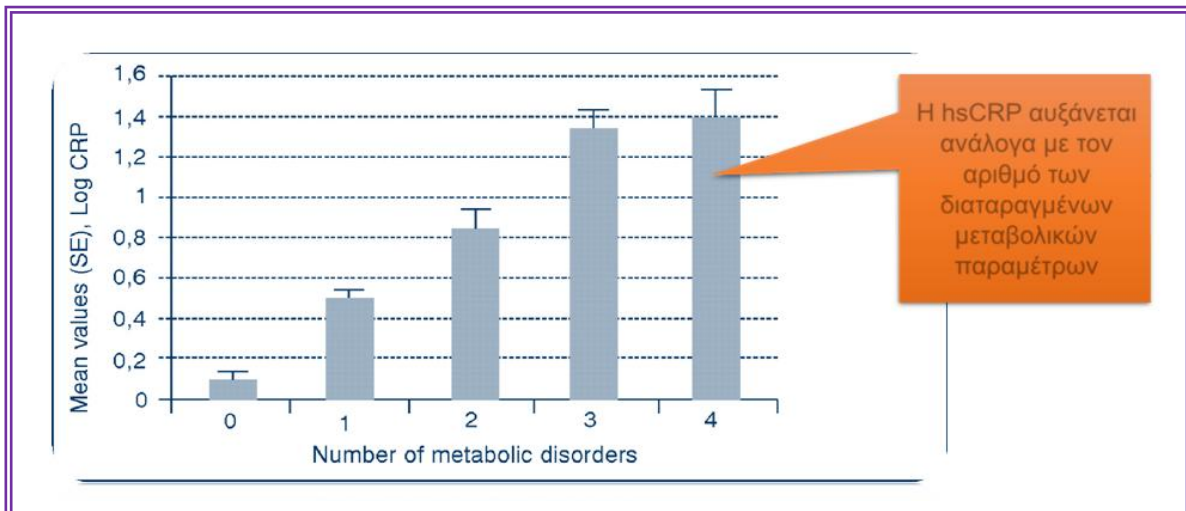
Εκτίμηση hs-CRP	Καρδιαγγειακός Κίνδυνος
< 1mg/L	Χαμηλός
1-3 mg/L	Μέτριος
>3mg/L	Υψηλός
American Heart Association 2003	

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Μαδρίτη σε παιδιά με αυξημένο ΔΜΣ βρέθηκε ότι τα παιδιά που εμφάνιζαν ΜΣ είχαν υψηλότερη hs-CRP και πως ούτε η ηλικία, ούτε τα στάδια ήβης κατά Tanner, ούτε το φύλο επηρέαζαν τις μετρήσεις (43). Επιπλέον, η hs-CRP παρουσίασε θετική συσχέτιση με τον ΔΜΣ, την ινσουλίνη και τα τριγλυκερίδια και αρνητική συσχέτιση με την HDL. Άρα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως καλός και ευαίσθητος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου (44).

Τα πλεονεκτήματα που εμφανίζει η hs-CRP στην χρήση της ως βιοδείκτη φλεγμονής και καρδιαγγειακού κινδύνου είναι τα ακόλουθα:

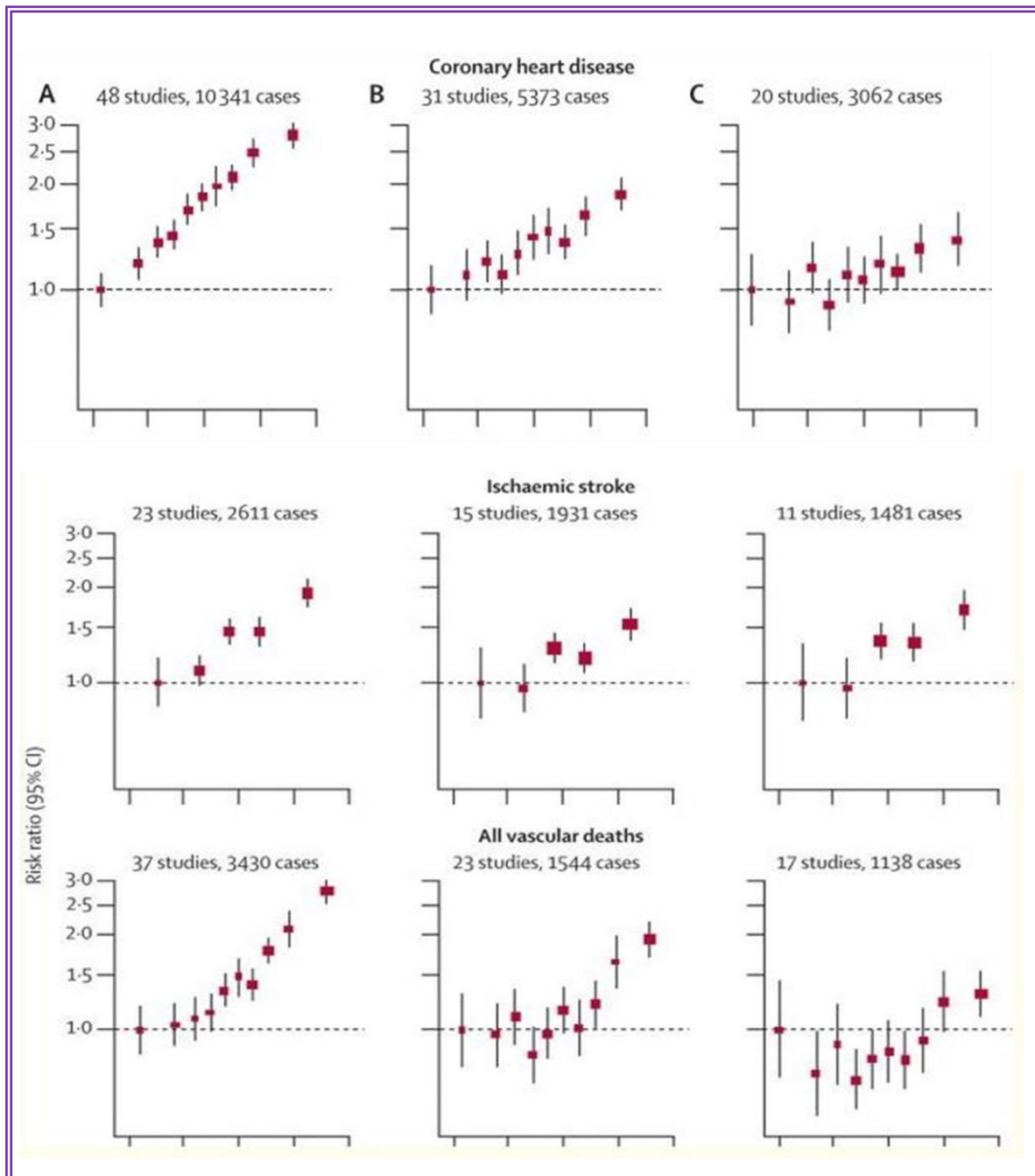
- Γρήγορος και απλός προσδιορισμός
- Αρκετά ευαίσθητος δείκτης στη μεταβολική φλεγμονή
- Συσχέτιση με τον βαθμό ενεργοποίησης των μακροφάγων
- Έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής $t_{1/2}$ (19-20h)
- Ρύθμιση σε επίπεδο γονιδίου
- Δεν επηρεάζεται από διάφορα φάρμακα

Σύμφωνα με μελέτες σε ενήλικο πληθυσμό, η hs-CRP φαίνεται να μεταβάλλεται αναλογικά με τον αριθμό των μεταβολικών διαταραχών (δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση) που εμφανίζουν οι ασθενείς (Εικόνα 21).



Εικόνα 21. Λογαριθμική μεταβολή της hs-CRP ανάλογα με τον αριθμό των μεταβολικών παραμέτρων. *David M. Capuzzi, and Jeffrey S. Freeman. Clin Diabetes 2007;25:16-22*

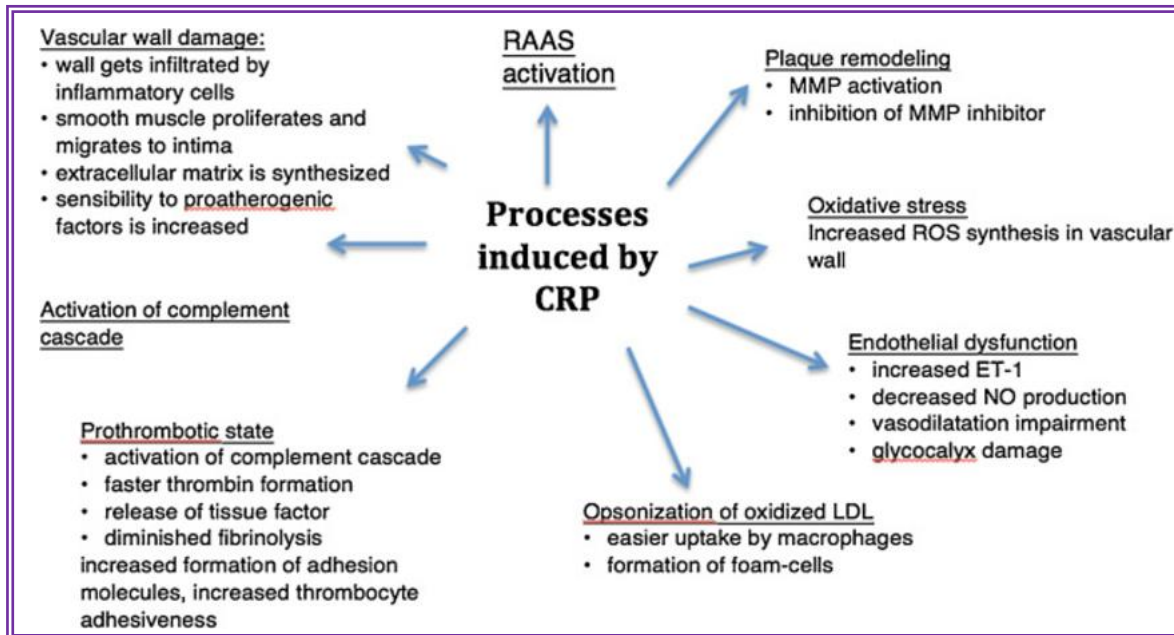
Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και μια πρόσφατη μετανάλυση ενηλίκων χωρίς ιστορικό αγγειακών παθήσεων. Παρατηρήθηκε γραμμική συσχέτιση της λογαριθμικής συγκέντρωσης της CRP με διάφορους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου και φλεγμονώδεις παράγοντες και με τον κίνδυνο της ισχαιμικής αγγειακής νόσου. Επιπρόσθετα, φάνηκε γραμμική συσχέτιση της συγκέντρωσης CRP με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακής θνησιμότητας και θανάτου από αρκετούς καρκίνους και ασθένειες των πνευμόνων (Εικόνα 22) (45).



Εικόνα 22. Λογαριθμική συσχέτιση της CRP με τον CVD κίνδυνο. *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. The Lancet*

Κατά την χρόνια φλεγμονή, η CRP, και κατ' επέκταση και η hs-CRP, φαίνεται να εμπλέκεται σε πολλές διεργασίες. Η βλάβη και η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου το καθιστά πιο ευαίσθητο σε προαθηρογόνους παράγοντες. Ενεργοποιώντας το σύστημα αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, των υποδοχέων αγγειοτενσίνης-1 και αγγειοτενσίνης-2, η CRP προάγει την προαθηρογόνο δραστηριότητα της αγγειοτενσίνης, διεγείρει άμεσα και έμμεσα τη δομική και λειτουργική τροποποίηση των αρτηριακών τοιχωμάτων, την αναδιαμόρφωση της καρδιάς και των αγγείων, και την αύξηση της

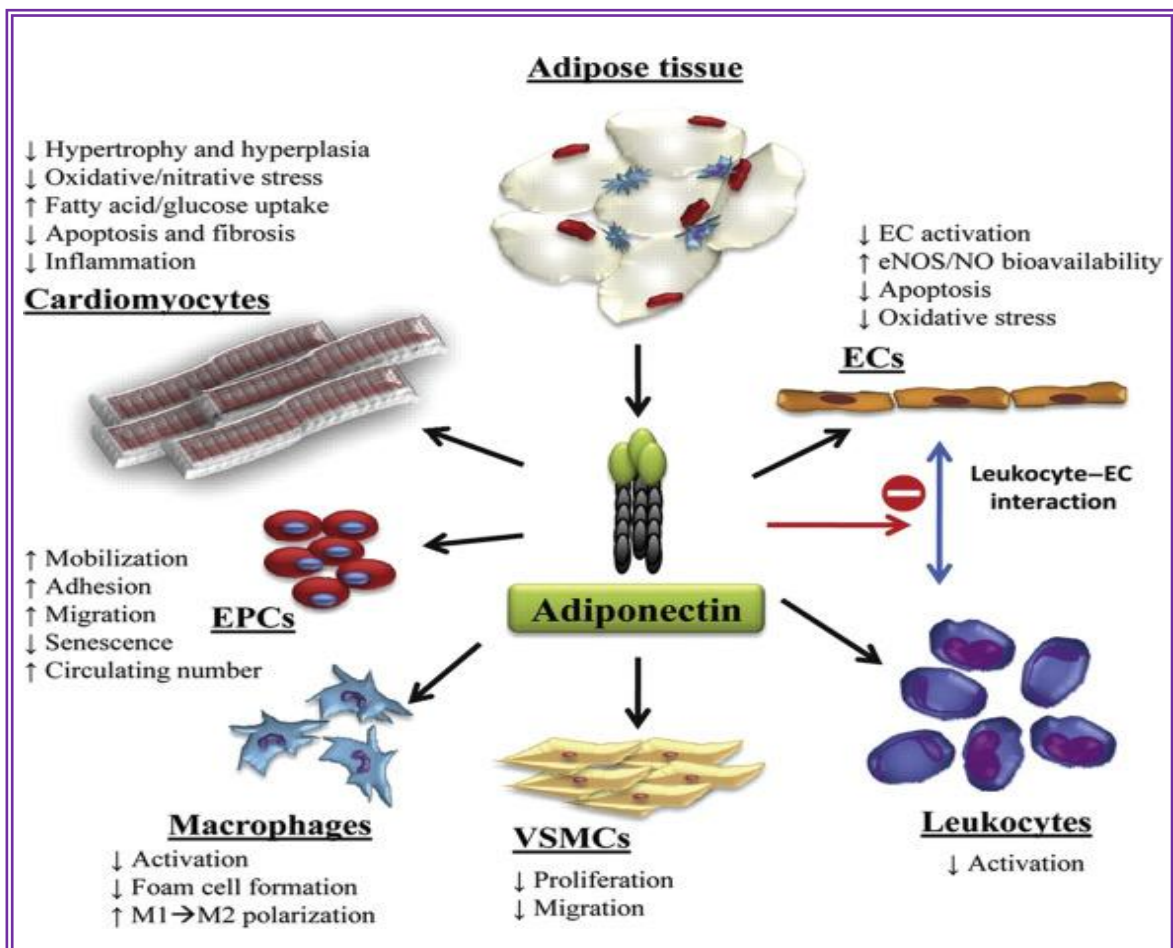
αγγειακής αντίστασης. Η CRP επάγει την ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών (Matrix Metalloproteinase, MMP), που προάγουν την καταστροφή του κολλαγόνου, και καταστέλλει τους αναστολείς της ιστικής MMP (Εικόνα 23).



Εικόνα 23. Οι δράσεις επίσης CRP. *Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. January 2016, Medicina 52(1.)DOI:10.1016/j.medic.2015.12.001*

3.2. ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

Η αδιπονεκτίνη διαφέρει επίσης άλλες αδιποκίνες λόγω του ότι είναι αντιφλεγμονώδης παράγοντας. Η αδιπονεκτίνη είναι μια προσομοιάζουσα με το κολλαγόνο (collagen-like) πρωτεΐνη του πλάσματος που φαίνεται να αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης *in vivo* και *in vitro* (46), (47) και να βελτιώνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. Η αδιπονεκτίνη έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις δράσεις, καταστέλλοντας τον TNF-α και την IL-6 (Εικόνα 24. καθώς και αντιαθηρογόνες ιδιότητες, μειώνοντας τις συγκεντρώσεις της προ-αθηρογόνου λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και των τριγλυκεριδίων (TG) (48), (49).

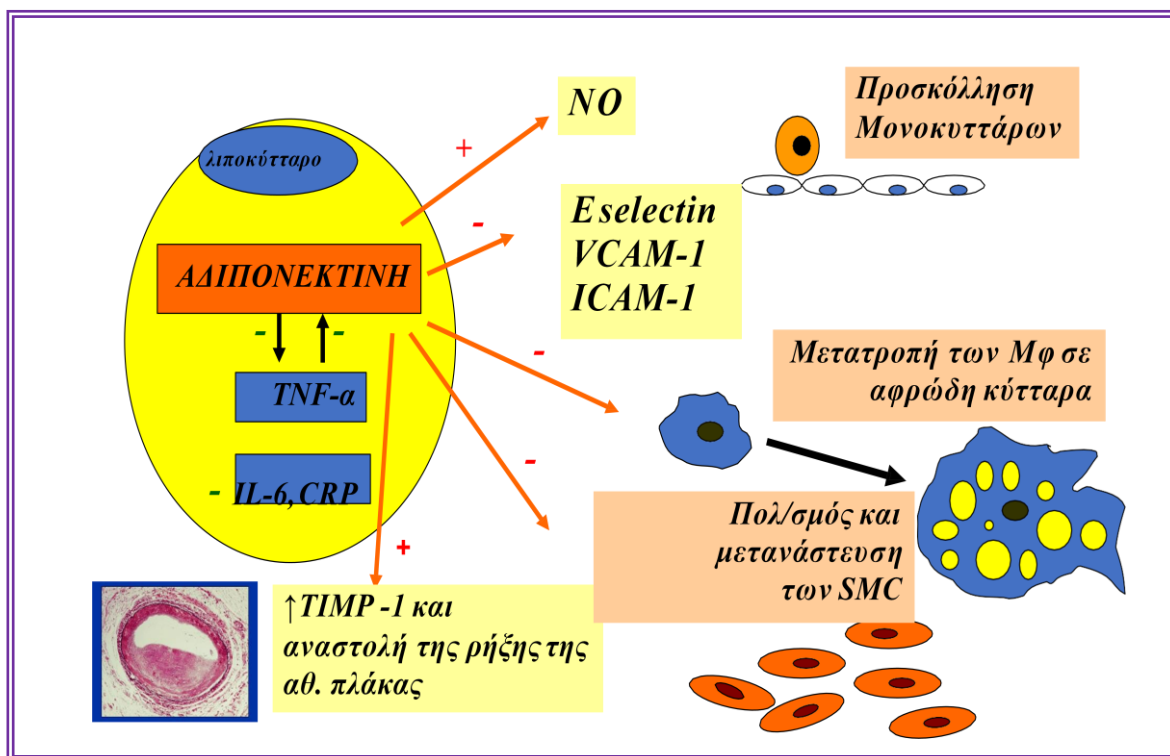


Εικόνα 24. Οι δράσεις της αδιπονεκτίνης. A Mediator of Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *Translational Research in Coronary Artery Disease, Pathophysiology to treatment.* doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00004-8

Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ενήλικες (50), η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης ήταν χαμηλότερη σε παχύσαρκα άτομα, και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και δυσλιπιδαιμία. Επιπλέον, κλινικές έρευνες έχουν συσχετίσει την υποαδιπονεκτιναιμία με την παθογένεση του ΣΔ τύπου II και της στεφανιαίας νόσου. Αυξημένες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης στο πλάσμα φαίνεται να σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) στους άνδρες (51), (52). Από την άλλη πλευρά, συνεχιζόμενη χαμηλή συγκέντρωση αδιπονεκτίνης στο πλάσμα μετά από οξύ MI αυξάνει τον κίνδυνο για μελλοντικά δυσμενή καρδιακά συμβάματα (53), ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης μετά την εμφάνιση του MI συνδέονται θετικά με τη διάσωση του μυοκαρδίου και την ανάκτηση του κλάσματος εξώθησης (54), (55).

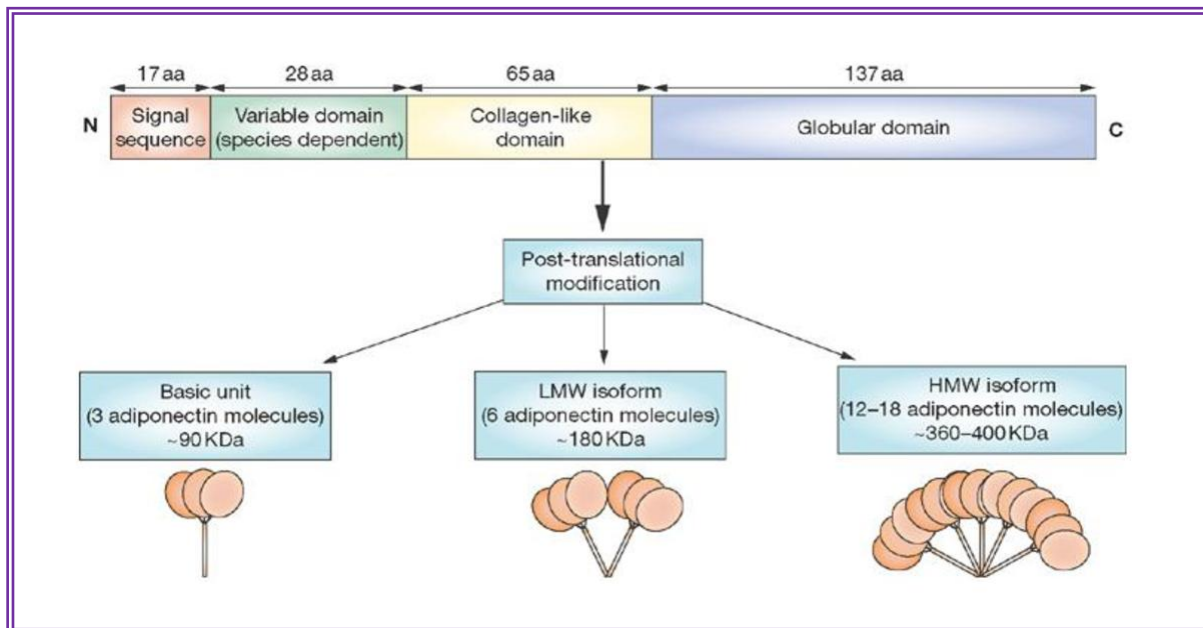
Ο προστατευτικός ρόλος της αδιπονεκτίνης στην εξέλιξη της CVD που έχει μελετηθεί κυρίως στους ενήλικες, φαίνεται να διαμεσολαβείται από την αντιστρόφως ανάλογη σχέση της με το % ποσοστό λίπους, τον ΔΜΣ, τη γλυκόζη νηστείας, την αύξηση

της ινσουλίνης, τον δείκτη HOMA-IR, τα TG, την ΑΠ, την LDL καθώς και από την θετικώς ανάλογη συσχέτισή της με την HDL (Εικόνα 25).



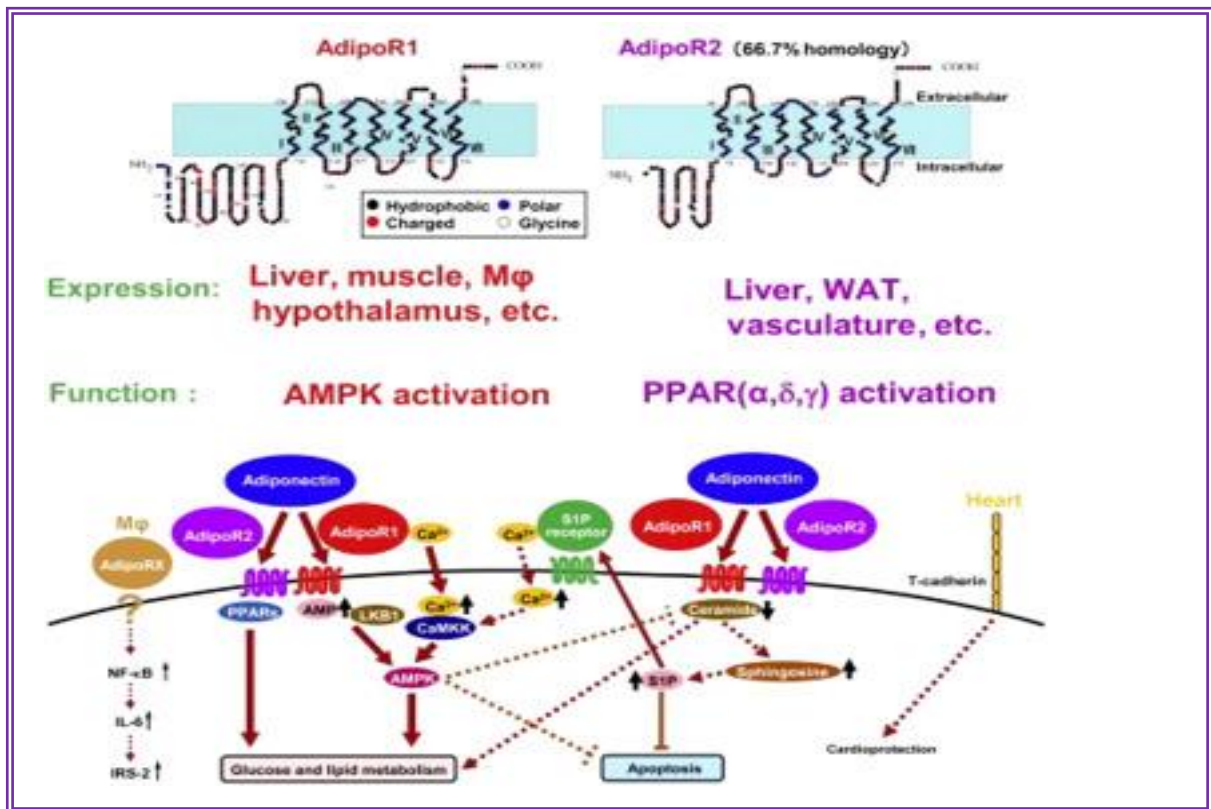
Εικόνα 25. Προστατευτικός ρόλος της Αδιπονεκτίνης στην Αθηροσκλήρυνση και φλεγμονή. *Dalamaga et al. Current Obes Rep 2018.*

Η αδιπονεκτίνη βρίσκεται σε 3 ισομορφές (Εικόνα 26): μία τριμερή χαμηλού μοριακού βάρους (LMW), μια εξαμερή ενδιάμεσου μοριακού βάρους (MMW) και μια μεγαλύτερη πολυμερή υψηλού μοριακού βάρους ισομορφή (HMW) (56). Στους ενήλικες, η HMW αποτελεί την πλέον μεταβολικά ενεργή μορφή με βιολογική επίδραση στο ήπαρ, στους μύς και στο ενδοθήλιο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν βιοδείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς και σαν δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς όσο χαμηλότερη είναι η συγκέντρωσή της τόσο αυξάνει η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος.



Εικόνα 26. Οι isoμορφές της αδιπονεκτίνης. *The structure of the various adiponectin isoforms (Goldstein et al., 2009).*

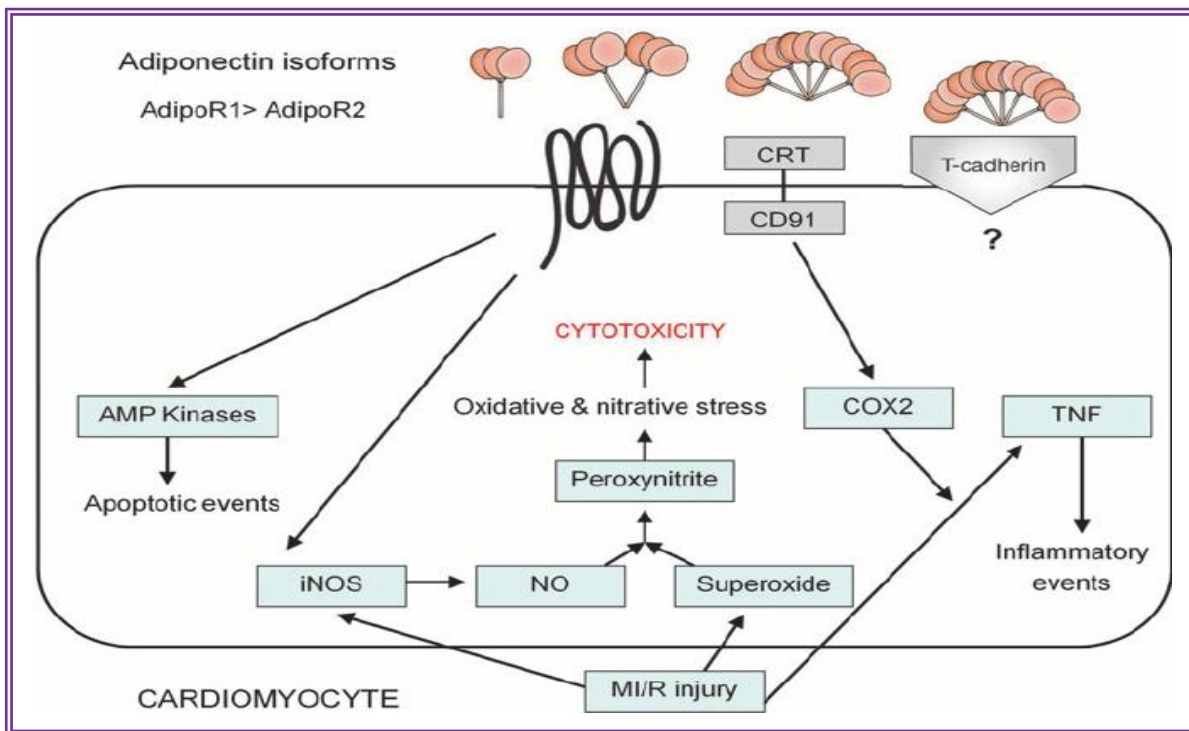
Η αδιπονεκτίνη ρυθμίζει την κυτταρική λειτουργία μεέσω της δέσμευσης και ενεργοποίησης των ειδικών υποδοχέων (AdipoR1) και (AdipoR2) (Εικόνα 27). Ο υποδοχέας AdipoR1 εκφράζεται σε σκελετικούς μυς, στο ήπαρ, στον υποθάλαμο και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ ο AdipoR2 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, τον λευκό λιπώδη ιστό και τα αγγεία (57). Οι υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2, όπως φαίνεται από μελέτες σε double knock-out ποντίκια, συμμετέχουν στη ρύθμιση του φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης και στην ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Η κύρια ενδοκυτταρική οδός που ενεργοποιείται από την αδιπονεκτίνη περιλαμβάνει τη φωσφορυλίωση της ενεργοποιημένης από AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMP-activated protein kinase, AMPK), η οποία είναι υπεύθυνη για πολλές από τις μεταβολικές ρυθμιστικές, αντιφλεγμονώδεις, αγγειακές προστατευτικές και αντι-ισχαιμικές ιδιότητες της αδιπονεκτίνης.



Εικόνα 27. Μηχανισμοί που ενεργοποιούνται μετά την πρόσδεση της αδιπονεκτίνης στους υποδοχείς της. Mala Sharma et al, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00004-8>

Στο ήπαρ, ο AdipoR1 εμπλέκεται στην ενεργοποίηση της AMPK, ενώ ο AdipoR2 εμπλέκεται στην ενεργοποίηση του πολλαπλασιαστή υπεροξεισωμάτων μέσω του υποδοχέα του (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR-α), οδηγώντας σε αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και αύξηση της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων, που αποτελεί την κύρια οδό για το μεταβολισμό των λιπιδίων. Εκτός από την ενεργοποίηση της AMPK, η αδιπονεκτίνη επάγει τη φωσφορυλίωση του ακετυλοσυνένζυμου A και την πρόσληψη γλυκόζης, καταστέλλει το οξειδωτικό και νιτρικό στρες αναστέλλοντας την επαγωγίμη συνθάση νιτρικού οξειδίου (iNOS) και επομένως την σύνθεση του υπεροξυνιτρώδους (peroxynitrite), και μειώνει την ηπατική παραγωγή μορίων που εμπλέκονται στη γλυκονεογένεση και στην γλυκογονόλυση. Τόσο ο AdipoR1 όσο και ο AdipoR2 εκφράζονται ιδιосуστασιακά στα καρδιομυοκύτταρα και έχουν διαφορετική συγγένεια για τις διάφορες ισομορφές της αδιπονεκτίνης (57), (58). Εκτός από τους δύο προαναφερόμενους υποδοχείς, η T-καντερίνη είναι άλλο ένα μόριο πρόσδεσης για την εξαμερή και την πολυμερή HMW ισομορφή της αδιπονεκτίνης που εντοπίζεται στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, χωρίς όμως να γνωρίζουμε με λεπτομέρεια τον τρόπο της περεταιίρω σηματοδότησης. Η T-καντερίνη φαίνεται να προστατεύει από την παθολογική καρδιακή αναδιαμόρφωση (remodeling)

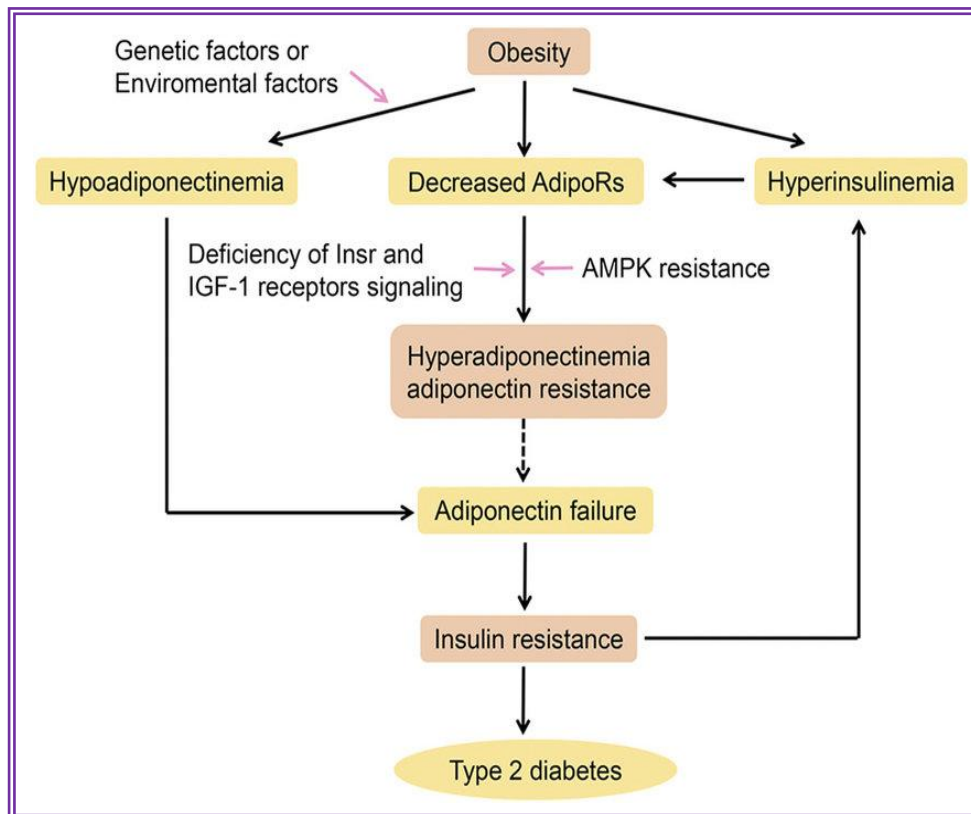
που προκαλείται από το στρες ενεργοποιώντας τις καρδιοπροστατευτικές λειτουργίες της αδιπονεκτίνης (Εικόνα 28).



Εικόνα 28. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια της αδιπονεκτίνης στο καρδιομυοκύτταρο. *Systemic adiponectin malfunction as a risk factor for cardiovascular disease.* Gale Academic OneFile

Αν και οι μειωμένες συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για το καρδιαγγειακό σύστημα, νέα πειραματικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι, εκτός από την υποαδιπονεκτιναιμία, αντίσταση στην αδιπονεκτίνη αναπτύσσεται σε μεταβολικά ενεργά όργανα, συμπεριλαμβανομένων των λιποκυττάρων, σκελετικών μυών, ήπατος, αγγείων και καρδιάς, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, ΣΔ τύπου II, παχυσαρκίας και στο ΜΣ. Η αδιπονεκτίνη μεταβολικά δρα με παρόμοιο τρόπο με την ινσουλίνη, προάγοντας την πρόσληψη γλυκόζης και αναστέλλοντας την ηπατική νεογλυκογένεση, όπως προαναφέραμε (59), (60). Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπη βλάπτουν τον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης με αποτέλεσμα αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων στους σκελετικούς μυς (61). Η ρύθμιση της έκφρασης των υποδοχέων της αδιπονεκτίνης AdipoR1/R2 είναι ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους η παχυσαρκία και κυρίως η υπερλιπιδαιμία μεταβάλλει την αγγειακή απόκριση στην αδιπονεκτίνη (62). Μελέτες καταδεικνύουν ότι η αντίσταση στην αδιπονεκτίνη σχετίζεται με μειωμένη έκφραση των

υποδοχέων της, μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων της και υπορρύθμιση (Downregulation) (Εικόνα 29) (63).

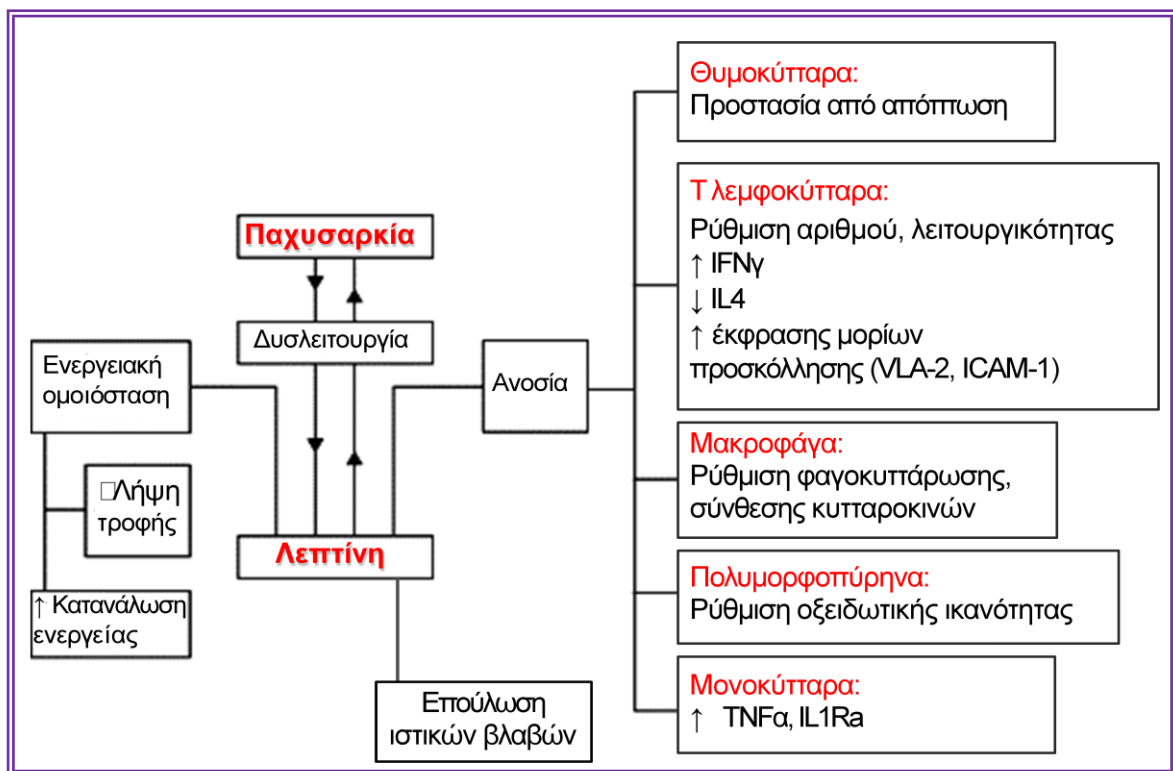


Εικόνα 29. Αντίσταση στην Αδιπονεκτίνη. *Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. Endocrinology 2017, doi:10.1210/en.2016-1765*

Οι μελέτες που έχουν γίνει στα παιδιά για την χρησιμότητά της ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ελάχιστες. Συγκεκριμένα, σε μια Ιρλανδική μελέτη (56) με 92 παχύσαρκους, 92 υπέρβαρους και 92 φυσιολογικού βάρους εφήβους βρέθηκε ότι, ανεξαρτήτως του βάρους σώματος, η ολική αδιπονεκτίνη είχε αρνητική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων, την ΑΠ, την αναλογία μέσης-ισχύων (Waist-Hip-Ratio) και θετική συσχέτιση με την HDL. Επιπλέον, σε έρευνα των Mangge *et al* (64) σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10-19 ετών βρέθηκε αρνητική συσχέτιση της HMW περισσότερο από την ολική αδιπονεκτίνη- με το πάχος του έσω χιτώνα των αρτηριών. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες στα παιδιά και εφήβους προκειμένου να χρησιμοποιηθεί η αδιπονεκτίνη ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου.

3.3. ΛΕΠΤΙΝΗ

Η λεπτίνη, μια άλλη σημαντική αδιποκίνη, είναι μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη 16 kDa που παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα αλλά και από κύτταρα σκελετικών μυών, εντέρου, εγκεφάλου, των ιστών των αρθρώσεων και των οστών, και ρυθμίζει την όρεξη και την ενέργεια. Η λεπτίνη είναι ο ισχυρότερος καταστολέας της όρεξης καταστέλλοντας την έκφραση των υποθαλαμικών ορεξιογόνων νευροπεπτιδίων NPY/AgRP και ταυτόχρονα διεγείρει την έκφραση των ανορεξιογόνων νευροπεπτιδίων αMSH/CART (65). Οι συγκεντρώσεις λεπτίνης στην κυκλοφορία εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την ποσότητα του σωματικού λίπους. Ειδικότερα, το υποδόριο λίπος εκφράζει περισσότερη λεπτίνη σε σύγκριση με το σπλαχνικό λίπος και οι γυναίκες τείνουν να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης. Παντελής έλλειψη λεπτίνης, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της λεπτίνης, σχετίζεται με την εμφάνιση πρώιμης έναρξης νοσογόνου παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη.

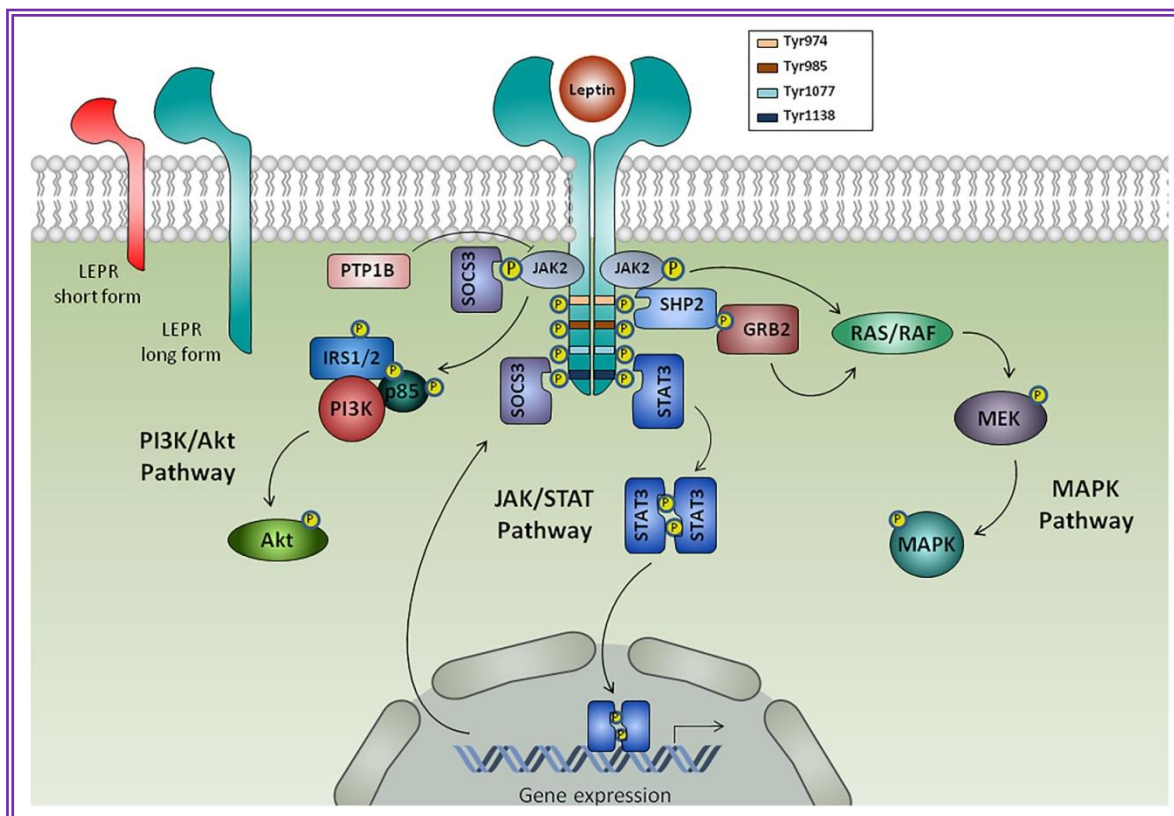


Εικόνα 30. Οι δράσεις της λεπτίνης

Η λεπτίνη έχει διάφορες καρδιακές και αγγειακές επιδράσεις (66). Επιπλέον, συμμετέχει στον έλεγχο του μεταβολισμού, της ανοσίας και της αναπαραγωγής (Εικόνα 30). Η λεπτίνη ασκεί τη φυσιολογική δράση της μέσω του υποδοχέα λεπτίνης (LEPR), ο οποίος βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p31. Ο υποδοχέας LEPR είναι ένα μόριο που

εκφράζεται σε διάφορους ιστούς (67) και μπορεί να μεσολαβήσει στη σημαντική επίδραση της λεπτίνης ως ορμόνης σε ολόκληρο το σώμα. Απαντάται σε τουλάχιστον έξι ισομορφές που διαφέρουν ως προς την κυτταροπλασματική τους περιοχή: μια διαλυτή ισομορφή, τέσσερις μικρές ισομορφές και μια μακρά ισομορφή, η οποία φέρει την πλήρη ενδοκυτταρική περιοχή που επιτρέπει τη μεταγωγή σήματος μέσω σηματοδότησης των JAK (Janus Kinase) και STAT (Signal Transducer & activator of transcription proteins) κινασών (68). Εναλλακτικά με το μονοπάτι JAK/STAT, ο LEPR θα μπορούσε να ενεργοποιήσει και τα ERK/MAPK (Extracellular signal-regulated kinase/Mitogen - activated protein kinase), JNK (Jun N-terminal kinase) και PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase B) μονοπάτια (Εικόνα 31).

Η αντιδιαβητική δράση της λεπτίνης διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση της οδού IRS-PI3K (Insulin receptor substrate 1- phosphatidylinositol 3-kinase) που φαίνεται να αυξάνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη (69). Η ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης JAK / IRS / PI3K / Akt από τη λεπτίνη και την ινσουλίνη ενεργοποιεί τη μετατόπιση του μεταφορέα γλυκόζης τύπου 4 (GLUT4) από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική επιφάνεια και την πρόσληψη γλυκόζης (70). Επιπλέον, στο ήπαρ, η ανεπάρκεια της λεπτίνης μειώνει τη δραστηριότητα AMPK (71), η οποία εμπλέκεται επίσης στη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Η λεπτίνη εμπλέκεται στη ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, καθώς και στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη (72). Σε πρόσφατες μελέτες, έχει φανεί ότι πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων (SNP) του LEPR, όπως rs1137101, rs1137100, rs6700896 και rs8179183, σχετίζονται με μια ποικιλία χρόνιων νοσημάτων, όπως ο ΣΔ, υπέρταση και κάποιες μορφές καρκίνου (73). Επιπλέον, σε πρόσφατη μετανάλυση παρατηρήθηκε σημαντική οριακή συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού του γονιδίου LEPR (rs1137101, rs1137100, rs6700896 και rs8179183) και του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου (74).



Εικόνα 31. Μονοπάτια σηματοδότησης της λεπτίνης. Η λεπτίνη δεσμεύεται με τις ισομορφές υποδοχέα (LEPR). Η σύνδεση της λεπτίνης με τη μακρά μορφή του LEPR έχει σαν αποτέλεσμα το διμερισμό του υποδοχέα και την αυτοφωσφορυλίωση της JAK κινάσης 2 (JAK2), η οποία φωσφορυλιώνει τα κατάλοιπα τυροσίνης του (Tyr974, Tyr985, Tyr1077, Tyr1138), το καθένα από τα οποία λειτουργεί ως θέσεις πρόσδεσης για κυτταροπλασματικά μόρια τα οποία θα προάγουν ή θα αναστείλουν την μεταγωγή σήματος.

Στην παχυσαρκία, ενώ αυξάνεται η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας λεπτίνης, όπως φαίνεται από μελέτες σε ανθρώπους και αρκετά είδη παχύσαρκων ζώων, εντούτοις οι ασθενείς δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σ' αυτή, καθώς αναπτύσσουν αντίσταση στην λεπτίνη, γεγονός που την κάνει ανενεργή δεδομένου ότι ο υποθάλαμος φαίνεται να απαντά καλύτερα σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης παρά σε αυξημένες συγκεντρώσεις. Είναι κλασικές αλλά σπάνιες οι περιπτώσεις παχυσαρκίας από γονιδιακές διαταραχές της λεπτίνης στους ανθρώπους. Από την άλλη, μειωμένη ευαισθησία στην λεπτίνη οδηγεί σε αυξημένη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στον λιπώδη ιστό, στους μύς, στο ήπαρ και στο πάγκρεας, με τελικό αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η εκσεσημασμένη συγκέντρωση της λεπτίνης που λαμβάνει χώρα στην παχυσαρκία λόγω της αναπτυσσόμενης αντίστασης οδηγεί σε χρόνια προφλεγμονώδη κατάσταση. Η λεπτίνη προσδεδεμένη στη μακρά ισομορφή του υποδοχέα λεπτίνης, η οποία εκφράζεται από διαφορετικούς τύπους ανοσοκυττάρων, πυροδοτεί φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Ταυτόχρονα, ορισμένα προφλεγμονώδη μόρια, όπως η IL-1, ο λιποπολυσακχαρίτης

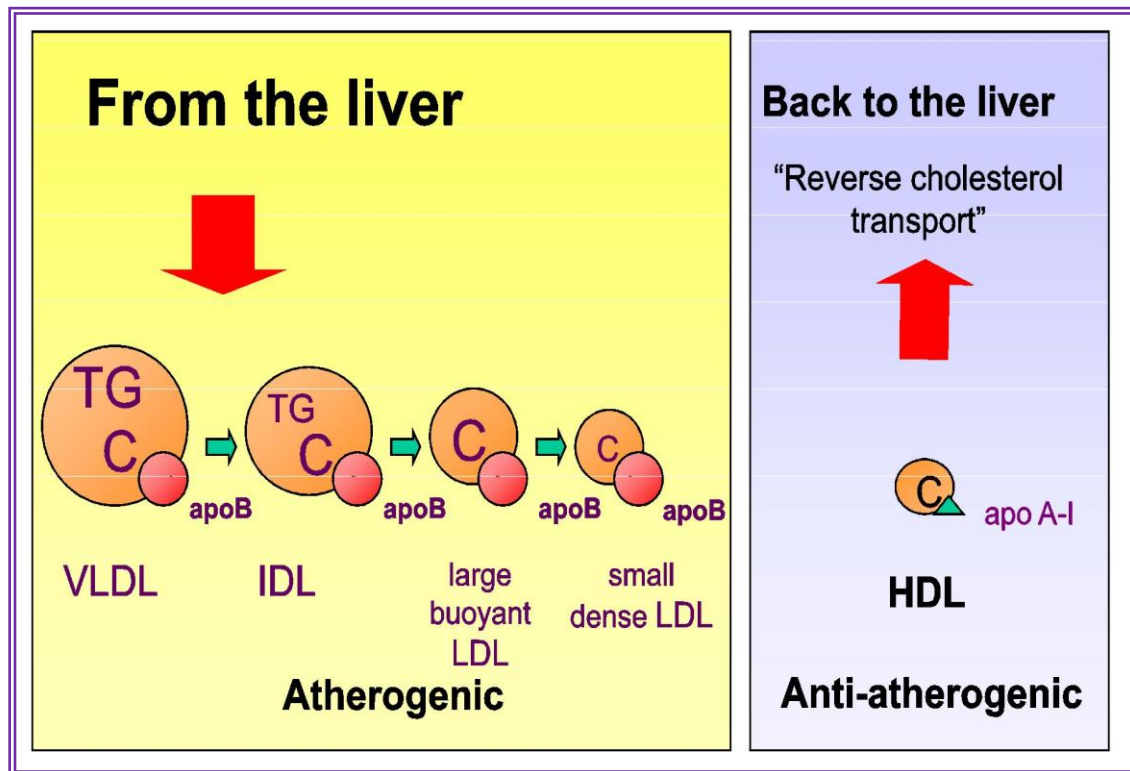
(LPS) και ο TNF- α μπορούν επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της λεπτίνης (75). Επομένως, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ λεπτίνης και φλεγμονής είναι αμφίδρομες: οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αυξάνουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση της λεπτίνης, η οποία με τη σειρά της βοηθά στη διαίωσιση του κύκλου της χρόνιας φλεγμονής στην παχυσαρκία. Επιπλέον προάγει την Th1 απόκριση, ενώ αναστέλλει τη μετατροπή των naïve-T κυττάρων σε Th2 κύτταρα, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Αυξάνει ακόμη τον πολλαπλασιασμό των M1 μακροφάγων και των μονοκυττάρων, αυξάνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1, IL-6) (76). Είναι χαρακτηριστικό πως η περίσσεια λεπτίνης, που συνήθως παρατηρείται σε καταστάσεις νοσογόνου παχυσαρκίας, έχει συσχετιστεί με αρκετές ασθένειες όπου η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στη νοσηρότητα, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, ρευματοειδής αρθρίτιδα και καρκίνος.

Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, ελάχιστες μελέτες έχουν γίνει στα παιδιά για τη χρησιμότητα της λεπτίνης ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Μια από αυτές κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά με αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης και μειωμένες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης έχουν αυξημένο κίνδυνο CVD ανεξαρτήτως του βάρους τους (77).

3.4. ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ - APO B, APO A1, APO B/A1 ratio

Στο ΜΣ καθώς και στην παχυσαρκία, το προφίλ των λιπιδίων περιλαμβάνει συχνά μία χαμηλή συγκέντρωση υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (High-Density lipoprotein, HDL), αυξημένα τριγλυκερίδια (TG) και μια υψηλή συγκέντρωση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (Low Density lipoprotein, LDL). Είναι γνωστό ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι ευθέως σχετιζόμενος με τους κυκλοφορούντες αθηρογόνους παράγοντες, τις λιποπρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν και εισέρχονται στο τοίχωμα των αγγείων και καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ των προαθηρογόνων απολιποπρωτεϊνών (Apolipoprotein B, APO B) και των αντιαθηρογόνων απολιποπρωτεϊνών (Apolipoprotein APO A, APO A1) παραγόντων. Η APO B είναι η κύρια συστατική πρωτεΐνη στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Very Low Density lipoprotein, VLDL), μεσαίας πυκνότητας (Intermediate Density lipoprotein, IDL) και στην LDL. Η APO A1 είναι η κύρια πρωτεΐνη στα σωματίδια λιποπρωτεΐνης HDL. Η ισορροπία μεταξύ APO B και

APO A1, δηλαδή ο λόγος APO B / APO A1, αντανακλά την ισορροπία μεταξύ αθηρογόνων και αντιαθηρογόνων σωματιδίων χοληστερόλης και σχετίζεται έντονα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όσο υψηλότερη είναι η αναλογία, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος (Εικόνα 32).

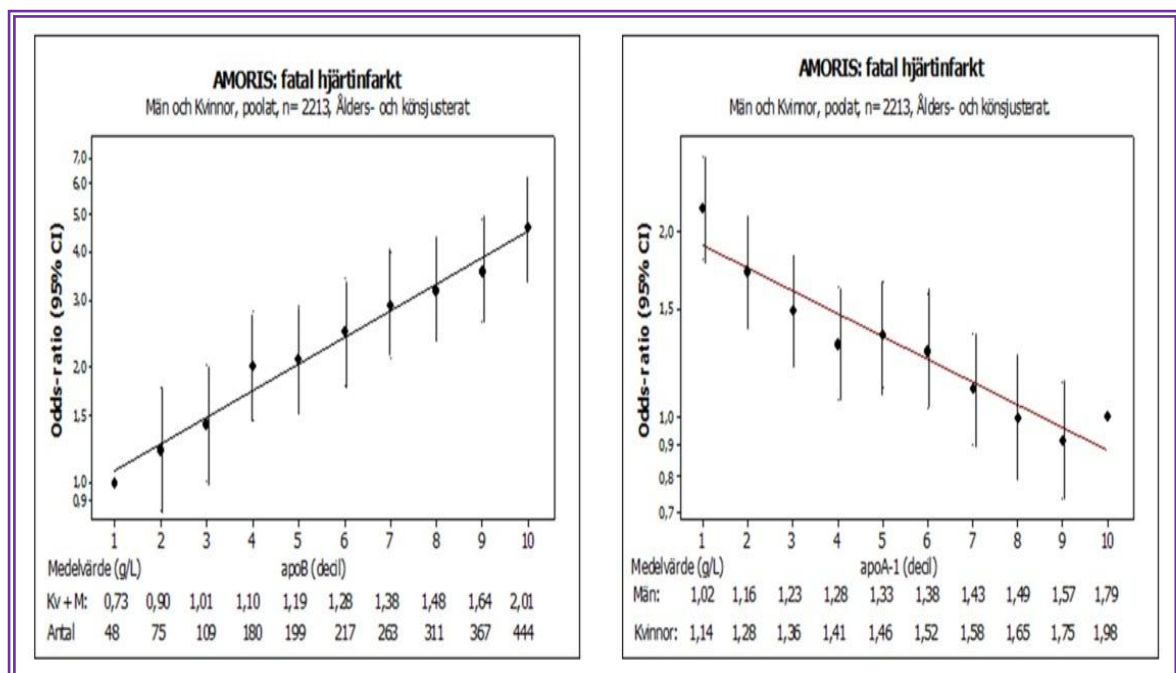


Εικόνα 32. Τα αθηρογόνα σωματίδια περιέχουν μία πρωτεΐνη APO B ανά VLDL, IDL, large buoyant LDL, small dense LDL και τις αντι-αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες που περιέχουν APO A1. *The APO B/APO A1 Ratio is a Strong Predictor of Cardiovascular Risk*, Göran Walldius 2012.

Μελέτες που έχουν γίνει σε ενήλικες έδειξαν ότι η APO B αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου από την LDL για την αθηροσκλήρωση, την πρόοδο της αγγειακής βλάβης και την απόκριση στην θεραπεία με στατίνες, καθώς δεν επηρεάζεται η μέτρησή της από τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων (TG) (78). Η APO B παράγεται από το ήπαρ (APO B-100) και από το έντερο (APO B-48) και επιτρέπει την μεταφορά των TG και της χοληστερόλης στο πλάσμα ως τμήμα των VLDL, IDL, large buoyant LDL και small dense LDL λιποπρωτεϊνών. Η APO B μπορεί να προκαλέσει αθηρογένεση, καθώς παγιδεύεται στο αρτηριακό τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών, όπου μπορεί να τροποποιηθεί, να οξειδωθεί και να γλυκοζυλιωθεί και συνεπώς να συμμετάσχει στη διαδικασία σχηματισμού πλάκας (79). Σε αυτή τη διαδικασία, η LDL μαζί με την APO B διεισδύουν στο αρτηριακό τοίχωμα, ενώ ταυτόχρονα συσσωρεύονται

πολλοί παράγοντες όπως μόρια προσκόλλησης, κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες που εμπλέκονται σε διαδικασίες οξειδωσης και οδηγούν τελικά σε φλεγμονή και ανάπτυξη πλακών (79). Από την άλλη πλευρά, η συνδεδεμένη με HDL APO A1 μπορεί να αναστείλει την αθηρωματική διεργασία. Είναι ενδιαφέρον ότι ήδη από το 1976 ο Hoff παρουσίασε δεδομένα που έδειξαν ότι οι APO B και APO A1 βρέθηκαν στο αρτηριακό τοίχωμα των στεφανιαίων και καρωτιδικών αρτηριών καθώς και στην αορτή (80). Επιπλέον, η APO B μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης CVD όταν απουσιάζουν άλλοι σημαντικοί παράγοντες όπως η ολική χοληστερόλη, τα TG και η LDL.

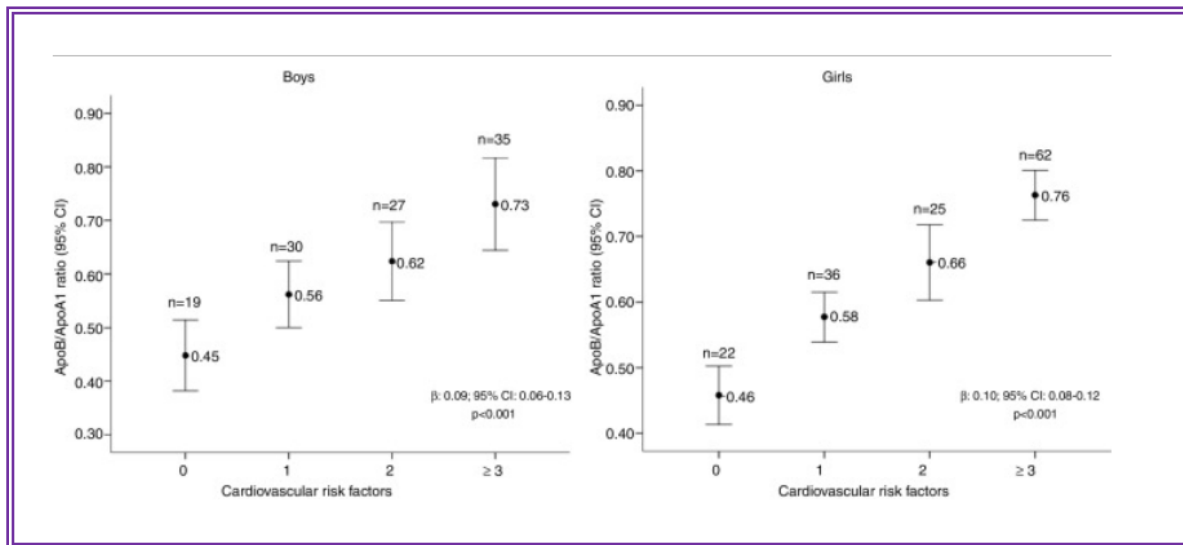
Σε έρευνα της AMORIS βρέθηκε ότι υψηλές συγκεντρώσεις της APO A1 συσχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο για ΜΙ σε αντιδιαστολή με τις υψηλές τιμές APO B (81) (Εικόνα 33). Επίσης ο λόγος APO B/A1 έχει βρεθεί στους ενήλικες ότι αποτελεί ισχυρό αθηρωματικό δείκτη.



Εικόνα 33. Μελέτη AMORIS: Αριστερά: Το θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίζει θετική συσχέτιση με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις της APO B. Οι συγκεντρώσεις προσαρμόζονται για την ηλικία, TC και TG. Δεξιά: Το θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με τις αυξανόμενες συγκεντρώσεις APO A1. Οι τιμές προσαρμόζονται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, το TC και το TG. Παρόμοιο πρότυπο για τους άνδρες και τις γυναίκες. AMORIS research.

Ελάχιστες είναι οι μελέτες που έχουν γίνει για την χρησιμότητα του λόγου APO B/A1 ως δείκτη CVD στα παιδιά (82), (83), (84). Σε μία από αυτές που έλαβε χώρα στην Αυστραλία σε ένα πληθυσμό 686 παιδιών, βρέθηκε ότι τα αγόρια με αυξημένο λόγο APO

B/A1 είχαν και αυξημένο λίπος (αυξημένη περιμετρο μέσης, ΔΜΣ, % ποσοστό λίπους), αυξημένη διαστολική πίεση και αυξημένη επίπτωση ΜΣ, ενώ τα κορίτσια με αυξημένο λόγο APO B/A1 είχαν αυξημένη περιμετρο μέσης, λίπος και επίπτωση ΜΣ (85) Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και μια Καναδική μελέτη σε παιδιά, η οποία έδειξε ότι τόσο η APO B όσο και ο λόγος APO B/A1 αυξάνουν όσο αυξάνουν οι παράγοντες ΜΣ (86). Τέλος πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία ακόμη έρευνα σε παιδιατρικό πληθυσμό που συσχετίζει θετικά τον λόγο APO B/APO A1 με τον αριθμό των παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου (87) (Εικόνα 34).

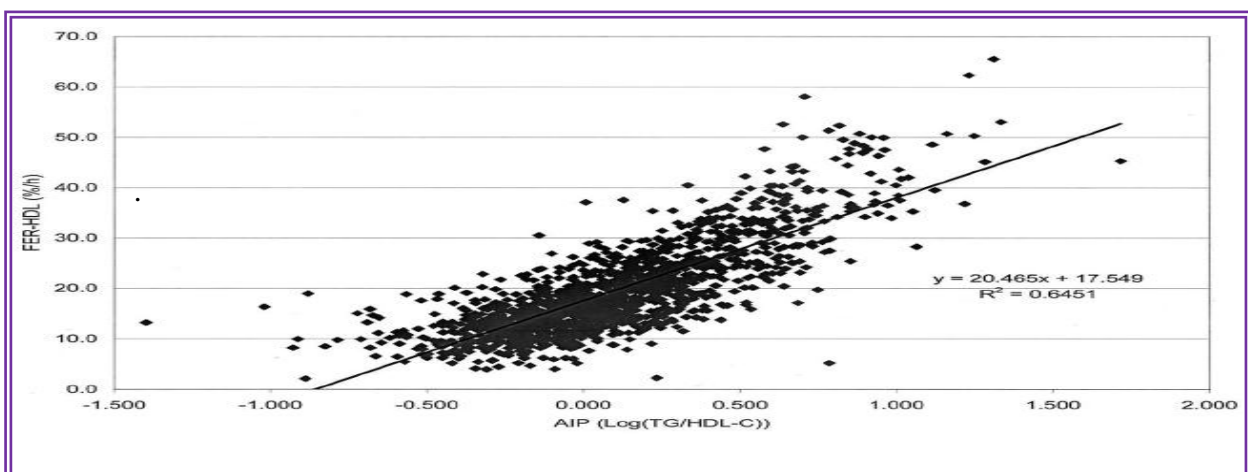


Εικόνα 34. Συσχέτιση APOB/APOA1 με καρδιομεταβολικούς παράγοντες: Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2019. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.12.008.

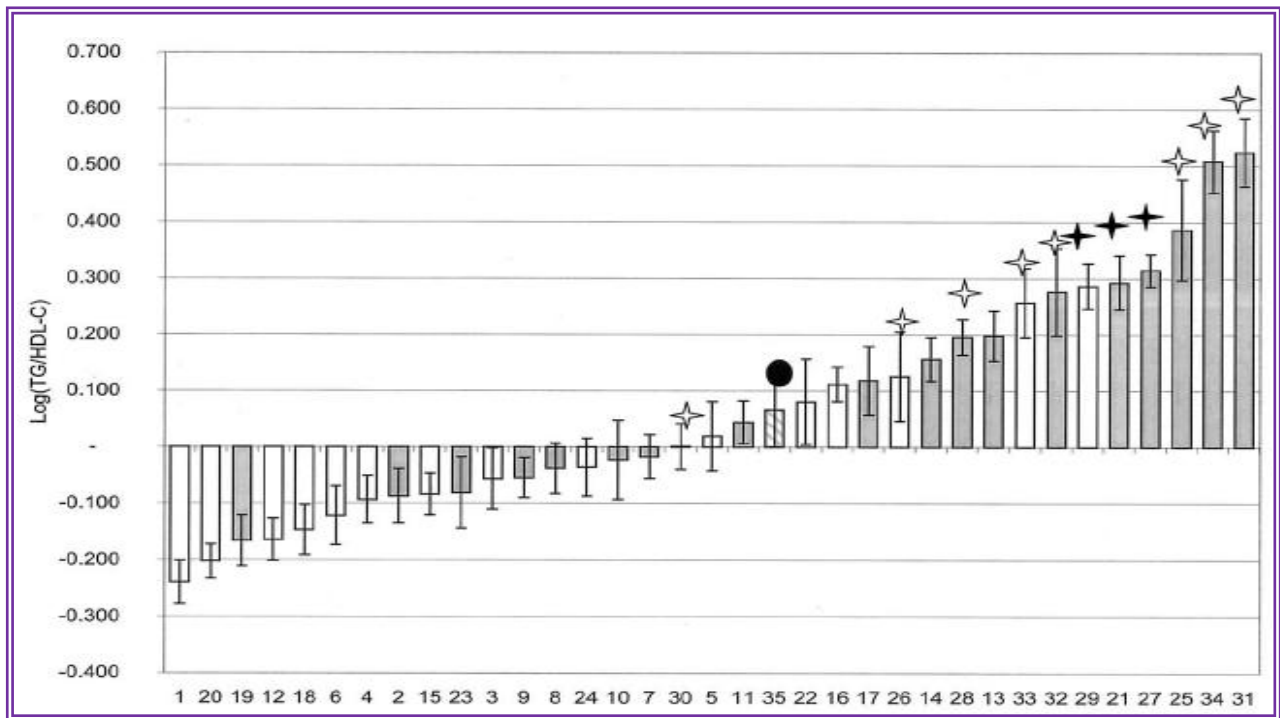
3.5. ΛΙΠΙΔΙΑΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ, ο λόγος TG/HDL

Όπως προαναφέραμε, η δυσλιπιδαιμία αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου που μπορεί να οδηγήσει σε αθηρωμάτωση από την παιδική ηλικία. Η μέτρηση στον ορό των ασθενών των συγκεντρώσεων της LDL και HDL χοληστερόλης αποτελεί ένα εύκολο τρόπο εκτίμησης του αθηρωματικού κινδύνου. Έρευνες, ωστόσο, σε ενήλικες έχουν δείξει πως και ο λόγος TG/HDL μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ευαίσθητος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς φαίνεται να σχετίζεται καλύτερα με την αντίσταση στην ινσουλίνη (88). Σύμφωνα με το μοντέλο του Grover (89), ο λόγος της LDL-C / HDL-C και των TG / HDL-C είναι οι καλύτερα σχετιζόμενοι με λιπίδια προγνωστικοί δείκτες για

τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Πρόσφατα νέες μελέτες υποστηρίζουν πως ένας ακόμη δείκτης εκτίμησης του αθηρωματικού κινδύνου είναι ο FERHDL (Fractional Esterification Rate of cholesterol in HDL). Είναι ένας λειτουργικός δείκτης εκτίμησης του μεγέθους σωματιδίων HDL και LDL, και προκύπτει από την κλασματική εστεροποίηση της χοληστερόλης σε πλάσμα που στερείται λιποπρωτεϊνών που περιέχει ApoB. Η εστεροποίηση μεσολαβείται από την ακυλοτρανσφεράση της λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT), ένζυμο που μεταφέρει ακύλιο λιπαρών οξέων από λεκιθίνη σε μη εστεροποιημένη χοληστερόλη, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό εστέρων χοληστερόλης. Ο ρυθμός εστεροποίησης σχετίζεται με το μέγεθος σωματιδίων και είναι ταχύτερος (πιο χαμηλός) στα μικρότερα σωματίδια HDL και αργότερος (πιο υψηλός) σε μεγαλύτερα σωματίδια (90), (91), (92). Το άρρεν φύλο, η υπέρταση, ο ΣΔ τύπου II, τα θετικά ευρήματα αγγειακής νόσου σε στεφανιογραφία και η συμπτωματική CVD οδηγούν σε υψηλότερο FERHDL (93). Ο FERHDL επίσης εμφάνισε θετική συσχέτιση με την πλάσματική συγκέντρωση των TG και αρνητική με την HDL, και επομένως η αναλογία του TG/HDL-C δύναται να προβλέψει την τιμή του FERHDL και συνεπώς την αθηρογένεση που προκαλούν οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος (Εικόνα 35). Επιπλέον, εξέταση δεδομένων από ομάδες ασθενών με διάφορους αθηρογόνους παράγοντες κινδύνου έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ FERHDL και της λογαριθμικώς μετασχηματισμένης αναλογίας TG / HDL-C, καθώς και με το μέγεθος της LDL (Εικόνα 35). Με βάση αυτά τα ευρήματα, προτάθηκε ότι ο Log (TG /HDL-C) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια απλή, εύκολη στον υπολογισμό παράμετρος για την εκτίμηση της αθηρωμάτωσης που επιφέρουν οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος (94) (Εικόνα 36).



Εικόνα 35. Γράφημα Λογαριθμικά μετασχηματισμένης αναλογία TG / HDL-C σε σχέση με τον δείκτη FERHDL σε 1433 άτομα. *Dobíásová, M., & Frohlich, J. (2001)*



Εικόνα 36. Μέσες τιμές αθηρωματικού κινδύνου (AIP Atherogenic Index of Plasma) σε 35 μελέτες κούρτης σε σχέση με τον λογάριθμο (TG / HDL-C). (λευκές στήλες = γυναικείο φύλο, μαύρες= άρρεν φύλο, μαύροι αστερίσκοι=ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη CVD,λευκοί=ασθενείς υψηλού κινδύνου για CVD, μαύρος κύκλος = κούρτη στην οποία μετρήθηκε το μέγεθος των σωματιδίων LDL. *Dobiasová, M., & Frohlich, J. (2001).*

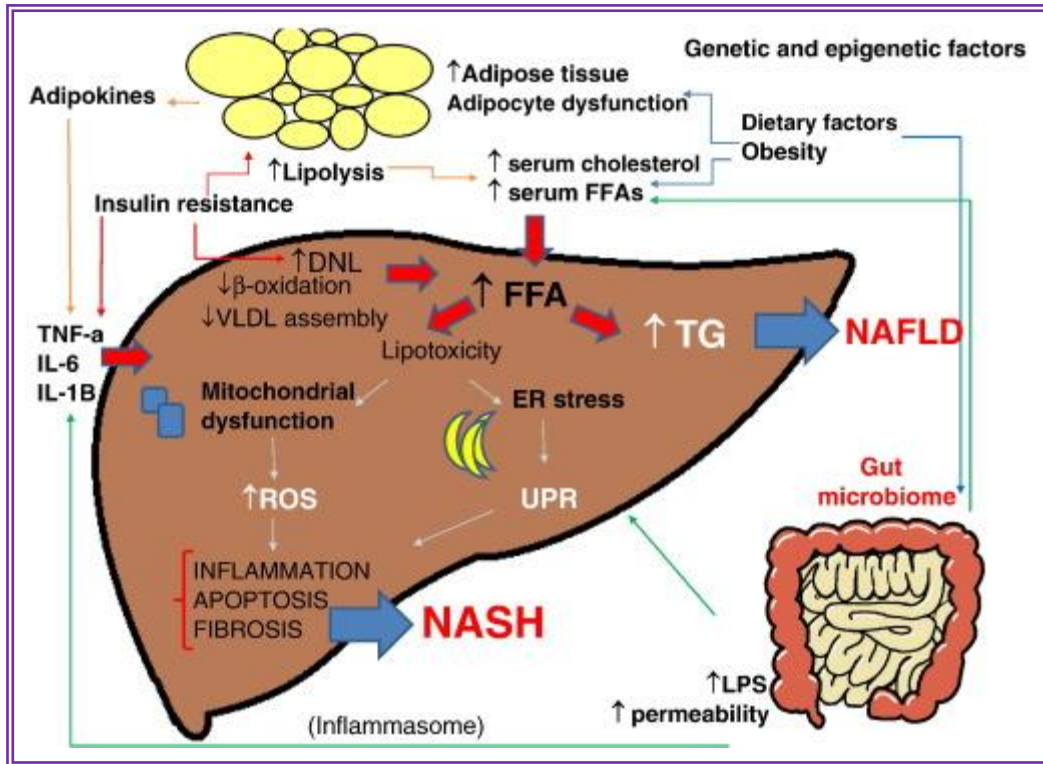
Την θετική συσχέτιση του λόγου TG/HDL με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον δείκτη HOMA-IR έρχεται να επιβεβαιώσει μια ακόμη πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη σε ενήλικο πληθυσμό (95). Στα παιδιά, ο λόγος TG/HDL έχει μελετηθεί από τους Hannon et al με παρόμοια αποτελέσματα (96). Σε μελέτη σε εφήβους με ΜΣ βρέθηκαν υψηλότερες τιμές του δείκτη TG/HDL (97), ενώ σε μια άλλη μελέτη σε παιδιά των Whincup et al. (98) βρέθηκε υψηλή συσχέτιση του δείκτη με τη μειωμένη ροή στην βραχιόνιο αρτηρία (FMD), γεγονός που συνηγορεί υπέρ της συσχέτισης του λόγου με τον κίνδυνο πρόωμης εμφάνισης αθηρωμάτωσης.

3.6. Μη αλκοολική στεάτωση ήπατος (NAFLD)

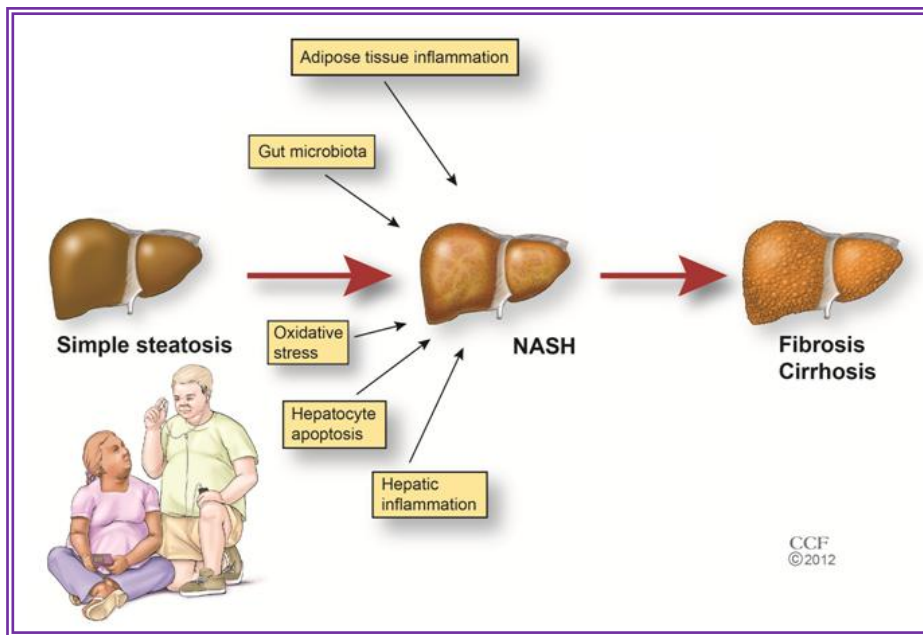
Ως μη αλκοολική στεάτωση ήπατος (NAFLD) ορίζεται η εναπόθεση λίπους σε >5% του συνολικού όγκου του ήπατος εν απουσία περίσσειας κατανάλωσης αλκοόλ (99). Έχει μελετηθεί ο μηχανισμός με τον οποίο αναπτύσσεται η NALFD. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι επικρατεί η υπόθεση πολλαπλών χτυπημάτων, όπου πολλαπλοί

παράλληλοι παράγοντες φαίνεται να δρουν ταυτόχρονα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα και τελικά να εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες στην ανάπτυξη της στεάτωσης NASH και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ηπατικής de novo λιπογένεσης και αναστολή της λιπόλυσης, με επακόλουθη συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) και χοληστερόλης στο ήπαρ (100). Επιπλέον η αντίσταση στην ινσουλίνη προάγει την απελευθέρωση αδιποκινών και προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNF-α και IL-6 (101).

Η συσσώρευση των FFA στο ήπαρ, που προέρχεται από τις παραπάνω διεργασίες και από την μεταβληθείσα δραστηριότητα του μικροβιώματος του εντέρου που συνοδεύει τον παχύσαρκο φαινότυπο, έχει ως αποτέλεσμα την σύνθεση και συσσώρευση TG (102) και "τοξικών" συγκεντρώσεων λιπαρών οξέων, ελεύθερης χοληστερόλης και άλλων λιπιδιακών μεταβολιτών που προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) και τελικά ηπατική φλεγμονή (103). Επιπλέον, η αυξημένη διαπερατότητα του λεπτού εντέρου από μόρια, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), συμβάλλει στο stress που λαμβάνει χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στην απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και επομένως στην φλεγμονή (Εικόνα 37). Γενετικοί παράγοντες ή επιγενετικές τροποποιήσεις φαίνεται να μεταβάλλουν την περιεκτικότητα σε λιπαρά του ηπατοκυττάρου, τις ενζυματικές διεργασίες και το φλεγμονώδες περιβάλλον του ήπατος, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο πρόκλησης φλεγμονή και ίνωσης (NASH) (104). Έτσι, από το πρώτο στάδιο της NAFLD που χαρακτηρίζεται από τη στεάτωση-συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, οδηγούμαστε σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), η οποία χαρακτηρίζεται από βλάβη των ηπατοκυττάρων και χρόνια φλεγμονή, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (105), (106) (Εικόνα 38). Ο όρος επομένως NAFLD ή NAFL(D) (στεάτωση που δεν έχει ακόμη οδηγήσει σε εγκατεστημένη νόσο) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατικής διαταραχής, από το μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (NAFL, απλή στεάτωση) χωρίς να διαταράσσεται αρχικά η ηπατική λειτουργία, έως τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), μια κατάσταση στην οποία η στεάτωση συνδυάζεται με φλεγμονή και μερικές φορές ίνωση, με πιθανές επιπλοκές την κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.



Εικόνα 37. Υπόθεση πολλαπλών χτυπημάτων για την ανάπτυξη της NAFLD. *The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).* *Metabolism*, 2016.



Εικόνα 38. Η εξέλιξη της NAFLD

Η NAFLD απαντάται στο 15-30% του γενικού πληθυσμού και στο 70-90% σε άτομα με παχυσαρκία ή ΣΔ τύπου II, γεγονός που φανερώνει υψηλή συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της NAFLD. Επιπλέον, η στενή

σχέση μεταξύ ΜΣ και NAFLD φαίνεται να διαμεσολαβείται από την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και τη φλεγμονή (107).

Ο καλύτερος τρόπος για τη διάγνωση της NAFLD είναι η βιοψία του ήπατος, η οποία σπάνια πραγματοποιείται στα παιδιά (106). Ένας εξίσου καλός τρόπος μελέτης της στεάτωσης και της φλεγμονής είναι η διενέργεια υπερηχογραφήματος (U/S) άνω κοιλίας που χρησιμοποιείται στα παιδιά. Από μελέτες σε πληθυσμό ενηλίκων, έχει βρεθεί υψηλή συσχέτιση μεταξύ της NAFLD και του καρδιαγγειακού κινδύνου ανεξάρτητα των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου και των παραγόντων του ΜΣ (108). Επιπλέον, σε ερευνητική μελέτη που διενεργήθηκε σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για βλάβη των στεφανιαίων, των εγκεφαλικών και των περιφερικών αρτηριών σε ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD στο U/S (107).

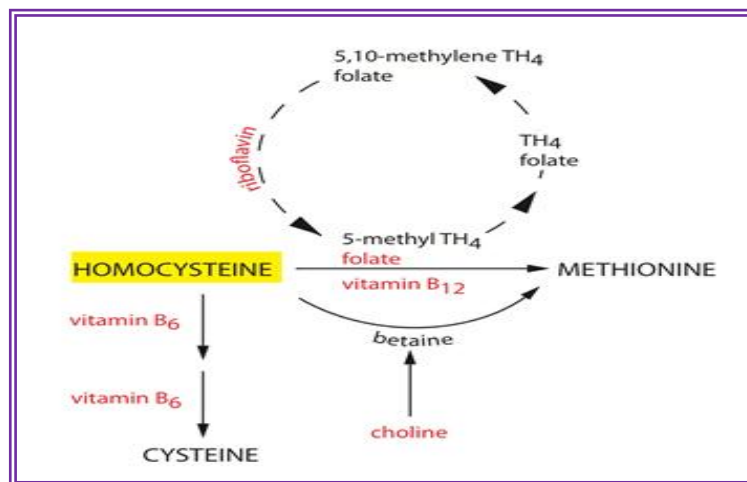
Προκειμένου να μελετηθεί ο βαθμός της αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με NASH και NAFLD χρησιμοποιήθηκε ο προσδιορισμός της ροής της βραχιόνιου αρτηρίας (Brachial artery flow-mediated dilation, FMD) καθώς επίσης και ο έλεγχος με Triplex του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων (Carotid intima-media thickness, IMT) σε διάφορες μελέτες (107), (109), (110). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκα παιδιά σε σχέση με παιδιά φυσιολογικού βάρους έδειξε ότι τα πρώτα εμφάνιζαν NAFLD και αυξημένες συγκεντρώσεις αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT-SGPT) στον ορό και είχαν επηρεασμένο τον δείκτη FMD (108). Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό βρέθηκε υψηλή συσχέτιση της NAFLD με το πάχος του τοιχώματος του μέσου-έσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (Carotid Intima Media Thickness, cIMT) (111), (112).

3.7. ΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΗ

Η ομοκυστεΐνη είναι ενδιάμεσο του μεταβολισμού της μεθειονίνης, που αποτελεί ένα από τα απαραίτητα αμινοξέα. Το πρώτο στάδιο της παραγωγής της είναι η προσθήκη ενός μορίου ATP στο θείο της μεθειονίνης από την αδενόσυλοτρανφεράση της μεθειονίνης (MAT) και παράγεται η S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAM). Οι τρεις φωσφορικές ομάδες του ATP σπάνε σε ένα φωσφορικό και ένα πυροφωσφορικό οξύ, το οποίο στη συνέχεια υδρολύεται. Η SAM διαθέτει μια ενεργοποιημένη μεθυλική ομάδα, η οποία στη συνέχεια μπορεί να μεταφερθεί σε πολλά διαφορετικά μόρια. Με την

απομάκρυνση της μεθυλικής ομάδας παράγεται η S-αδενοσυλομοκυστεΐνη. Στη συνέχεια, η S-αδενοσυλομοκυστεΐνη υδρολύεται σε ομοκυστεΐνη και αδενοσίνη (113).

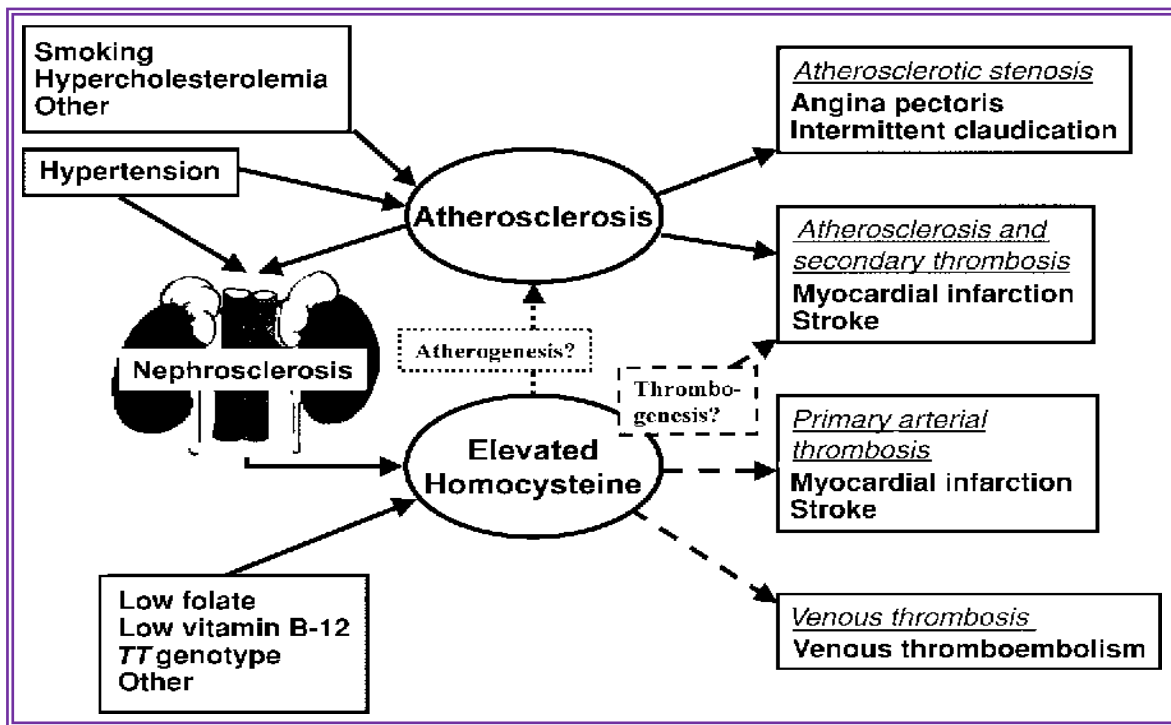
Η ομοκυστεΐνη μπορεί να μετατραπεί πάλι σε μεθειονίνη ή να μετατραπεί σε κυστεΐνη. Αν στη ομοκυστεΐνη προστεθεί μια μεθυλική ομάδα, γίνεται πάλι μεθειονίνη. Ο δότης του μεθυλίου είναι το N5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικό και η αντίδραση καταλύεται από την συνθάση της μεθειονίνης (ή διαφορετικά την N⁵,N¹⁰-μεθυλενοτετραϋδροφυλλική ρεδοκτάση-MTHFR). Το ένζυμο απαιτεί ως συμπαραγόνα τη βιταμίνη B-12 (κοβαλαμίνη). Το δεύτερο μονοπάτι που μπορεί να ακολουθήσει η ομοκυστεΐνη είναι η μετατροπή σε κυστεΐνη. Η β-συνθάση της κυσταθειονίνης καταλύει την συμπύκνωση της ομοκυστεΐνης με τη σερίνη, με αποτέλεσμα το σχηματισμό της κυσταθειονίνης. Η αντίδραση απαιτεί την παρουσία της πυροδιζίνης (βιταμίνη B6). Η λυάση της κυσταθειονίνης στη συνέχεια διασπά την κυσταθειονίνη με αποτέλεσμα το σχηματισμό κυστεΐνης, αμμωνίας και α-κετοβουρικού (Εικόνα 39).



Εικόνα 39. Ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης.

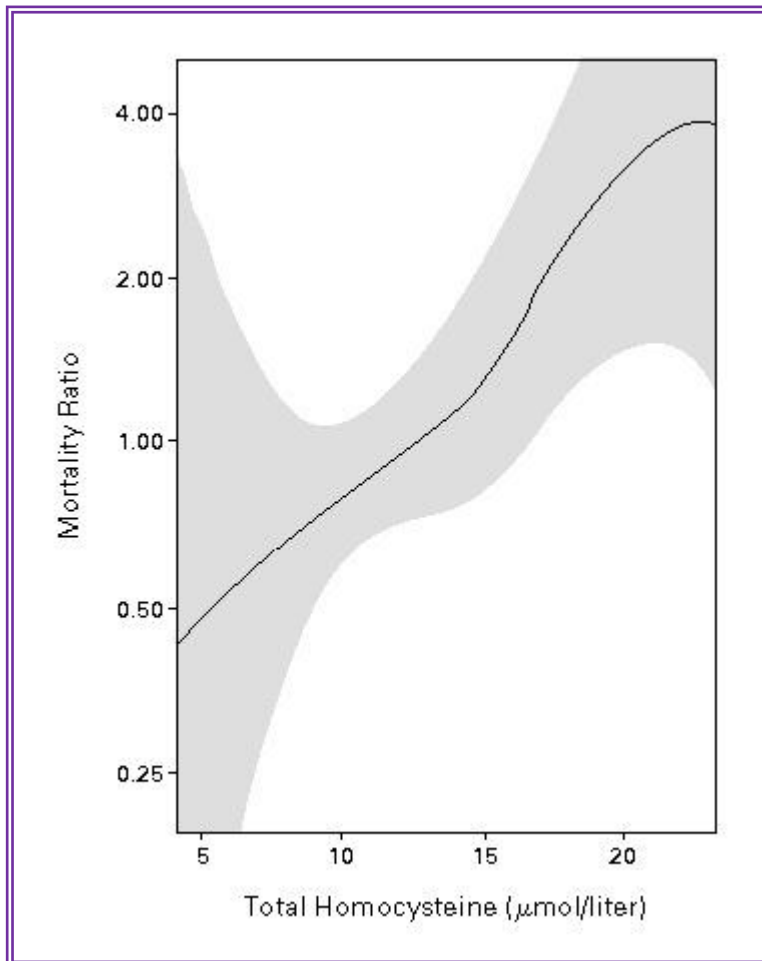
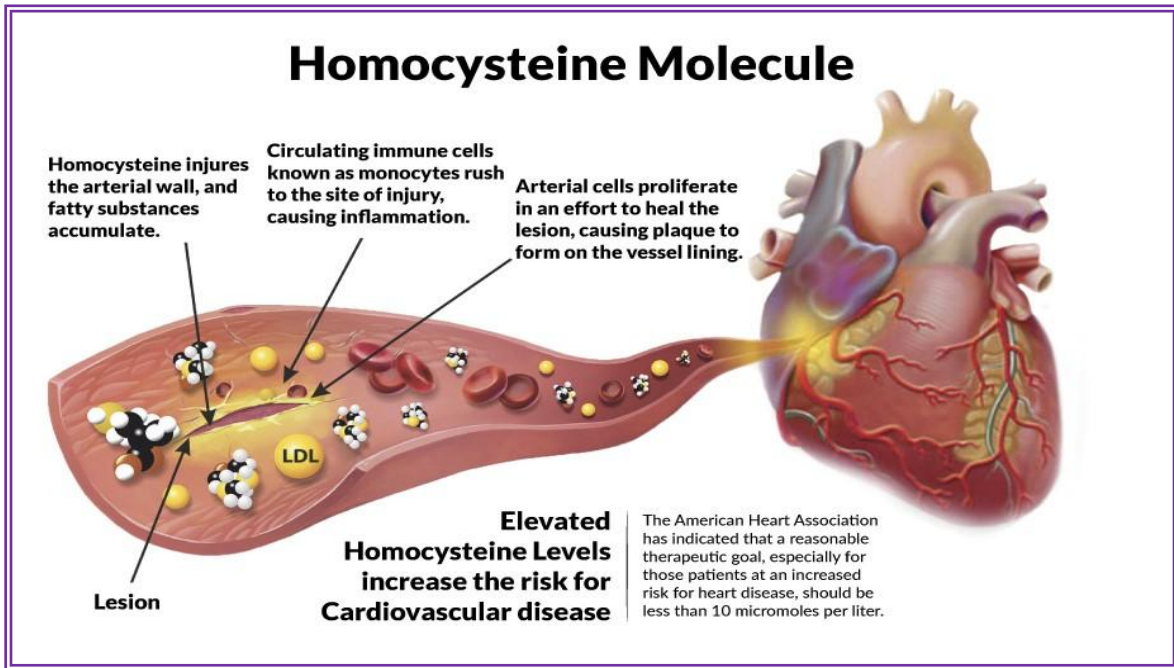
Από μελέτες έχει φανεί πως η μειωμένη νεφρική λειτουργία, οι χαμηλές συγκεντρώσεις του φυλλικού οξέος ή της βιταμίνης B-12 και ο γονότυπος TT του πολυμορφισμού μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης C677T είναι αίτια που οδηγούν σε αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης πλάσματος. Η υπέρταση και η αθηροσκλήρωση έχουν ως αποτέλεσμα νεφροσκλήρυνση και πτώση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης πλάσματος. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει ένα μεγάλο μέρος της συσχέτισης μεταξύ ομοκυστεΐνης πλάσματος και αθηροθρομβωτικής αγγειακής νόσου (Εικόνα 40). Επιπλέον, το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων, είναι ευαίσθητο στην αύξηση της

ομοκυστεΐνης καθώς βρέθηκε ότι δεν διαθέτει την συνθάση της κυσταθειονίνης. Η ομοκυστεΐνη μπορεί να μεταβάλει το ενδοθήλιο μέσω παραγωγής οξειδωτικών ριζών και να διευκολύνει τον σχηματισμό θρόμβων, κάνοντας πιο ενεργά τα αιμοπετάλια και διευκολύνοντας την προσκόλλησή, αν και ο μηχανισμός δεν είναι επ' ακριβώς γνωστός. Παράλληλα, η ομοκυστεΐνη δυσκολεύει τον σχηματισμό ινώδους (114).



Εικόνα 40. Συσχέτιση CVD με την ομοκυστεΐνη. *Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect ?*. Lars Brattström

Οι υψηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης σχετίζονται με CVD, παχυσαρκία, και άλλες κλινικές καταστάσεις όπως η υπέρταση και ο ΣΔ τύπου II (115), (116) (Εικόνα 41). Η σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων ομοκυστεΐνης πλάσματος και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε διαφορετικές ομάδες ασθενών έχει αναφερθεί σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες (117), (118) .



Εικόνα 41. Συσχέτιση μεταξύ ολικών συγκεντρώσεων ομοκυστεΐνης πλάσματος και θνησιμότητας. *Ottar Nygård, M.D et al. NEJM, Plasma Homocysteine Levels and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease.*

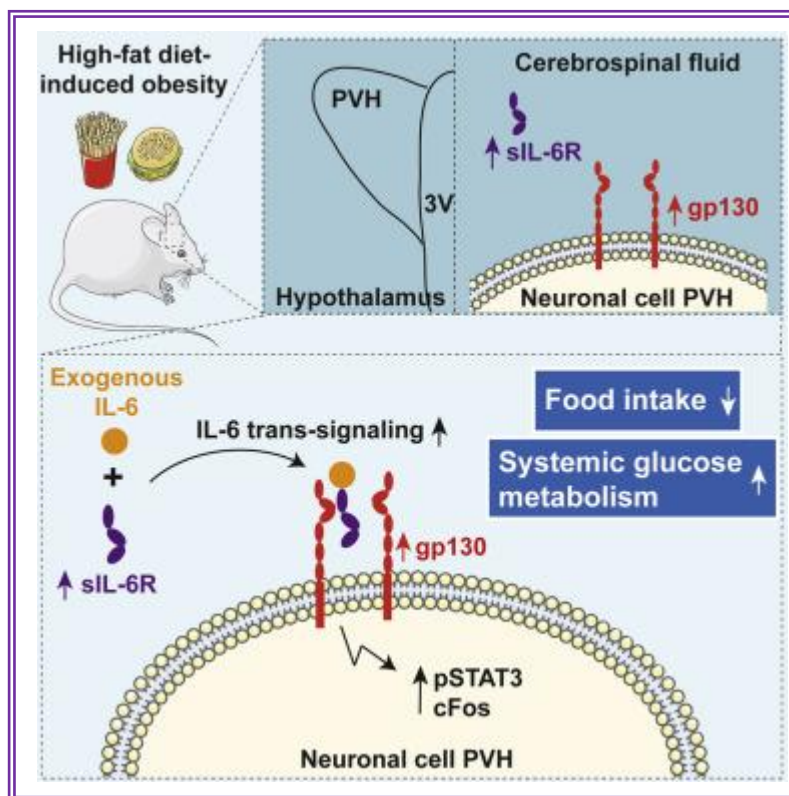
Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπερομοκυστεϊναιμία στην παιδική ηλικία σχετίζεται με την παχυσαρκία και την υπερινσουλιαιμία [58 , 59]. Ωστόσο υπάρχουν ελάχιστες μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό για το κατά πόσον θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης CVD σε πρώιμη ηλικία. Τέλος, μελέτες έχουν τεκμηριώσει μια αρνητική σχέση μεταξύ ομοκυστεϊνης ορού και φυλλικού οξέως, καθώς και μεταξύ ινσουλίνης και φυλλικού [58,60]. Μάλιστα μελέτη σε παχύσαρκα παιδιά με αυξημένη ομοκυστεϊνη έδειξε πως η χορήγηση φυλλικού οξέως οδήγησε σε αξιοσημείωτη μείωση των συγκεντρώσεών της [61].

3.8. ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ, INF- γ & TNF

Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι μια κυτταροκίνη με πολλές λειτουργίες με σημαντικότερη τον ρόλο της ως μεσολαβητή της φλεγμονώδους απόκρισης. Πρόκειται για ένα αναδιπλωμένο πολυπεπτίδιο 185 αμινοξέων. Η IL-6 αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα IL-6 (IL-6R) και με μια γλυκοπρωτεΐνη 130 (gp130) που επιτρέπει την μοριακή αναγνώριση και σηματοδότηση (119) και την μεταγωγή σήματος μέσω του ενδοκυττάρου μονοπατιού JAK / STAT & MAPK (Εικόνα 42). Η IL-6 μπορεί επίσης να συνδεθεί με την διαλυτή μορφή του υποδοχέα της (sIL-6Ra) με ένα ομοδιμερές της συνδεδεμένης με μεμβράνη gp130 για την έναρξη της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, ακόμη και σε κύτταρα που δεν έχουν τον κατάλληλο IL-6 R μεμβρανικό υποδοχέα.

Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική κυτταροκίνη με μια ποικιλία βιολογικών δράσεων, όπως η επαγωγή της διαφοροποίησης των B-λεμφοκυττάρων (120), η ενεργοποίηση των θυμοκυττάρων και T-λεμφοκυττάρων για διαφοροποίηση, η ενεργοποίηση και εκτροπή των μακροφάγων σε M1, η διέγερση των ηπατοκυττάρων για παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένων του ινωδογόνου και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (121), (122), και η ενεργοποίηση των φυσικών φονικών κυττάρων (NK). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες με παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη βρέθηκε να υπάρχει μια θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης της IL-6 με τη CRP (προφανώς στα πλαίσια της χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας) καθώς και με την αντίσταση στην ινσουλίνη (123).

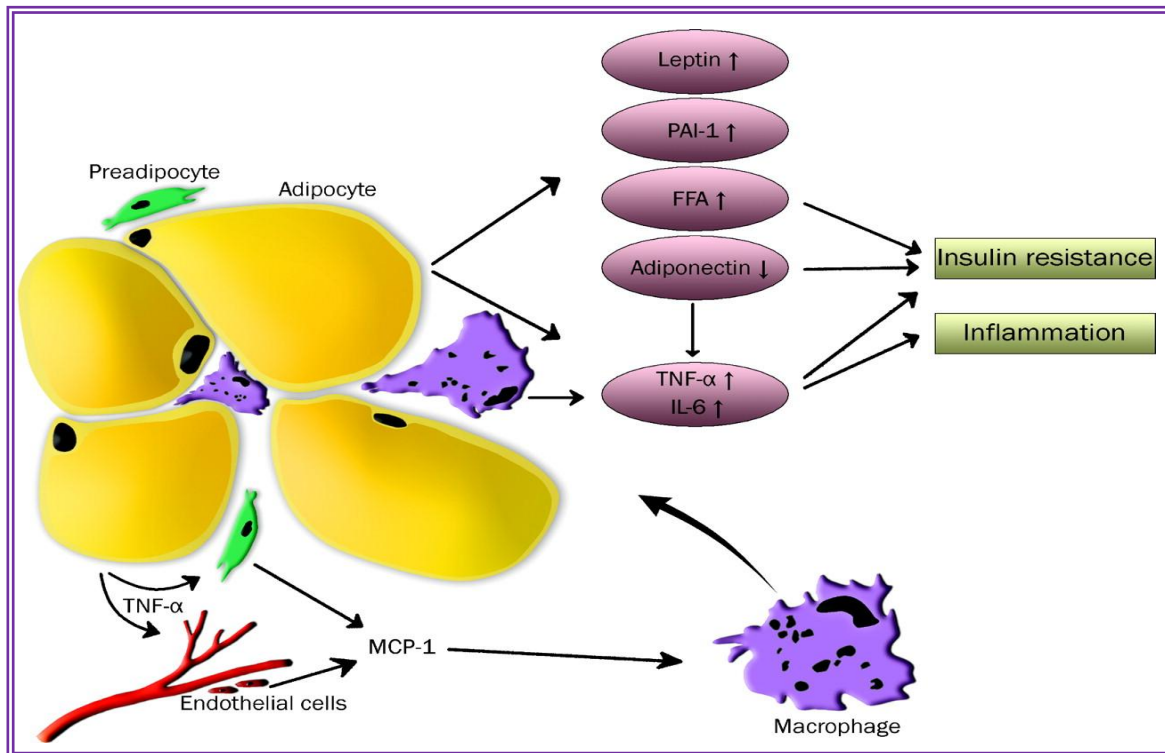
Έχει επιπλέον βρεθεί ότι η IL-6 επάγει την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) (124) που σχετίζεται με τις επιπλοκές του διαβήτη στην ενήλικη ζωή, όπως η περιφερική αρτηριακή νόσος (Peripheral Artery Disease, PAD) (125). Η IL-6 παράγεται όχι μόνο από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και του λιπώδους ιστού, όπως προαναφέραμε, αλλά επίσης από καρδιαγγειακά, ενδοθηλιακά κύτταρα, αγγειακά κύτταρα, και ισχαιμικά μυοκύτταρα. Αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-6 έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς με καρωτιδική αθηροσκλήρωση και στεφανιαία νόσο (126). Για παράδειγμα, μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και μια επιβαρυσμένη ενδονοσοκομειακή πορεία είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-6 συγκριτικά με άτομα χωρίς επιπλοκές (127). Οι προ-φλεγμονώδεις κυταροκίνες εμπλέκονται στην αποσταθεροποίηση και διαταραχή της αθηροσκληρωτικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες (128). Ωστόσο, ελάχιστες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί στα παιδιά σχετικά με την χρησιμότητά της ως δείκτη CVD.



Εικόνα 42. Το σηματοδοτικό μονοπάτι που επάγει η IL-6. *IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 trans-Signaling*, Katharina Timper, Cellpress 2017

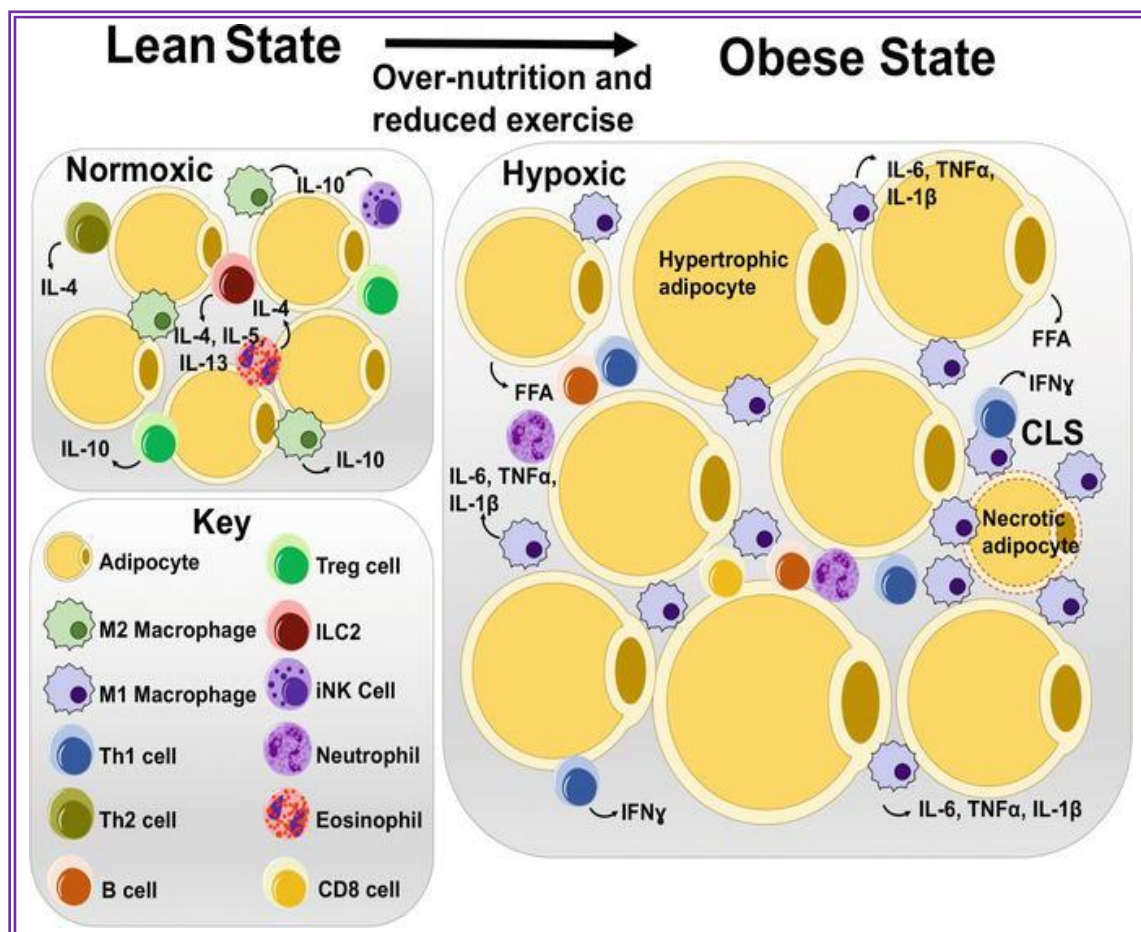
Όσον αφορά τον TNF-α, αποτελεί και αυτός μια από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες των λιποκυττάρων που εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στο ΜΣ (Εικόνα 43). Οι υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού (FFA), όπως έχουμε αναφέρει και παραπάνω, μειώνουν την διαμεσολαβούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης από τον μεταφορέα GLUT4 και αναστέλλουν τη φωσφορυλίωση τυροσίνης του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS-1) (129), αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο τον υποδοχέα ινσουλίνης. Ο TNF-α προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη με παρόμοιο μηχανισμό. Ο TNF-α μεσολαβεί στις βιολογικές του επιδράσεις στον λιπώδη ιστό μέσω δύο διακριτών υποδοχέων κυτταρικής επιφάνειας: (TNFR1 & TNFR2). Και οι δύο υποδοχείς είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που τριμερίζονται κατά τη δέσμευση του συνδέτη. Όπως και ο TNF-α, και οι δύο TNFR μπορούν να διασπαστούν πρωτεολυτικά για να απελευθερώσουν διαλυτές μορφές (sTNFR).

Μέσω διέγερσης της φωσφορυλίωσης της σερίνης του IRS-1, ο TNF-α εξασθενεί τον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης (130) καθώς μετατρέπει τον IRS-1 σε έναν αναστολέα της δραστηριότητας κινάσης τυροσίνης του υποδοχέα ινσουλίνης. Συνεπώς, καταστέλλεται η λιπόλυση λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση των FFA, δημιουργώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο συμβάντων. Υπό κανονικές συνθήκες, η αδιπνονεκτίνη αυξάνει ευθέως την ευαισθησία στην ινσουλίνη, διεγείροντας τη φωσφορυλίωση τυροσίνης του υποδοχέα ινσουλίνης. Ο TNF-α επιπλέον διεγείρει την παραγωγή της ενδοθηλίνης I και του αγγειοτενσινογόνου (131). Η συγκέντρωση του TNF-α στον ορό σχετίζεται θετικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη (132). Επιπλέον, αυξημένη έκκριση του TNF-α παρατηρήθηκε από τα μονοκύτταρα υπέρτασικών ασθενών (133).



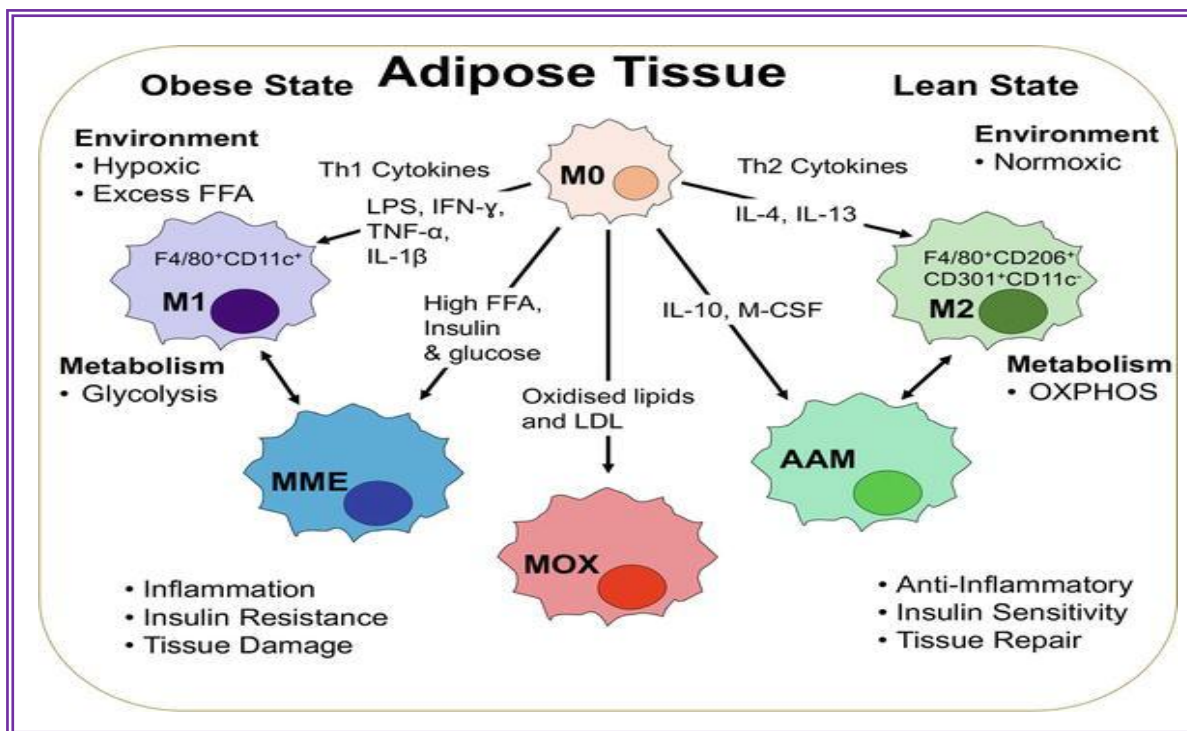
Εικόνα 43. Ο ρόλος των TNF- α και IL-6 στον δυσλειτουργικό λιπώδη ιστό. FFA, free fatty acids; IL-6, interleukin-6; MCP-1, monocyte chemoattractant protein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TNF- α , tumor necrosis factor- α . *Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue*, Rob C.M. van Kruijsdijk

Στον λιπώδη ιστό, εκτός από τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα για τα οποία έχει γίνει ήδη λόγος, τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας ILCs (innate immune cells) παίζουν επίσης ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής. Για παράδειγμα, τα ηωσινόφιλα παρέχουν μια πηγή της IL-4 επάγοντας τον M2 φαινότυπο των μακροφάγων. Στα άτομα με αδύνατο φαινότυπο, τα ηωσινόφιλα και τα έμφυτα λεμφοκύτταρα τύπου II (ILC2s) παράγουν κυτταροκίνες και ευοδώνουν την Th2 ανοσοαπόκριση (IL-4, IL-5 και IL-13), οι οποίες προάγουν την στρατολόγηση των ηωσινοφίλων και την αντιφλεγμονώδη χημειοταξία μακροφάγων M2. Με τη σειρά τους, τα μακροφάγα M2 εκκρίνουν αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-10. Από την άλλη πλευρά, στα άτομα με παχύσαρκο φαινότυπο, η υπερτροφία των λιποκυττάρων, η υπερπλασία και η υποξία επάγουν την νέκρωση των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση και την χημειοταξία M1 μακροφάγων, που εκκρίνουν τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-6, IL-1 β και TNF- α (Εικόνα 44).



Εικόνα 44. Σύνθεση ανοσοκυττάρων του λιπώδους ιστού σε παχύσαρκο και αδύνατο φαινόμενο. *The Pivotal Role of Macrophages in Metabolic Distress* By Joseph Robert. 2018

Πρόσφατα δεδομένα από μελέτες σε ενήλικες με παχυσαρκία εμπλέκουν τους ανοσολογικούς μηχανισμούς της φλεγμονώδους απόκρισης (Εικόνα 45), συμπεριλαμβανομένων διαφόρων ιντερλευκινών (αντιφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών), όπως οι IL-2, IL-4, IL-10 (134) και η ιντερλευκίνη IL-17a (135), στη γένεση της αθηροσκλήρωσης και, κατά συνέπεια, της στεφανιαίας νόσου (CVD), χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφή δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι κυτταροκίνες αυτές είναι χαρακτηριστικές ανοσοαπόκρισης τύπου Th1, Th2 και Th17.

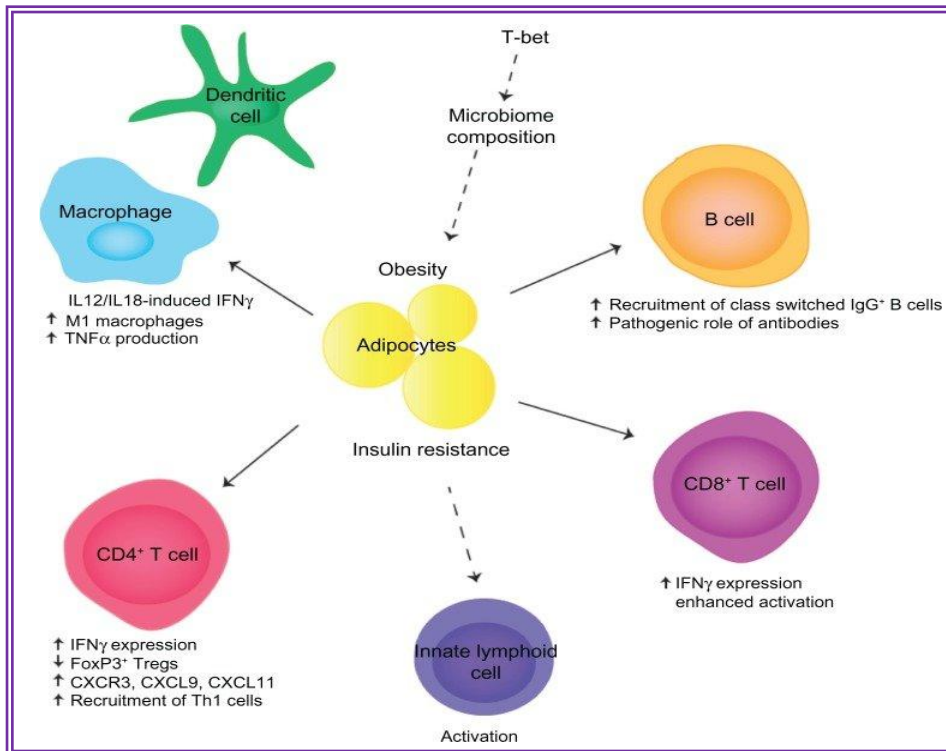


Εικόνα 45. Κυτταροκίνες φλεγμονής. *The Pivotal Role of Macrophages in Metabolic Distress* By Joseph Robert. 2018

Πιο συγκεκριμένα, μελετώντας την ιντερλευκίνη 17 (IL-17), έχει βρεθεί ότι είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από μια ομάδα βοηθητικών κυττάρων T (Th-17) ως απόκριση στη διέγερσή τους από την IL-23. Η βιολογικά ενεργή IL-17 αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα της IL-17R. Μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα, η IL-17 ενεργοποιεί αρκετούς καταρράκτες σηματοδότησης που, με τη σειρά τους, οδηγούν στην επαγωγή χημειοκινών που στρατολογούν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα στο σημείο της φλεγμονής. Προάγοντας τη φλεγμονή, η IL-17 αλληλεπιδρά σε συνδυασμό με τον TNF-α και την IL-1. Έχει φανεί η συμμετοχή της στην παθογένεση διαφόρων αυτοάνοσων διαταραχών, όπως η ψωρίαση και φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως η παχυσαρκία (135).

Τέλος όπως προαναφέραμε, ο παχύσαρκος φαινότυπος εκτρέπει την κυτταρική ανοσία προς Th1 ανοσοαπόκριση και ενεργοποίηση των M1 μακροφάγων. Η IFN-γ παίζει κεντρικό ρόλο στην Th1 ανοσοαπόκριση και η έκφρασή της στον λιπώδη ιστό αυξάνεται στην παχυσαρκία. Η εμπλοκή του υποδοχέα της IFN-γ και η ενεργοποίηση της οδού JAK-STAT1 προκαλεί την μειωμένη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης, καταστέλλοντας την έκφραση του υποδοχέα ινσουλίνης IRS-1 και τον GLUT-4. Η IFN-γ διεγείρει την έκφραση χημειοελκτικών μακροφάγων και T κυττάρων και την έκκριση

TNF-α. Σε πρόσφατες μελέτες έχει καταδειχθεί η σημασία της INF-γ καθώς και του κύριου μεταγραφικού ρυθμιστή της έκφρασής της (Tbet- Transcriptional Regulator) στην παθογένεση και εξέλιξη του ΣΔ τύπου II σε ενήλικο πληθυσμό (136) (Εικόνα 46), ενώ τα βιβλιογραφικά δεδομένα που εστιάζουν στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ελάχιστα.



Εικόνα 46. Ο ρόλος της INF-γ στην φλεγμονή και την παθογένεση του ΣΔτύπου II. Linking obesity with type 2 diabetes: The role of Tbet. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2014; 7:331-40, doi:10.2147/DMSO.S51432

4. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της ερευνητικής αυτής μελέτης ήταν η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας και της δυνατότητας χρήσης ως δεικτών πρόληψης της CVD διαφόρων μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους με ΜΣ και η συσχέτισή τους με τον βαθμό αθηρωμάτωσης. Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι για τους οποίους έχει γίνει αναλυτική αναφορά ανωτέρω:

- hs-CRP
- Αδιπονεκτίνη
- Λεπτίνη
- Apo B, Apo A1, Apo B/Apo A1 ratio
- NAFLD
- Λιπιδαιμικό προφίλ, TG/HDL ratio
- Ομοκυστεΐνη
- IL-6, TNF-α, λοιπές ιντερλευκίνες (IL-2,IL-4, IL-10, IL-17A, INF-γ)

Επιπρόσθετα, σκοπός μας ήταν να ελέγξουμε και κατά πόσον οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου μπορούν να τροποποιηθούν μετά από παρέμβαση που αφορά στον τρόπο ζωής, και αν αυτό έχει κάποιο αντίκτυπο στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο με αντίστοιχη παρατηρούμενη μείωση του βαθμού αθηρωμάτωσης.

Δεδομένου ότι ο κίνδυνος της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου δεν εξηγείται πλήρως από το σύμπλεγμα (cluster) των ήδη μελετηθέντων παραγόντων που ορίζουν το ΜΣ και δεδομένης της προαναφερθείσας ασάφειας στον ορισμό του ΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία, καθίσταται απαραίτητη η αναζήτηση νέων, μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι παραπάνω παράγοντες, όπως προαναφέραμε, έχουν μελετηθεί σε ενήλικες, ωστόσο, υπάρχουν λίγες μεμονωμένες αναφορές στην βιβλιογραφία που αφορούν σε παιδιά και εφήβους. Συγκεκριμένα, η πλειοψηφία των ελάχιστων μελετών που αφορούν στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους με ΜΣ προέρχονται από την Αμερική και την Ασία, σε Ευρωπαϊκό επίπεδο είναι ακόμη πιο λίγα τα διαθέσιμα δεδομένα, ενώ στην χώρα μας δεν

έχει πραγματοποιηθεί, από όσο γνωρίζουμε, κάποια αντίστοιχη ολοκληρωμένη μελέτη που να περιλαμβάνει την διερεύνηση ενός συνόλου παραγόντων ταυτόχρονα.

Επομένως, σκοπός μας ήταν να συσχετίσουμε ταυτόχρονα όλους τους παραπάνω παράγοντες με τον αθηρωματικό κίνδυνο, να αναδείξουμε τους πλέον σημαντικούς για τον παιδιατρικό πληθυσμό, και να διερευνήσουμε κατά πόσο οι παράγοντες αυτοί τροποποιούνται μετά την εφαρμογή ενός εξατομικευμένου προγράμματος διατροφής, ύπνου, σωματικής δραστηριότητας και ψυχολογικής παρέμβασης για τουλάχιστον 1 έτος.

5. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

5.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σχεδιάστηκε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων από συμμετέχοντες που παρακολουθούνταν στο Ιατρείο Πρόληψης και Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος κατά Παιδική και Εφηβική ηλικία. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, της Α' Παιδιατρικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η ομάδα ασθενών περιελάμβανε παιδιά και έφηβους που, σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF), θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ασθενείς με ΜΣ, ενώ η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από αντίστοιχα ως προς την ηλικία, τον ΔΜΣ και το φύλο, παιδιά και εφήβους που ήταν απλώς παχύσαρκοι. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που είχαν κάποιο άλλο υποκείμενο νόσημα εκτός από την παχυσαρκία και το ΜΣ.

Και οι δύο ομάδες συμμετείχαν σε ένα ολοκληρωμένο, διεπιστημονικό, εξατομικευμένο πρόγραμμα παρέμβασης, διατροφής και άσκησης για ένα έτος. Τα ερευνητικά δεδομένα συλλέχθηκαν από τις δύο ομάδες συμμετεχόντων στην αρχή της μελέτης και μετά από ένα έτος παρέμβασης. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ανθρώπινης Έρευνας του Νοσοκομείου Παιδών Αγία Σοφία (Αριθμός Έγκρισης: EB-PASCH-MoM: 28/11/2013, Re: 10290-14 / 05 / 2013). Οι γονείς και οι νόμιμοι κηδεμόνες ενημερώθηκαν πλήρως για τους σκοπούς της μελέτης και υπέγραψαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής.

5.2. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Κατά την αρχική αξιολόγηση, όλοι οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν ως παχύσαρκοι, υπέρβαροι ή φυσιολογικού ΔΜΣ σύμφωνα με τις υποδείξεις της Διεθνούς Ομάδας Παχυσαρκίας (International Obesity Taskforce, IOTF). Από ένα σύνολο χιλίων τετρακοσίων (n=1400) παχύσαρκων παιδιών και εφήβων, που παρακολουθούνταν από το ιατρείο, επιλέχθηκαν ογδόντα εννέα (89) που πληρούσαν τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF) για ΜΣ [μέση ηλικία \pm SD: 13,19 \pm 0,20 έτη, 59 αγόρια

(66,3%) και 30 κορίτσια (33,7%), 15 προεφηβικής ηλικίας (16,8%) και 74 έφηβοι (83,1%)]. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από ανάλογους ως προς την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ ασθενείς, και περιελάμβανε εξήντα (n= 60) παχύσαρκα παιδιά που δεν πληρούσαν τα κριτήρια του ΜΣ [μέση ηλικία \pm SD: 12,05 \pm 0,28 έτη, 37 αγόρια (61,7%) και 23 κορίτσια (38,3%), 17 προεφηβικής ηλικίας (28,3%) και 43 έφηβοι (71,7%)] που επιλέχθηκαν από την ομάδα των 1400 παχύσαρκων παιδιών. Συνολικά 149 συμμετέχοντες [84 αγόρια (56,4%), 65 κορίτσια (43,6%)], μελετήθηκαν προοπτικά για ένα έτος. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση από Παιδίατρο, Παιδοενδοκρινολόγο, αξιολογήθηκαν από Διαιτολόγο, Επαγγελματία Καθηγητή Φυσικής Αγωγής και – όταν ήταν απαραίτητο – από Κλινικό Ψυχολόγο και ακολούθησαν ένα εξατομικευμένο, ολοκληρωμένο, διεπιστημονικό πρόγραμμα παρέμβασης και διαχείρισης που παρείχε εξατομικευμένες συμβουλές για υγιεινή διατροφή και άσκηση στους συμμετέχοντες και τις οικογένειές τους.

5.3. ΜΕΘΟΔΟΙ-ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Αρχική Αξιολόγηση (Χρόνος t0)

Πριν την έναρξη της παρέμβασης σε κάθε ασθενή προσδιορίστηκαν:

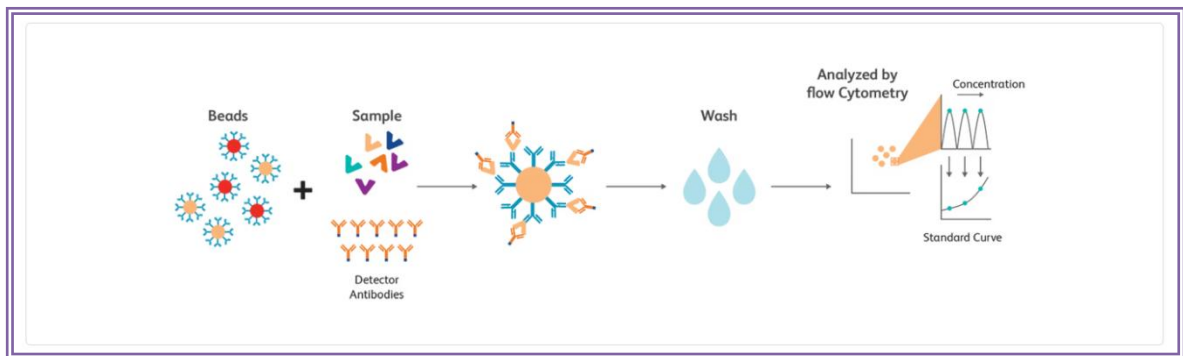
1. **Οικογενειακό και Ατομικό Ιστορικό** στο οποίο συμπεριλαμβανόταν το περιγεννητικό ιστορικό, το ιστορικό των εμβολιασμών καθώς και ο κατά συστήματα έλεγχος του ατομικού αναμνηστικού.
2. **Ανθρωπομετρικά δεδομένα:** Πραγματοποιήθηκε πλήρης κλινική εξέταση με έλεγχο όλων των συστημάτων καθώς και προσδιορισμός του σταδίου της ενήβωσης (Tanner stage), του βάρους σώματος, του ύψους σώματος, της αρτηριακής πίεσης, της περιμέτρου μέσης και ισχίων και ο λόγος αυτών (waist/ hip ratio) καθώς και του ΔΜΣ. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με ελαφριά ρούχα και χωρίς υποδήματα χρησιμοποιώντας την ίδια κλίμακα για όλα τα άτομα (Ζυγαριά Seca, Γερμανία). Το ύψος σώματος μετρήθηκε χωρίς υποδήματα με τη χρήση αναστημόμετρου (Holtain Limited Crymych-Dyfed, Britain). Έχοντας καταγράψει το ύψος και το σωματικό βάρος για κάθε ασθενή, ο ΔΜΣ προσδιορίστηκε ως βάρος σώματος (σε kg) διαιρεμένο με το ύψος (σε m) στο τετράγωνο και εκφρασμένο σε kg/m^2 . Μετρήθηκε επίσης το βάρος και το ύψος των γονέων και εκτιμήθηκε ο ΔΜΣ τους. Οι περίμετροι

της μέσης και του ισχίου υπολογίστηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο WHO STEPS χρησιμοποιώντας την ίδια μεζούρα (Seca, Γερμανία) με τον ασθενή σε όρθια θέση. Επιπλέον, για τον προσδιορισμό της ΑΠ χρησιμοποιήθηκε πιεσόμετρο με κατάλληλη περιχειρίδα για την ηλικία του συμμετέχοντος όπως περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω (Comfort 20/40, Visomat, Parapharm, Μεταμόρφωση, Αττική, Ελλάδα).

3. **Αιματολογικός - Βιοχημικός - Ορμονολογικός έλεγχος:** Μετά από 12ωρη νηστεία, στις 08:00 πμ, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία με συλλογή ορού και πλάσματος του αίματος για προσδιορισμό των ακόλουθων: Hct, Hb, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, λευκοκυτταρικός τύπος, αιμοπετάλια, HbA1C, γλυκόζη, ινσουλίνη, ουρία, κρεατινίνη, hs-CRP, SGOT, SGPT, γGT, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, TG/HDL, ομοκυστεΐνη, APO A1, APO B, APO B/A1, ουρικό οξύ, φερριτίνη, λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, τεστοστερόνη, ανδροστενδιόνη, DHEA-S, 25(OH)Βιταμίνη D, Παραθορμόνη, κορτιζόλη, Ca, P, Mg, ALP, TSH, T3, FT4, anti-TPO, anti-TG, IGF1, δεσμευτική σφαιρίνη της κορτιζόλης (SCBG), ολικές πρωτεΐνες, αλβουμίνη. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και διαχωρίστηκαν αμέσως μετά τη συλλογή και αποθηκεύτηκαν στους -80 °C μέχρι να επεξεργαστούν.
4. **Triplex καρωτίδων και Υπερηχοκαρδιογράφημα:** Για την εκτίμηση του βαθμού της πρώιμη αθηρωμάτωσης διενεργήσαμε σε όλα τα παιδιά triplex καρωτίδων ώστε να προσδιοριστεί το πάχος του τοιχώματος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων, και κυρίως της δεξιάς και αριστερής κοινής καρωτίδας (Intima-Media-Thickness, IMT). Επιπλέον για να διερευνήσουμε περαιτέρω τον πιθανό καρδιαγγειακό κίνδυνο διενεργήσαμε υπερηχοκαρδιογράφημα (U/S-ECHO 2D) για να αξιολογήσουμε τον βαθμού αρχόμενης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς.
5. **Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας-ήπατος:** Ο βαθμός (grade) της λιπώδους διηθήσεως/μη αλκοολικής στεάτωσης ήπατος (NAFLD) προσδιορίστηκε με U/S άνω κοιλίας-ήπατος.

Προσδιορισμός κυττοκινών με κυτταρομετρία ροής: Τέλος, σε συνεργασία με τη Μονάδα Ανοσολογίας, Τομέας Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου, του Τμήματος Βιολογίας, του ΕΚΠΑ, προσδιορίστηκαν με κυτταρομετρία ροής (με τη μέθοδο Cytometric Bead Array-CBA) το συνολικό προφίλ των κυτταροκινών (IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-10 και IL-17A) που εμπλέκονται στην φλεγμονή. Η CBA χρησιμοποιεί επικαλυμμένα σφαιρίδια με μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για μία

πρωτεΐνη. Κάθε σφαιρίδιο έχει μια μοναδική ένταση φθορισμού. Τα σφαιρίδια μπορούν να αναμειχθούν με τα δείγματα και με αντισώματα ανίχνευσης που φθορίζουν σε διαφορετική ένταση και με διαφορετικό φθοριόχρωμα και να τρέξουν ταυτόχρονα στην ίδια δοκιμασία, για την εύκολη ανίχνευση πρωτεϊνών με βάση την ένταση φθορισμού (Εικόνα 47). Με τη χρήση της τεχνολογίας των σφαιριδίων δίνεται η δυνατότητα για ανάλυση πολλαπλών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων φλεγμονωδών μεσολαβητών, χημειοκινών, υποτάξεων των ανοσοσφαιρίνων, μορίων ενδοκυττάριας σηματοδότησης, μορίων προσκόλλησης και αντισωμάτων, σε μικρό όγκο δείγματος (50 µl). Συνεπώς η μέθοδος μειώνει σημαντικά τις απαιτήσεις στην ποσότητα σε ml του δείγματος και στον χρόνο ανάλυσης των αποτελεσμάτων σε σύγκριση με τις παραδοσιακές τεχνικές ELISA και Western blot. Μπορεί να αναλύσει ταυτόχρονα έως 30 διαφορετικές κυτταροκίνες.



Εικόνα 47. Μεθοδολογία CBA.

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε το kit CBA Th1/Th2/Th17 που ανιχνεύει ταυτόχρονα 7 κυτταροκίνες. Η πειραματική διαδικασία έχει ως εξής: Τα δείγματα των ασθενών που συντηρήθηκαν στους -80°C έως την επεξεργασία τους, αποψύχθηκαν σταδιακά σε πάγο και αραιώθηκαν με τον διαλύτη της ανάλυσης (1:2 v/v) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της CBA και τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το πρότυπο διάλυμα κάθε κυτταροκίνης αραιώθηκε σειριακά για να διευκολυνθεί η κατασκευή καμπυλών βαθμονόμησης, που είναι απαραίτητες για την ποσοτικοποίηση της συγκέντρωσης των κυτταροκινών των δειγμάτων. Στην συνέχεια, αναμείχθηκαν 50 µl του μείγματος των σφαιριδίων με 50 µl δείγματος πλάσματος και προστέθηκαν 50 µl αντισώματος ανίχνευσης συζευγμένου με το φθοριόχρωμα φυκοερυθρίνη. Το τελικό δείγμα επωάστηκε για 3 ώρες στο σκοτάδι με ήπια ανάδευση ανά διαστήματα. Εν συνεχεία, τα δείγματα εκπλύθηκαν με 1 ml ρυθμιστικού διαλύματος πλύσης (200 g για 5 λεπτά)

και το ίζημα επαναιωρήθηκε σε 300 μl ρυθμιστικού διαλύματος πλύσης. Μετά αναρροφήθηκαν 200 μL από κάθε δείγμα, τοποθετήθηκαν σε ειδικά πλαστικά σωληνάρια και αναλύθηκαν με βάση την ένταση φθορισμού σε κυτταρόμετρο ροής τύπου FACSCANTO II (BD Biosciences). Επιπλέον, πρότυπα δείγματα κυτταροκινών αναλύθηκαν παράλληλα με τα δείγματά μας, ώστε να επιτραπεί η ποσοτική τους ανάλυση.

Εξατομικευμένο Πρόγραμμα Παρέμβασης που αφορά στον τρόπο ζωής

Οι ασθενείς στην συνέχεια έλαβαν συμβουλευτική, βάση ενός εξατομικευμένου προγράμματος διατροφής, ύπνου και άσκησης, από Παιδίατρο, Παιδοενδοκρινολόγο, Διατροφολόγο, Καθηγητή Φυσικής αγωγής και Ψυχολόγο. Πιο συγκεκριμένα, κατά την αρχική αξιολόγηση, όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν από Παιδοδιατροφολόγο ώστε να καταγραφούν οι καθημερινές διατροφικές τους συνήθειες και πραγματοποιήθηκε μια 24ωρη ανάκληση της διατροφής τους με βάση τη μέθοδο USDA Food Database (U.S. Department of Agriculture). Ο Παιδοδιατροφολόγος κατέγραψε τον αριθμό των γευμάτων και των σνακ, τις συνήθειες επιλογές φαγητού για κάθε γεύμα καθώς και τις πιθανές τροφικές αλλεργίες. Επιπλέον, καταγράφηκαν δεδομένα σχετικά με την ποσότητα νερού, γάλακτος, χυμών, σόδας και άλλων ποτών που καταναλώνονται καθώς και η συχνότητα, η ποιότητα και η ποσότητα κατανάλωσης πρόχειρου φαγητού και γλυκισμάτων.

Στα πλαίσια της κλινικής αξιολόγησης, όλα τα παιδιά και οι γονείς τους ενημερώθηκαν για την παιδική παχυσαρκία, τις επιδημικές της διαστάσεις, τα αίτια που οδηγούν σε αυτήν, καθώς και τις επιβλαβείς επιπτώσεις της στην ενήλικη ζωή. Επιπλέον, δόθηκαν γενικές πληροφορίες σχετικά με την τροφική πυραμίδα και τις επιλογές τροφίμων, και τα παιδιά έλαβαν εξατομικευμένες συμβουλές για τη διατροφή ανάλογα με την ηλικία και το βάρος τους, ώστε να έχουν πέντε τακτικά γεύματα όλη την ημέρα με τρία κύρια γεύματα (πρωινό, μεσημεριανό γεύμα και δείπνο) και δύο υγιεινά ενδιάμεσα μικρογεύματα-σνακ (φρούτα, λαχανικά). Επιπρόσθετα, επισημάνθηκε η σημασία της κατανάλωσης πρωινού, δεδομένης της συσχέτισης της με την καλύτερη γνωστική απόδοση στο σχολείο, καθώς και με την καλύτερη επίτευξη και τη διατήρηση του φυσιολογικού βάρους. Η σύνθεση των βασικών γευμάτων προτάθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του «My Plate», μια οπτικοποιημένη προσέγγιση των Οδηγιών USDA του 2010.

Στη συνέχεια, οι κατάλληλες μερίδες τροφίμων εξηγήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες που προτείνονται από τον Εθνικό Διατροφικό Οδηγό για Βρέφη, Παιδιά και Εφήβους. Σκοπός μας ήταν εκτός από τα πλαίσια της διεκπεραίωσης της διδακτορικής μελέτης, να εκπαιδευτεί κάθε παιδί και η οικογένειά του σε μια υγιεινή διατροφή, η οποία ήταν εξατομικευμένη.

Επιπλέον, κατά την αρχική αξιολόγηση, όλα τα παιδιά εκτιμήθηκαν από έναν Καθηγητή Φυσικής Αγωγής σε σχέση με τις δραστηριότητες και τα χόμπι τους καθ' όλη τη διάρκεια της εβδομάδας, συμπεριλαμβανομένου του τύπου, της συχνότητας, της διάρκειας και της έντασης κάθε δραστηριότητας. Ο γυμναστής μετά από συζήτηση με την οικογένεια και το παιδί για τα ενδιαφέροντα τους, πρότεινε ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα άσκησης και τους παρακινούσε να εντάξουν την δραστηριότητα στην καθημερινή τους ζωή (περπάτημα, τζόκινγκ, χορός, ποδηλασία) για 30-45 λεπτά. Επιπρόσθετα, έγινε σύσταση στην οικογένεια να αποφύγει την καθιστική ζωή, καθώς και τον χρόνο που αφιερώνεται πίσω από την οθόνη της τηλεόρασης, του έξυπνου τηλεφώνου ή των tablet.

Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις που κρίθηκε απαραίτητο, πραγματοποιήθηκαν κλινικές συνεδρίες με Παιδοψυχολόγο προκειμένου να αξιολογηθεί η ψυχολογική κατάσταση των παιδιών, η οικογενειακή δυναμική και τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας των γονέων. Σε περιπτώσεις όπου υπήρχε σοβαρότερη ψυχοπαθολογία, οι ασθενείς παραπέμφθηκαν σε υπηρεσία ψυχικής υγείας.

Προγραμματίστηκε παρακολούθηση των ασθενών με ραντεβού κάθε μήνα σύμφωνα με ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο παρακολούθησης για τους συμμετέχοντες προοπτικά για ένα έτος. Σε κάθε επίσκεψη επανελέγχου, όλοι οι συμμετέχοντες υποβάλλονταν σε κλινική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της εφηβείας τους κατά Tanner και καταγράφονταν τα ανθρωπομετρικά δεδομένα (βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης, περίμετρος ισχίου) από έναν μόνο εκπαιδευμένο παρατηρητή. Επιπλέον, καταγράφονταν μια ανάκληση διαίτας 24 ωρών με βάση τη μέθοδο USDA από τον Παιδοδιατροφολόγο και τον Παιδίατρο και χορηγούνταν και πάλι διατροφική συμβουλευτική.

Τελική αξιολόγηση (1 έτος- χρόνος t12)

Με τη συμπλήρωση ενός έτους από την έναρξη της παρακολούθησης καταγράφηκαν εκ νέου τα ανθρωπομετρικά δεδομένα (βάρος, ύψος, αρτηριακή πίεση,

ΔΜΣ, περίμετρος μέσης και ισχίων και ο λόγος WHR) και υποβλήθηκαν οι ασθενείς εκ νέου στον αρχικό βιοχημικό και ενδοκρινολογικό έλεγχο μετά από 12ωρη νηστεία, όπως στο χρόνο μηδέν καθώς και σε υπέρηχο καρωτίδων, καρδιάς και ήπατος. Με την ολοκλήρωση της συλλογής των δεδομένων, έγινε καταγραφή σε ειδικό στατιστικό πρόγραμμα, με σκοπό τη στατιστική ανάλυση και το συσχετισμό των διαφόρων παραμέτρων της μελέτης.

5.4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τον αναλυτή ADVIA 2110i (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim). Οι συγκεντρώσεις γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης (CHOL), τριγλυκεριδίων (TG) και χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τον αναλυτή ADVIA 1800 Siemens (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA). Οι συγκεντρώσεις απολιποπρωτεϊνών A1 (ApoA1), B (ApoB), προσδιορίστηκαν μέσω ανοσομετρικών δοκιμασιών ενισχυμένων με σωματίδια λατέξ στο νεφελόμετρο BN ProSpec (Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics, Liederbach, Γερμανία). Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης, FSH, LH, οιστραδιόλης και φερριτίνης μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένες ανοσοδοκιμασίες Electrochemiluminescence "ECLIA" [Analyzer Cobas e411-ROCHE DIAGNOSTICS (GmbH, Mannheim)], ενώ για τις συγκεντρώσεις των TSH, Free T4, anti-TPO, anti-TG, Testosterone, DHEA-S, androstenedione cortisol, IGF-1 και C-reactive protein υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) χρησιμοποιήθηκαν αυτοματοποιημένες ανοσοδοκιμασίες χημειοφωταύγειας σε IMMULITE 2000 Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, UK). Η ολική 25-υδροξυβιταμίνη D (25-OH βιταμίνη D) μετρήθηκε χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένη ανοσοδοκιμασία ηλεκτροχημικής φωταύγειας στον αναλυτή Modular Analytics E170. Η συγκέντρωση της HbA1C προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την αντίστροφη φάση ανταλλαγής κατιόντων Υψηλής Απόδοσης Υγρή Χρωματογραφία (HPLC) σε έναν αυτοματοποιημένο αναλυτή γλυκοαιμοσφαιρίνης HA-8160 (Arkray, Kyoto Japan). Η αδιπνεκτίνη προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας μια μέθοδο ανοσοαπορροφητικής δοκιμασίας συνδεδεμένης με ένζυμα (ELISA) (Orgenium εργαστήρια, Ελσίνκι, Φινλανδία). Οι κυτταροκίνες IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-

a, INF- γ αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο CBA-κυτταρομετρία (Cytometric Bead Array) στο εργαστήριο ανοσολογίας του τμήματος Βιολογίας, του ΕΚΠΑ. Η CBA είναι μια μορφή κυτταρομετρίας ροής που επιτρέπει να ποσοτικοποιηθούν πολλαπλές πρωτεΐνες ταυτόχρονα.

5.5. ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η μέτρηση της ΑΠ απαιτεί τον σωστό εξοπλισμό και την σωστή μέθοδο. Στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε σφυγμομανόμετρο Visomat Comfort 20/40 με δυνατότητα προσαρμογής της περιχειρίδας ανάλογα με την ηλικία του ατόμου. Οι κάτωθι τεχνικές που συστήνονται για τη σωστή μέτρηση της ΑΠ έγινε προσπάθεια να εφαρμοστούν και στους παιδιατρικούς μας ασθενείς:

- Οι ασθενείς βρίσκονταν σε καθιστή θέση με απογυμνωμένα τα άνω άκρα και με τη πλάτη και τα άνω άκρα να υποστηρίζονται στο επίπεδο της καρδιάς
- Η μέτρηση της ΑΠ έγινε τουλάχιστον μετά από περίοδο ανάπαυσης 5 λεπτών. (Η πρακτική της ανάπαυσης για 30 λεπτά σε σκοτεινό δωμάτιο θα πρέπει να αποφεύγεται γιατί αυτή η διαδικασία δεν ανταποκρίνεται στη καθημερινή δραστηριότητα των ασθενών).
- Ο πιο σημαντικός παράγων είναι η σωστή αναλογία του μεγέθους της διατεινόμενης περιχειρίδος και του μεγέθους του άκρου του ασθενούς. Η περιχειρίδα θα πρέπει να καλύπτει τουλάχιστον το 80% της διαμέτρου του άκρου. Σε πολλούς παχύσαρκους ασθενείς χρειάστηκε η τοποθέτηση μεγαλύτερης περιχειρίδος. Η χρησιμοποίηση μιας μικρότερης περιχειρίδος θα δώσει ψευδώς υψηλά αποτελέσματα. Οι μετρήσεις της ΑΠ θα πρέπει να γίνονται κατά προτίμηση με τη χρησιμοποίηση υδραργυρικού τύπου πιεσόμετρου κατά την χρήση του οποίου η εμφάνιση του πρώτου ήχου (φάση 1) καθορίζει το επίπεδο της συστολικής τιμής της ΑΠ, ενώ η εξαφάνιση του ήχου (φάση 5) την διαστολική της τιμή. Στο ιατρείο χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονική συσκευή με δυνατότητα προσαρμοσμένης περιχειρίδας.
- Για να εξασφαλιστεί η ακρίβεια των μετρήσεων πραγματοποιήσαμε τρεις μετρήσεις με χρονική διαφορά 2 λεπτών η μία από την άλλη. Εάν οι τρεις πρώτες μετρήσεις διέφεραν περισσότερο από 5 mmHg ή αν ή τιμή της συστολικής πίεσης ήταν > 120mmHg και της διαστολικής > 75mmHg πραγματοποιήθηκαν και επιπλέον μετρήσεις.

Τα όρια των φυσιολογικών τιμών των αρτηριακών πιέσεων που χρησιμοποιήθηκαν αναλόγως της ηλικίας αναγράφονται ανωτέρω στο κεφάλαιο της αρτηριακής πίεσης.

5.6. TRIPPLEX ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ

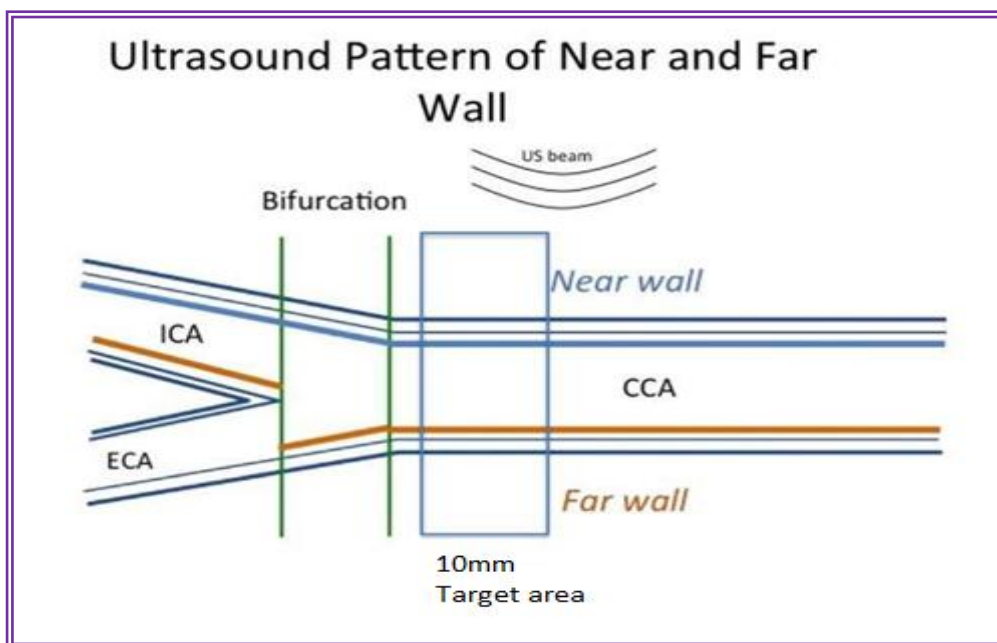
Η μέτρηση του πάχους του μέσου-έσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (Carotid Intima Media Thickness, cIMT) πραγματοποιήθηκε με τον ασθενή σε θέση ύπνου με τον λαιμό ελαφρώς σε έκταση και σε στροφή 45° προς το αντίθετο πλάγιο της εξετασθήσας πλευράς. Ο ηχογράφος τοποθετείται στο κεφάλι του ασθενούς ώστε να υπάρχει διαθέσιμος αρκετός χώρος για να στηρίζεται και ο αγκώνας του ασθενούς στο κρεβάτι.

Η μέτρηση πρέπει να γίνεται με σύστημα υπερήχων που χρησιμοποιεί ευρυζωνικούς γραμμικούς ανιχνευτές υψηλής ανάλυσης που επιτρέπουν την απόκτηση ψηφιακής εικόνας, την αποθήκευση και την ανασκόπηση, κατά προτίμηση σε Μορφή DICOM. Το σύστημα υπερήχων θα πρέπει να λειτουργεί με έναν γραμμικής ευρυζωνικότητας μετατροπέα άνω των 7 MHz με "αποτύπωμα" 3-4 cm. Το βάθος και η εστίαση της οθόνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 cm και πρέπει να είναι προσαρμοσμένα για να βελτιστοποιήσουν την απεικόνιση των ορίων και τυποποιημένα για την συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (137).

Η μέτρηση cIMT θα πρέπει να εκτελείται στην τελική διαστολική φάση χρησιμοποιώντας ηλεκτροκαρδιογράφημα 3 ηλεκτροδίων (που παρακολουθεί το τέλος του κύματος R) ή άλλες μεθόδους για την παρακολούθηση του καρδιακού κύκλου για να εξασφαλιστεί ότι οι μετρήσεις θα πραγματοποιηθούν στην τελική διαστολική φάση του κύκλου. Επειδή οι μετρήσεις του τοιχώματος των καρωτίδων πραγματοποιήθηκαν από περισσότερους από έναν ακτινολόγους, η ακριβής μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ταυτόχρονη παρατήρηση του καρδιακού κύκλου απετέλεσε συγχυτικό παράγοντα.

Τα αγγεία του αυχένα φαίνονται πρώτα σε επίπεδο εγκάρσιας τομής με την κοινή καρωτιδική αρτηρία στο κέντρο της οθόνης. Στη συνέχεια, ο μετατροπέας στρέφεται αργά δεξιόστροφα σε ένα επίμηκες επίπεδο και η κοινή καρωτιδική αρτηρία εμφανίζεται σε όλο της το μήκος σύμφωνα με το αποτύπωμα του μορφοτροπέα. Η σωστή θέση του μετατροπέα σε σχέση με την κοινή καρωτιδική αρτηρία είναι όταν το cIMT και των δύο παρακείμενων τοιχωμάτων φαίνεται σαφώς σε όλη την αρτηρία και υπάρχουν ορατά τουλάχιστον 10 mm ως όριο δεξιά και αριστερά της θέσης προσδιορισμού (Εικόνα 48). Η γωνία στην οποία τοποθετείται ο μετατροπέας για τη μέτρηση του cIMT θα πρέπει να τεκμηριώνεται για παρακολούθηση. Αν δεν ακολουθηθεί το παραπάνω πρότυπο, απαιτείται η καταγραφή ενός στιγμιότυπου των 5 δευτερολέπτων για να επιτραπεί η

επιλογή του καταλληλότερου σημείου για τη μέτρηση cIMT καθώς και για τον προσδιορισμό των ορίων που απαιτούνται, ώστε η καρωτιδική αρτηρία να ευθυγραμμίζεται καλά, κάθετα στη δέσμη υπερήχων και η περιοχή του καρωτιδικού βολβού να είναι ορατή στην αριστερή πλευρά της εικόνας. Ψηφιακές εικόνες θα πρέπει να ληφθούν από τουλάχιστον μια ή δυο κατά προτίμηση διαφορετικές γωνίες σάρωσης. Η εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται πάντα και στις δύο καρωτίδες (Δεξιά Right Common Carotid Artery- RCCA και Αριστερή Left Common Carotid Artery-LCCA). Επιπλέον, οι διακλαδώσεις και τα εσωτερικά τμήματα της καρωτίδας (Internal Carotid Artery- ICA και External Carotid Artery-ECA) ελέγχονται πάντοτε για πρώιμα σημάδια εστιακής αγγειακής βλάβης ή αρτηριοσκλήρωσης (αθηρωματικές πλάκες) ανεξαρτήτως ηλικίας. Το τοίχωμα της καρωτίδας απαρτίζεται από τρία μέρη, όπως αποτυπώνεται στο Triplex: 2 φωτεινές γραμμές που χωρίζονται από μια πιο σκούρα περιοχή (the lumen-intima and the media-adventitia interface). Το cIMT ορίζεται ως η απόσταση μεταξύ των δύο φωτεινών αυτών γραμμών.



Εικόνα 48. Μέτρηση IMT της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας. Τα όρια της θέσης προσδιορισμού φαίνονται στην εικόνα. (Target area), CCA: Common Carotid Artery, ICA: Internal Carotid Artery, ECA: External Carotid Artery

Όταν οι μετρήσεις πραγματοποιούνται από διαφορετικούς ακτινολόγους, όπως και στην δική μας ερευνητική μελέτη, για να μπορέσουμε να περιορίσουμε κάπως τον συγχυτικό αυτόν παράγοντα, η τιμή cIMT θα πρέπει να υπολογιστεί από τρία διαφορετικά σημεία της κοινής καρωτίδας, ξεχωριστά για το δεξιό και αριστερό της σκέλος. Για την στατιστική ανάλυση, σύμφωνα με μελέτες, για να είναι στατιστικά ορθή η ανάλυση θα πρέπει η μεταβλητότητα (variability) να είναι μικρότερη από 0,055 mm και

ο συντελεστής μεταβολής μικρότερος από 6% υπολογιζόμενος ως τυπική απόκλιση- SD διαιρούμενη με τη μέση τιμή (mean) χρησιμοποιώντας τη μέση τετραγωνική ρίζα (138).

Το εύρος των φυσιολογικών τιμών του cIMT για την παιδική και εφηβική ηλικία πάνω στα οποία βασίστηκε η παρούσα μελέτη αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα (

ΠΙΝΑΚΑΣ 5).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Φυσιολογικές τιμές cIMT στην παιδική και εφηβική ηλικία

Normative cIMT data from larger studies in children.		
Study	Subjects	Normal value (mean IMT)
Sass et al. [23]	160 (10–18 y) schoolchildren	Age and sex-dependent mean values, i. e. 10 y boy 0.49 ± 0.04 mm
Jourdan et al. [24]	247 (10–20 y) healthy adolescents excluding obese and hypertensive subjects	3 age groups: 10–13.9 y: male 0.38 ± 0.04 mm, female 0.38 ± 0.03 mm; 14–16.9 y: male 0.40 ± 0.04 mm, female 0.39 ± 0.05 mm; 17–20 y: male 0.39 ± 0.03 mm, female 0.40 ± 0.03 mm
Bohm et al. [13]	267 (6–17 y) german schoolchildren	Age- and sex dependent percentiles for 4 age groups; i. e. mean IMT for a 10 y boy 0.51 mm, 75th percentile 0.58 mm
Ried et al. [58].	397 (15.6 y) Danish adolescents from the European Youth Heart Study	Sex-dependent values: Male 0.57 ± 0.03 mm Female 0.55 ± 0.02 mm
Doyon et al. [25]	1155 (6–18 y) schoolchildren, excluded obese and hypertensive	Age- and sex dependent percentiles in 0.5 y steps, i.e. mean IMT for 10 y boy 0.37 mm, 75th Percentile 0.40 mm
Engelen et al. [59]	24,871 (15–101 y), 263 healthy subjects 15–20 y	15 y boy: mean IMT 0.40 mm, 75th percentile 0.44 mm

5.7. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΧΟ ΚΑΡΔΙΑΣ

Διενεργήθηκε υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς προκειμένου να προσδιοριστούν οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας και επομένως ο βαθμός υπερτροφίας της. Οι

μετρήσεις που καταγράφηκαν συγκεντρώθηκαν σε M-mode ή 2D ηχοκαρδιογραφία και περιελάμβαναν τα ακόλουθα:

- IVSd και IVSs (Interventricular septal end diastole and end systole) – Εύρος-πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά την τελοδιαστολική και τελοσυστολική φάση. Το φυσιολογικό εύρος είναι 0,6-1,1 cm.
- LVIDd και LVIDs (Left ventricular internal diameter end diastole and end systole)– Εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας κατά την τελοδιαστολική και τελοσυστολική φάση. Το κανονικό εύρος για το LVIDd είναι 3,5-5,6 cm και το κανονικό εύρος για τα LVID είναι 2,0-4,0 cm.
- LVPWd και LVPWs (Left ventricular posterior wall end diastole and end systole) – Εύρος-πάχος του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας κατά την τελοδιαστολική και τελοσυστολική φάση. Το φυσιολογικό εύρος είναι 0,6-1,1 cm.
- RVDD (Right ventricular end diastole)– Τελοδιαστολική διάμετρος δεξιάς κοιλίας. Το φυσιολογικό εύρος είναι 0,7-2,3 cm.
- Ao Root Diam (Aortic root diameter)– Διάμετρος αορτικής ρίζας. Το φυσιολογικό εύρος είναι 2,0-4,0 cm.
- Διάμετρος LA (Left atrium diameter)– Διάμετρος αριστερού κόλπου. Το φυσιολογικό εύρος είναι 2,0-4,0 cm.

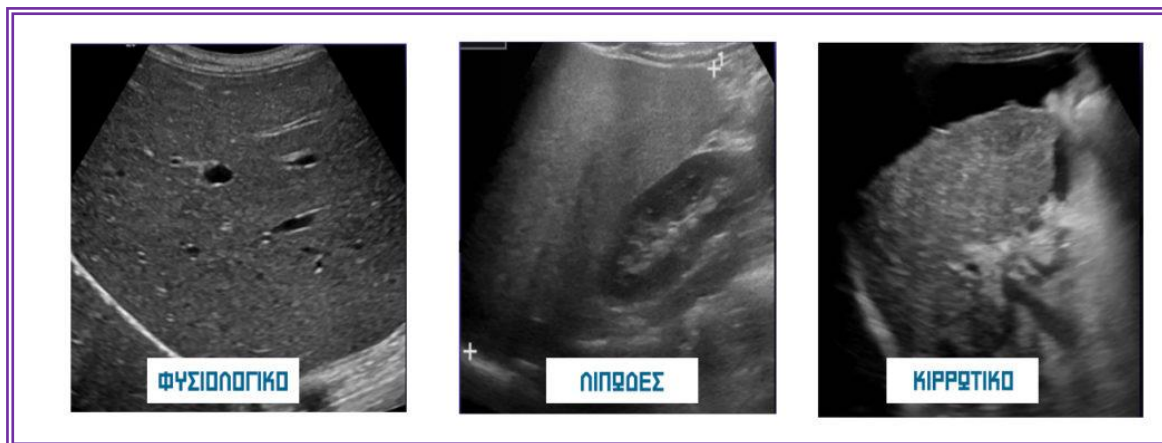
Από το σύνολο των παραπάνω μετρήσεων επικεντρωθήκαμε στις IVSd, LVIDd και LVPWd που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι δείκτης εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Γενικά, για τον ενήλικο πληθυσμό ισχύει ότι τιμές: 1,1-1,3 cm υποδηλώνουν ήπια υπερτροφία, 1,4-1,6 cm υποδηλώνουν μέτρια υπερτροφία και 1,7 cm ή περισσότερο υποδεικνύει σοβαρή υπερτροφία.

5.8. U/S ΗΠΑΤΟΣ

Το **υπερηχογράφημα** του ήπατος αποτελεί την **εξέταση 1^{ης} γραμμής** για τον έλεγχο της λιπώδους διήθησης. Εξετάζεται το μέγεθος του ήπατος, το οποίο συνήθως αυξάνει με την εναπόθεση του λίπους και ο βαθμός της λιπώδους εκφύλισης. Η λιπώδης διήθηση στο υπερηχογράφημα διαπιστώνεται με την αύξηση της ηχογένειας (Εικόνα 49).

Σε κάποιες περιπτώσεις το λίπος δεν είναι ισοκατανεμημένο στο ήπαρ, με αποτέλεσμα αυτό να είναι ανομοιογενές, με περιοχές χαμηλότερης και υψηλότερης λιπώδους διήθησης («γεωγραφικό ήπαρ»). Για καλύτερη αξιολόγηση διενεργείται ελαστογραφία ήπατος. Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο γίνεται σταδιοποίηση του βαθμού λιπώδους διήθησεως σε : Grade I, Grade II, Grade III.

Σε κάποιες περιπτώσεις εγκατεστημένης NAFLD με εικόνα προχωρημένης νόσου, ίσως απαιτηθεί και MRI ήπατος ή ακόμη και βιοψία και λήψη ιστολογικών εικόνων, αν και η τελευταία αποφεύγεται στην παιδική ηλικία.



Εικόνα 49. Υπερηχογραφική εικόνα λιπώδους διήθησεως. Σταδιοποίηση.

5.9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι μεταβλητές ακολούθησαν την κανονική κατανομή. Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως μέση τιμή \pm τυπικό σφάλμα (standard error-SE). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο $P < 0,05$, ενώ σημειώνεται ισχυρή σημαντικότητα όταν $P < 0,01$. Όλες οι μεταβλητές που αξιολογήθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση και μετά την παρέμβαση σε χρόνο t12 συγκρίθηκαν, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Ανάλυσης Διακύμανσης πολλαπλών μετρήσεων (ANOVA). Η Ανάλυση Διακύμανσης ή Ανάλυση Διασποράς (Analysis of Variance, ANOVA) είναι μια στατιστική μέθοδος πειραματικού σχεδιασμού, κατά την οποία, πραγματοποιείται έλεγχος υποθέσεων με στόχο να ανιχνευθούν εάν υπάρχουν διαφορές στις μέσες τιμές περισσότερων από δύο πληθυσμών. Χρησιμοποιώντας το Fischer Post-Hoc τεστ (με κριτήριο LSD- Least Square Differences) έγινε η ανάλυση των αποτελεσμάτων των πειραματικών δεδομένων ώστε να

περιοριστούν τα σφάλματα (οι στατιστικά μεγάλες διαφορές) στην ανάλυση με πιθανότητα τουλάχιστον ενός σφάλματος Τύπου I σε ένα σύνολο συγκρίσεων.

Για τη διερεύνηση της πιθανότητας ανάδειξης από την μελέτη μας πιθανών προγνωστικών παραγόντων (predictors) του μέσου πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων cIMT, ελήφθησαν ξεχωριστά ως εξαρτημένες μεταβλητές οι τιμές cIMT σε χρόνους t0 και t12 και χρησιμοποιήθηκαν τυπικά προβλεπτικά μοντέλα (Standard forward stepwise multiple regression models) τα οποία διαμορφώθηκαν ως εξής:

- Στο πρώτο μοντέλο, οι ανθρωπομετρικές παράμετροι [σωματικό βάρος, ύψος, ΔΜΣ, περίμετρος μέσης και ισχίου, αναλογία μέσης προς ισχίο (WHR) και αναλογία μέσης προς ύψος (WHtR)] κατά την αρχική εκτίμηση ελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές.
- Στο δεύτερο μοντέλο, οι παράμετροι του ΜΣ [συγκέντρωση γλυκόζης, SBP, περίμετρος μέσης, τριγλυκερίδια και HDL] κατά την αρχική αξιολόγηση ελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές.
- Στο τρίτο μοντέλο, ο μεταβολισμός της γλυκόζης και οι παράμετροι ευαισθησίας στην ινσουλίνη (μετρήσεις γλυκόζης, ινσουλίνης, HbA1C και HOMA-IR) κατά την αρχική αξιολόγηση ελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές.
- Στο τέταρτο μοντέλο, οι παράμετροι εκτίμησης της λιπώδους φλεγμονής (συγκεντρώσεις αδιπνονεκτίνης και λεπτίνης, περίμετρος μέσης, WHtR και IL-6) κατά την αρχική αξιολόγηση ελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο ομοιόστασης (HOMA) ως εξής: $HOMA-IR = (\text{γλυκόζη νηστείας [mg/dL]} \times \text{ινσουλίνη νηστείας [mU/L]})/405$.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό Statistica 8 (StatSoft, Tulsa, OK, ΗΠΑ).

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου -παραδοσιακοί και μη- μελετήθηκαν στις δύο ομάδες ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ και ασθενών με παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης και ένα έτος μετά την παρέμβαση, και η στατιστική τους ανάλυση αποτυπώνεται στον παρακάτω Πίνακα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Κλινικά χαρακτηριστικά και ανθρωπομετρικά δεδομένα (Α), Αιματολογικός έλεγχος (Β), Βιοχημικός έλεγχος (Γ), Ενδοκρινολογικός έλεγχος (Δ), Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (CVD) (Ε), Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ΣΤ) and υπερηχογραφικές παράμετροι (Ζ) σε όλους τους συμμετέχοντες κατά την αρχική και την ετήσια παρακολούθηση. Τα άτομα ταξινομήθηκαν ως παχύσαρκα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (MetS) και ως παχύσαρκα με MetS κατά την αρχική αξιολόγηση.

Α. Ανθρωπομετρικά δεδομένα	Αρχική Αξιολόγηση			Ετήσια Αξιολόγηση			P _{Between time- points}
	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within baseline}	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within follow-up}	
Ηλικία (years)	12.05±0.28	13.19±0.20	NS	13.39±0.33 *	14.30±0.23*	NS	<0.01/<0.01
Βάρος Σώματος (kg)	77.13±1.77	96.50±1.98	<0.01	83.15±2.20 *	100.81±2.10 *	<0.01	<0.01/<0.01
Ύψος Σώματος (cm)	155.57±1.25	163.74±1.12	<0.01	161.40±1.36 *	167.61±1.22 *	<0.01	<0.01/<0.01
ΔΜΣ-BMI (kg/m ²)	31.65±0.43	35.32±0.62	<0.01	31.77±0.58	35.62±0.53 *	<0.01	NS/<0.05
Περίμετρος Μέσης (cm)	93.56±0.9	107.15±1.35	<0.01	92.82±1.71	107.22±1.48	<0.01	NS/NS
Περίμετρος Ισχύων (cm)	103.84±1.27	113.19±1.00	<0.01	106.10±1.86	115.41±1.14 *	<0.01	NS/<0.01
Περίμετρος Μέσης/Περίμετρο ισχύων	0.90±0.01	0.95±0.01	<0.01	0.88±0.01 *	0.93±0.01 *	<0.01	<0.01/<0.01
Περίμετρος Μέσης/Ύψος	0.60±0.01	0.65±0.01	<0.01	0.58±0.01 *	0.64±0.01	<0.01	<0.05/NS

Β. Αιματολογικός Έλεγχος	Αρχική Αξιολόγηση			Ετήσια Αξιολόγηση			P _{Between time- points}
	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within baseline}	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within follow-up}	
Λευκά Αιμοσφαίρια (WBC)	7.98±0.27	8.09±0.21	NS	8.18±0.29	7.90±0.24	NS	NS/NS
Ερυθρά Αιμοσφαίρια (RBC)	4.98±0.06	5.09±0.05	NS	4.98±0.07	5.22±0.17	NS	NS/NS
Αιμοσφαιρίνη (Hb)	13.07±0.12	13.10±0.13	NS	13.08±0.15	13.75±0.52	NS	NS/NS
Αιματοκρίτης (Hct)	40.61±0.34	40.63±0.37	NS	41.00±0.48	42.11±0.81 *	NS	NS/<0.05
Αιμοπετάλια (PLT)	306.29±9.10	336.18±28.52	NS	309.46±13.59	299.06±9.13	NS	NS/NS

Γ. Βιοχημικός Έλεγχος	Αρχική Αξιολόγηση			Ετήσια Αξιολόγηση			P _{Between time- points}
	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within baseline}	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within follow-up}	
Ουρία	27.32±0.77	26.34±0.70	NS	26.99±1.06	27.02±0.69	NS	NS/NS
Κρεατινίνη	0.57±0.01	0.81±0.20	NS	0.64±0.02 *	0.68±0.02 *	NS	<0.01/<0.01
Ουρικό Οξύ	5.22±0.14	5.62±0.12	NS	5.45±0.19	5.82±0.15	NS	NS/NS
K	4.41±0.07	4.39±0.03	NS	4.60±0.06 *	4.59±0.04 *	NS	<0.01/<0.01
Na	140.39±0.18	140.65±0.17	NS	140.28±0.27	140.61±0.19	NS	NS/NS
AST	20.54±1.16	21.17±0.74	NS	19.26±0.69	21.55±1.28	NS	NS/NS
ALT	23.59±2.20	28.82±2.05	NS	20.50±1.55	29.33±3.72	<0.05	NS/NS
γ-GT	14.81±0.69	20.22±2.29	NS	15.42±1.16	18.85±1.43	NS	NS/NS
Αλβουμίνη	4.67±0.05	4.61±0.03	NS	4.61±0.03	4.67±0.03	NS	NS/NS
Αλκαλική Φωσφατάση	212.36±11.71	200.62±9.45	NS	174.95±14.86 *	178.56±10.38*	NS	<0.01/<0.01
PO ₄	4.66±0.07	4.53±0.08	NS	4.55±0.09	0.49±0.07	NS	NS/NS
Ca	9.79±0.04	9.77±0.03	NS	9.78±0.05	9.75±0.03	NS	NS/NS
Φερριτίνη	51.37±3.83	59.75±4.52	NS	40.53±4.05	61.30±6.81	<0.05	NS/NS

Δ. Ενδοκρινολογικός Έλεγχος	Αρχική Αξιολόγηση			Ετήσια Αξιολόγηση			P _{Between time-points}
	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within baseline}	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within follow-up}	
	Θυροειδοτρόπος (TSH)	3.48±0.20	3.42±0.019	NS	2.83±0.19 *	3.22±0.27	
FT4	1.12±0.02	1.07±0.02	NS	1.30±0.02*	1.28±0.03*	NS	<0.01/<0.01
T3	141.27±3.89	139.33±3.06	NS	124.92±4.18*	123.88±2.97*	NS	<0.01/<0.01
AntiTG	20.53±0.44	48.32±14.25	NS	18.44±1.09	26.72±6.85	NS	NS/NS
AntiTPO	43.76±21.17	43.10±16.11	NS	13.22±1.42	25.60±7.31	NS	NS/NS
IGF1	268.97±15.61	273.50±11.68	NS	295.65±35.09	312.02±18.09*	NS	NS/<0.01
Προλακτίνη (PRL)	11.97±0.83	11.73±0.55	NS	10.74±0.75	11.31±0.70	NS	NS/NS
Ωχρινοτρόπος (LH)	3.39±0.59	8.57±4.79	NS	5.56±1.10	3.68±0.28	NS	NS/NS
Θυλακιοτόπος (FSH)	3.16±0.38	3.35±0.23	NS	4.13±0.47*	3.51±0.25	NS	<0.05/NS
Οιστραδιόλη	27.67±5.48	23.10±3.47	NS	39.18±5.95	35.21±3.08*	NS	NS/<0.05
Τεστοστερόνη	64.83±15.09	97.71±12.63	NS	177.21±23.15*	176.43±17.33*	NS	<0.01/<0.01
Κορτιζόλη	12.85±0.72	12.55±0.54	NS	13.96±0.92	13.42±0.75	NS	NS/NS
Ανδοστενδιόνη	1.25±0.13	1.67±0.25	NS	1.76±0.20	1.83±0.16	NS	NS/NS
DHEAS	142.03±12.82	171.44±10.76	NS	193.04±22.17*	246.44±29.72*	NS	<0.01/<0.01
Παραθορμόνη	40.78±2.08	43.51±2.07	NS	28.08±1.63	45.36±21.26	NS	NS/NS
25OHVitD	21.28±0.64	19.48±1.04	NS	27.25±1.36	21.81±1.19	NS	NS/NS

Ε. Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	Αρχική Αξιολόγηση			Ετήσια Αξιολόγηση			P _{Between time-points}
	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within baseline}	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within follow-up}	
	Συστολική Πίεση- SBP (mmHg)	114.30±1.09	127.04±1.28	<0.01	114.46±1.45	122.07±1.2 *	
Διαστολική Πίεση -DBP (mmHg)	68.35±1.13	74.91±1.02	<0.01	74.55±1.44 *	78.30±1.23 *	<0.01	<0.01/<0.01
Χοληστερόλη	159.33±3.53	158.41±3.28	NS	165.59±7.99	156.27±3.17	NS	NS/NS
HDL	45.22±0.96	40.51±0.96	<0.05	49.97±3.37 *	41.91±0.98	<0.01	<0.05/NS
LDL	94.73±3.52	90.99±2.94	NS	93.56±4.51	89.97±2.98	NS	NS/NS
Lp(a)	14.24±2.61	17.12±2.60	NS	14.10±3.21	19.70±3.81	NS	NS/NS
Τριγλυκερίδια	97.72±4.46	138.34±7.59	<0.01	104.26±6.98	126.88±9.53	NA	NS/NS
ApoA1	134.95±2.14	125.45±1.88	<0.01	136.06±2.79	126.82±2.04	<0.01	NS/NS
ApoB	86.73±2.60	89.03±2.35	NS	86.46±3.46 *	85.50±2.36 *	NS	<0.05/<0.05
Γλυκόζη	87.97±1.06	86.81±1.18	NS	88.79±1.00	90.99±0.78 *	NS	NS/<0.01
Ινσουλίνη	23.65±1.26	32.63±1.68	<0.01	21.38±1.20	31.53±1.92	<0.01	NS/NS
HbA1c	5.28±0.03	5.31±0.02	NS	5.23±0.08	5.28±0.03	NS	NS/NS
Homa-IR	5.16 ±0.31	6.91±0.38	<0.01	4.70±0.26	7.11±0.44	<0.01	NS/NS

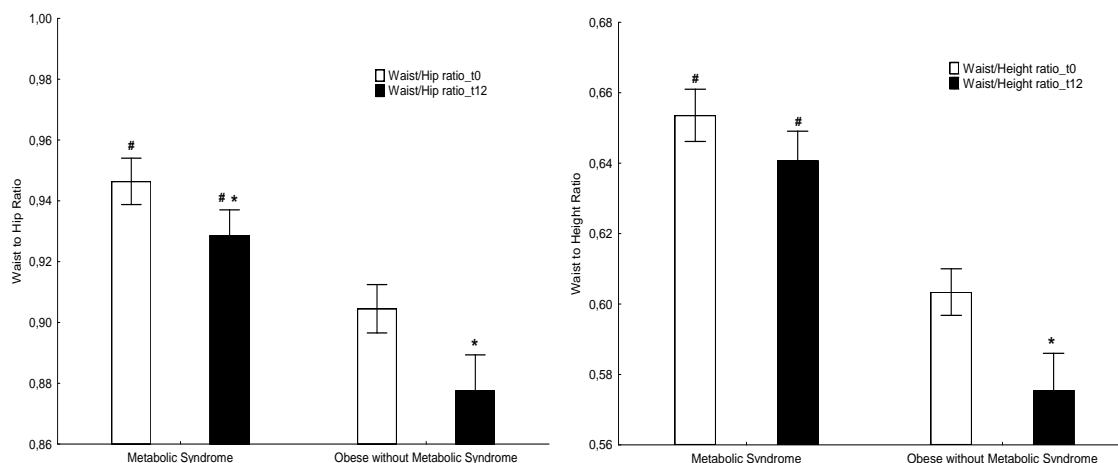
ΣΤ. Μη Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	Αρχική Αξιολόγηση			Ετήσια Αξιολόγηση			P _{Between time-points}
	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within baseline}	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within follow-up}	
	Τριγλυκερίδια/HDL	2.26±0.14	3.74±0.25	<0.01	2.25±0.18	3.34±0.32 *	
ApoB/ApoA1	0.65±0.02	0.72±0.02	NS	0.64±0.03	0.69±0.02 *	NS	NS/<0.01
hs-CRP mg/L	3.92±0.66	4.23±0.62	NS	3.35±0.53	3.94±0.61	NS	NS/NS
Αδιπονεκτίνη μg/mL	18.37±2.18	20.68±1.73	NS	14.48±1.28 *	12.00±0.84 *	NS	<0.01/<0.01
Ομοκυστεΐνη μmol/L	9.90±0.38	10.66±0.31	NS	10.13±0.41	11.38±0.41	NS	NS/NS
Λεπτίνη ng/mL	62.28±5.45	74.11±4.17	NS	49.34±3.96 *	43.89±2.89 *	NS	<0.05/<0.01
IL-2 pg/mL	7.71±1.82	17.83±1.96	<0.05	12.21±2.41	16.82±2.27	NS	NS/NS
IL-4 pg/mL	2.65±0.58	3.64±0.42	NS	2.62±1.12	3.77±0.77	NS	NS/NS
IL-6 pg/mL	13.75±1.28	26.56±1.54	<0.01	9.38±1.55 *	18.71±1.71 *	<0.01	<0.05/<0.01
IL-10 pg/mL	8.73±1.20	11.50±1.06	NS	7.07±1.29	12.25±1.28	<0.05	NS/NS
IL-17A pg/mL	7.55±1.88	23.51±2.86	<0.01	5.67±1.52	19.21±4.58	<0.05	NS/NS
TNF pg/mL	15.86±2.39	23.89±2.59	NS	10.65±1.90	21.34±3.55	<0.05	NS/NS
INF-γ pg/mL	14.21±1.72	21.19±1.79	<0.01	10.84±1.51	17.72±1.51	<0.05	NS/NS

Ζ. Υπερηχογραφικές παράμετροι	Αρχική Αξιολόγηση			Ετήσια Αξιολόγηση			P _{Between time-points}
	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within baseline}	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	P _{within follow-up}	
Doppler 2D ECHO IVSd (mm)	8.01±0.21	9.60±1.01	NS	7.98±0.21	8.63±0.17	NS	NS/NS
Doppler 2D ECHO IVSs (mm)	8.47±0.25	9.67±0.30	<0.01	8.58±0.24	9.63±0.28	<0.05	NS/NS
Doppler 2D ECHO LVIDd (mm)	44.56±0.73	46.84±0.44	NS	46.62±0.83	47.00±0.63	NS	NS/NS
Doppler 2D ECHO LVIDs (mm)	26.23±0.89	28.67±0.56	NS	28.48±0.82	29.17±0.54	NS	NS/NS
Κλάσμα Εξώθησης-EF (%)	66.30±0.92	67.11±0.66	NS	63.04±1.32	67.06±0.87	NS	NS/NS
Triplex καρωτίδων Δεξιά κοινή καρωτίδα- RCCA (mm)	0.50±0.02	0.65±0.02	<0.01	0.47±0.02	0.55±0.02 *	NS	NS/<0.01
Triplex καρωτίδων Αριστερή κοινή Καρωτίδα LCCA (mm)	0.50±0.02	0.65±0.03	<0.01	0.48±0.02	0.57±0.03 *	NS	NS/<0.01
Μέση τιμή κοινής καρωτίδας Mean c-IMT (mm)	0.50±0.02	0.65±0.03	<0.01	0.48±0.02	0.56±0.02 *	NS	NS/<0.01

Όλα τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SE. Τα άτομα ταξινομήθηκαν ως παχύσαρκα σύμφωνα με τα κριτήρια IOTF και παχύσαρκα με ΜΣ (ΜΣ) σύμφωνα με τα κριτήρια IDF στην αρχική αξιολόγηση. Οι Πίνακες παρουσιάζουν τις συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων τόσο στην αρχική όσο και στην ετήσια αξιολόγηση. Όλες οι μετρούμενες μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο P<0,05, ενώ σημειώνεται ισχυρή σημαντικότητα όταν P<0,01. NS: Μη σημαντική (P>0,05) διαφορά. *: Υποδεικνύει σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, χρονικών σημείων αντίστοιχα. Οι τιμές p μεταξύ των δύο χρονικών σημείων αναφέρονται σε παχύσαρκους με ΜΣ (MetS) ΜΣ και χωρίς ΜΣ (MetS).

6.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Από την εκτίμηση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων, παρατηρήσαμε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην αναλογία μέσης-ισχίου (waist to hip ratio-WHR) τόσο στην αρχή όσο και μετά την παρέμβαση, με την ομάδα των παχύσαρκων ασθενών να εμφανίζει μικρότερο WHR σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών με ΜΣ και παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του λόγου και στους δύο πληθυσμούς σε χρόνο t12 (P<0,01). Παρόμοια ήταν και η βελτίωση που παρατηρήθηκε στην αναλογία μέσης-ύψους (waist to height ratio-WHtR) μετά την παρέμβαση, αν και στους δύο χρόνους οι τιμές ήταν σημαντικά υψηλότερες από το φυσιολογικό εύρος αναλογίας WHtR με βάση την βιβλιογραφία (0,4-0,49). (139)ΓΡΑΦΗΜΑ 1.

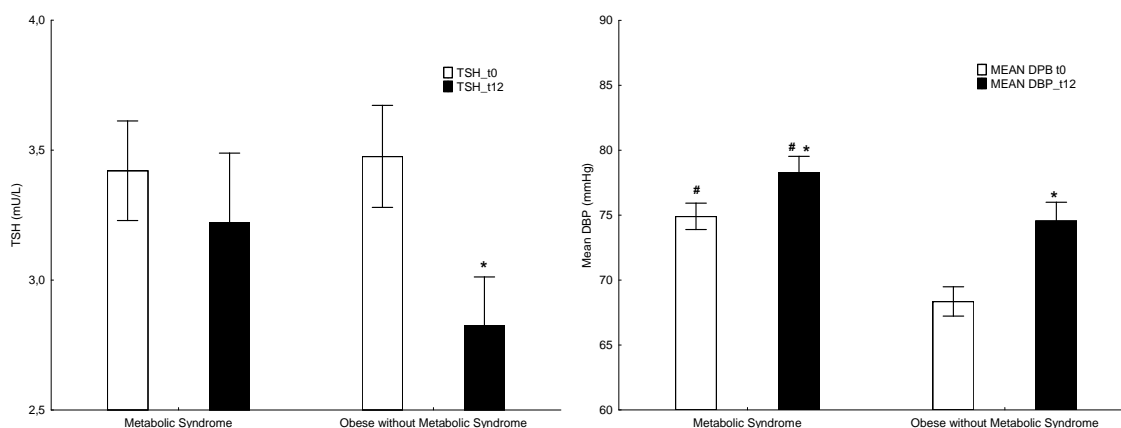


ΓΡΑΦΗΜΑ 1. Συσχέτιση των λόγων Waist to Hip ratio & Waist to Height ratio στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *:Υποδεικνύει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα., ενώ η # την στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς την ίδια χρονική στιγμή.

6.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ & ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Από τον αιματολογικό έλεγχο δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση. Από τον υπόλοιπο εκτενή βιοχημικό έλεγχο που ελήφθη και για τις δύο ομάδες ασθενών διαπιστώθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης με την ομάδα των ασθενών με ΜΣ να παρουσιάζει υψηλότερες συγκεντρώσεις και στους δύο χρόνους t0 & t12, ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση μόνο στην ομάδα με ΜΣ μετά την παρέμβαση.

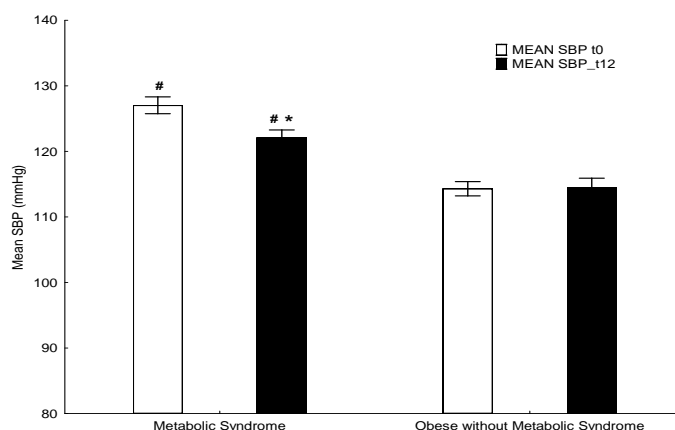
Από τον ενδοκρινολογικό έλεγχο διαπιστώθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις TSH και χαμηλότερες συγκεντρώσεις FT4 στον πληθυσμό με ΜΣ σε σχέση με αυτόν χωρίς ΜΣ, χωρίς ωστόσο να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην FT4 και στους δύο πληθυσμούς μετά την παρέμβαση ($P < 0.01$), καθώς και στατιστικά σημαντική μείωση της TSH στον πληθυσμό χωρίς ΜΣ σε χρόνο t12 ($P < 0.05$). Επιπλέον παρατηρήθηκε βελτίωση της θυρεοειδικής λειτουργίας μετά την παρέμβαση και την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής ΓΡΑΦΗΜΑ 2.



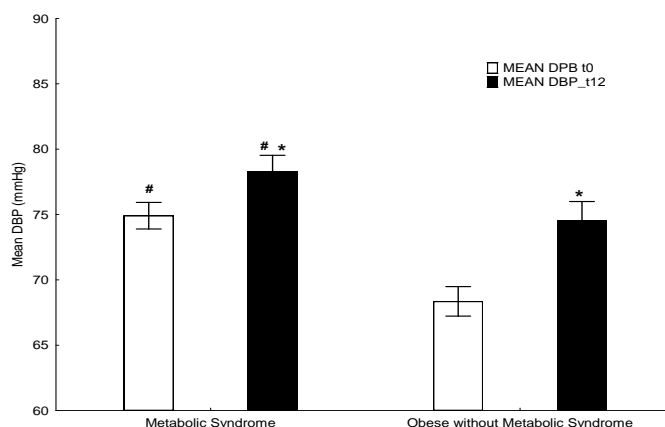
ΓΡΑΦΗΜΑ 2. Συσχέτιση των τιμών TSH & FT4 στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *:Υποδεικνύει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα., ενώ η # την στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς την ίδια χρονική στιγμή.

6.3. ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Μελετώντας τους γνωστούς παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη στατιστική μας ανάλυση έδειξαν μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην ΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων και στις δύο χρονικές περιόδους, t0 και t12 ($P < 0,01$), με τον πληθυσμό με ΜΣ να εμφανίζει υψηλότερη μέση τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης (SPB) από τον πληθυσμό χωρίς ΜΣ, ενώ σημαντική μείωση της SBP ($P < 0,01$) παρατηρήθηκε μετά την παρέμβαση στον πληθυσμό με ΜΣ ΓΡΑΦΗΜΑ 3. Όσον αφορά την καταγραφή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (DBP), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων ($P < 0,01$), με σημαντικά υψηλότερο μέσο όρο στην ομάδα με ΜΣ κατά την έναρξη της παρακολούθησης, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί αντίστοιχη βελτίωση μετά την παρέμβαση ΓΡΑΦΗΜΑ 4.



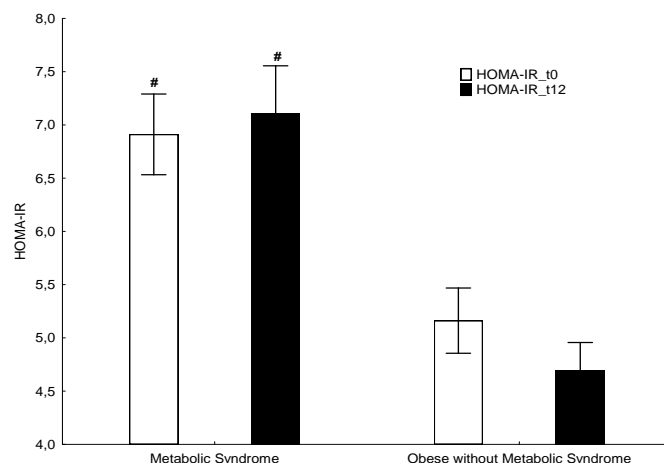
ΓΡΑΦΗΜΑ 3. Συσχέτιση των τιμών συστολικής αρτηριακής πίεσης στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *:Υποδεικνύει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα., ενώ η # την στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς την ίδια χρονική στιγμή.



ΓΡΑΦΗΜΑ 4. Συσχέτιση των τιμών διαστολικής αρτηριακής πίεσης στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *:Υποδεικνύει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα., ενώ η # την στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς την ίδια χρονική στιγμή.

Παρατηρώντας το λιπιδαιμικό προφίλ των συμμετεχόντων, καταγράφηκε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της HDL μετά από ένα χρόνο από την παρέμβαση και την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής με περισσότερες αθλητικές δραστηριότητες και στους δύο πληθυσμούς ($P < 0,05$). Παρατηρήθηκε επίσης ότι οι ασθενείς με ΜΣ εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και στους δύο χρόνους.

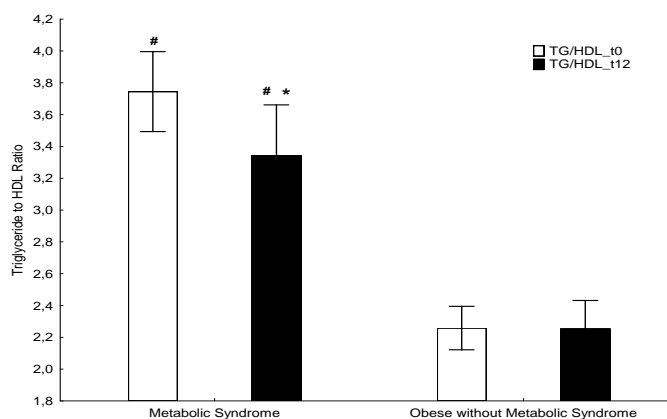
Μελετώντας, τον δείκτη HOMA-IR (Ομοιοστατικό Μοντέλο Αξιολόγησης Αντίστασης στην Ινσουλίνη) διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς και στους δύο χρόνους (t_0 & t_{12}) με τον πληθυσμό με ΜΣ να εμφανίζει υψηλότερο δείκτη HOMA-IR, όπως ήταν αναμενόμενο, λόγω της υψηλότερης αντίστασης στην ινσουλίνη που παρατηρείται στους ασθενείς με ΜΣ ΓΡΑΦΗΜΑ 5.



ΓΡΑΦΗΜΑ 5. Συσχέτιση του δείκτη HOMA-IR στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. #:Υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς την ίδια χρονική στιγμή.

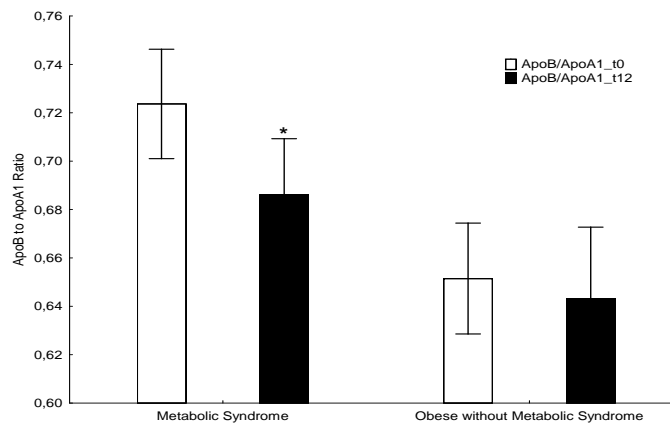
6.4. ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Αναλύοντας το λιπιδαιμικό προφίλ από μια διαφορετική προσέγγιση, υπολογίσαμε τον λόγο TG/HDL και διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική μείωση της αναλογίας TG/HDL στην ομάδα του ΜΣ, ($P < 0,05$) μετά την παρέμβαση ΓΡΑΦΗΜΑ 6. Ερευνώντας τη συσχέτιση μεταξύ της προφλεγμονώδους ApoB και της αντιφλεγμονώδους ApoA1 και εκτιμώντας την αναλογία ApoB/ApoA1, καταγράφηκε σημαντική μείωση του λόγου στην ομάδα ΜΣ ($P < 0,01$), η οποία είναι σύμφωνη με την αναμενόμενη βελτίωση της λιπώδους φλεγμονής μετά από την παρέμβαση ΓΡΑΦΗΜΑ 7. Επιπλέον, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης τόσο στο χρόνο t0 όσο και στο t12 ($P < 0,01$) και στους δύο πληθυσμούς.



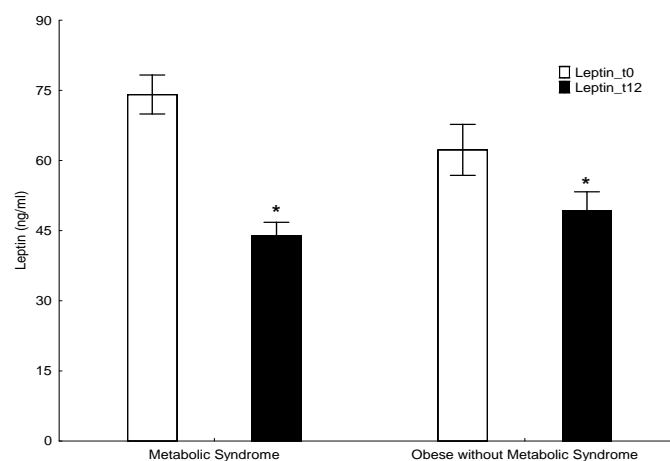
ΓΡΑΦΗΜΑ 6. Συσχέτιση των αναλογιών TG/HDL στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *:Υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά

μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα., ενώ η # την στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς την ίδια χρονική στιγμή.



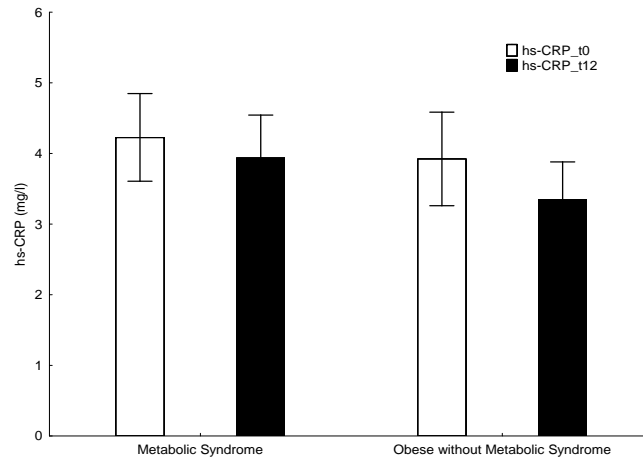
ΓΡΑΦΗΜΑ 7. Συσχέτιση των αναλογιών APO B/APO A1 στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *: Υποδεικνύει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα..

Όσον αφορά την εκτίμηση των υπόλοιπων μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, μελετήθηκαν οι ακόλουθοι προφλεγμονώδεις παράγοντες: λεπτίνη, hs-CRP, TNF- α , IL-2, IL-6, INF- γ , IL-17A. Από αυτή τη μελέτη, προέκυψε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση της λεπτίνης, με τις συγκεντρώσεις της να είναι σημαντικά χαμηλότερες ένα χρόνο μετά την παρέμβαση και στους δύο πληθυσμούς, γεγονός που συνάδει με πιθανή μείωση της φλεγμονής του λιπώδους ιστού (P <0,01) ΓΡΑΦΗΜΑ 8.



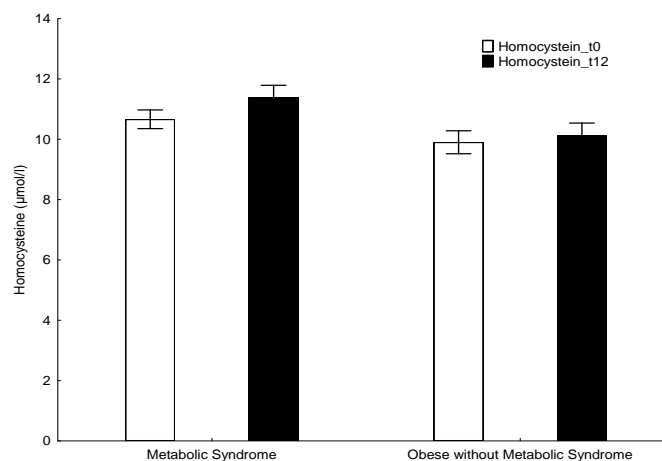
ΓΡΑΦΗΜΑ 8. Συσχέτιση των συγκεντρώσεων λεπτίνης στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *:Υποδεικνύει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα.

Μελετώντας τις συγκεντρώσεις της hs-CRP, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς, αν και ο πληθυσμός με ΜΣ είχε υψηλότερες συγκεντρώσεις hs-CRP και παρατηρήθηκε σχετική βελτίωση των συγκεντρώσεων της και στους δύο πληθυσμούς με την παρέλευση ενός έτους ΓΡΑΦΗΜΑ 9.



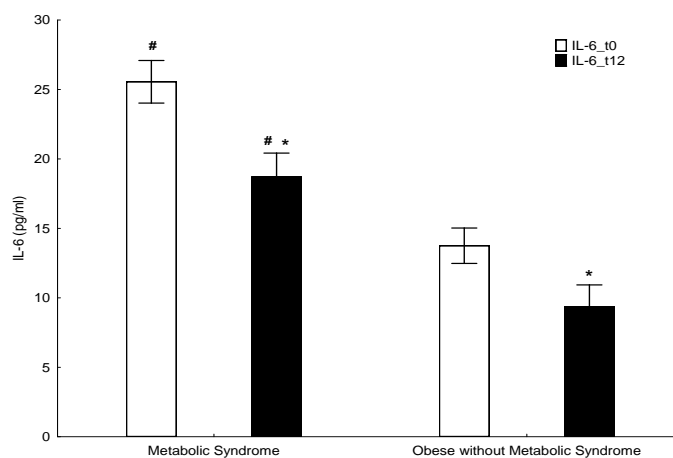
ΓΡΑΦΗΜΑ 9. Συσχέτιση συγκεντρώσεων hs-CRP στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.

Από την μελέτη των συγκεντρώσεων της ομοκυστεΐνης, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς, ούτε αντίστοιχη βελτίωση μετά την παρέμβαση, αν και θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι και στους δύο χρόνους (t_0 & t_{12}), ο πληθυσμός με ΜΣ εμφάνιζε υψηλότερες συγκεντρώσεις ΓΡΑΦΗΜΑ 10.

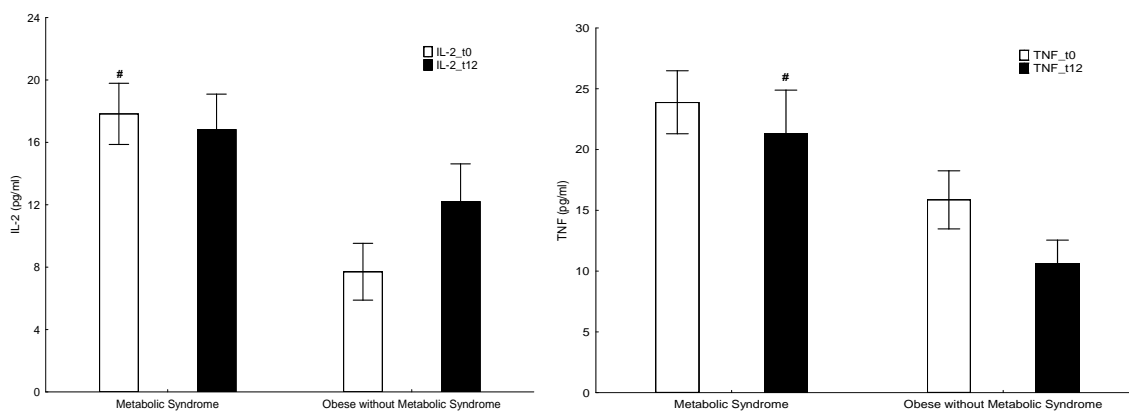


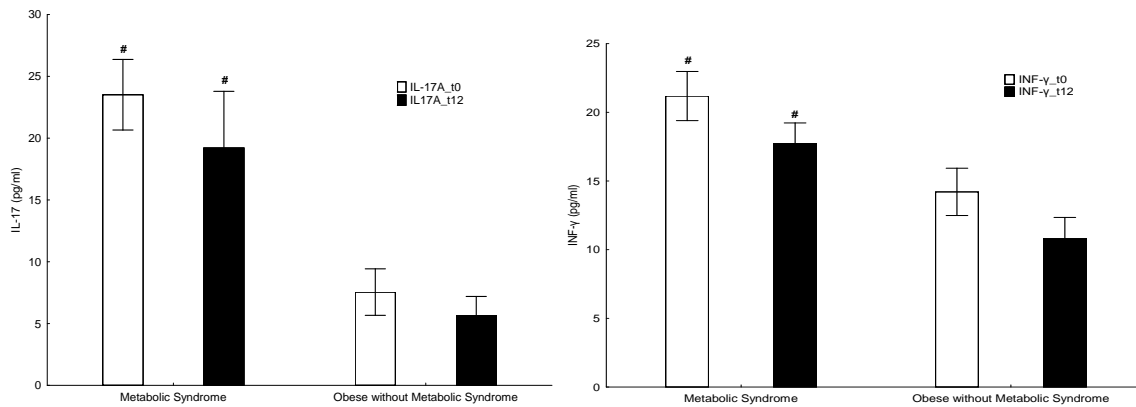
ΓΡΑΦΗΜΑ 10. Συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ομοκυστεΐνης στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση.

Επιπλέον, παρόμοια βελτίωση παρατηρήθηκε στις συγκεντρώσεις IL-6 με στατιστικά σημαντική μείωση μετά την παρέμβαση και σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών, με τους ασθενείς με ΜΣ να εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις και στις δύο χρονικές στιγμές (P<0,01) ΓΡΑΦΗΜΑ 11. Παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών για τους παράγοντες TNF-α, IL-17A και INF-γ, με την ομάδα του ΜΣ να παρουσιάζει υψηλότερη συγκέντρωση προφλεγμονωδών κυταροκινών (P<0,05) τόσο κατά την αρχική όσο και κατά την τελική αξιολόγηση, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των συγκεντρώσεων τους μετά την παρέμβαση ΓΡΑΦΗΜΑ 12.



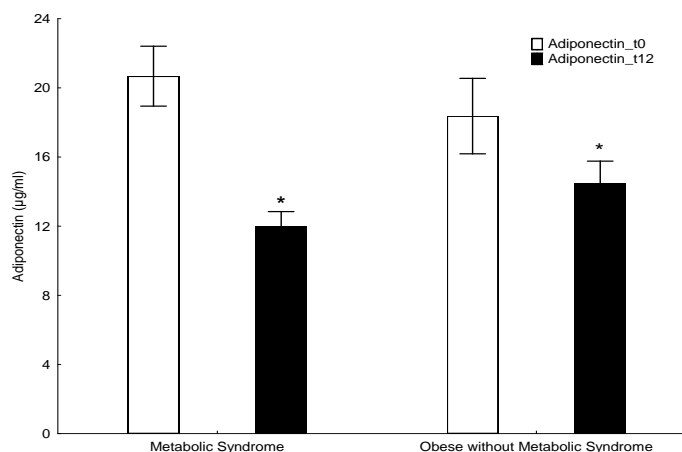
ΓΡΑΦΗΜΑ 11. Συσχέτιση των συγκεντρώσεων της IL-6 στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά από την παρέμβαση. *:Δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, δηλαδή τα δύο διαφορετικά χρονικά σημεία αντίστοιχα, ενώ η # υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών στην ίδια χρονική στιγμή.





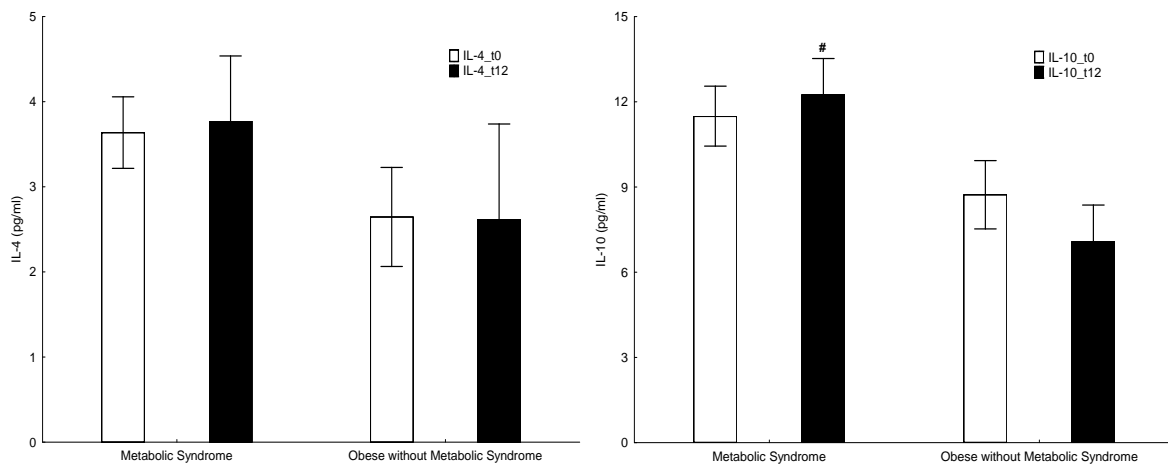
ΓΡΑΦΗΜΑ 12. Προφίλ προφλεγμονωδών κυτταροκινών στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά από την παρέμβαση. *:Δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, δηλαδή τα δύο διαφορετικά χρονικά σημεία αντίστοιχα, ενώ η # υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών στην ίδια χρονική στιγμή.

Από την άλλη πλευρά, μελετώντας τους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες αδιπονεκτίνη και τις κυτταροκίνες IL-4 και IL-10, παρατηρήθηκε ότι στην αρχική αξιολόγηση οι ασθενείς με ΜΣ εμφάνιζαν μεγαλύτερη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης που θα μπορούσε να αποδοθεί σε πιθανή αντίσταση στην αδιπονεκτίνη, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης με την πάροδο ενός έτους παρέμβασης, πιθανώς λόγω αντίστοιχης μείωσης του λιπώδους ιστού και πιθανής βελτίωσης της αντίστασης σε αυτήν ($P < 0,01$). Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι σε χρόνο t_{12} οι ασθενείς με παχυσαρκία χωρίς ΜΣ εμφάνιζαν υψηλότερη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης σε σχέση με τον τους ασθενείς με παχυσαρκία και ΜΣ, με την αδιπονεκτίνη να δρα πιθανώς σαν αντιφλεγμονώδης καρδιοπροστατευτικός παράγοντας ΓΡΑΦΗΜΑ 13.



ΓΡΑΦΗΜΑ 13. Συσχέτιση των συγκεντρώσεων στους αδιπονεκτίνης στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *:Υποδεικνύει σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα.

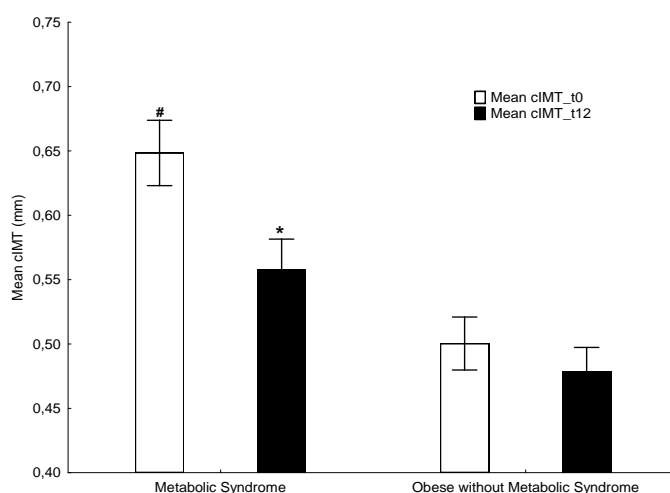
Όσον αφορά την μελέτη των λοιπών αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, διαπιστώθηκε μεγαλύτερη συγκέντρωση και των δύο ιντερλευκινών IL-4 και IL-10 στον πληθυσμό με ΜΣ σε σχέση με τον πληθυσμό χωρίς ΜΣ, πιθανώς λόγω της ενεργοποίησης του καταρράκτη των κυτταροκινών στα πλαίσια της φλεγμονής. Φαίνεται ότι και οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες είναι παρόντες στην φλεγμονή που λαμβάνει χώρα στους ασθενείς με ΜΣ, ενώ διαπιστώθηκε σχετική αύξηση των συγκεντρώσεών τους, ιδίως όσον αφορά την IL-10, στον πληθυσμό με ΜΣ μετά την παρέμβαση, γεγονός που υπογραμμίζει την σπουδαιότητα της υιοθέτησης ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής για την βελτίωση της φλεγμονής και την προστασία ΓΡΑΦΗΜΑ 14 .



ΓΡΑΦΗΜΑ 14. Προφίλ αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *: Υποδεικνύει σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, στα δυο χρονικά σημεία αντίστοιχα, ενώ η # υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών στην ίδια χρονική στιγμή.

6.5. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η υπερηχογραφική μελέτη της καρδιάς αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών, με τον πληθυσμό με ΜΣ να εμφανίζει μεγαλύτερες διαστάσεις μεσοκοιλιακού διαφράγματος αριστερής κοιλίας στο τέλος της συστολής (IVSs) αλλά και της διαστολής (IVSd), χωρίς ωστόσο κατά την τελοδιαστολική φάση να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Επιπλέον, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά από τη μελέτη της μέσης τιμής του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτιδικών αρτηριών cIMT (μέση τιμή από δεξιά RCCA & αριστερή LCCA κοινή καρωτίδα), με τον πληθυσμό με ΜΣ να σημειώνει μεγαλύτερο μέσο πάχος τοιχώματος καρωτίδας στην αρχή και στο τέλος της μελέτης ($P < 0,01$) ΓΡΑΦΗΜΑ 15



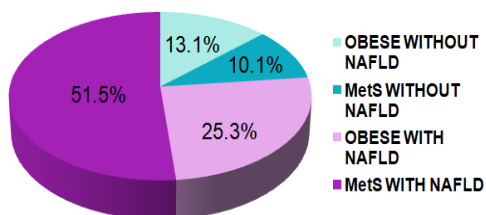
ΓΡΑΦΗΜΑ 15. Σύγκριση του πάχους cIMT στους δύο πληθυσμούς ασθενών με παχυσαρκία και ΜΣ ή παχυσαρκία χωρίς ΜΣ κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση. *:Δηλώνει σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, χρονικά σημεία αντίστοιχα, ενώ το # υποδηλώνει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών ταυτόχρονα.

Όσον αφορά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του ήπατος για την αλκοολική λιπώδη διήθηση [NAFL(D)], διαπιστώθηκε ότι ο πληθυσμός με ΜΣ στην πλειονότητα του εμφάνιζε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με αρχόμενη λιπώδη διήθηση σε σχέση με τον πληθυσμό χωρίς ΜΣ (51.5% vs 25.35% αντίστοιχα) (CHI-SQUARE TEST) Πίνακας 7 ΓΡΑΦΗΜΑ 16, ενώ διαπιστώθηκε μικρή βελτίωση των ποσοστών μετά την παρέμβαση (48.8% vs 25% αντίστοιχα).

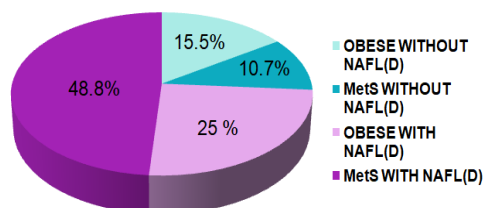
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. CHI-SQUARE TEST Vassarstats μεταξύ της παρουσίας ή μη NAFLD στους πληθυσμούς με ΜΣ και στους παχύσαρκους ασθενείς κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο ($P < 0,05$), ενώ σημειώνεται και ισχυρή σημαντικότητα ($P < 0,01$). NS: Μη σημαντική ($P > 0,05$) διαφορά.

CHI-SQUARE	Αρχική Αξιολόγηση		P value	Ετήσια Αξιολόγηση		P value
	Παχυσαρκία με ΜΣ	Παχυσαρκία Χωρίς ΜΣ		Παχυσαρκία με ΜΣ	Παχυσαρκία Χωρίς ΜΣ	
ΧΩΡΙΣ NAFL(D)	18 (13.1%)	14 (10.1%)	NS	13 (15.5%)	9 (10.7%)	NS
NAFL(D)	35 (25.3%)	71 (51.5%)	$P < 0.05$	21 (25%)	41 (48.8%)	$P = 0.07$

NAFL(D) AT INITIAL ASSESSMENT



NAFL(D) ANNUAL FOLLOW UP



ΓΡΑΦΗΜΑ 16. Γραφική αναπαράσταση των ποσοστών των ασθενών με ΜΣ και των ασθενών χωρίς ΜΣ που εμφάνιζαν ή δεν εμφάνιζαν NAFL(D) σε χρόνους t_0 & t_{12} .

Επιπλέον, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τον βαθμό της λιπώδους διηθήσεως (grade), όπου και εδώ διαπιστώθηκε ότι μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΜΣ εμφάνιζε υψηλότερο βαθμό λιπώδους διήθησης σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΜΣ σε όλα τα στάδια (grade) της λιπώδους διηθήσεως και στους δύο χρόνους (t_0 & t_{12}) Πίνακας 8.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Σταδιοποίηση ασθενών με νόσο NAFLD στους ασθενείς με ΜΣ και χωρίς ΜΣ κατά την αρχική και τελική αξιολόγηση.

NAFL(D)	Αρχική Αξιολόγηση		Ετήσια Αξιολόγηση	
	Παχυσαρκία με ΜΣ	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ	Παχυσαρκία με ΜΣ	Παχυσαρκία χωρίς ΜΣ
GRADE 0	18 (13.1%)	14 (10.1%)	13 (15.5%)	9 (10.7%)
GRADE I	26 (18.8%)	33 (23.9%)	16 (19%)	26 (31%)
GRADE II	7 (5.1%)	29 (21%)	5 (6%)	12 (12.3%)
GRADE III	2 (1.4%)	9 (6.5%)	0 (0%)	3 (3.6%)
Σύνολο ασθενών	53	85	34	50

Από την συσχέτιση της υπερηχογραφικής εικόνας λιπώδους διηθήσεως με το πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων και στους δύο πληθυσμούς διαπιστώθηκε παράλληλη στατιστικώς σημαντική βελτίωση του cIMT με αντίστοιχη βελτίωση της εικόνας NAFL(D) μετά την παρέμβαση. Ανάλογη ήταν και η συσχέτιση που βρέθηκε μελετώντας την συγκέντρωση της IL-6 σε σχέση με την NAFL(D). Και εδώ διαπιστώθηκε μείωση των συγκεντρώσεων της IL-6 με παράλληλη βελτίωση της εικόνας NAFL(D) με την παρέλευση ενός έτους και την εφαρμογή των οδηγιών που αφορούσαν στην αλλαγή του τρόπου ζωής. Δεν παρατηρήθηκε όμως αντίστοιχη συσχέτιση κατά την επεξεργασία των δεδομένων που αφορούσαν τον δείκτη HOMA-IR και την NAFL(D) ΠΙΝΑΚΑΣ 9.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Συσχέτιση της NAFLD με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Όλες οι μετρούμενες μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο ($P < 0,05$), ενώ σημειώνεται και ισχυρή σημαντικότητα ($P < 0,01$). NS: Μη σημαντική ($P > 0,05$) διαφορά. *: Υποδεικνύει σημαντική διαφορά μεταξύ αρχικής και ετήσιας αξιολόγησης, χρονικών σημείων αντίστοιχα. Οι τιμές p μεταξύ των δύο χρονικών σημείων αναφέρονται στο πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων cIMT, την IL-6 & το HOMA-IR μεταξύ δυο χρονικών σημείων.

	Αρχική Αξιολόγηση	Ετήσια Αξιολόγηση	$P_{\text{Between time points}}$
	cIMT(mm) t_0	cIMT(mm) t_{12}	
Χωρίς NAFL(D)	0.56 ± 0.03	0.49 ± 0.03	NS
NAFL(D)	0.60 ± 0.02	0.54 ± 0.02*	$P < 0.01$
	IL-6 t_0	IL-6 t_{12}	
Χωρίς NAFL(D)	16.94 ± 1.99	15.12 ± 3.19*	$P < 0.05$
NAFL(D)	22.59 ± 1.44	15.21 ± 1.44*	$P < 0.01$
	HOMA-IR t_0	HOMA-IR t_{12}	
Χωρίς NAFL(D)	5.65 ± 0.56	5.52 ± 0.62	NS
NAFL(D)	6.49 ± 0.33	6.44 ± 0.38	NS

6.6. ΠΡΩΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ-PREDICTORS

Όταν οι ανθρωπομετρικές παράμετροι (βάρος, ύψος, ΔΜΣ, περίμετρος μέσης, περίμετρος ισχίου, αναλογία μέσης προς ισχίο και αναλογία μέσης προς ύψος) κατά την αρχική αξιολόγηση ελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές σε ένα τυπικό μοντέλο προοδευτικής παλινδρόμησης, το ύψος κατά την αρχική εκτίμηση ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης ($b = 0,284$) της cIMT t_0 (εξαρτημένη μεταβλητή) και ($b = 0,271$) της cIMT t_{12} (εξαρτημένη μεταβλητή).

Κατά την μελέτη των παραμέτρων του ΜΣ κατά την αρχική αξιολόγηση (SBP, περίμετρος μέσης, συγκέντρωση γλυκόζης, Τριγλυκερίδια και HDL), που ελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές σε ένα τυπικό μοντέλο προοδευτικής παλινδρόμησης, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του cIMT (εξαρτημένες μεταβλητές).

Όταν οι παράμετροι μεταβολισμού γλυκόζης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη (γλυκόζη, ινσουλίνη, HbA1C και HOMA-IR) κατά την αρχική αξιολόγηση ελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές σε ένα τυπικό μοντέλο προοδευτικής παλινδρόμησης, ο δείκτης HOMA-IR ήταν ο καλύτερος θετικός παράγοντας στην αρχική

αξιολόγηση ($b=0,365$) του cIMTt0 (εξαρτημένη μεταβλητή), αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση κατά τη μελέτη του cIMTt12.

Τέλος, όταν ελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές οι παράμετροι παχυσαρκίας (συγκεντρώσεις αδιπνονεκτίνης και λεπτίνης, περίμετρος μέσης, WHtR και IL-6) κατά την αρχική αξιολόγηση σε ένα τυπικό μοντέλο προοδευτικής παλινδρόμησης, η IL-6 στην αρχική αξιολόγηση ήταν ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης ($b=0,254$) του cIMTt0 (εξαρτημένη μεταβλητή) και η περίμετρος μέσης ο καλύτερος θετικός προγνωστικός δείκτης ($b=0,441$) του cIMTt12 (εξαρτημένη μεταβλητή).

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε την προγνωστική αξία και δυνατότητα χρήσης ως δεικτών πρόληψης CVD νέων, μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά και εφήβους με ΜΣ, την συσχέτισή τους με το βαθμό αθηρωμάτωσης, και την τροποποίησή τους με την εφαρμογή ενός εξατομικευμένου διεπιστημονικού προγράμματος διατροφής, ύπνου και άσκησης για ένα έτος. Μελετήσαμε προοπτικά 89 παχύσαρκα παιδιά και εφήβους με ΜΣ και εξήντα 60 παχύσαρκα παιδιά και εφήβους χωρίς ΜΣ. Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο για την ομάδα ασθενών με ΜΣ, ωστόσο, διαπιστώσαμε σημαντική βελτίωση των καρδιαγγειακών παραμέτρων και των προφλεγμονωδών παραγόντων και κυτταροκινών μετά την κατάλληλη παρέμβαση. Νέοι, μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αναλογία TG/HDL, η αναλογία ApoB/ApoA1, και οι συγκεντρώσεις λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και IL-6 παρουσίασαν σημαντική βελτίωση μετά από ένα έτος εφαρμογής του εξατομικευμένου προγράμματος παρέμβασης στους ασθενείς με ΜΣ.

Ξεκινώντας από την ανάλυση των αποτελεσμάτων του βιοχημικού ελέγχου διαπιστώθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις της κρεατινίνης με την ομάδα των ασθενών με ΜΣ να παρουσιάζει υψηλότερες συγκεντρώσεις και στους δύο χρόνους. Η φλεγμονή που συνοδεύει την παχυσαρκία επηρεάζει και τα νεφρικά αγγεία όπως προαναφέραμε προκαλώντας νεφροσκλήρυνση, ενώ και η υπέρταση που αποτελεί συστατικό κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου επιδεινώνει την ήδη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Αυτό εν μέρει θα μπορούσε να εξηγήσει το ανωτέρω αποτέλεσμα. Από τον ενδοκρινολογικό έλεγχο διαπιστώθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις TSH και χαμηλότερες συγκεντρώσεις FT4 στον πληθυσμό με ΜΣ σε σχέση με αυτόν χωρίς ΜΣ. Τα ανωτέρω συνάδουν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την διαταραγμένη θυρεοειδική λειτουργία που συνοδεύει τον παχύσαρκο φαινότυπο (140), ενώ και εδώ διαπιστώθηκε ότι ο πληθυσμός με ΜΣ έχει μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσει υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και θυρεοειδίτιδα αφού και κατά την μελέτη των θυρεοειδικών αντισωμάτων (Anti-TG & Anti-TPO) διαπιστώθηκε επικράτηση υψηλότερων τιμών στους ασθενείς με ΜΣ.

Από την μελέτη των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου φάνηκε ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με ΜΣ είχαν υψηλότερες τιμές ΑΠ, συστολικής (SBP) και διαστολικής (DBP), σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με παχυσαρκία χωρίς ΜΣ. Αυτά

τα αποτελέσματα συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη σπουδαιότητα της αρτηριακής υπέρτασης ως ενός από τους σημαντικότερους παραδοσιακούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (141). Η υψηλή ΑΠ, καθώς συνδέεται με αυξημένο μεταφορτίο, μπορεί να συμβάλει σε αρχόμενη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά με παχυσαρκία. Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι μετά την παρέμβαση και την υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής, υπήρξε σημαντική μείωση των επιπέδων της συστολικής πίεσης (SBP) στα παιδιά με ΜΣ, γεγονός που καταδεικνύει την αξία της διατροφής και της άσκησης στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (142).

Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήξαμε μελετώντας το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, με την ομάδα με ΜΣ να παρουσιάζει μεγαλύτερη αναλογία TG/HDL από την ομάδα χωρίς ΜΣ, και στατιστικά σημαντική μείωση στην αναλογία TG/HDL μετά από την παρέλευση ενός έτους παρέμβασης. Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγει και μια πρόσφατη μελέτη που διενεργήθη σε παιδιατρικό πληθυσμό και ανέδειξε τον λόγο TG/HDL ως χρήσιμο δείκτη για την αναγνώριση του ΜΣ σε παχύσαρκα παιδιά, ενώ θα μπορούσε να χρησιμεύσει και σαν δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς φάνηκε να συσχετίζεται θετικά με τον δείκτη HOMA-IR (143). Σε μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά, βρέθηκε υψηλή συσχέτιση του δείκτη με μειωμένη ροή στη βραχιόνιο αρτηρία (FMD), η οποία υποστηρίζει την πρόωμη έναρξη της αθηροσκλήρωσης και αποδεικνύει τη χρησιμότητα του λόγου TG/HDL ως σχετικού προγνωστικού παράγοντα μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων (144).

Ένας άλλος χρήσιμος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου που δεν χρησιμοποιείται ευρέως είναι η αναλογία APO B/APO A1, η οποία αντικατοπτρίζει την ισορροπία μεταξύ των προαθηρογόνων σωματιδίων APO B και των αντιαθηρογόνων σωματιδίων χοληστερόλης APO A1 και συνδέεται ισχυρά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως φαίνεται από μελέτες στον ενήλικο πληθυσμό. Όσο υψηλότερη είναι η αναλογία, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος. Σε μία από τις λίγες μελέτες που αφορούσαν τον παιδιατρικό πληθυσμό και διεξήχθησαν στην Αυστραλία, βρέθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση της αυξημένης αναλογίας APO B/A1 και της αυξημένης περιμέτρου μέσης, του ΔΜΣ, του % λίπους, της αυξημένης διαστολικής πίεσης και της συχνότητας εμφάνισης ΜΣ (145). Στη μελέτη μας βρήκαμε υψηλότερη, μη στατιστικά σημαντική τιμή APO B/A1 στον πληθυσμό ΜΣ, που είναι σύμφωνη με τη φλεγμονή που λαμβάνει χώρα στον λιπώδη ιστό και τη συσσώρευση αθηρογόνων παραγόντων, όπως η ApoB.

Μετά από την παρέλευση ενός έτους παρέμβασης, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση της αναλογίας που αφορούσε μόνο τον πληθυσμό με ΜΣ σε σχέση με τον πληθυσμό χωρίς ΜΣ, υποδεικνύοντας τη σημασία της συσσώρευσης λιπώδους ιστού σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο ΜΣ καθώς και την αξία της έγκαιρης παρέμβασης για την καταπολέμησή της.

Όσον αφορά τις κυτταροκίνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του ΜΣ, εκτιμήθηκε η αδιπονεκτίνη, μια αντιφλεγμονώδης, αντιαθηροσκληρωτική και αντιοξειδωτική κυτταροκίνη αφενός, και η λεπτίνη, μια κυτταροκίνη με προφλεγμονώδεις ιδιότητες αφετέρου. Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη παρόμοια με το κολλαγόνο που βελτιώνει την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη, όπως προαναφέραμε, και δρα καταστέλλοντας τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές TNF-α και IL-6. Επιπλέον, μειώνει τις συγκεντρώσεις της προ-αθηρογόνου LDL και των τριγλυκεριδίων (146). Πρόσφατη μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΜΣ έδειξε ότι η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε παιδιά και εφήβους με ΜΣ από ότι σε ασθενείς χωρίς ΜΣ. Στην έρευνά μας, κατά την αρχική εκτίμηση, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, στην ομάδα ελέγχου χωρίς ΜΣ σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα του ΜΣ, παραδόξως, καθώς το cluster του ΜΣ υποδηλώνει μεγαλύτερη φλεγμονή ($18,37 \pm 2,18 \text{ mcg/ml}$ έναντι $20,68 \pm 1,73 \text{ mcg/ml}$). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό με ΜΣ πιθανώς να οφείλονται στην περίσσεια λιπώδους ιστού και την πιθανή συνακόλουθη αντίσταση στην αδιπονεκτίνη, ως αποτέλεσμα μείωσης της ευαισθησίας των υποδοχέων της που φαίνεται να εμφανίζεται σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία (147). Αντιθέτως, μετά από ένα έτος παρέμβασης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της αδιπονεκτίνης, πιθανώς λόγω μείωσης του λιπώδους ιστού και στις δύο κατηγορίες πληθυσμών, και σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, με τον πληθυσμό χωρίς ΜΣ να εμφανίζει μεγαλύτερη συγκέντρωση, επιβεβαιώνοντας πως η αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη είναι παρούσα και πιο προστατευτική στα άτομα με μικρότερο ΔΜΣ και μικρότερη εναπόθεση λίπους και συνεπώς φλεγμονής ($14,48 \pm 1,28 \text{ mcg/ml}$ vs $12,00 \pm 0,84 \text{ mcg/ml}$). Αν ανατρέξουμε στην διεθνή βιβλιογραφία, σε πρόσφατη μελέτη που αφορούσε παιδιατρικό πληθυσμό με ΜΣ βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε παιδιά και εφήβους με ΜΣ από ό,τι σε ασθενείς χωρίς ΜΣ (4,5 έναντι 5,4 mcg/ml). Επιπλέον, η ολική αδιπονεκτίνη

συσχετίστηκε αρνητικά με την ΑΠ, την ινσουλίνη νηστείας, την γλυκόζη νηστείας και την αντίσταση στην ινσουλίνη (148). Επομένως, φάνηκε η χρησιμότητα της ως ένας ανεξάρτητος παράγοντα κινδύνου και η πιθανή χρήση της ως βιοδείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς μπορεί να συσχετιστεί με τις επιμέρους παραμέτρους του ΜΣ.

Μελετώντας την συγκεντρώση της λεπτίνης και το πώς αυτή σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, μια νέα συστηματική ανασκόπηση έρχεται να επιβεβαιώσει ότι έχουμε προαναφέρει για τον ρόλο της λεπτίνης, καθώς κατέληξε στο ότι η υπερλεπτιναιμία και η αντίσταση στη λεπτίνη συνδέονται στενά με την παχυσαρκία και τον ΣΔ τύπου ΙΙ, ενώ οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης στην κυκλοφορία συσχετίζονται θετικά με την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, τον μεταβολισμό λιπιδίων και την ηπιότερη φλεγμονή (149). Η λεπτίνη σε υψηλή συγκέντρωση προάγει την οξειδωση, αυξάνει την φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων και επάγει τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως η IL-6) και διαφόρων μεσολαβητών της φλεγμονής (όπως η CRP). Εστιάζοντας στον παιδιατρικό πληθυσμό, πρόσφατη μελέτη κατέληξε στο ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας, και πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με το λογισμικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, συγκεντρώσεις λεπτίνης μεγαλύτερες από το cut-off όριο των 13,4 ng/dL συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΜΣ, ενώ για κάθε αύξηση κατά 1 ng/dL των συγκεντρώσεων λεπτίνης, οι πιθανότητες για την ανάπτυξη ΜΣ και των επιπλοκών του αυξάνονται κατά 3% (150). Στη μελέτη μας, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της με το ΜΣ, παρότι η ομάδα αυτή κατά την αρχική αξιολόγηση παρουσίαζε υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης, πιθανόν λόγω αντίστασης στην λεπτίνη που συνοδεύει την νοσογόνο παχυσαρκία. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, στατιστικά σημαντική βελτίωση στις συγκεντρώσεις λεπτίνης μετά από ένα χρόνο παρέμβασης και στις δύο ομάδες ασθενών και ιδιαίτερα στον πληθυσμό με ΜΣ [Παχύσαρκοι ασθενείς ($62,28 \pm 5,45$ vs $49,34 \pm 3,96$ ng/ml, $P < 0,05$) σε χρόνους t_0 και t_{12} αντίστοιχα, ομάδα ΜΣ ($74,11 \pm 4,17$ vs $43,89 \pm 2,89$ ng/ml, $P < 0,01$)], καταδεικνύοντας την αξία του προγράμματος παρέμβασης και τα οφέλη του για την υγεία των ασθενών.

Ερευνώντας τους δείκτες φλεγμονής, η hs-CRP και μια σειρά ιντερλευκινών, όπως η IL-6 εκτιμήθηκαν στην έναρξη και μετά από ένα έτος παρέμβασης. Η hs-CRP μετρά με ακρίβεια τις χαμηλές συγκεντρώσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ανιχνεύει τη χρόνια ήπια φλεγμονή και μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ένα άτομο. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των

συγκεντρώσεων της hsCRP στον ορό με το ΜΣ και τον προδιαβήτη, ενώ μεταξύ των παραμέτρων που απαρτίζουν το ΜΣ, η κοιλιακή παχυσαρκία και η χαμηλή HDL συσχετίστηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό με την hsCRP σε παιδιά και εφήβους. Σε αντίστοιχα συμπεράσματα καταλήγει και μια ακόμη μελέτη, με την hs-CRP σε παχύσαρκα παιδιά να εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με τους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες HDL και την απολιποπρωτεΐνη Α (151). Στην μελέτη μας, οι συγκεντρώσεις της hs-CRP ήταν υψηλότερες στην ομάδα του ΜΣ ($4,23 \pm 0,62$ mg/L), όπου η φλεγμονή είναι πιο έντονη, από ότι στον πληθυσμό χωρίς ΜΣ ($3,92 \pm 0,66$ mg/L). Και στις δύο ομάδες, οι συγκεντρώσεις της hs-CRP ήταν υψηλότερες από τις φυσιολογικές τιμές αναφοράς για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (<3 mg/L), δεν βρέθηκε όμως στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μελετούμενων πληθυσμών και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μετά από ένα έτος παρέμβασης, αν και μια ορατή βελτίωση στις συγκεντρώσεις hs-CRP και των δύο μελετούμενων ομάδων δεν μπορεί να μην υπογραμμιστεί.

Αναφορικά με την ομοκυστεΐνη, έχει ήδη καταδειχθεί η σημασία των αυξημένων συγκεντρώσεών της για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ενήλικες, υπάρχουν ωστόσο λίγα δεδομένα για τον παιδιατρικό και τον εφηβικό πληθυσμό. Μια μελέτη σε εφήβους με ΜΣ έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο πλάσμα έως και $11,8 \pm 5,0$ micromol/L, αλλά όχι στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις επιμέρους παραμέτρους του ΜΣ (152). Μια άλλη μελέτη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παχύσαρκα παιδιά έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης, ανεξάρτητα από την εφηβεία, συσχετίστηκαν με μεταβολικό κίνδυνο, αλλά όχι με στατιστικά σημαντική συσχέτιση και θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, ειδικά για εφήβους με ΣΔ τύπου II (153). Όσον αφορά τη μελέτη μας, οι συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης βρέθηκαν στο ανώτερα φυσιολογικά όρια, σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς για τον ενήλικο πληθυσμό αλλά και πολύ κοντά στη 95^η ΕΘ των αναμενόμενων τιμών για την παιδική και εφηβική ηλικία, όπως αυτές προσδιορίστηκαν από πρόσφατη μελέτη στον Ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό, τόσο για τον πληθυσμό ελέγχου όσο και για τον πληθυσμό με ΜΣ, αντίστοιχα (154) ($9,90 \pm 0,38$ μmol/L έναντι $10,66 \pm 0,3$ μmol/L), ενώ δεν παρατηρήθηκε βελτίωση των συγκεντρώσεών της μετά από ένα έτος παρέμβασης. Αυτό ίσως θα μπορούσε να αποδοθεί στην αναμενόμενη μικρή αύξηση των συγκεντρώσεων της αναλογικά με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών, καθώς η παιδική και εφηβική ηλικία αποτελούν μια δυναμική μεταβαλλόμενη περίοδο ανάπτυξης.

Επομένως, θα ήταν αρκετά δύσκολο να προσδιορίσουμε με ακρίβεια ενδεχόμενη βελτίωση των συγκεντρώσεών της. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι και στους δύο χρόνους (t_0 & t_{12}), ο πληθυσμός με ΜΣ παρουσίαζε υψηλότερες, μη στατιστικά σημαντικές, συγκεντρώσεις, γεγονός που συνάδει με τον υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς.

Μελετώντας τις συγκεντρώσεις των ιντερλευκινών, τα αποτελέσματα της κυτταρομετρίας ροής (CBA) έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις της IL-6 μετά την παρέμβαση και σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών, με τους ασθενείς με ΜΣ να παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις και τις δύο φορές (t_0 & t_{12}). Όπως είναι γνωστό, η IL-6 είναι μεσολαβητής της φλεγμονώδους απόκρισης. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες με παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη καταδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της IL-6 και CRP (προφανώς στο πλαίσιο της χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας) καθώς και με την αντίσταση στην ινσουλίνη (155). Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις IL-6 ήταν υψηλότερες σε παιδιά με παχυσαρκία συγκριτικά με παιδιά φυσιολογικού ΔΜΣ, ειδικά στην προεφηβική ηλικία, και ότι η IL-6 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας, καθώς μπορούσε να προβλέψει θετικά την οξειδωτική διαδικασία που λαμβάνει χώρα στην λιπώδη φλεγμονή (156). Ομοίως, στη δική μας έρευνα προέκυψε ότι η IL-6 (ανεξάρτητη μεταβλητή και δείκτης λιπώδους φλεγμονής) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ο καλύτερος θετικός προγνωστικός παράγοντας του πάχους cIMT (εξαρτημένη μεταβλητή) και μπορεί επομένως να προβλέψει τον βαθμό της αρχόμενης αθηροσκλήρωσης.

Παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών για τις κυτταροκίνες TNF- α , IL-17A και INF- γ , με την ομάδα του ΜΣ να παρουσιάζει υψηλότερη συγκέντρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση μετά την παρέμβαση. Και εδώ τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τα διεθνή δεδομένα, καθώς η υπερτροφία των λιποκυττάρων, η υπερπλασία και η υποξία προκαλούν νέκρωση λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα μια προφλεγμονώδη κατάσταση και χημειοταξία των μακροφάγων M1, που εκκρίνουν τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-6, IL-1 β , TNF και INF- γ , επομένως η συγκέντρωσή τους αναμένεται να είναι υψηλότερη ειδικά σε άτομα με ΜΣ (157).

Εκτιμώντας τις υπερηχογραφικές παραμέτρους, από την διενέργεια του triplex καρωτίδων προέκυψε πως η μέση τιμή του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της δεξιάς και

αριστερής κοινής καρωτιδικής αρτηρίας για την ομάδα με ΜΣ ήταν $0,65 \pm 0,03$ mm κατά την αρχική αξιολόγηση, τιμή πολύ υψηλότερη από την κανονική για την ηλικία με βάση την βιβλιογραφία (κανονικό εύρος: $0,49 \pm 0,03$ mm) (158), και στατιστικά διαφορετική από την τιμή της ομάδας των ασθενών χωρίς ΜΣ, $0,50 \pm 0,02$ mm, αντίστοιχα. Επιπλέον, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε διάστημα ενός έτους παρέμβασης στην ομάδα ασθενών με ΜΣ όσον αφορά το πάχος του τοιχώματος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων ($p < 0,01$).

Από το σύνολο των μετρήσεων που καταγράφηκαν από την εξέταση του υπερηχογραφήματος καρδιάς, προέκυψε ότι το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος της αριστερής κοιλίας κατά τη διαστολή (IVSd) και τη συστολή (IVSs) και η τελοδιαστολική (LVIDd) και η τελοσυστολική (LVIDs) διάμετρος διαφέρει, ωστόσο όχι σημαντικά, μεταξύ των δύο ομάδων, με τα παιδιά με ΜΣ να παρουσιάζουν όλες τις παραπάνω μεταβλητές με υψηλότερες τιμές, γεγονός που καταδεικνύει τον πιθανό κίνδυνο αρχόμενης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στο ΜΣ.

Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο του ήπατος για NAFLD, διαπιστώθηκε ότι ο πληθυσμός με ΜΣ εμφάνιζε σε μεγαλύτερο ποσοστό και μεγαλύτερου βαθμού μη αλκοολική λιπώδη στεάτωση σε σχέση με τον πληθυσμό χωρίς ΜΣ. Σε αυτό το συμπέρασμα καταλήγει πρόσφατη μελέτη στους ενήλικες που δείχνει συσχέτιση μεταξύ της NAFLD και του αριθμού των παραγόντων ΜΣ, και κυρίως με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον ΣΔ τύπου II (159). Επιπλέον, σε μία ανασκόπηση που αφορούσε τον παιδιατρικό πληθυσμό και την συσχέτιση με της NAFLD με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και διάφορες εξωηπατικές εκδηλώσεις της, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της με την αθηρωμάτωση ήδη από την παιδική ηλικία (160). Στην μελέτη μας διαπιστώσαμε, ότι μετά την κατάλληλη παρέμβαση και την εφαρμογή ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής, παρατηρήθηκε παράλληλη βελτίωση στην εικόνα της λιπώδους διηθήσεως, στο πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων cIMT και στην συγκέντρωση της IL-6, υπογραμμίζοντας μια πιθανή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην NAFL(D), την αθηρωμάτωση καθώς και τον βαθμό φλεγμονής. Επιπλέον αναδείχθηκε για μια ακόμη φορά η σημασία της πρώιμης παρέμβασης για την αναχαίτιση της αρτηριοσκληρωτικής διαδικασίας.

8. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Στην παρούσα μελέτη υπάρχουν αρκετοί περιοριστικοί παράγοντες. Πρώτον, το ΜΣ είναι μια σχετικά σπάνια νόσος στον παιδιατρικό πληθυσμό, για την οποία δεν έχει διατυπωθεί ακόμη σαφής ορισμός σε σχέση με την παχυσαρκία, η οποία αφορά, όπως προαναφέραμε, περίπου το 30% των παιδιών και των εφήβων. Δεδομένης της δυσκολίας στην διαλογή ασθενών που να πληρούν τα κριτήρια του ΜΣ, καταλήξαμε σε ένα σχετικά μικρό αλλά αντιπροσωπευτικό μέγεθος δείγματος, ικανό όμως να αναδείξει στατιστικά σημαντικές πληροφορίες. Αποκλείσαμε από αυτό το δείγμα ασθενείς που είχαν και άλλα υποκείμενα νοσήματα, ώστε να θεωρήσουμε ότι οι παράμετροι φλεγμονής που μελετάμε αφορούν κυρίως τον λιπώδη ιστό και όχι κάποια άλλη φλεγμονώδη εξεργασία.

Δεύτερον, επειδή αρκετοί από τους ασθενείς που παρακολουθήσαμε διέμεναν σε διαφορετική πόλη, ήταν εξαιρετικά δύσκολο να προγραμματιστούν όλα τα ραντεβού για το follow-up ώστε ταυτόχρονα με την κλικοεργαστηριακή εκτίμηση, να διενεργηθούν και οι υπερηχογραφικοί έλεγχοι. Γι' αυτόν τον λόγο ένα μικρό μέρος από τους υπερήχους διενεργήθηκαν κατόπιν παροχής εξειδικευμένων οδηγιών από κάποια άλλα ιατρικά κέντρα εκτός του Νοσοκομείου μας. Αυτό ενέχει ένα σημαντικό βαθμό υποκειμενικής εκτίμησης των αποτελεσμάτων. Για τον σκοπό αυτό και ειδικά για τον έλεγχο του cIMT πραγματοποιούνταν από τον εκάστοτε υπερηχογραφιστή λήψη από τρία διαφορετικά σημεία της κοινής καρωτίδας, ξεχωριστά για το δεξιό και αριστερό της σκέλος, ώστε κατά την στατιστική ανάλυση η μεταβλητότητα (variability) να είναι μικρότερη από 0,055 mm.

Τέλος, θα πρέπει να σημειώσουμε ότι κάποιοι ασθενείς δεν είχαν την σωστή συμμόρφωση, ούτε ως προς την εφαρμογή των διατροφικών οδηγιών και οδηγιών σωματικής δραστηριότητας, ούτε ως προς την επανεκτίμηση στα προγραμματισμένα ραντεβού τους. Ως εκ τούτου, ειδικά κατά τον χρόνο t_{12} ένας μικρός αριθμός και από τις δύο κατηγορίες ασθενών δεν κατέστη εφικτό να επαναλάβει τον απεικονιστικό-υπερηχογραφικό έλεγχο. Ευτυχώς αφορούσε την μειοψηφία όποτε δεν επηρέασε ιδιαίτερα την στατιστική ανάλυση και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

9. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ολοκληρώνοντας, η παρούσα μελέτη αναδεικνύει την συσχέτιση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα cIMT των καρωτίδων με τον σύνολο των παραγόντων που συνιστούν το ΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία. Η μέτρηση του cIMT αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη για την πρόιμη ανίχνευση της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και θα μπορούσε να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο για τον έλεγχο των παιδιών και των εφήβων που λόγω του αυξημένου βάρους σώματος ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Από τον έλεγχο και των δύο πληθυσμών ασθενών προέκυψε ότι πράγματι τα παιδιά και οι έφηβοι με ΜΣ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν αθηροσκλήρωση στην πρόιμη ζωή σε σύγκριση με τα παχύσαρκα παιδιά, που δεν πληρούν τα κριτήρια ΜΣ. Καταλήξαμε ακόμη στο ότι ανεξάρτητες μεταβλητές που έχουν συσχετιστεί με τη λιπώδη φλεγμονή και τις επιπλοκές της, όπως η συγκέντρωση της IL-6 (μη παραδοσιακός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου), ο δείκτης HOMA-IR (δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη) και η περίμετρος της μέσης (παραδοσιακός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για την εκτίμηση της πρόιμης έναρξης της αθηρωμάτωσης στην παιδική ηλικία και την εφηβεία.

Τέλος, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στις καρδιαγγειακές παραμέτρους και στο προφίλ των προφλεγμονωδών παραγόντων και κυτταροκινών μετά την κατάλληλη παρέμβαση με την εφαρμογή ενός εξατομικευμένου διεπιστημονικού προγράμματος διατροφής και άσκησης.

10. ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Η παχυσαρκία, όπως αναφέραμε, έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις. Το 2030 αναμένεται 1 στα 2 άτομα να είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο. Τα δεδομένα αυτά αφορούν και τον παιδιατρικό πληθυσμό, στον οποίο διαπιστώνεται παρόμοια επίπτωση παχυσαρκίας και ειδικά σε ότι αφορά τον Ελληνικό πληθυσμό. Αν και το ΜΣ είναι σπάνια οντότητα και ειδικά για τον παιδιατρικό πληθυσμό, εντούτοις είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς συγκεντρώνονται στο ίδιο άτομο ταυτόχρονα περισσότεροι από ένας παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Δεδομένης της αυξανόμενης επίπτωσης της παχυσαρκίας, αναμένεται να αυξηθεί και ο επιπολασμός του ΜΣ τις επόμενες δεκαετίες. Επομένως, είναι ιδιαίτερα χρήσιμο να εντοπίσουμε προγνωστικούς παράγοντες-βιοδείκτες που θα μπορούσαν να προβλέψουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την αρχόμενη αθηροσκληρωτική νόσο ήδη από την παιδική ηλικία. Σε αυτήν την κατεύθυνση κινήθηκε και η μελέτη μας. Οι παράμετροι που μελετήσαμε ήταν πολλές. Κύριος στόχος μας ήταν η συσχέτιση μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με το πάχος του τοιχώματος των καρωτίδων και άρα την πιθανή αθηρωμάτωση. Από αυτές τις παραμέτρους αναδείχθηκε ότι η IL-6 και ο δείκτης HOMA-IR θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες, και πιθανώς να συμπεριληφθούν ως screening ελέγχου σε ομάδες υψηλού κινδύνου, δηλαδή παιδιά και εφήβους με νοσογόνο παχυσαρκία ή ΜΣ, ώστε να αναδειχθεί ο βαθμός της φλεγμονής και της αντίστασης στην ινσουλίνη και παράλληλα να προβλεφθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ήδη από την παιδική ηλικία. Παράλληλα, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πράξη η μέτρηση του cIMT με την χρήση του triplex καρωτίδων ως ένα εύχρηστο και απλό μέσο εκτίμησης της κατάστασης της υγείας των αγγείων των παιδιών.

Επιπλέον, επειδή η κοινή συνιστώσα των επιμέρους παραμέτρων του ΜΣ είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, θα ήταν ενδιαφέρον να χρησιμοποιήσουμε στους ασθενείς της μελέτης μας τα νεότερα GLP-1 ανάλογα (όπως η λιραγλουτίδη και η σεμαγλουτιδη), ώστε να εκτιμήσουμε αν η βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ΔΜΣ που αυτά επιφέρουν, θα μπορούσαν να βελτιώσουν και τις υπόλοιπες παραμέτρους του ΜΣ καθώς και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι περισσότεροι ασθενείς μας λαμβάνουν ήδη μεθορμίνη.

Θα είχε επίσης σημαντικό ενδιαφέρον να παρακολουθηθούν αυτοί οι ασθενείς που μελετήσαμε σε βάθος χρόνου και αργότερα, κατά την ενηλικίωση τους. Γενικά όλα τα παιδιά που παρακολουθούνται στο ιατρείο μας εκτιμώνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα που δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό *Atherosclerosis*, όπως προαναφέραμε μόνο 1% των ενηλίκων που δεν είχαν παράγοντες κινδύνου στην παιδική ηλικία ανέπτυξαν εν τέλει καρωτιδική πλάκα στην ενήλικη ζωή. Με βάση αυτό θα ήταν σκόπιμο να δούμε αν όντως οι ασθενείς που εφάρμοσαν τον υγιεινό τρόπο ζωής και περιορίσαν τους παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν καρωτιδικές πλάκες στην ενήλικη ζωή σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν καλή συμμόρφωση.

Τέλος, δεδομένης της πολυπλοκότητας των ανοσολογικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα στην λιπώδη φλεγμονή, θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθούν πιθανοί ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες ή ανταγωνιστές των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των υποδοχέων τους (π.χ. μονοκλωνικά αντισώματα κ.λ.π.), που θα μπορούσαν να περιορίσουν αυτόν τον καταρράκτη, να εκτρέψουν την ανοσοαπόκριση σε Th2 και τα μακροφάγα σε M2 φαινότυπο και επομένως να δράσουν ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Επιπλέον, στο ενδεχόμενο εφαρμογής τέτοιων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων θα ήταν σημαντικό και πάλι να γίνει συσχέτιση με τον αθηρωματικό κίνδυνο και αν αυτός βελτιώνεται.

Η βιολογία του λιπώδους ιστού έχει να μας προσφέρει ένα εκτενές πεδίο για έρευνα. Κάθε σηματοδοτικό μονοπάτι θα μπορούσε να αποτελέσει σημείο παρέμβασης. Σκοπός μας, έναν καλύτερο μέλλον με μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο για τα παιδιά μας. Σε αυτό ακριβώς στοχεύει και το Ιατρείο Πρόληψης & Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος· στο μήνυμα που περικλείεται στην παρακάτω φράση με την οποία θα ήθελα να ολοκληρώσω την παρούσα διδακτορική διατριβή:

«ΧΑΝΩ ΒΑΡΟΣ, ΚΕΡΑΙΩ ΖΩΗ»



11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuev SE, Cushman M, Dellings FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Lon.** Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. Mar 20, 2018, Vol. 137; 12, pp. 67-492.
2. **Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W.** Precursors of cardiovascular risk in young adults from a biracial (black-white) population: the Bogalusa Heart Study. *Ann N Y Acad Sc.* 1997; 817, p. 189.
3. **Fausi A., Braunwald E., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jamenson J., Loscalzo J.** *Harrison Internal Medicine. Edition 19.*
4. **Strong, JP, Malcom, GT, McMahan, CA, et al.** Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999, 281, pp. 727-735.
5. **McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong J.** Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2000, 72, pp. 1307-1315.
6. **Clark M., Kumar P.** *KUMAR & CLARK Internal Medicine.*
7. **Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC, Cofini V, Croce G, Passacuale G, Necozone S, Ferri C.** Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. 2005, Vol. 90, pp. 3145-3152.
8. **Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D.** Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001, Vol.358, pp 1400–1404.
9. **Juhani S. Koskinen, Ville Kytö, Markus Juonala, Jorma S.A. Viikari, Jaakko Nevalainen, Mika Kähönen, Terho Lehtimäki, Nina Hutri-Kähönen, Tomi Laitinen, Päivi Tossavainen, Eero Jokinen, Costan G. Magnussen, Olli T. Raitakari.** Childhood risk factors and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *Atherosclerosis*. Vol. 19, pp. 31597-7.
10. **Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, Zafra MA, Morales R.** Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolism*. 2005, Vol. 31, 1, pp. 55-62.
11. **Gancheva S, Jelenik T, Alvarez-Hernandez E, Roden M.** Interorgan metabolic crosstalk in human insulin resistance . *Physiol Rev*. 2018, Vol. 98, pp. 1371-415.
12. **Gregor MF, Hotamisligil GS.** Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011, Vol. 29, pp. 415-45.
13. **Donath MY, Shoelson SE.** Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immuno*. 2011, Vol. 11, pp. 97-107.

14. **Goldfine AB, Shoelson SE.** Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk. *J Clin Invest.* 2017, Vol. 127, pp. 83-93.
15. **Yao F, Zhang M, Chen L.** Adipose tissue-specialized immunologic features might be the potential therapeutic target of prospective medicines for obesity. *J Diabetes Res.* 2017.
16. **Budak E., Sánchez M F., Bellver J., Cerver A., Simón C., Pellicer A.** Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Elsevier.* 2006, Vol. 85, 6, pp. 1563-1581.
17. **NK, Güngör.** Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014, Vol. 6, 3, pp. 129-143.
18. **Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, James WP, Wang Y, McPherson K.** Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet.* Jun 2015, Vol. 385, 9986, pp. 2510-20.
19. **Adams KF et al.** *NEJM.* 2006, Vol. 355, pp. 763-88.
20. **Baker JL et al.** *NEJM.* 2007, Vol. 357, pp. 2329-37.
- 21., **Guyton & Hall.** *Ιατρική Φυσιολογία.* 13^η Έκδοση, Παρισιάνος.
22. **GS, Hotamisligil.** Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006, Vol. 444, pp. 860-867.
23. **Cruz PD Jr, Hud JA Jr.** Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol.* 1992, Vol. 98, 6, pp. 82S-85S.
24. **Abbott DH, Bacha F.** Ontogeny of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in utero and early childhood. *Fertil Steril.* 2013, Vol. 100, pp. 2-11.
25. **Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr.** Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation. *Circulation.* 2009, Vol. 120, pp. 1640-1645.
26. **Mayer- Davis Ej et al.** Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *NEJM.* 2017, Vol. 376; 15, pp. 1-16.
27. **Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al.** Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017, Vol. 140; 3.
28. **Janet M, Torpy M, Tiffany J, Glass M, Richard M.** *JAMA.* 2004, Vol. 292, 19.
29. **Reaven GM et al.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988, Vol. 37, pp. 1595-1607.
30. **Miller JM, Kaylor MB, Johannsson M, et al.** Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001-2010 National Health and Nutrition Survey. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014, Vol. 12; 10, pp. 527-32.

31. **Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, et al.** The cardiometabolic health alliance working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015, Vol. 66, 9, pp. 1050-67.
32. **Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G.** The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* 1985, Vol. 34, pp. 1055-58.
33. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Jr., Razak F, Sharma AM, Anand SS.** Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet 2005.* Vol. 366, pp. 1640-49.
34. **Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al.** Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Prac.* 2014, Vol. 105, 2, pp. 141-50.
35. **Heymsfield SB, Wadden TA.** Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med.* 2017, Vol. 376, 3.
36. **Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN.** Fatty acids, obesity and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes.* 2011, Vol. 60, 10, pp. 2441-9.
37. **Dommermuth, R., & Ewing, K.** Metabolic Syndrom. Primary Care: Clinics in Office Practice. *Prim Care.* 2018, Vol. 45; 1, pp. 109-129.
38. **Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, et al.** Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res.* 2017.
39. **Via MA, Mechanick JI.** Nutrition in type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 2016, Vol. 100, 6, pp. 1285-302.
40. **Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al.** Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016, Vol. 134; 23, pp. 535-78.
41. **Weiss R, Bremer AA, Lustig RH.** What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sc.* 2013, Vol. 1281, pp. 123-140.
42. **The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus. Report.** The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007, Vol. 8, 5, pp. 299-306.
43. **Yeh. ET.** High-sensitivity c-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. *Clinical Cardiology.* 2005, Vol. 28, pp. 408-12.
44. **Leandro Soriano-Guille, Barbara Hernandez-Garci, Jimena Pita, Nieves Dominguez-Garrido, Genoveva Del Rio-Camacho and Adela Rovira.** High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *European Journal of Endocrinology.* 2008, Vol. 159, pp. R1-R4.

45. **(ERFC), Emerging Risk Factors Collaboration.** C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010, Vol. 375, 9709.
46. **Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, Hashimoto S, Eto K, Kanno T, Kubota T, Wakui M, Nagai R, Noda M, Nagamatsu S, Kadowaki T.** Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia*. 2008, Vol. 51, pp. 827-835.
47. **Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, Bain J, Stevens R, Dyck JR, Newgard CB, Lopaschuk GD, Muoio DM.** Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metabolism*. 2008, Vol. 7, pp. 45-56.
48. **Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC.** Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008. Vol. 14, pp. 741-751.
49. **Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S.** Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, Vol. 86, pp. 1930-1935.
50. **Lindsay, R. S., Funahashi, T., Hanson, R. L., et al.** Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002, Vol. 360, pp. 57-58.
51. **Bittencourt, C. et al.** Association of classical risk factors and coronary artery disease in type 2 diabetic patients submitted to coronary angiography. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2014, Vol. 46.
52. **Cheung, C.Y. et al.** Adiponectin gene variants and the risk of coronary heart disease: a 16-year longitudinal study. *Eur. J. Endocrinol*. 2014, Vol. 171, pp. 107-115.
53. **El-Shafey, E.M. and Shalan, M.** Plasma adiponectin levels for prediction of cardiovascular risk among hemodialysis patients. *Ther. Apher. Dial*. 2014, Vol. 18, pp. 185-192.
54. **Hajer, G.R. et al.** Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease. *Am. Heart J*. 2007, Vol. 154, 750, pp. 1-7.
55. **Buturak, A. et al.** Elective percutaneous coronary intervention leads to significant changes in serum resistin, leptin, and adiponectin levels regardless of periprocedural myocardial injury: an observational study. *Anatol. J. Cardiol*. 2016, Vol. 16, pp. 940-946.
56. **McCourt HJ, Hunter SJ, Cardwell CR, Young IS, Murray LJ, Boreham CA, McEneaney J, Woodside JV and McKinley MC.** Adiponectin multimers, body weight and markers of cardiovascular risk in adolescence Northern Ireland Young Hearts Project. *International Journal of Obesity* . 2013, Vol. 37, pp. 1247-1253.
57. **Yan, J. et al.** Adiponectin-impaired adipocyte differentiation negatively regulates fat deposition in chicken. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr*. 2014, Vol. 98, pp. 530-537.
58. **Yamauchi, T. et al.** Targeted disruption of AdipoR1 and Adipo R2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007, 13, pp. 332-339.

59. **Migrenne, S. et al.** Adiponectin is required to mediate rimonabant-induced improvement of insulin sensitivity but not body weight loss in diet-induced obese mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009, Vol. 296, pp. R929-R-935.
60. **Tishinsky, J.M. et al.** Insulin-sensitizing properties of adiponectin. *Biochimie.* 2012, Vol. 94, pp. 2131-2136.
61. **Matczuk, J. et al.** Insulin resistance and obesity affect lipid profile in the salivary glands. *J. Diabetes Res.* 2016.
62. **Landrier, J.F. et al.** Reduced adiponectin expression after high-fat diet is associated with selective up-regulation of ALDH1A1 and further retinoic acid receptor signaling in adipose tissue. *FASEB J.* Vol. 31, pp. 203-211.
63. **Wang, Y., Ma, X. L., & Lau, W. B.** Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2017, Vol. 28, 7, pp. 519-530.
64. **Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Pilz S, Gasser R, Moller R et al.** Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. *Obesity.* 2008, Vol. 16, pp. 2578-2584.
65. **Fruhbeck, G., Aguado, M. and Martinez, J.A.** In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997, Vol. 240, pp. 590-594.
66. **Schulze, P.C. and Kratzsch, J. J.** Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. *Clin. Chim. Acta.* 2005, Vol. 362.
67. **Tartaglia, L.A., et al.** Identification and expression cloning of a leptin receptor. *OB-R. Cell.* 1995, Vol. 83, pp. 1263-71.
68. **Francisco, V., Pino, J., Campos-Cabaleiro, V., Ruiz-Fernández, C., Mera, A., Gonzalez-Gay, M. A., Gualillo, O.** Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Frontiers in Physiology.* 2018, Vol. 9.
69. **Morton, G. J., Gelling, R. W., Niswender, K. D., Morrison, C. D., Rhodes, C. J., and Schwartz, M. W.** Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metab.* 2005, Vol. 2, pp. 411-420.
70. **Benomar, Y., Naour, N., Aubourg, A., Bailleux, V., Gertler, A., Djiane, J., et al.** Insulin and leptin induce Glut4 plasma membrane translocation and glucose uptake in a human neuronal cell line by a phosphatidylinositol 3-kinasedependent mechanism. *Endocrinology.* 2006, Vol. 147, pp. 2550-2556.
71. **Namkoong, C., Kim, M. S., Jang, P. G., Han, S. M., Park, H. S., Koh, E. H., et al.** Enhanced hypothalamic AMP-activated protein kinase activity contributes to hyperphagia in diabetic rats. *Diabetes Metab. Res.Rev.* 2005, Vol. 54, pp. 63-68.
72. **Kulkarni, R. N., Wang, Z. L., Wang, R. M., Hurley, J. D., Smith, D. M., Ghatei, M. A., et al.** Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, in vivo, in mice. *J. Clin. Invest.* 1997, Vol. 100, pp. 2729-36.

73. **Li, Y.X., et al.** Association of two well-defined polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with hypertension and circulating leptin: A meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 2015, Vol. 46.
74. **Wu, L., & Sun, D.** Leptin Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2017, Vol. 14, 4, p. 375.
75. **Maury E, Brichard SM.** Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314:1-16.
76. **Fernandez-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martin-Romero C, Perez-Perez A, Gonzalez-Yanes C, et al.** Fernandez-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martin-Romero C, Perez-Perez A, Gonzalez-Yanes C, et al. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm.* 2010.
77. **Antunes H, Santos C, Carvalho S.** Serum leptin levels in overweight children and adolescents. *Br J Nutr.* . 2009, Vol. 101, pp. 1262-1266.
78. **Walldius, G, Jungner, I, Aastveit, AH, et al.** The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *ClinChem Lab Med.* 2004, Vol. 42, pp. 1355-63.
79. **Walldius, Goran.** The apoB/apoA-I Ratio is a Strong Predictor of Cardiovascular Risk. 2012.
80. **J. Contois, J. H. Mc Namara, J. R. Lammi-Keefe, C. J. Wilson, P. W. F. Massov, T. Schaeffer, E.** The apoB/apoA-I Ratio is a Strong Predictor of Cardiovascular . *Risk Clinical Chemistry.* 1996, Vol. 42, pp. 515-523.
81. **Walldius G, Jungner I, Kolar W, Holme I, Steiner E.** High cholesterol and triglyceride values in Swedish males and females: increased risk of fatal myocardial infarction: First report from the AMORIS (Apolipoprotein related MOrtality RiSk) Study. *Blood Press.* 1992, Vol. 1; 4, pp. 35-42.
82. **Das, B, Daga, MK, Gupta, SK.** Lipid Pentad Index: A novel bioindex for evaluation of lipid risk factors for atherosclerosis in young adolescents and children of premature coronary artery disease patients in India. *Clin Biochem.* 2007, Vol. 40, pp. 18-24.
83. **Dirisamer, A, Stadler, A, Bucek, RA, Widhalm, K.** ApoB-100 and ApoB/ApoA-1 ratio in children and adolescents from families with very early myocardial infarction. *Acta Paediatr.* 2006, Vol. 95, pp. 810-13.
84. **Srinivasan, SR, Berenson, GS.** Serum apolipoproteins A-I and B as markers of coronary artery disease risk in early life: the Bogalusa Heart Study. *Clin Chem.* 1995, Vol. 41, pp. 159-164.
85. **Elizabeth A.C. Sellers¹, Gurmeet R. Singh² and Susan M. Sayers².** Apo-B/A1 ratio identifies cardiovascular risk in childhood: The Australian Aboriginal Birth Cohort study *Diabetes & Vascular Disease Research* 6. 2009, Vol. 2, pp. 94-99.
86. **Retnakaran, R, Zinman, B, Connelly, PW, et al.** Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr.* 2006, Vol. 148, pp. 176-82.

87. **Castro APP, Hermsdorff HHM, Milagres LC, Albuquerque FM, Filgueiras MS, Rocha NP, Novaes JF.** Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2019 Mar-Apr;95(2):238-246.
88. **McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM.** Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? : 96: 399–404. *Am J Cardiol* 2005. Vol. 96, pp. 399-404.
89. **Grover SA, Levington C, Paquet S. Identifying adults at low risk for significant hyperlipidemia: a validated clinical index. J Clin Epidemiol 1999 and 52:49–55.** Grover SA, Levington C, Paquet S. Identifying adults at low risk for significant hyperlipidemia: a validated clinical index. *J Clin Epidemiol*. 1999, Vol. 52, pp. 49-55.
90. **Dobiasova M, Frohlich J.** Measurement of fractional esterification rate of cholesterol in plasma depleted of apoprotein B containing lipoprotein: methods and normal values. *Physiol Res*. 1996, Vol. 45, pp. 65-73.
91. **Dobiasova M, Adler L, Ohta T, Frohlich J.** Effect of labeling of plasma lipoproteins with [³H]cholesterol on values of esterification rate of cholesterol in apolipoprotein B depleted plasma. *J Lipid Res*. 2000, Vol. 41, pp. 1356-57.
92. **Frohlich J.** Fractional Esterification Rate of Cholesterol and Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Are Powerful Predictors of Positive Findings on Coronary Angiography. *Clinical Chemistry*. 2003, Vol. 49, 11, pp. 1873-1880.
93. **Dobiasova M, Raslova K, Rauchova H, Vohnout B, Ptaekova K, Frohlich J.** Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction; fractional esterification rate of cholesterol in plasma depleted of apoB lipoproteins (FERHDL) and logarithmically transformed ratio of TG to HDL. *Physiol Res*. 2001, Vol. 50, pp. 1-7.
94. **Dobiasova M, & Frohlich, J.** The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clinical Biochemistry*. 2001, Vol. 34, 7, pp. 583-88.
95. **Betzi Pantoja-Torres et al.** High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. *ELSEVIER, Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019, Vol. 13, Issue. 1, pp 382-388.
96. **Hannon TS1, Bacha F, Lee SJ, Janosky J, Arslanian SA.** Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatr Diabetes*. 2006, Vol. 7, pp. 206-66.
97. **Whincup PH1, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, Deanfield JE.** Arterial distensibility. The influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation*. 2005, Vol. 112, pp. 1789-97.
98. **Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztowicz V, Pazos M, Migliano M, Schreier LE, Berg GA.** Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatric Diabetes*. 2011, Vol. 12, pp. 229-234.

99. **Targher G, Arcaro G.** Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007, Vol. 191, pp. 235-240.
100. **Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, et al.** Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des*. 2010, Vol. 16, pp. 1941-51.
101. **Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al.** Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. . *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008, Vol. 9, pp. 367-77.
102. **Jacome-Sosa MM, Parks EJ.** Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr Opin Lipidol*. 2014, Vol. 25, pp. 213-20.
103. **K. Cusi.** Role of insulin resistance and lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009, Vol. 13, pp. 545-63.
104. **Y. Yilmaz.** Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? . *Aliment Pharmacol Ther*. 2012, Vol. 36, pp. 815-23.
105. **Pacifico L, Anania C, Martino F et al disease.** Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010, Vol. 52, pp. 1643-51.
106. **Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al.** Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005, Vol. 41, pp. 1313-21.
107. **Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, ZenariL et al.** Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007, Vol. 30, pp. 1212-1218.
108. **Maria Del Ben, Francesco Baratta, Licia Polimeni, Francesco Angelico.** Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: epidemiological, clinical and pathophysiological evidences. *Intern Emerg Med* . 2017, Vol. 7.
109. **Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol- Intern Emerg Med*. 2002, 3, pp. S 291-296.
110. **Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K et al.** Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens*. 2011, Vol. 23, pp. 1183-1189.
111. **Mohammadi A, Sedani HH, Ghasemi-Rad M.** Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2011, Vol. 7, pp. 661-665.
112. **Maria Del Ben, Francesco Baratta, Licia Polimeni, Francesco.** Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: epidemiological, clinical and pathophysiological evidences . *Intern Emerg Med*. 2012, Vol. 3, pp. S 291-296.

113. **Smulders, Henk J. Blom και Yvo.** «Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects». *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011, Vol. 34, 1, pp. 75-81.
114. **Loscalzo J.** «Homocysteine-mediated thrombosis and angiostasis in vascular pathobiology». *The Journal of Clinical Investigation*. 2009, Vol. 119, 11, pp. 3203-5.
115. **Cesari M, Zanchetta M, Burlina A, Pedon L, Maiolino G, Sticchi D, et al.** Hyperhomocysteinemia is inversely related with left ventricular ejection fraction and predicts cardiovascular mortality in high-risk coronary artery disease hypertensives. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2005, Vol. 25, pp. 115-121.
116. **Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P.** New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004, Vol. 109, 23, pp. 15-19.
117. **Fonseca VA, Fink LM, Kern PA.** Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects. *Atherosclerosis*. 2003, Vol. 167, pp. 105-9.
118. **Gillum R.** Distribution of serum total homocysteine and its association with diabetes and cardiovascular risk factors of the insulin resistance syndrome in Mexican American men: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr J*. 2003, Vol. 2; 6.
119. **Somers W, Stahl M, Sehra JS.** A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *EMBO J*. 1997, Vol. 16, pp. 987-97.
120. **Hirano T, Yasukawa K, Harada H, et al.** Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986, Vol. 324, pp. 73-7.
121. **62. Dalmon J, Laurent M, Courtois G.** The human β fibrinogen promoter contains a hepatocyte nuclear factor 1-dependent interleukin-6-responsive element. *Mol Cell Biol*. 1993, Vol. 13, pp. 1183–1193.
122. **Ramji D P, Vitelli A, Tronche F. et al.** The two C/EBP isoforms, IL-6DBP/NF-IL6 and C/EBP δ /NF-IL6 β , are induced by IL-6 to promote acute phase gene transcription via different mechanisms. *Nucleic Acids Res*. 1993, Vol. 21, pp. 289–294.
123. **Blüher M1, Fasshauer M, Tönjes A, Kratzsch J, Schön MR, Paschke R.** Association of interleukin-6, C-reactive protein, IL-10 & adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005, Vol. 113, 9, pp. 534-7.
124. **Wei L H, Kuo M L, Chen C A. et al.** Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. *Oncogene*. 2003, Vol. 22, pp. 1517-1527.
125. **Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S. et al.** Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Surg*. 2003, Vol. 37, pp. 374-379.

126. **Biasucci L M, Vitelli A, Liuzzo G. et al.** Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996, Vol. 94, pp. 874-877.
127. **Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al.** Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999, Vol. 20, pp. 79-84.
128. **Kanda, T., & Takahashi, T.** Interleukin-6 and Cardiovascular Diseases. *Japanese Heart Journa*. 2004, Vol. 45; 2, pp. 183-193.
129. **GI., Shulman.** Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 106, 2000, pp. 171-176.
130. **Wassink AM, Olijhoek JK, Visseren FL.** The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest*. 2007, Vol. 37, pp. 8-17.
131. **Kahaleh MB, Fan PS.** Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol*. 1997, Vol. 15, pp. 163-167.
132. **Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus I.** Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, Vol. 84, pp. 272-278.
133. **Dorffel Y, Latsch C, Stuhlmuller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR.** Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999. Vol. 34, pp. 113-117.
134. **Giovanni Tarantino, Susan Costantini, Carmine Finelli, Francesca Capone, Eliana Guerriero, Nicolina La Sala, Saverio Gioia, and Giuseppe Castello.** Is serum Interleukin-17 associated with early atherosclerosis in obese patients? *J Transl Med*. 2014, Vol. 12, p. 214.
135. **Calcaterra V, Amici MD, Klersy C.** Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta Biomed*. 2009, Vol. 80, pp. 117-123.
136. **al, Jibrani Wali et.** Linking obesity with type 2 diabetes: The role of T-bet. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2014, 7:331-40, DOI:10.2147/DMSO.S51432.
137. **Dalla Pozza, R., Ehringer-Schetitska, D., Fritsch, P., Jokinen, E., Petropoulos, A., & Oberhoffer, R.** Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015, Vol. 238, 2, pp. 380-387.
138. **J.H. Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst, E. Lonn, C.B. Kendall, E.R. Mohler, S.S. Najjar, C.M. Rembold, W.S. Post, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task F.** Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vasc Med. *J Am Soc Echocardiogr e Off Publ Am Soc Echocardiogr* 21. 2008, Vol. 93; 111, pp. 180-190.

139. **Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M.** A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0·5 could be a suitable global boundary value". December 2010. *Nutrition Research Reviews*. 23 (2): 247–269.
140. **Martin Laclaustra et al.** Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 2019. Feb; 42(2).303-310.
141. **Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, Zachariah JP, Urbina EM.** Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young (2014) Update: Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolesc. *Hypertension*. 2014.
142. **Tragomalou A., Moschonis G., Kassari P., Papageorgiou I., Genitsaridi S.-M., Karampatsou S., Charmandari E.** A National e-Health Program for the Prevention and Management of Overweight and Obesity in Childhood and Adolescence in Greece. *Nutrients*. 2020.
143. **Giorgio Radetti et al.** High Tg/HDL-Cholesterol Ratio Highlights a Higher Risk of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Severe Obesity. *J. Clin. Med.* 11(15); 4488, 2022.
144. **Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztowicz V, Pazos M, Migliano M, Schreier LE, Berg GA.** Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and w.
145. **Elizabeth A.C. Sellers, Gurmeet R. Singh and Susan M. Sayers.** Apo-B/A1 ratio identifies cardiovascular risk in childhood: The Australian Aboriginal Birth Cohort study *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2009, Vol. 2, pp. 94-99.
146. **Hidekatsu Yanai, Hiroshi Yoshida , Int. J. Mol.** Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. 2019, 20(5), 1190 and <https://doi.org/10.3390/ijms20051190>.
147. **Dongqing Zha , Xiaoyan Wu , Ping Gao.** Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. *Endocrinology*. 2017. 1;158(7):2022-2034.
148. **Javier A. Magaña Gomez, Daniela Moreno-Mascareño, Carla E. Angulo Rojo, Gisela Duarte de la Peña.** Association of Total and High Molecular Weight Adiponectin with Components of Metabolic Syndrome in Mexican Children. *J Clin Res Paidiatric Endocrinol*. June 2020, Vol. 3, 12, pp. 180-188.
149. **Ghadge A. A., & Khaire A. A.** Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*. 2019, Vol. 121. doi:10.1016/j.cyto.2019.154735.
150. **Isabel Madeira, Maria Alice Bordallo, Nádia Cristina Rodrigues, Cecilia Carvalho, Fernanda Gazolla, Paulo Collett-Solberg, Clarice Medeiros, Ana Paula Bordallo, Marcos Borges, Claudia Monteiro, Rebeca Ribeiro.** Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Arch Endocrinol Metab*. Jan-Feb 2017, Vol. 61, 1, pp. 7-13.

151. **Pilar Navarro, Olaya de Dios, Teresa Gavela-Pérez, Asha Jois, Carmen Garcés, Leandro Soriano-Guillén.** High-Sensitivity C-Reactive Protein and Leptin Levels Related to Body Mass Index Changes Throughout Childhood. *J. Pediatr.* 2016 Nov;178:178-182.
152. **Nurten Budak 1, Cevad Yazici, Ahmet Oztürk, Fahri Bayram, M Mümtaz Mazicioğlu, Selim Kurtoglu.** Is plasma homocysteine level associated with metabolic syndrome components in adolescents? *Metab Syndr Relat Disord.* Aug 2009, 7(4):357-62. .
153. **P Codoñer-Franch, R Murria-Estal, M Tortajada-Girbés, C del Castillo-Villaescusa, V Valls-Bellés, E Alonso-Iglesias.** New factors of cardiometabolic risk in severely obese children: influence of pubertal status. *Nutr Hosp.* 2010 Sep-Oct;25(5):845-51.
154. **D Papandreou 1, I Mavromichalis, A Makedou, I Rousso, M Arvanitidou.** Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek schoolchildren aged 6-15 years. *The British journal of nutrition*, 2006, 96(4):719-24, DOI:10.1079/BJN20061882.
155. **Blüher M1, Fasshauer M, Tönjes A, Kratzsch J, Schön MR, Paschke R.** Association of interleukin-6, C-reactiveprotein , IL-10 & adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabet.*
156. **George Paltoglou, Maria Schoina, George Valsamakis, Nicolaos Salakos, Alexandra Avloniti, Athanasios Chatzinikolaou, Alexandra Margeli, Chrysanthi Skevaki, Maria Papagianni, Christina Kanaka-Gantenbein, Ioannis Papassotiriou, George P. Chrousos, Ioannis G. Fatouros, George Mastorakos.** Interrelations among the adipocytokines leptin and adiponectin, oxidative stress and aseptic inflammation markers in pre- and early-pubertal normal-weight and obese boys. *Endocrine.* 2017. DOI 10.1007/s12020-017-1227-3
157. **Joseph Roberts, Padraic G. Fallon and Emily Hams.** The Pivotal Role of Macrophages in Metabolic Distress. July 2019. DOI: 10.5772/intechopen.86474.
158. **Dalla Pozza, R., Ehringer-Schetitska, D., Fritsch, P., Jokinen, E., Petropoulos, A., Oberhoffer R.** Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC)Working Group on Cardiovascular.
159. **Younossi Z. et.** Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J.Hepatol.* 2019, Vols. 70(3):531-544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
160. **Lucia Pacifico et.** A Systematic Review of NAFLD-Associated Extrahepatic Disorders in Youths. *J Clin Med.* 2019, Vol. 17;8(6):868. doi: 10.3390/jcm8060868.