



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



Νοσοκομείο Παιδών
"Η Αγία Σοφία"

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ – GANTENBEIN

*Ο ρόλος της Ιρισίνης και του Αυξητικού Παράγοντα-21 των Ινοβλαστών
(Fibroblast Growth Factor-21, FGF-21) στην παθογένεση της υπερβαρότητας
και της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία*

ΣΟΦΙΑ-ΙΛΙΑΔΑ ΚΑΡΑΜΠΙΑΤΣΟΥ

Παιδίατρος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΙΡΒΗ

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

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ – GANTENBEIN

*Ο ρόλος της Ιρισίνης και του Αυξητικού Παράγοντα-21 των Ινοβλαστών
(Fibroblast Growth Factor-21, FGF-21) στην παθογένεση της υπερβαρότητας
και της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία*

ΣΟΦΙΑ-ΙΛΙΑΔΑ ΚΑΡΑΜΠΙΑΤΣΟΥ

Παιδίατρος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΙΡΒΗ

Υπεύθυνη Καθηγήτρια

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCT(UK)
Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΑΘΗΝΑ 2023

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αιτήσεως: 02/03/2016

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 23/03/2016

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 08/06/2016

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 15/12/2023

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Καθηγητής Νικόλαος Φ. Αρκαδόπουλος

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Παιδιατρικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΡΟΥΣΟΣ, MD, FAAP, MACP, MACE, MD(Hon)

Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΝΙΟΣ, MMedSc, MPhil, PhD

Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής - Διατροφικής Αξιολόγησης, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΧΑΡΜΑΝΔΑΡΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΧΡΟΥΣΟΣ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΝΙΟΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

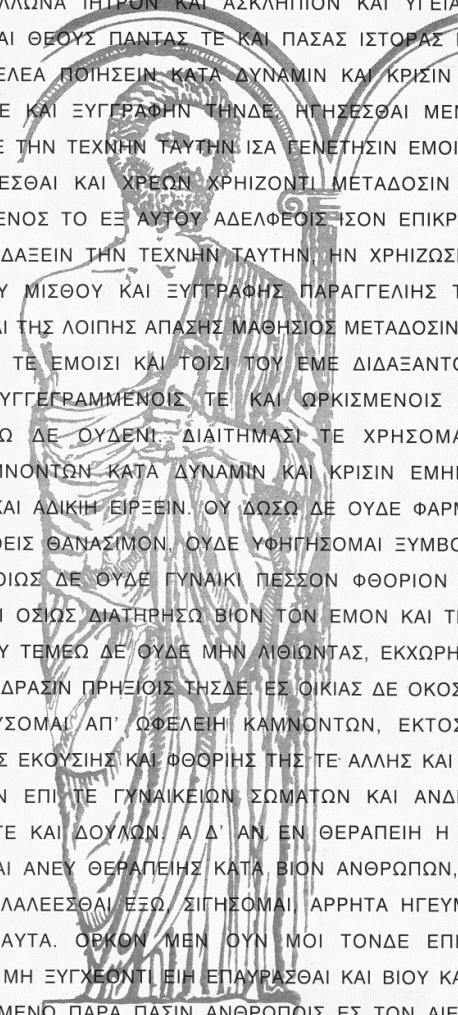
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΓΚΟΣ, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΦΛΩΡΑ ΜΠΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Εφηβικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΥΡΟΥ, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικού Μεταβολισμού και Διατροφής, Εργαστήριο Διαιτολογίας και Ποιότητας Ζωής, Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής του Ανθρώπου, Σχολή Επιστημών Τροφίμων και Διατροφής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Άριστα

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΒΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ. ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΩΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΙΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΑΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΛΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Αφιερώνεται

Στον σύζυγό μου Θοδωρή,
στα παιδιά μου Ειρήνη και Βασίλη,
στον πατέρα μου Ηλία
και στην μνήμη της μητέρας μου Ειρήνης
για την αμέριστη υποστήριξη και αγάπη τους

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Ευαγγελία Χαρμανδάρη, καθηγήτρια Παιδιατρικής - Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, για την αμέριστη βοήθεια της στην αρχική υλοποίηση της μελέτης και την μετέπειτα πολύτιμη καθοδήγηση της στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Επίσης, ευχαριστώ τον ομότιμο καθηγητή Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας κο Γεώργιο Χρούσο και τον καθηγητή Διατροφικής Αγωγής - Διατροφικής Αξιολόγησης κο Ιωάννη Μανιό για την συνδρομή τους στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ για την βοήθεια και συνεισφορά τους στην οργάνωση της παρούσας μελέτης την κα Πηνελόπη Κάσσαρη, κα Μαρίνα Παπαδοπούλου και την συνάδελφο κα Σοφία-Μαρία Γενιτσαρίδη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω για την συμβολή τους στην εργαστηριακή ανάλυση της παρούσας μελέτης την κα Αιμιλία Μάντζιου και κα Χρύσα Παπαθανασίου.

Ευχαριστώ τον πατέρα μου και συνάδελφο Ηλία Καραμπάτσο, για την πρώτη ανάγνωση της παρούσας διατριβής και τις πάντα καίριες παρατηρήσεις του.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους γονείς και στα παιδιά που συμμετείχαν στο πρόγραμμα του Ιατρείου Πρόληψης και Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος, γιατί η αποφασιστικότητα και αφοσίωση τους στάθηκε εφελτήριο για την συνέχιση της παρούσας μελέτης.

Βιογραφικό σημείωμα

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο: Σοφία-Ιλιάδα Καραμπάτσου

Email: sof.karampatsou@gmail.com

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

01/09/2023 ως σήμερα

Παιδίατρος, Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών «Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού», υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Παιδιατρικής Ιωάννας Παυλοπούλου

28/08/2017-31/08/2023

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Πεντέλης

1/5/2015- 30/7/2017

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 Παιδών «Η Αγία Σοφία», υπό την επίβλεψη της καθηγήτριας Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας Ευαγγελίας Χαρμανδάρη

23/03/2016 ως 07/02/2024

Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Θέμα: «**Ο ρόλος της Ιρισίνης και του Αυξητικού Παράγοντα-21 των Ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor-21, FGF-21) στην παθογένεση της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία**»

29/11/2014 – 30/04/2015

Ιατρός εγχύσεως απεικονιστικού τμήματος, Όμιλος Εταιριών Υγείας «ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ»

10/06/2013 – 01/09/2014

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ» (Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών)

24/05/2012 – 08/06/2013

Αγροτικός Ιατρός υπόχρεος υπαίθρου, Γενικό Νοσοκομείο-Κέντρο Υγείας «ΝΑΞΟΥ»

15/10/2011 – 12/01/2012

Εκπαίδευση σε εξοπλισμό εργαστηρίου και πειραματόζωα, Ίδρυμα ΘΩΡΑΞ, Κέντρο Ερευνών Εντατικής και Επείγουσας Ιατρικής Θώρακος, υπό την επίβλεψη του επίκουρου Καθηγητή Γεώργιου Δημόπουλου

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

09/2005-07/2011

Φοίτηση στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με βαθμό πτυχίου 7,49/10 (Λίαν Καλώς), με Υποτροφία από το τμήμα «Υποτροφιών και Βραβείων», Κληροδότημα «Παπαδάκης»

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Genitsaridi SM, Karampatsou S, Papageorgiou I, Mantzou A, Papathanasiou C, Kassari P, Paltoglou G, Kourkouti C, Charmandari E. Hair Cortisol Concentrations in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(4):229-236. doi: 10.1159/000504913.
- Giannios C, Gennitsaridi S, Kolaitis G, Nicolaidis N, Farakla I, Karampatsou S, Papageorgiou I, Kassari P, Papadopoulou P and Charmandari E. The Effect of Vitamin D Supplementation on Cardiometabolic Risk Factors and Mental Health Symptoms in Obese Children. *Journal of Molecular Biochemistry.* 2020; 9 (1): 41-53.

- Genitsaridi SM, Giannios C, Karampatsou S, Papageorgiou I, Papadopoulos G, Farakla I, Kouli E, Georgiou A, Romas S, Terzioglou E, Papathanasiou C, Kassari P, Manios Y, Charmandari E. A Comprehensive Multidisciplinary Management Plan Is Effective in Reducing the Prevalence of Overweight and Obesity in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(2):94-107. doi: 10.1159/000507760.
- Tragomalou A, Moschonis G, Kassari P, Papageorgiou I, Genitsaridi SM, Karampatsou S, Manios Y, Charmandari E. A National e-Health Program for the Prevention and Management of Overweight and Obesity in Childhood and Adolescence in Greece. *Nutrients.* 2020 Sep 18;12(9):2858. doi: 10.3390/nu12092858.
- Karampatsou SI, Genitsaridi SM, Michos A, Kourkouni E, Kourlaba G, Kassari P, Manios Y, Charmandari E. The Effect of a Life-Style Intervention Program of Diet and Exercise on Irisin and FGF-21 Concentrations in Children and Adolescents with Overweight and Obesity. *Nutrients.* 2021 Apr 13;13(4):1274. doi: 10.3390/nu13041274.
- Paltoglou G, Raftopoulou C, Nicolaidis NC, Genitsaridi SM, Karampatsou SI, Papadopoulou M, Kassari P, Charmandari E. A Comprehensive, Multidisciplinary, Personalized, Lifestyle Intervention Program Is Associated with Increased Leukocyte Telomere Length in Children and Adolescents with Overweight and Obesity. *Nutrients.* 2021 Aug 2;13(8):2682. doi: 10.3390/nu13082682.
- Karampatsou SI, Paltoglou G, Genitsaridi SM, Kassari P, Charmandari E. The Effect of a Comprehensive Life-Style Intervention Program of Diet and Exercise on Four Bone-Derived Proteins, FGF-23, Osteopontin, NGAL and Sclerostin, in Overweight or Obese Children and Adolescents. *Nutrients.* 2022 Sep 13;14(18):3772. doi: 10.3390/nu14183772.
- Toupance S, Karampatsou SI, Labat C, Genitsaridi SM, Tragomalou A, Kassari P, Soulis G, Hollander A, Charmandari E, Benetos A. Longitudinal Association of Telomere Dynamics with Obesity and Metabolic Disorders in Young Children. *Nutrients.* 2022 Dec 6;14(23):5191. doi: 10.3390/nu14235191.

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- «Οικογενής Δερματική Απλασία- Ενδιαφέρουσα Περίπτωση», 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Αθήνα, 1-3 Νοεμβρίου 2013. Κουτσουνάκη Ε., Σεβαστιάσου Σ., Μπόμπου Μ., Καζατζίδου Ι., Καραμπάτσου Σ., Λαγγιώλη Μ., Μπαρούτης Γ.
- «Seasonality in twin birth rates, Greece, 2004-2008», TWINS 2014, Βουδαπέστη 16-19 Νοεμβρίου 2014. Stavroula Gavrioli, Sophia Zachaki, Kyriaki Neonaki, Sophia Karampatsou, Maria Pappa, Theoni Karamatzianni, Maria Christaki, Georgios Baroutis.
- «Η αποτελεσματικότητα ενός εξατομικευμένου προγράμματος διατροφής, σωματικής άσκησης και ψυχολογικής παρέμβασης σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους», 9^ο Εντατικό Σεμινάριο στην Εφηβική Ιατρική-9th State of The Art Adolescent Medicine Course, Αθήνα, 1-2 Απριλίου 2016 Σ. Γενιτσαρίδη, Σ. Καραμπάτσου, Ι. Φαράκλα, Γ. Παπαδόπουλος, Ι. Παπαγεωργίου, Α. Γεωργίου, Ε. Κουή, Μ. Νικολάου, Ε. Τερζιόγλου, Σ. Ρώμας, Χ. Γιαννιός, Ν. Νικολαΐδης, Ο. Μπολέτη, Κ. Τσουτσουλοπούλου, Ι. Μανιός, Ε. Χαρμανδάρη.
- «Διατροφικές συνήθειες παιδιών και εφήβων που προσήλθαν σε ιατρείο αντιμετώπισης αυξημένου βάρους σώματος», 9^ο Εντατικό Σεμινάριο στην Εφηβική Ιατρική-9th State of The Art Adolescent Medicine Course, Αθήνα, 1-2 Απριλίου 2016. Α. Γεωργίου, Σ. Καραμπάτσου, Σ. Γενιτσαρίδη, Μ. Νικολάου, Ι. Φαράκλα, Γ. Παπαδόπουλος, Χ. Γιαννιός, Ι. Παπαγεωργίου, Ο. Μπολέτη, Ε. Κουή, Κ. Τσουτσουλοπούλου, Ι. Μανιός, Ε. Χαρμανδάρη.
- «Ο επιπολασμός της έλλειψης και ανεπάρκειας της 25-Υδροξυβιταμίνης D σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους στην Ελλάδα», 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο παιδικής και εφηβικής ενδοκρινολογίας, Αθήνα 27-28 Φεβρουαρίου 2016. Χ. Γιαννιός, Σ. Γενιτσαρίδη, Σ. Καραμπάτσου, Ι. Φαράκλα, Γ. Παπαδόπουλος, Ι. Παπαγεωργίου, Ε. Κόνιαρη, Χ. Παπαθανασίου, Π. Κάσσαρη, Ε. Χαρμανδάρη
- «Dietary habits of children and adolescents attending an Out-patient Clinic for the Prevention and Management of Overweight and Obesity in Greece», 55th Annual ESPE Meeting, ESPE 2016, 10-12 September 2016, Paris, France. Alexandra Georgiou, Sophia Karampatsou, Sophia Genitsaridi, Mihaela Nikolaou, Ioanna Farakla, Georgios Papadopoulos, Christos Giannios, Ifigenia Papageorgiou, Olga Boleti, Eleni Kouli, Konstantina Tsoutsouloupoulou, Yannis Manios, Evangelia Charmandari.

- «A Comprehensive and Multidisciplinary Management Plan is Extremely Effective at Reducing the Prevalence of Overweight and Obesity in Childhood and Adolescence », 55th Annual ESPE Meeting, ESPE 2016, 10-12 September 2016, Paris, France. Sofia Genitsaridi, Sofia Karampatsou, Ifigeneia Papageorgiou, Georgios Papadopoulos, Ioanna Farakla, Eleni Kouli, Alexandra Georgiou, Stamatis Romas, Eleni Terzioglou, Chryssanthi Papathanasiou, Penio Kassari, Christos Giannios, Nicolas C. Nicolaidis, Yannis Manios, Evangelia Charmandari.
- «Συσχέτιση πολυμορφισμών των γονιδίων NOS3, ADRB1 ΚΑΙ ADRB2 με υπερβαρότητα και παχυσαρκία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία», 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρεία Παιδικής & Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα, 18-19/2/2017 Σ.Ι. Καραμπάτσου, Σ.Μ. Γενιτσαρίδη, Μ. Κατσαρού, Ι. Παπαγεωργίου, Γ. Παλτόγλου, Ν. Δρακούλης, Ε. Χαρμανδάρη.
- «The role of fibroblast growth factor-21 and irisin in the pathogenesis of obesity in childhood and adolescence». 57th Annual ESPE Meeting, ESPE 2018, 27-29 September 2018, Athens, Greece. Sofia-Iliada Karampatsou, Sofia-Maria Genitsaridi, Ifigeneia Papageorgiou, Evangelia Charmandari
- «Ο ρόλος της Ιρισίνης στην παθογένεση της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους». 13^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας, Αθήνα, 28/02-02/03/2019. Σ. Καραμπάτσου, Σ. Γενιτσαρίδη, Ι. Παπαγεωργίου, Ε. Χαρμανδάρη
- «Οι συγκεντρώσεις των Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) και Ιρισίνης σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους», 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνική Εταιρεία Παιδικής & Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα, 10-12/5/2019. Σ.Ι. Καραμπάτσου, Σ.Μ. Γενιτσαρίδη, Ι. Παπαγεωργίου, Π. Κάσσαρη, Ε. Χαρμανδάρη.
- «The role of fibroblast growth factor-23 and klotho in the pathogenesis of obesity in childhood and adolescence», 59th Annual ESPE Meeting, ESPE 2021 ONLINE, 22-26 September 2021. Sofia-iliada Karampatsou, Sofia-Maria Genitsaridi, Ifigeneia Papageorgiou, Evangelia Charmandari
- «Οι συγκεντρώσεις της Οστεοποντίνης, NGAL και Σκληροστίνης σε παιδιά και εφήβους με υπερβαρότητα και παχυσαρκία», 7^ο Συνέδριο Παιδικής & Εφηβικής Ενδοκρινολογίας,

18 & 19 Ιουνίου 2022, Θεσσαλονίκη. Σοφία- Ιλιάδα Καραμπάτσου, Γιώργος Παλτόγλου, Σοφία- Μαρία Γενιτσαρίδη, Πηνειώ Κάσσαρη, Ευαγγελία Χαρμανδάρη

- «Serum Osteopontin, NGAL and Sclerostin concentrations in children and adolescents with overweight and obesity», 60th Annual ESPE Meeting, ESPE 2022, 15-19 September 2022. Sofia-Iliada Karampatsou, George Paltoglou, Sofia-Maria Genitsaridi, Penio Kassari, Evangelia Charmandari

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

03/2015

Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού, Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

03/2021

Σεμινάριο Μητρικού Θηλασμού, Γενικό Νοσοκομείο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»

31/05/2014

NLS (Neonate Life Support), Αθήνα

16/02/2012 – 17/02/2012

EPLS (European Paediatric Life Support), Αθήνα

15/12/2012 – 16/12/2012

ATLS (Advanced Trauma Life Support), Αθήνα

13/10/2023 - 14/10/2023

ESPE Science Symposium on ‘Obesity in Childhood and Adolescence’, Athens, Greece

ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ/ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- Υποτροφία από το τμήμα «Υποτροφιών και Βραβείων», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Κληροδότημα «Παπαδάκης», 2007-2011

- ESPE registration grant, 59th Annual ESPE Meeting Online, 22 - 26 September 2021, για την εργασία «The role of fibroblast growth factor-23 and klotho in the pathogenesis of obesity in childhood and adolescence»
- Special Issue Best Paper Award για το άρθρο «Longitudinal Association of Telomere Dynamics with Obesity and Metabolic Disorders in Young Children». *Nutrients*. 2022 Dec 6;14(23):5191. doi: 10.3390/nu14235191
- Healthcare Business Awards 2021, στον τομέα «Ερευνητικό Έργο σε Πανεπιστήμια/ Εκπαιδευτικά Ιδρύματα/ Ερευνητικά Κέντρα/ Νοσοκομεία, για την μελέτη «Τα αποτελέσματα ενός εξατομικευμένου προγράμματος διατροφής και άσκησης στις συγκεντρώσεις της ιρισίνης και του FGF-21, σε παιδιά και εφήβους με υπερβαρότητα και παχυσαρκία»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	1
SUMMARY	3
Πίνακας συντομεύσεων	5
Κατάλογος πινάκων	10
Κατάλογος σχημάτων	11
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	12
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	12
1.3. ΟΡΙΣΜΟΣ	13
1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	14
1.5. ΑΙΤΙΑ	15
1.5.1. Εισαγωγή	15
1.5.2. Γενετικοί παράγοντες	16
1.5.3. Ενδοκρινολογικοί παράγοντες	17
1.5.4. Περιβαλλοντικοί παράγοντες	17
1.6. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ	20
1.6.1. Μεταβολικό σύνδρομο	20
1.6.2. Αντίσταση στην ινσουλίνη	21
1.6.3. Αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσος	22
1.6.4. Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος	22
1.6.5. Άλλες επιπτώσεις της παχυσαρκίας	23
1.7. ΠΡΟΛΗΨΗ	23
1.8. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	24
1.8.1. Εισαγωγή	24
1.8.2. Παρέμβαση στον τρόπο ζωής	25
1.8.3. Φαρμακευτική αντιμετώπιση	27
1.8.4. Βαριατρική χειρουργική	28
1.9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	29
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ	30

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	30
2.2. ΛΙΠΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΛΙΠΟΛΥΣΗ	30
2.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΩΝ	32
2.4. ΚΥΤΤΑΡΑ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ	32
2.4.1. Κύτταρα υποδόριου και κοιλιακού λίπους	32
2.4.2. Αύξηση λιποκυττάρων	33
2.5. ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ	34
2.6. ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ	35
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΛΕΥΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ.....	36
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	36
3.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΛΕΥΚΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ	36
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΦΑΙΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ.....	37
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	37
4.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΦΑΙΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ	37
4.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΦΑΙΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ	37
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΜΠΕΖ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ	39
6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΜΥΪΚΟΣ ΙΣΤΟΣ	40
6.1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΜΥΪΚΟΥ ΙΣΤΟΥ	40
6.2. ΑΣΚΗΣΗ	41
6.3. ΘΕΡΜΟΓΕΝΕΣΗ	41
7. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΙΡΙΣΙΝΗ	43
7.1 ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΡΙΣΙΝΗΣ	43
7.2. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ.....	45
7.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΥΪΚΟ ΙΣΤΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΘΕΡΜΟΓΕΝΕΣΗ ...	46
7.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ	47
7.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	49
7.6 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ/ΑΝΟΧΗ ΣΤΗΝ ΙΡΙΣΙΝΗ.....	50
7.7. ΙΡΙΣΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ.....	51
7.8. ΙΡΙΣΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	52
7.9. ΙΡΙΣΙΝΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΤΗΣ ΙΣΤΟΣ	53

7.10. Η ΙΡΙΣΙΝΗ ΩΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	53
7.11. Η ΙΡΙΣΗΝΗ ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ.....	54
8. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ-21 ΤΩΝ ΙΝΟΒΛΑΣΤΩΝ/ FIBROBLAST GROWTH FACTOR-21 (FGF-21)	56
8.1. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ	56
8.2 ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ FGF-21.....	56
8.3. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ FGF-21	57
8.4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ FGF-21	58
8.5. FGF-21 ΚΑΙ ΗΠΑΡ	60
8.6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ FGF-21 ΣΤΟΝ ΜΥΪΚΟ ΙΣΤΟ	61
8.7. FGF-21 ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	62
8.8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ FGF-21 ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ.....	64
8.9. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ FGF-21 ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ.....	65
8.10. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΟΝ FGF-21	66
8.11. FGF-21 ΚΑΙ ΟΣΤΙΤΗΣ ΙΣΤΟΣ.....	67
8.12 FGF-21 ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ.....	67
8.13. FGF-21 ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ.....	68
8.14. Ο FGF-21 ΩΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	69
8.15. Ο FGF-21 ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ.....	71
9. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	73
9.1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ	73
9.2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	73
10. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	74
10.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	74
10.2. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	74
10.3. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ	76
10.4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	78
10.5. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	79
10.5.1. Διατροφική αξιολόγηση και παρέμβαση	79
10.5.2. Αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας και παρέμβαση.....	80

10.5.3. Αξιολόγηση από κλινικό ψυχολόγο.....	81
10.6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	83
11. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	85
11.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	85
11.2. ΠΑΡΑΘΕΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ.....	85
12. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	104
12.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	104
12.2. ΙΡΙΣΙΝΗ.....	104
12.3. FGF-21.....	109
12.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ.....	113
13. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	115

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ρόλος της Ιρισίνης και του Αυξητικού Παράγοντα-21 των Ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor-21, FGF-21) στην παθογένεση της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία

Εισαγωγή: Η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία στην παιδική και εφηβική ηλικία αποτελούν ένα από τα κυριότερα προβλήματα δημόσιας υγείας του 21^{ου} αιώνα, και οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στην ενήλικη ζωή. Η ιρισίνη και ο αυξητικός παράγοντας-21 των ινοβλαστών (FGF-21) έχουν μελετηθεί ως πιθανοί προγνωστικοί και διαγνωστικοί βιοδείκτες σε άτομα με παχυσαρκία και μεταβολική νόσο, γιατί οι συγκεντρώσεις τους επηρεάζονται νωρίτερα από αυτές των κλασικών βιοδεικτών.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21 σε παιδιά και εφήβους με υπερβαρότητα και παχυσαρκία, πριν και ένα χρόνο μετά την εφαρμογή ενός εξατομικευμένου μοντέλου παρέμβασης διατροφής και άσκησης, καθώς και η αξιολόγηση της επίπτωσης της ελάττωσης του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) στις συγκεντρώσεις της ιρισίνης, του FGF-21 και των καρδιομεταβολικών παραγόντων.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μελετήσαμε 310 παιδιά και εφήβους (μέση ηλικία \pm τυπική απόκλιση: 10.5 ± 2.9 έτη, 162 αγόρια και 148 κορίτσια, 152 προεφηβικά παιδιά και 158 έφηβοι), τα οποία συμμετείχαν στο πρόγραμμα του Ιατρείου Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας, στο Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», για ένα χρόνο. Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τον ΔΜΣ σε άτομα με παχυσαρκία ($n = 211$, 68%), και υπερβαρότητα ($n = 99$, 32%), σύμφωνα με τις καμπύλες σωματικών ανθρωπομετρικών δεδομένων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη ήταν η ηλικία (2–18 ετών) και ο αυξημένος ΔΜΣ για την ηλικία και το φύλο. Όλα τα άτομα και οι οικογένειές τους εκτιμήθηκαν από μία διεπιστημονική ομάδα και συμμετείχαν σε ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα παρέμβασης διατροφής και άσκησης. Επίσης, προσέρχονταν για επανεκτίμηση κάθε μήνα εάν είχαν παχυσαρκία και κάθε δύο μήνες εάν είχαν υπερβαρότητα. Στην αρχή και στο τέλος της μελέτης πραγματοποιήθηκε καταγραφή και εκτίμηση σωματομετρικών δεδομένων, λιπομέτρηση και εκτενής αιματολογικός, βιοχημικός και ενδοκρινολογικός έλεγχος. Οι συγκεντρώσεις της ιρισίνης και του FGF-21 καθορίστηκαν

χρησιμοποιώντας την μέθοδο της ενζυμικής ανοσοδοκιμασίας (enzyme-linked immunoassay, ELISA). Η μελέτη έλαβε έγκριση από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Παιδών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» και λήφθηκε έγγραφη συγκατάθεση από όλους τους γονείς ή κηδεμόνες.

Αποτελέσματα: Μετά από ένα έτος παρέμβασης, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ ($p = 0,001$), του λόγου περιμέτρου μέσης προς ισχίων (waist-to-hip ratio, WHR) ($p = 0,024$), του λόγου περιμέτρου μέσης προς ύψος ($p = 0,024$), της ολικής χοληστερόλης ($p = 0,001$), της LDL ($p = 0,001$), της Απολιποπρωτεΐνης-B ($p = 0,001$), του λιπώδους ιστού ($p = 0,001$) και των συγκεντρώσεων της ιρισίνης ($p = 0,001$), και στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL ($p = 0,001$), του μυϊκού ιστού ($p = 0,001$) και της άλιπης μάζας ($p = 0,001$). Οι συγκεντρώσεις του FGF-21 είχαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τον ΔΜΣ ($p = 0,001$), την περίμετρο μέσης ($p = 0,001$), τα τριγλυκερίδια ($p = 0,001$), τον δείκτη HOMA-IR ($p = 0,001$), το ποσοστό του λιπώδους ιστού ($p = 0,043$), τον μυϊκό ιστό ($p = 0,002$) και τον οστίτη ιστό ($p = 0,003$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης ανέδειξε τον WHR ως τον ανεξάρτητο παράγοντα που επηρεάζει την μεταβολή των συγκεντρώσεων της ιρισίνης [$\beta = -465,55$ (95% CI: -918,40 ως 12,70), $p = 0,044$].

Συμπεράσματα: Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η εφαρμογή ενός εξατομικευμένου προγράμματος παρέμβασης διατροφής και άσκησης είχε σημαντικά αποτελέσματα ως προς την ελάττωση του ΔΜΣ και των συγκεντρώσεων της ιρισίνης, και την βελτίωση καρδιομεταβολικών παραγόντων σε παιδιά και εφήβους με υπερβαρότητα και παχυσαρκία. Είναι επιβεβλημένη η ανάγκη για περαιτέρω μελέτες που θα διασαφηνίζουν τον ρόλο της ιρισίνης ως πιθανού βιοδείκτη για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε προγράμματα παρέμβασης και την πρόβλεψη ανάπτυξης καρδιομεταβολικής νόσου.

SUMMARY

The Effect of a Life-Style Intervention Program of Diet and Exercise on Irisin and FGF-21 Concentrations in Children and Adolescents with Overweight and Obesity

Background: Overweight and obesity in childhood and adolescence represent a major public health problem of our century, and account for increased morbidity and mortality in adult life. Irisin and Fibroblast Growth Factor-21 (FGF-21) have been proposed as prognostic and/or diagnostic biomarkers in subjects with obesity and metabolic syndrome, because they increase earlier than other traditional biomarkers.

Objective and Hypotheses: We determined the concentrations of irisin and FGF-21 in children and adolescents with overweight and obesity before and after one year of a life-style intervention program of diet and physical exercise and explored the impact of body mass index (BMI) reduction on the concentrations of irisin, FGF-21 and other cardiometabolic risk factors.

Patients and Methods: Three hundred and ten ($n = 310$) children and adolescents (mean age \pm SD: 10.5 ± 2.9 years; 162 males, 148 females; 152 prepubertal, 158 pubertal), attending our Out-patient Clinic for the Prevention and Management of Overweight and Obesity in Childhood and Adolescence, "Aghia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece, were studied prospectively for 1 year. Subjects were classified as having obesity ($n = 211$, 68%), or overweight ($n = 99$, 32%), according to the International Obesity Task Force (IOTF) criteria. Inclusion criteria were age 2–18 years old and increased BMI for age and gender. All subjects were evaluated and entered an intervention program that provided personalized advice and guidance on diet and physical exercise to patients and their families, by a multidisciplinary team. Subjects with obesity were followed-up every month and subjects with overweight every two months. At the beginning and the end of the study clinical evaluation, body fat measurements and hematologic, biochemical, and endocrinologic investigations were performed. Irisin and FGF-21 concentrations were determined using a commercially available enzyme-linked immunoassay (ELISA) kit. The study was approved by the Ethics Committee and written informed consent was obtained by all parents or guardians of the participants.

Results: Following one year of the life-style intervention program, there was a significant decrease in BMI ($p = 0.001$), waist-to-hip ratio (WHR) ($p = 0.024$), waist-to-height ratio ($p = 0.024$), total cholesterol ($p = 0.001$), LDL ($p = 0.001$), Apolipoprotein-B concentrations ($p = 0.001$), fat mass ($p = 0.001$) and irisin concentrations ($p = 0.001$), and an increase in muscle mass ($p = 0.001$), free-fat mass ($p = 0.001$) and HDL ($p = 0.001$). FGF-21 concentrations correlated positively with BMI ($p = 0.001$), waist circumference ($p = 0.001$), triglycerides ($p = 0.001$), HOMA-IR ($p = 0.001$), fat mass percentage ($p = 0.043$), muscle mass ($p = 0.002$) and bone mass ($p = 0.003$). Multivariate linear regression analysis indicated that the change in WHR was the only independent variable affecting irisin change ($\beta = -465.55$ (95% CI: -918.40 to 12.70), $p = 0.044$).

Conclusions: The above findings indicate that the decrease in BMI in children and adolescents with overweight or obesity following one year of implementation of a personalized, multi-disciplinary, life-style intervention program of diet and exercise resulted in a significant reduction in irisin concentrations, as well as an improvement in cardiometabolic risk factors. Further studies are required to determine the potential role of irisin as a biomarker for monitoring the response to lifestyle interventions and for predicting the development of cardiometabolic risk factors.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

MENN: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΣΠΩ: Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

AAP: American Academy of Pediatrics

Acetyl-CoA: Acetyl coenzyme A

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone (αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη)

AMPK: Adenosine monophosphate-activated protein kinase

anti-TG: Antithyroglobulin antibody (αντισώματα έναντι της θυροξειδικής υπεροξειδάσης)

anti-TPO: Thyroid peroxidase antibodies (αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης)

Apo-A1: Apolipoprotein A1 (απολιποπρωτεΐνη A1)

Apo-B: Apolipoprotein B (απολιποπρωτεΐνη B)

ATF4: Activating transcription factor 4

ATGL: Adipose triglyceride lipase

BAT: Brown adipose tissue

BIA: Bioelectrical impedance analysis

BMI: Body mass index

BONEM: Bone mass (μάζα οστίτη ιστού)

CaMKK2: Calmodulin kinase 2

CDC: Centers for disease control and prevention

ChREBP: Carbohydrate response element-binding protein

CKD: Chronic kidney disease

CNOT6 L: CCR4-NOT transcription complex subunit 6-like

Covid-19: Coronavirus Disease of 2019

CREBH: cAMP-responsive element-binding protein H

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate (θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη)

DM: Diabetes mellitus

DXA: Dual-energy X-ray absorptiometry

ELISA: Enzyme-linked immunoassay (μέθοδος ενζυμικής ανοσοδοκιμασίας)

ERK: Extracellular signal-regulated kinase

ESR: Erythrocyte sedimentation rate (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων)

FGF-21: Fibroblast growth factor-21 (αυξητικός παράγοντας-21 των ινοβλαστών)

FGFRs: FGF receptor

FNDC5: Fibronectin type III domain-containing protein 5

FSH: Follicle-stimulating hormone (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη)

FT4: Free thyroxine (ελεύθερη θυροξίνη)

FXR: Farnesoid X receptor

γ-GT: Gamma-glutamyl transferase (γ-γλουταμινική τρανσφεράση)

G6Pase: Glucose-6-phosphatase

GIPR: Receptor of gastric inhibitory polypeptide

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

GR: Glucocorticoid receptor

GSK-3: Glycogen synthase kinase-3

HbA1c: Hemoglobin A1C (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη)

HC: Hip circumference (περιφέρεια ισχίων)

HDL: High density lipoprotein (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας)

HPLC: High performance liquid chromatography (υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης)

hsCRP: High sensitivity C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας)

HSL: Hormone sensitive lipase

IGF1: Insulin-like growth factor 1 (ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1)

IGFBP1: Insulin-like growth factor-binding protein 1 (δεσμευτική πρωτεΐνη-1 του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα)

IOTF: International obesity task force

JMJD3: Jumonji domain-containing protein D3

LDL: Low density lipoprotein (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας)

LH: Luteinizing hormone (ωχρινοτρόπος ορμόνη)

Lp(a): Lipoprotein a (λιποπρωτεΐνη a)

LXR: Liver X receptor

Malonyl-CoA: Malonyl-coenzyme A

MAPK: Mitogen-activated protein kinases

MCH: Mean corpuscular hemoglobin (μέση αιμοσφαιρίνη του ερυθρού)

MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης)

MCV: Mean corpuscular volume (μέσος όγκος ερυθρών)

MPV: Mean platelet volume (μέσος όγκος αιμοπεταλίων)

mTOR: Mammalian target of rapamycin

Mysf5-: Myogenic factor 5

NASH: Nonalcoholic steatohepatitis

NF-κB: Nuclear factor κB

NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease

NK: Natural killer cells

Pepck: Phosphoenolpyruvate carboxykinase

PGC1α: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPARγ) coactivator-1 α

PI3K: Phosphatidylinositol-3 kinase

PMM: Percentage of muscle mass (ποσοστό μυϊκού ιστού)

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor

PTH: Parathormone (παραθορμόνη)

RANKL: Nuclear factor kappa beta ligand

RDW: Red cell distribution width (εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων)

SGOT: Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού)

SGPT: Serum glutamic pyruvic transaminase (γλουταμινική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού)

SIRT: Silent information regulator 1

SNPs: Single nucleotide polymorphisms

SREBP-2: Sterol regulatory element-binding protein-2

STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3

T3: Triiodothyronine (τριωδοθυρονίνη)

TMI: Tri-ponderal mass index

TSH: Thyroid-stimulating hormone (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη)

UCP1: Uncoupling protein-1

USDA: US Department of Agriculture

WAT: White adipose tissue

WBC: White blood cells (λευκά αιμοσφαίρια)

WC: Waist circumference (περιφέρεια μέσης)

WHR: Waist-to-hip ratio (λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίων)

WHtR : Waist-to-height ratio (λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Χαρακτηριστικά πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης, ανά κατηγορία ΔΜΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Δίαιτα, άσκηση και συνήθειες καθημερινής ζωής του πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης, ανά κατηγορία ΔΜΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Περιγεννητικό ιστορικό του πληθυσμού

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Χαρακτηριστικά εφηβείας του πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης, ανά κατηγορία ΔΜΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης, ανά κατηγορία ΔΜΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 6: Συγκεντρώσεις ιρισίνης και FGF-21, πριν την παρέμβαση, ανά κατηγορία ΔΜΣ, φύλο και στάδιο ενήβωσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 7Α: Κλινικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση

ΠΙΝΑΚΑΣ 7Β: Αιματολογικές, βιοχημικές και ενδοκρινολογικές παράμετροι όλων των συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση

ΠΙΝΑΚΑΣ 7Γ: Παράμετροι λιπομέτρησης όλων των συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: Συντελεστές συσχέτισης μεταξύ της ιρισίνης και του FGF-21 και των υπόλοιπων παραμέτρων πριν και μετά την παρέμβαση

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Συντελεστές συσχέτισης της μεταβολής της ιρισίνης και του FGF-21 με τις μεταβολές των υπόλοιπων μεταβλητών

ΠΙΝΑΚΑΣ 10: Στρωματοποιημένες συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών των συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21 ανά φύλο, στάδιο ενήβωσης και ανά κατηγορία ΔΜΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 11: Εκτίμηση της επίδρασης των μεταβολών των μετρήσεων στην μεταβολή της ιρισίνης

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΣΧΗΜΑ 1: Παράγοντες που συμβάλουν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας στα παιδιά

ΣΧΗΜΑ 2: Επέκταση του λιπώδους ιστού

ΣΧΗΜΑ 3: Κατανομή λιπώδους ιστού

ΣΧΗΜΑ 4: Προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη κύτταρα του λιπώδους ιστού

ΣΧΗΜΑ 5: Η επίδραση του κρύου (με ρίγος και χωρίς ρίγος) και της άσκησης στον λιπώδη ιστό

ΣΧΗΜΑ 6: Η δομή της FNDC5

ΣΧΗΜΑ 7: Η παραγωγή της ιρισίνης μέσω της άσκησης

ΣΧΗΜΑ 8: Η διαδικασία της αυτοφαγίας, μέσω της άσκησης

ΣΧΗΜΑ 9: Οι δράσεις ιρισίνης στους διάφορους ιστούς

ΣΧΗΜΑ 10: Οι λειτουργίες του FGF-21 και οι αντίστοιχοι υποδοχείς

ΣΧΗΜΑ 11: Ο ρόλος του FGF-21 στον λιπώδη ιστό

ΣΧΗΜΑ 12: Η επικοινωνία FGF-21 με τον εγκέφαλο

ΣΧΗΜΑ 13: Η επικοινωνία του FGF-21 με άλλους ιστούς

ΣΧΗΜΑ 14: Απεικόνιση ερευνητικού πρωτοκόλλου

ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

ΓΡΑΦΗΜΑ 1: Συσχέτιση συγκεντρώσεων ιρισίνης, πριν την παρέμβαση, ανά κατηγορία ΔΜΣ

ΓΡΑΦΗΜΑ 2: Συσχέτιση συγκεντρώσεων FGF-21, πριν την παρέμβαση, ανά κατηγορία ΔΜΣ

ΓΡΑΦΗΜΑ 3: Μεταβολή κατηγορίας ΔΜΣ πριν και μετά την παρέμβαση

ΓΡΑΦΗΜΑ 4: Συσχέτιση μεταβολής της συγκέντρωσης της ιρισίνης με την μεταβολή του ΔΜΣ

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία στην παιδική και εφηβική ηλικία θεωρείται μάλιστα για την δημόσια υγεία, και ένα από τα πιο συχνά χρόνια νοσήματα. Παρόλο που η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα προσωπικών επιλογών στην καθημερινή ζωή, που αφορούν την διατροφή και την άσκηση, φαίνεται ότι παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες όπως γενετικοί, κοινωνικοοικονομικοί και περιβαλλοντικοί. Έτσι, ενώ τα άτομα με παχυσαρκία συνεχώς αυξάνονται, η κατανόηση της πολυπλοκότητας της παχυσαρκίας στην επιστημονική και ιατρική κοινότητα βελτιώνεται, με αποτέλεσμα να φτάνουμε όλο και πιο κοντά στον στόχο για μια εμπεριστατωμένη και αποτελεσματική θεραπεία(1). Από την άλλη, εξίσου σημαντική είναι και η διάγνωση της παχυσαρκίας με απώτερο στόχο την πρόληψη της ίδιας της νόσου αλλά και των επιπλοκών της. Κύρια όπλα για τους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με παιδιατρικό πληθυσμό αποτελεί η αναγνώριση παιδιών με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης παχυσαρκίας και η παραπομπή τους σε ειδικές μονάδες και εξειδικευμένους επαγγελματίες(1).

1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Τα ποσοστά της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί παγκοσμίως τα τελευταία 30 χρόνια στις ανεπτυγμένες οικονομικά χώρες, ενώ φαίνεται να αυξάνουν και στις αναπτυσσόμενες χώρες με ταχείς ρυθμούς. Πιο συγκεκριμένα, στις αναπτυγμένες χώρες έχει σημειωθεί αύξηση περίπου 23% και στις αναπτυσσόμενες χώρες περίπου 10% σε αγόρια και κορίτσια, από το 1980-2013(2). Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το 2019 καταγράφηκαν 38,2 εκατομμύρια υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά, ηλικίας κάτω των 5 ετών(3). Επίσης, καταγράφηκαν 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι, ηλικίας 5-19 ετών, με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία(4). Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, βάση του Centers for Disease Control and Prevention (CDC), για την περίοδο 2017-2020 ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε άτομα ηλικίας 2-19 ετών ήταν 19,7%, με μεγαλύτερη επικράτηση στην υποομάδα των εφήβων 12-19 ετών και στα παιδιά με ισπανική καταγωγή. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν χαμηλότερος στις ομάδες με υψηλότερο εισόδημα(5).

Όσον αφορά στο οικονομικό κόστος, σύμφωνα με έρευνα του Ινστιτούτου McKinsey Global, η παχυσαρκία υπολογίζεται να έχει αντίκτυπο στα 2 τρισεκατομμύρια δολάρια, τρίτη στην σειρά μετά το κάπνισμα και τις απώλειες από πολέμους(6). Επίσης, σε ανασκόπηση του 2023, υπολογίζεται ότι ένα παιδί 10 ετών με παχυσαρκία, που συνεχίζει να είναι παχύσαρκο για όλη την ενήλικη ζωή θα έχει ιατρικά έξοδα από 9,4 ως 14 δισεκατομμύρια δολάρια(7).

Το πρόβλημα αντανακλάται και στις χώρες της νότιας Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Σε έρευνα που διεξήχθη το 2019 σε 21 ευρωπαϊκές χώρες, η Ελλάδα είχε τα μεγαλύτερα ποσοστά υπερβαρότητας και παχυσαρκίας, με ποσοστά νοσογόνου παχυσαρκίας που ανέρχονται στο 4%, κυρίως στις ηλικίες 6-8 ετών(8). Επίσης, σε μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα, τα ποσοστά κοιλιακής παχυσαρκίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας πλησιάζουν το 33%, και είναι από τα μεγαλύτερα ποσοστά παγκοσμίως. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι στην ίδια μελέτη, σε ποσοστό 1,6-6,8% των φυσιολογικού βάρους παιδιών και στο 21,8-41,9% των υπέρβαρων παιδιών σημειώθηκε κοιλιακή παχυσαρκία, γεγονός που επηρεάζει το μεταβολικό τους προφίλ(9). Τέλος, σε παλαιότερη μελέτη που διεξήχθη σε εθνικό επίπεδο σε 3140 παιδιά και εφήβους, το ποσοστό της υπερβαρότητας ήταν 31,2% στα αγόρια και 26,5% στα κορίτσια και το ποσοστό της παχυσαρκίας ήταν 9,4% και 6,4%, αντίστοιχα(10).

1.3. ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως παχυσαρκία θεωρείται το αυξημένο ποσοστό λίπους του σώματος(11). Η αύξηση της προσλαμβανόμενης ενέργειας σε σχέση με την κατανάλωση της, οδηγεί στην αύξηση του βάρους σώματος και την παχυσαρκία(12). Οι μέθοδοι εκλογής για την διάγνωση της παχυσαρκίας είναι η μέθοδος διπλής ενεργειακής απορρόφησης (dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) και η μέθοδος της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (bioelectrical impedance analysis, BIA), που εντοπίζουν και μετρούν με ακρίβεια το ποσοστό λίπους του σώματος(13). Όμως, λόγω της δυσκολίας χρήσης και του κόστους των παραπάνω μεθόδων δημιουργήθηκε η ανάγκη για αναγνώριση της παχυσαρκίας με πιο απλές μεθόδους, με επικρατέστερη την μέτρηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Ο ΔΜΣ είναι ευρέως αποδεκτός ως μέτρο παχυσαρκίας σε παιδιά άνω των 2 ετών, και ορίζεται ως ο λόγος του βάρους σώματος (σε kg) προς το ύψος (σε m) στο τετράγωνο. Ο ΔΜΣ έχει κάποια μειονεκτήματα αφού δεν μετρά άμεσα το ποσοστό του λιπώδους ιστού και μπορεί να

υπερεκτιμά το ποσοστό παχυσαρκίας στα παιδιά με χαμηλό ανάστημα ή αυξημένο μυϊκό ή άλιπο ιστό. Από την άλλη, χαρακτηρίζεται ως ένα φθινό και γρήγορο μέτρο αξιολόγησης της παχυσαρκίας, με αποτέλεσμα να επικρατεί στην καθημερινή ιατρική πράξη. Δεν πρέπει, όμως να ξεχνάμε ότι πρόκειται για ένα επικουρικό μέτρο υπολογισμού του λιπώδους ιστού. Άλλοι δείκτες παχυσαρκίας είναι ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (waist-to-hip ratio, WHR) και το πάχος του δέρματος σε περιοχές όπως ο βραχίονας ή ο τρικέφαλος(1,11).

1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για την διάγνωση της παχυσαρκίας βασιζόμαστε κυρίως στον υπολογισμό του ΔΜΣ για τα παιδιά άνω των 2ετών. Για τον υπολογισμό της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας έχουν δημιουργηθεί καμπύλες αύξησης ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την γεωγραφική περιοχή(11).

Το 2017 η Ευρωπαϊκή Εταιρία Ενδοκρινολογίας και η Παιδιατρική Ενδοκρινολογική Εταιρία δημοσίευσαν συστάσεις για την διάγνωση της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας στον παιδιατρικό πληθυσμό. Συστήνεται(14):

1. Η χρήση του ΔΜΣ και οι αντίστοιχες εκατοστιαίες θέσεις του CDC για την διάγνωση της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους άνω των 2 ετών.
2. Να ορίζεται ένα παιδί άνω των 2 ετών ή έφηβος ως υπέρβαρος αν ο ΔΜΣ βρίσκεται $\geq 85^{\text{η}}$ και $< 95^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο, ως παχύσαρκος αν ο ΔΜΣ βρίσκεται $\geq 95^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση και ως εξαιρετικά παχύσαρκός αν ο ΔΜΣ βρίσκεται $\geq 120\%$ της $95^{\text{ης}}$ εκατοστιαίας θέσης ή $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. Οι επαγγελματίες υγείας να λαμβάνουν υπόψη ότι οι διακυμάνσεις του ΔΜΣ σχετίζονται με τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας με διαφορετικό τρόπο ανάλογα με την φυλή και την εθνικότητα και ότι ο αυξημένος μυϊκός ιστός αυξάνει τον ΔΜΣ.
3. Να γίνεται υπολογισμός και αξιολόγηση του ΔΜΣ κάθε παιδιού και έφηβου τουλάχιστον μία φορά ανά έτος.
4. Να γίνεται αξιολόγηση των παιδιών κάτω των 2 ετών με βάση την καμπύλη βάρους προς ύψος, ανάλογα με το φύλο. Νήπιο με παχυσαρκία θεωρείται όταν το βάρος για το αντίστοιχο μήκος είναι πάνω από την $97,7^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση στις καμπύλες του ΠΟΥ.

5. Να αποφεύγεται εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας για ενδοκρινολογικούς λόγους σε άτομα με παιδική παχυσαρκία, εκτός και αν προκύπτει διαταραχή από το ανάστημα ή/και τον ρυθμό αύξηση του ύψους (λαμβάνοντας υπόψιν το αναμενόμενο ανάστημα και το στάδιο ενήβωσης).
6. Κάθε παιδί και έφηβος με $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 85^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση να αξιολογείται για πιθανές επιπτώσεις της παχυσαρκίας [αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αποφρακτική άπνοια ύπνου, ψυχιατρικές επιπτώσεις].
7. Να αποφεύγεται η μέτρηση των συγκεντρώσεων την ινσουλίνης στην αξιολόγηση της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους.
8. Να διενεργείται γενετικός έλεγχος σε ασθενείς με έναρξη παχυσαρκίας σε πολύ μικρή ηλικία (πριν τα 5 έτη ζωής), με κλινικά χαρακτηριστικά που παραπέμπουν σε γενετικά σύνδρομα που συνδέονται με παχυσαρκία (κυρίως υπέρμετρη υπερφαγία) και υπάρχει οικογενειακό ιστορικό νοσογόνου παχυσαρκίας.

1.5. ΑΙΤΙΑ

1.5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι οδηγούν στην παχυσαρκία, όπως γενετικοί, επιγενετικοί, κοινωνικοί-οικονομικοί και περιβαλλοντικοί. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνεργούν παραπάνω από ένας παράγοντας για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Στις μικρές ηλικίες, η παχυσαρκία οφείλεται κυρίως σε συνδυασμό κακών διατροφικών συνηθειών και έλλειψης σωματικής δραστηριότητας. Τα παραπάνω δεδομένα επιβεβαιώθηκαν και κατά την περίοδο της πανδημίας λόγω του Coronavirus Disease of 2019 (Covid-19), με τον παρατεταμένο εγκλεισμό των παιδιών και των εφήβων στο σπίτι και την ακόλουθη έλλειψη δραστηριότητας και αύξηση του χρόνου μπροστά στην οθόνη να καταλήγουν σε αύξηση της παχυσαρκίας στα παιδιά (15). Ωστόσο, εξίσου σημαντικοί φαίνεται να είναι και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Οι επιγενετικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στην έκφραση γονιδίων χωρίς αλλαγή στο γενετικό υλικό, δρώντας συνεργικά με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες προς την ανάπτυξη παχυσαρκίας. Κατά την διάρκεια της εμβρυικής ζωής επέρχονται οι περισσότερες επιγενετικές αλλαγές, και σχετίζονται με την παχυσαρκία της μητέρας ή του πατέρα κατά την σύλληψη, την

εκσεσημασμένη αύξηση βάρους της μητέρας ή τον υποσιτισμό κατά την κύηση και τον διαβήτη κύησης(16).

1.5.2. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η παχυσαρκία μπορεί να είναι έκφραση μονογονιδιακού νοσήματος, όπως συμβαίνει σε διαταραχές της σύνθεσης και λειτουργίας της λεπτίνης, σε μετάλλαξη του υποδοχέα της λεπτίνης, της προπιομελανοκορτίνης (POMC) ή του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4 (melanocortin 4 receptor, MC4R). Οι παραπάνω μεταλλάξεις προκαλούν διαταραχές στην επικοινωνία του υποθαλάμου με τις αντίστοιχες πρωτεΐνες και καταλήγουν σε υπερφαγία και παχυσαρκία από τον πρώτο χρόνο ζωής(17).

Επιπρόσθετα, παχυσαρκία μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια γενετικών συνδρόμων, όπως Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström, οστεοδυστροφία Albright και το σύνδρομο WAGR (όγκος Wilms, ανιριδία, διαταραχές του ουρογεννητικού συστήματος και νοητική υστέρηση). Κοινά χαρακτηριστικά των παραπάνω συνδρόμων, εκτός από την υπερφαγία, είναι η νοητική υστέρηση, τα δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου και οι δομικές ανωμαλίες βασικών οργάνων(17).

Τέλος, στην εμφάνιση της παχυσαρκίας μπορεί να συμβάλουν οι πολυμορφισμοί ενός μόνο νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs)(18). Εκτιμάται ότι υπάρχουν πάνω από 250 νουκλεοτίδια, εκ των οποίων 32 είναι επιβεβαιωμένα, που μπορεί να επηρεάσουν τον ΔΜΣ(18). Παράδειγμα αποτελεί ένα SNP του υποδοχέα GIPR (receptor of gastric inhibitory polypeptide), που ανάλογα με τον πολυμορφισμό μπορεί να επηρεάσει την μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης(18). Οι μελετητές υποστηρίζουν ότι οι ποικιλομορφία στα αποτελέσματα προγραμμάτων παρέμβασης διατροφής και άσκησης ατόμων με παχυσαρκία θα μπορούσε να οφείλεται σε διαφορετικά SNP του πληθυσμού. Άρα, θα μπορούσαν να διαμορφωθούν εξατομικευμένα μοντέλα παρέμβασης και θεραπείες με βάση το γονιδιακό υπόβαθρο(18).

Παρόλο που κάποτε η παχυσαρκία θεωρούνταν μονογονιδιακό νόσημα, με την εξέλιξη της έρευνας πλέον γνωρίζουμε ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πρόκειται για νόσημα με «γενετική προδιάθεση».

1.5.3. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση στην αύξηση και ανάπτυξη, και να αυξήσει την κατακράτηση ύδατος και την αποθήκευση του λίπους, με αποτέλεσμα αυξημένο βάρος σώματος. Παρ' όλα αυτά, ο υποθυρεοειδισμός από μόνος του δεν μπορεί να προκαλέσει παχυσαρκία και οι περισσότεροι παιδιατρικοί ασθενείς έχουν ελάχιστη μείωση του βάρους μετά την έναρξη της αγωγής(17,19). Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, επίσης, μπορεί να επηρεάσει το βάρος σώματος μέσω της αύξησης του λιπώδους ιστού. Διαταραχές των κορτικοειδών, όπως στο σύνδρομο Cushing, προκαλούν αύξηση του λιπώδους ιστού σε συνδυασμό με καθυστέρηση στην αύξηση. Επίσης, παχυσαρκία μπορεί να προκληθεί λόγω διαταραχών της λειτουργίας του υποθαλάμου, όπως σε όγκους εγκεφάλου, μετά από κρανιο-εγκεφαλική κάκωση και αιμορραγία ή ακτινοβολία. Στις παραπάνω περιπτώσεις, συνήθως σημειώνονται διαταραχές στην σύνδεση της λεπτίνης με τον υποθάλαμο ή υπερπαραγωγή προλακτίνης με αποτέλεσμα την υπερφαγία(17). Τέλος, αύξηση βάρους μπορεί να προκληθεί στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών όπου συνυπάρχει και αντίσταση στην ινσουλίνη(20).

1.5.4. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το περιβάλλον μπορεί να παίζει καίριο ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο και η εκπαίδευση των γονέων μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο διαπαιδαγώγησης των παιδιών σε πολλούς τομείς, όπως και στην διατροφή(21). Οι γονείς πρέπει οι ίδιοι να γίνουν παράδειγμα για τα παιδιά τους, μέσω της άσκησης και της ισορροπημένης διατροφής και οφείλουν να επιδιώκουν την σωματική δραστηριότητα των παιδιών και την μειωμένη ώρα μπροστά στην οθόνη(22). Σε μετανάλυση που διενεργήθηκε σε ηλικίες 4-12 ετών διαπιστώθηκε ότι όταν οι γονείς δεν συμμετείχαν ενεργά στις διατροφικές επιλογές της οικογένειας τους αυτό συνδεόταν με αυξημένο ΔΜΣ των παιδιών. Επιπροσθέτως, χαρακτηριστικά των ίδιων των παιδιών, όπως η εθνικότητα, η ηλικία και το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο μπορεί να επηρεάσουν τον ΔΜΣ τους(23). Επίσης, άλλες συνήθειες της καθημερινότητας που μπορεί να συμβάλουν στην παχυσαρκία είναι ο ύπνος και η λήψη φαρμάκων. Η μειωμένη διάρκεια και η κακή ποιότητα του ύπνου έχουν συνδεθεί με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ κορτικοστεροειδή, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, αγχολυτικά, αντισταμινικά φάρμακα και η κορτιζόνη έχουν συνδεθεί με αύξηση της όρεξης. Επιπροσθέτως, άλλος ένας περιβαλλοντικός

παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, ειδικότερα στην παιδική ηλικία, είναι το μικροβίωμα του εντέρου(11,24). Η δυσβίωση επιβλαβών βακτηρίων στον εντερικό βλεννογόνο, εις βάρος της φυσιολογικής χλωρίδας, προκαλεί διαταραχές στην απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και του μεταβολισμού, και ενεργοποίηση τοπικής φλεγμονής. Η φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου επηρεάζεται κυρίως από το είδος του τοκετού και τον θηλασμό(24). Το ψυχολογικό στρες είναι άλλος ένας παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στην αύξηση του βάρους μέσω συνηθειών όπως η αυξημένη κατανάλωση θερμίδων ως μέσω επιβράβευσης(11).

Τέλος, στην ανάπτυξη παχυσαρκίας μπορούν να συμβάλουν παράγοντες όπως το περιγεννητικό ιστορικό, το κάπνισμα της μητέρας κατά την κύηση, το βάρος γέννησης, η σίτιση κατά την νεογνική ηλικία με θηλασμό και η χρήση αντιβιοτικών τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής (11).

Example	Description
A. Policy factors	<ul style="list-style-type: none"> ● Marketing of unhealthy foods ● Underresourced communities ● Food insecurity
B. Neighborhood and community factors	<ol style="list-style-type: none"> 1. School environment 2. Lack of fresh food access 3. Fast food proximity 4. Access to safe physical activity 5. Environmental health
C. Family and home environment factors	<ol style="list-style-type: none"> 1. Parenting feeding style 2. Sugar-sweetened beverages 3. Portion sizes 4. Snacking behavior 5. Dining out and family meals 6. Screen time 7. Sedentary behavior 8. Sleep duration 9. Environmental smoke exposure 10. Psychosocial stress 11. Adverse childhood experiences
D. Individual factors	<ol style="list-style-type: none"> D.1. Genetic factors <ol style="list-style-type: none"> a. Monogenetic syndromes and polygenetic effects b. Epigenetic effects D.2. Prenatal risk <ol style="list-style-type: none"> a. Parental obesity b. Maternal weight gain c. Gestational diabetes d. Maternal smoking D.3. Postnatal risk <ol style="list-style-type: none"> a. Birth weight b. Early breastfeeding cessation and formula feeding c. Rapid weight gain during infancy and early childhood d. Early use of antibiotics D.4. Childhood risk <ol style="list-style-type: none"> a. Endocrine disorders b. Children and youth with special health care needs <ol style="list-style-type: none"> 1. Children with autism spectrum disorder 2. Children with developmental and physical disabilities 3. Children with myelomeningocele c. Attention-deficit/hyperactivity disorder d. Weight-promoting appetitive traits e. Medication use (weight-promoting medications) f. Depression

Σχήμα 1: Παράγοντες που συμβάλουν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας στα παιδιά.

Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity, Hampl et al, *Pediatrics*, 2023, 151 (2)

1.6. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Πολλές είναι οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε παγκόσμιο επίπεδο και δείχνουν ότι η παχυσαρκία συνεχίζεται από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή, ενώ η πιθανότητα αυξάνεται ανάλογα με την σοβαρότητα της παχυσαρκίας(25). Μελέτη που διεξήχθη σε 2,379 υπέρβαρα και παχύσαρκα κορίτσια, ηλικίας 9-10 ετών, παρουσιάζει δεκαπλάσια πιθανότητα παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή(26). Επίσης, μετά-ανάλυση παρουσιάζει δεδομένα που υποστηρίζουν ότι παιδιά και έφηβοι με παχυσαρκία έχουν 1,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν προ-διαβήτη, 4,4 φορές αυξημένη αρτηριακή πίεση, 26,1 φορές μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη διήθηση του ήπατος και 1,7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για άσθμα(27).

1.6.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας είναι πολυάριθμες. Μία από τις κυριότερες θεωρείται το μεταβολικό σύνδρομο. Παρόλο που βιβλιογραφικά δεν έχει οριστεί ακόμα σαφώς στην παιδική ηλικία, σαν μεταβολικό σύνδρομο περιγράφεται η σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και καρδιαγγειακών νοσημάτων(28,29).

Σημαντικά κριτήρια στον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου θεωρούνται(30):

- κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος κοιλιάς >90^η εκατοστιαία θέση)
- αυξημένη αρτηριακή πίεση (>90^η εκατοστιαία θέση)
- τιμή των τριγλυκεριδίων (>110 mg/dL ή 1,24 mmol/L)
- τιμή της high density lipoprotein (HDL) (<40 mg/dL ή 1,03 mmol/L)
- τιμή της γλυκόζης (>100 mg/dL ή 5,6 mmol/L).

Επιπροσθέτως, με το μεταβολικό σύνδρομο μπορούν να συνδεθούν καταστάσεις υπερανδογοναιμίας στις γυναίκες και μη αλκοολική λιπώδης διήθησης του ήπατος(28).

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου ανάλογα με τον ορισμό και τον γεωγραφικό τόπο κυμαίνεται από 1,2% ως 9,8%(30). Προδιαθεσικοί παράγοντες μεταβολικού συνδρόμου θεωρούνται η κληρονομικότητα, η εθνικότητα με τους αфро-αμερικάνους να έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν μεταβολικό σύνδρομο και ο τρόπος ζωής-lifestyle (διατροφικές

συνήθειες, άσκηση, χρόνος μπροστά στην οθόνη). Παρόλο που δεν υπάρχει σαφής θεραπεία, η μείωση του βάρους παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην αντιμετώπιση(28).

1.6.2. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Φυσιολογικά, η ινσουλίνη μειώνει την γλυκόζη στην περιφέρεια, μέσω της αύξησης της απορρόφησης της από τους ινσουλίνο-ευαίσθητους ιστούς, όπως οι σκελετικοί μύες, ο λιπώδης ιστός και το ήπαρ, και μέσω της μείωσης της παραγωγής της από το ήπαρ. Η αυξημένη λήψη θερμίδων σε άτομα με γενετική προδιάθεση μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, που με την σειρά της αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Ένα παχύσαρκο παιδί μπορεί να έχει ως ένα βαθμό αντίσταση στην ινσουλίνη και άρα προδιάθεση για μεταβολικό σύνδρομο, αλλά να παραμένει σε κατάσταση ευγλυκαιμίας μέσω αύξησης της έκκρισης της ινσουλίνης. Όμως, παράγοντες όπως η εφηβεία, η έκθεση σε κορτικοστεροειδή ή το οξύ στρες μπορεί να διαταράξουν την παραπάνω ισορροπία και να φέρουν στην επιφάνεια παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου(12,29).

Επίσης, μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παιδική και εφηβική ηλικία με ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή. Αυτό μπορεί να οφείλεται πρωτίστως στο γεγονός ότι η πιθανότητα παχυσαρκίας και άρα μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή μπορεί να είναι συνέχεια της παιδικής ηλικίας, αλλά παράλληλα να οφείλεται και σε γενετική προδιάθεση(31).

Τέλος, υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν μια υποομάδα ατόμων με παχυσαρκία που παραμένουν με ευαισθησία στην ινσουλίνη και περιγράφονται ως «μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι». Τα άτομα αυτά έχουν αυξημένο υποδόριο λίπος, αλλά μειωμένη φλεγμονή των λιποκυττάρων. Ωστόσο, δεν έχει ακόμα διασαφηνιστεί αν η παραπάνω κατάσταση παραμένει σταθερή ή οι μεταβολικά υγιείς μπορεί να εμφανίσουν μεταβολικό σύνδρομο στο μέλλον. Από την άλλη, έχουν περιγραφεί άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ, αλλά με χαρακτηριστικά παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου και πιο συγκεκριμένα με αυξημένο κοιλιακό λίπος, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένη πιθανότητα για διαβήτη τύπου II και καρδιαγγειακά νοσήματα(12).

1.6.3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αρτηριακή υπέρταση και η αγγειακή νόσος είναι άλλη μία επίπτωση της παιδικής παχυσαρκίας. Παρόλο που τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι πολύ σπάνια στην παιδική ηλικία, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση της παχυσαρκίας με προδιαθεσικούς παράγοντες αυτών, όπως δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία και αυξημένη αρτηριακή πίεση από την προσχολική ηλικία(32). Άλλωστε υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες η αγγειακή νόσος σε συνδυασμό με το μεταβολικό σύνδρομο που ξεκινούν από την παιδική και κυρίως την εφηβική ηλικία να οδηγήσουν σε αυξημένη νοσηρότητα και πιθανότητα πρόωρου θανάτου, στην ενήλικη ζωή(33). Σε μελέτη που διεξήχθη το 2019, σε παιδιά σχολικής ηλικίας, με αυξημένο ΔΜΣ, σημειώθηκε αρτηριακή υπέρταση σε ποσοστό 10-30%, ποσοστά που διπλασιάστηκαν σε σχέση με παρόμοια μελέτη που διεξήχθη το 2004(34).

Όσον αφορά στην δυσλιπιδαιμία, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μπορούν να λειτουργήσουν ως δείκτες της αθηροσκλήρυνσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, σημαντικός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου είναι η non-HDL-C πρωτεΐνη(35). Οι λιποπρωτεΐνες διεισδύουν στον έσω χιτώνα των αρτηριών οδηγώντας σε φλεγμονή, αθηρωματικές πλάκες και τελικά αγγειακή νόσο(36), ενώ υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αθηρωματικές βλάβες, κυρίως στον μέσο χιτώνα, σε παιδιά με παχυσαρκία(37).

Το Αμερικανικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (National Heart, Lung, and Blood Institute) συστήνει την ετήσια μέτρηση της αρτηριακής πίεσης μετά την ηλικία των 3 ετών και του λιπιδαιμικού προφίλ μία φορά ετησίως μετά την ηλικία των 9 ετών(35).

1.6.4. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) αποτελεί μία από την κυριότερες επιπτώσεις της παχυσαρκίας και είναι η πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου στην παιδική ηλικία, με συχνότητα περίπου 9,6%. Επιπροσθέτως, τα παιδιά με NAFLD έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αρτηριακή υπέρταση. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται να υπάρχει και γενετική προδιάθεση, αφού τα παιδιά

ισπανικής καταγωγής εμφανίζουν NAFLD σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι τα παιδιά αφρικάνικης καταγωγής(38).

1.6.5. ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Επίσης, η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με άλλες διαταραχές. Στις ενδοκρινολογικές διαταραχές συμπεριλαμβάνεται η πρόωμη αδρεναρχή και σκελετική ωρίμανση(39), η υπερανδογοναιμία και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στα κορίτσια και άρα διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, ακμή και δασυτριχισμός(40). Η παχυσαρκία μπορεί να πυροδοτήσει ή να επιδεινώσει καταστάσεις όπως η υπνική άπνοια και το βρογχικό άσθμα και να επηρεάσει την ανοσιακή απάντηση μέσω της συστηματικής φλεγμονής που προκαλεί(41–43). Επιπροσθέτως, μπορεί να προκαλέσει δερματολογικές διαταραχές, όπως η μελανίζουσα ακάνθωση, οι ερυθροϊώδες ραβδώσεις και παράτριμμα, ραγάδες και λοιμώξεις του δέρματος, όπως διαπηκτική ιδρωταδενίτιδα ή δοθιήνες(11) και νευρολογικές διαταραχές όπως η ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση (ψευδοόγκος εγκεφάλου)(44). Από το μυοσκελετικό σύστημα, μπορεί να εμφανιστεί επιφυσιολίσθηση της κεφαλής του μηριαίου οστού, κυρίως κατά την περίοδο της αύξησης, στην εφηβεία και η νόσος του Blount, που εμφανίζεται με ραιβότητα της κνήμης(1).

Τέλος, παιδιά και έφηβοι με αυξημένο ΔΜΣ μπορεί να βιώνουν κοινωνική περιθωριοποίηση, σχολικό εκφοβισμό, χαμηλή αυτοπεποίθηση ή κατάθλιψη(45).

1.7. ΠΡΟΛΗΨΗ

Λόγω της παγκόσμιας έκτασης που έχει λάβει η παχυσαρκία στα παιδιά και στους εφήβους τις τελευταίες δεκαετίες η ανάγκη πρόληψης της νόσου και κατ' επέκταση των επιπτώσεων της είναι επιτακτική.

Έτσι η Ευρωπαϊκή Εταιρία Ενδοκρινολογίας εξέδωσε συστάσεις για την πρόληψη της παχυσαρκίας στα παιδιά και τους εφήβους. Αρχικά οι οδηγίες συστήνουν στους επαγγελματίες υγείας να προτρέπουν τα παιδιά, τους εφήβους και τους γονείς τους να υιοθετήσουν ένα υγιεινό πρόγραμμα διατροφής και άσκησης και να ενθαρρύνουν τα σχολεία να προωθούν εκπαιδευτικά προγράμματα υγιεινής διατροφής(14).

Όσον αφορά στις συνήθειες της υγιεινής διατροφής, συστήνεται η αποφυγή θερμιδογόνων και φτωχών σε θρεπτικά συστατικά τροφών, όπως τα αναψυκτικά, τα αθλητικά ποτά, φαγητό από ταχυφαγεία (fast food) ή τροφές με πρόσθετη ζάχαρη, φρουκτόζη, και τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και αλάτι. Επίσης, προτιμάται η κατανάλωση ολόκληρων φρούτων από τους χυμούς φρούτων(14).

Όσον αφορά στην δραστηριότητα, προτείνονται τουλάχιστον 20 λεπτά, και ιδανικά 60 λεπτά έντονης φυσικής δραστηριότητας, για τουλάχιστον 5 μέρες την εβδομάδα για την βελτίωση του μεταβολισμού και μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης παχυσαρκίας(14).

Επίσης, συστήνονται 8-11 ώρες ύπνου σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Οι διαταραχές στην διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου μπορεί να επηρεάσουν την όρεξη και να μειώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ενώ, θα πρέπει να επιδιώκεται μείωση του χρόνου μπροστά στην οθόνη και αντικατάσταση του με δραστηριότητα(14).

Είναι πολύ σημαντικό για την πρόληψη της παχυσαρκίας να λαμβάνει τις συμβουλές όλη η οικογένεια και όχι μόνο ο ασθενής ενώ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλοι οι στρεσογόνοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την λειτουργία της οικογένειας(14).

Ακολούθως, συστήνεται ο ενεργός ρόλος του σχολείου με προγράμματα προώθησης υγιεινού τρόπου ζωής(14). Σε μετανάλυση των Wang και συνεργατών φαίνεται ο σημαντικός ρόλος του σχολείου στην πρόληψη της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους, όχι μόνο με προγράμματα προώθησης του υγιεινού τρόπου ζωής, αλλά και έμπρακτα, με άμεση πρόσβαση σε φρούτα και λαχανικά στο σχολικό περιβάλλον(46).

1.8. ΑΝΤΕΜΕΤΩΠΙΣΗ

1.8.2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αναφορικά με την αντιμετώπιση της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας, κύριος στόχος είναι η μείωση του ποσοστού του λίπους ενώ η αξιολόγηση γίνεται μέσω της πτώσης του ΔΜΣ. Τα μέσα που έχουμε είναι η παρέμβαση στον τρόπο ζωής, η φαρμακευτική αντιμετώπιση και η χειρουργική αντιμετώπιση.

1.8.3. ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ

Πρωτεύοντα ρόλο παίζει το οικογενειακό και σχολικό περιβάλλον, στα οποία μπορούν να εφαρμοστούν μοντέλα εκπαίδευσης και παρέμβασης. Έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην ισορροπημένη διατροφή, την άσκηση και τον μειωμένο χρόνο μπροστά στην οθόνη. Επίσης, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να παρακολουθούν τα παιδιά για τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην σωματική και ψυχική υγεία της παχυσαρκίας. Η προσέγγιση θα πρέπει να στοχεύει στην δημιουργία κινήτρων για σωστό τρόπο διατροφής και άσκησης, με στόχο όχι μόνο την μείωση του ΔΜΣ, αλλά κυρίως στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και της ψυχολογικής ενδυνάμωσης, στα πλαίσια μίας ολιστικής θεραπείας(47).

Η ευρωπαϊκή ενδοκρινολογική εταιρία προτείνει(14):

1. Οι επαγγελματίες υγείας να υποστηρίζουν την εξατομικευμένη παρέμβαση, με αλλαγές στην καθημερινότητα που να είναι εντατικές, σύμφωνα με την ηλικία του ασθενούς, σύμφωνα με την κουλτούρα και τις θρησκευτικές πεποιθήσεις, και λαμβάνοντας υπόψη τις συνήθειες της κάθε οικογένειας, με σκοπό να προωθούν την μείωση του ΔΜΣ
2. Οι επαγγελματίες υγείας να υποστηρίζουν συνήθειες υγιεινής διατροφής, με βάση τις παρακάτω οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιάτρων (American Academy of Pediatrics, AAP) και του Υπουργείου Γεωργίας των ΗΠΑ (US Department of Agriculture, USDA):
 - Μειωμένη κατανάλωση fast foods
 - Μειωμένη κατανάλωση πρόσθετης ζάχαρης και μείωση της κατανάλωσης ζαχαρούχων αναψυκτικών
 - Μειωμένη κατανάλωση φρουκτόζης από σιρόπι καλαμποκιού (high-fructose corn syrup) και βελτίωση της ανάδειξης των συστατικών των τροφίμων που περιέχουν σιρόπι καλαμποκιού
 - Μειωμένη κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε λιπαρά, αλάτι και επεξεργασμένων τροφίμων
 - Κατανάλωση ολόκληρων φρούτων αντί για χυμούς φρούτων
 - Εκπαίδευση στην ποσότητα της κατανάλωσης τροφών

- Μειωμένη ποσότητα γαλακτοκομικών πλήρων λιπαρών για παιδιά και εφήβους άνω των 2 ετών
 - Κατανάλωση φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών (οδηγία του USDA)
 - Τα γεύματα να είναι προγραμματισμένα και να αποφεύγεται κατανάλωση τροφής μεταξύ γευμάτων κατά την διάρκεια της ημέρας, κυρίως μετά το σχολείο και το γεύμα
 - Να αναγνωρίζονται παράγοντες που πυροδοτούν την κατανάλωση τροφής εκτός των προγραμματισμένων γευμάτων, όπως η ανία, το άγχος, η μοναξιά ή ο χρόνος μπροστά στην οθόνη
 - Να ενθαρρύνονται οι συσκευασίες μίας μερίδας και να βελτιωθούν οι ετικέτες τροφίμων που αναγράφουν τα συστατικά τους, ώστε να είναι ευκολότερο για τον καταναλωτή να τις διαβάσει και να τις καταλαβαίνει
3. Οι επαγγελματίες υγείας να υποστηρίζουν την μείωση της καθιστικής ζωής και την αύξηση της καθημερινής, μέτριας έως εντατικής άσκησης το λιγότερο 20 λεπτά, με απώτερο στόχο τα 60 λεπτά ημερησίως. Θα πρέπει να ενθαρρύνονται τα παιδιά και οι έφηβοι να πηγαίνουν και να έρχονται από το σχολείο με τα πόδια, αν αυτό είναι εφικτό και ασφαλές, να προτιμούν τις σκάλες, να αυξάνουν τα διαλείμματα με σκοπό την κίνηση κατά την διάρκεια του διαβάσματος, και να προσπαθούν να κινούνται περισσότερο κατά την διάρκεια του διαλείμματος στο σχολείο ή στην γυμναστική
 4. Οι επαγγελματίες υγείας να υποστηρίζουν τον περιορισμό του χρόνου μπροστά στην οθόνη (όταν δεν αφορά εκπαίδευση) στις 1 ως 2 ώρες ημερησίως και την μείωση άλλων καθιστικών συνηθειών, όπως δραστηριότητες με ηλεκτρονικές συσκευές (που δεν περιλαμβάνουν κίνηση)
 5. Η ομάδα επαγγελματιών υγείας που αναλαμβάνει τα παιδιά και τους εφήβους να αναγνωρίζουν τις κακές συνήθειες διατροφής και άσκησης και να εκπαιδεύουν ολόκληρη την οικογένεια σε καλές συνήθειες
 6. Η ομάδα επαγγελματιών υγείας να αναγνωρίζει την κακή επικοινωνία μεταξύ των μελών της οικογένειας και να προωθούν συμπεριφορές που ενδυναμώνουν την αυτοεκτίμηση των παιδιών και εφήβων με παχυσαρκία

7. Η ομάδα επαγγελματιών υγείας να εκτιμά τις ψυχο-κοινωνικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας και να παραπέμπει σε συμβουλευτική όταν αυτό χρειάζεται. Η ομάδα θα πρέπει να απευθύνει ερωτήσεις στα παιδιά και εφήβους που να αφορούν την άρνηση για το σχολείο, «πειράγματα» από συμμαθητές που να αφορούν το βάρος και την εμφάνιση, έντονο άγχος, κατάθλιψη ή τάση για αυτοτραυματισμούς, ξεσπάσματα θυμού, σεξουαλική δραστηριότητα, χρήση αλκοόλ και ναρκωτικών ουσιών, διαταραχές σίτισης (ανορεξία, υπερφαγία), την συμπεριφορά της οικογένειας που αφορά το βάρος σώματος και την παχυσαρκία(14)

1.8.4. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σε περίπτωση που το πρόγραμμα παρέμβασης δεν έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα ενώ συνυπάρχουν και επιπτώσεις της παχυσαρκίας (π.χ. διαβήτη, υπέρταση), το επόμενο θεραπευτικό βήμα είναι η φαρμακευτική αγωγή, πάντα με παρακολούθηση από εξειδικευμένο κέντρο παιδικής παχυσαρκίας, και συνήθως σε παιδιά άνω των 8 ετών. Επίσης, δεν συνιστάται φαρμακευτική αγωγή σε παιδιά και εφήβους κάτω των 16 ετών όταν είναι υπέρβαροι(14). Η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται όταν δεν υπάρχει μείωση του ΔΜΣ ή ΔΜΣ-z score πάνω από 4%, σε διάρκεια 12 εβδομάδων, με μέγιστη δόση αγωγής(14).

Μία από τις συχνότερες φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στον παιδιατρικό πληθυσμό με παχυσαρκία είναι η μετφορμίνη. Το φάρμακο αυτό ανήκει στα διγουανίδια και έχει ένδειξη σε ηλικίες άνω των 10 ετών, σε περιστατικά που συνυπάρχουν και άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη ή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η μετφορμίνη μειώνει τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, μέσω της μείωσης παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ, της μείωσης της απορρόφησης γλυκόζης από το γαστρεντερικό σύστημα και της αύξησης της ευαισθησίας της ινσουλίνης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενες και αφορούν κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα (μετεωρισμός κοιλίας, ναυτία, διάρροιες) και σπανιότατα γαλακτική οξέωση(1,48,49).

Το orlistat είναι άλλη μια φαρμακευτική ουσία που έχει λάβει έγκριση για παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών με παχυσαρκία. Δρα μειώνοντας την απορρόφηση του λίπους, μέσω του περιορισμού της δράσης της γαστρικής και παγκρεατικής λιπάσης(1). Λόγω, όμως ανεπιθύμητων παρενεργειών,

συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης απορρόφησης λιποδιαλυτών πρωτεϊνών, η χρήση του πρέπει να γίνεται υπό παρακολούθηση σε εξειδικευμένα κέντρα(49).

Το cerbetocin, ανάλογο της ωκυτοκίνης, είναι άλλη μια φαρμακευτική ουσία που έχει χρησιμοποιηθεί στην παχυσαρκία, και πιο συγκεκριμένα σε παιδιά και εφήβους με σύνδρομο Prader-Willi. Το φάρμακο χορηγήθηκε ενδορινικά, για 14 μέρες, σε ασθενείς ηλικίας 10-18 ετών, με αποτέλεσμα την μείωση της υπερφαγίας, που χαρακτηρίζει το σύνδρομο(50).

Οι αγωνιστές του Glucagon-like peptide-1 receptor, όπως η λιραγλουτίδη, δουλαγλουτίδη και σεμαγλουτίδη, είναι επίσης μια κατηγορία φαρμάκων που βοηθάει στην μείωση του ΔΜΣ. Δρα μειώνοντας την αίσθηση της όρεξης, μέσω της καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης. Έχουν λάβει έγκριση σε παιδιά άνω των 12 ετών με συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες την ναυτία και τους εμέτους, ενώ χορηγείται σε ενέσιμη μορφή μόνο(1).

1.8.5. ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Τέλος, στην θεραπευτική φαρέτρα της εφηβικής παχυσαρκίας έχουν προστεθεί τα διάφορων τύπων βariatρικά χειρουργεία. Οι πιο συνηθισμένες τεχνικές χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, τις περιοριστικού τύπου (γαστρικός δακτύλιος), τις δυσαπορροφητικού τύπου (Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη) και τις μεικτού τύπου(κάθετη γαστρεκτομή) επεμβάσεις, και διενεργούνται λαπαροσκοπικά(1,51).

Τα κριτήρια επιλογής εφήβων σύμφωνα με την European Association for the Study of Obesity και European Chapter of the International Federation for the Surgery of Obesity είναι(52):

1. BMI > 40 kg/m² και τουλάχιστον μια επιβεβαιωμένη επίπτωση της παχυσαρκίας
2. Τουλάχιστον 6 μήνες οργανωμένης προσπάθειας για την μείωση του ΔΜΣ και παρακολούθησης από εξειδικευμένο κέντρο
3. Σκελετική και σωματική ωρίμανση του εφήβου
4. Ικανότητα του εφήβου για ιατρική και ψυχολογική εκτίμηση πριν και μετά την επέμβαση
5. Επιθυμία του εφήβου να ακολουθήσει την μετεγχειρητική θεραπεία
6. Πρόσβαση σε χειρουργική ομάδα με εξειδίκευση στον παιδιατρικό πληθυσμό (νοσηλευτική υπηρεσία, αναισθησία, ψυχολογική εκτίμηση, μετεγχειρητική φροντίδα)

Τα βαριατρικά χειρουργεία θεωρούνται υψηλού κινδύνου, με τις πιο συνήθεις επιπλοκές να είναι η μετακίνηση του δακτυλίου και διάτρηση του στομάχου, η δυσαπορρόφηση και έλλειψη βιταμινών (κυρίως B12, θειαμίνης και D) και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές(51).

Η χειρουργική αντιμετώπιση φαίνεται να συμβάλει στην μακροχρόνια μείωση του ΔΜΣ και την βελτίωση των επιπτώσεων της παχυσαρκίας όπως η δυσλιπιδαιμία και ο ΣΔΙΙ και της ποιότητας ζωής(53).

1.9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Λόγω των άμεσων και έμμεσων επιπτώσεων της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία η αποτελεσματική πρόληψη και θεραπεία έχει γίνει επιτακτική. Χρειάζονται περισσότερα προγράμματα παρέμβασης στο οικογενειακό και σχολικό περιβάλλον με έμφαση στην διατροφή και την άσκηση.

2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της ενέργειας του οργανισμού, ενώ είναι ικανός να εκκρίνει ορμόνες με αυτοκρινή, παρακρινή και ενδοκρινή δράση. Σε περιόδους νηστείας, εφοδιάζει τους ιστούς με θρεπτικά συστατικά, μέσω της λιπόλυσης. Από την άλλη, σε περιόδους περίσσειας ενέργειας συσσωρεύεται λίπος στα ώριμα λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα την υπερτροφία αυτών και την παχυσαρκία(12).

Η ομοιόσταση του μεταβολισμού παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ισορροπία του οργανισμού και την διατήρηση της ζωής, ενώ η διαταραχή αυτής της ομοιόστασης μπορεί να γίνει η αρχή πολλών νοσημάτων, όπως η παχυσαρκία.

2.2. ΛΙΠΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΛΙΠΟΛΥΣΗ

Η λιπογένεση μπορεί να προκύψει από την διατροφική λήψη λιπαρών οξέων, από την λιπόλυση στους ιστούς ή από την de-novo σύνθεση από το acetyl coenzyme A (Acetyl-CoA) και malonyl-coenzyme A (Malonyl-CoA), τα οποία είναι προϊόντα καταβολισμού. Η διαδικασία αυτή ελέγχεται από διάφορες ορμόνες, όπως η ινσουλίνη, η οποία ενεργοποιεί την σύνθεση των λιπιδίων και την λιπογένεση, και η γλυκαγόνη και οι κατεχολαμίνες που ενεργοποιούν την φωσφορυλίωση του Acetyl-CoA και προάγουν την σύνθεση των λιπαρών οξέων(54). Όταν υπάρχει περίσσεια λίπους, αυτό αποθηκεύεται με την μορφή τριγλυκεριδίων κυρίως στον λευκό λιπώδη ιστό. Τα λιποκύτταρα είναι ικανά να αποθηκεύσουν μεγάλη ποσότητα τριγλυκεριδίων, παρ' όλα αυτά υπάρχει μια ουδός πάνω από την οποία η περίσσεια του λίπους όταν υπάρχει για μεγάλο χρονικό διάστημα αποθηκεύεται με την μορφή των τριγλυκεριδίων και σε άλλους ιστούς, όπως στο ήπαρ, στο πάγκρεας, στους μυς και στην καρδιά. Η παραπάνω διαδικασία προκαλεί λιποτοξικότητα και φλεγμονή, μεταβολικό στρες και την αρχή των νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία(54,55).

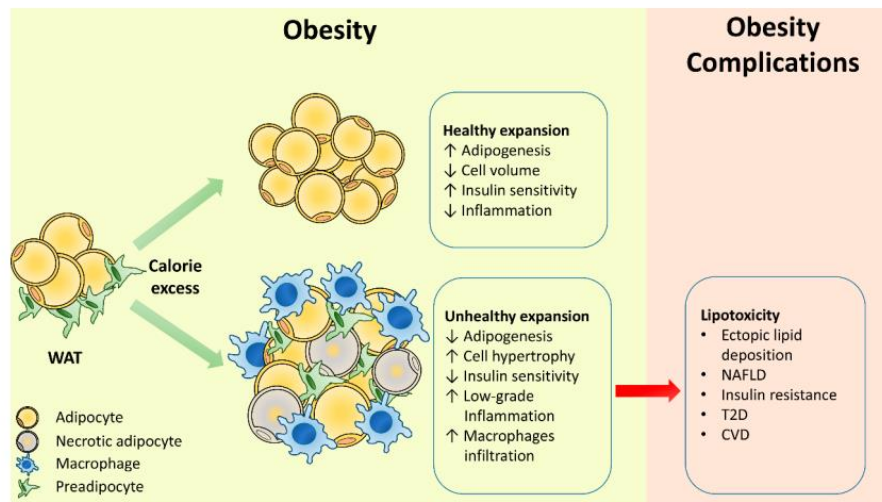
Το ήπαρ παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην ομοιόσταση της ενέργειας και του μεταβολισμού, μέσω της de novo λιπογένεσης και οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Διαταραχή στην ομοιόσταση του μεταβολισμού προκαλεί συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα, δηλαδή μη αλκοολική λιπώδης

διήθηση του ήπατος, την πιο συχνή χρόνια νόσο του ήπατος, στον γενικό πληθυσμό, ίνωση και μη αλκοολική ηπατίτιδα(12).

Στο πάγκρεας μπορεί να προκληθεί υπέρμετρη έκκριση ινσουλίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη κι τέλος ΣΔΠ(54).

Ο μυϊκός ιστός είναι άλλο ένα όργανο που συμμετέχει στην έκτοπη εναπόθεση του λίπους. Πρόκειται για ενδοκρινικό όργανο που συμβάλει στην ομοιοστάση της γλυκόζης και την διαχείριση των λιπιδίων και συμμετέχει στην αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη(12).

Τέλος, ο καρδιακός μυς, συμμετέχει εξίσου με το ήπαρ και τον σκελετικό μυ στην έκτοπη αποθήκευση λίπους. Η καρδιακή λιποτοξικότητα χαρακτηρίζεται από τοπική αντίσταση στην ινσουλίνη, απόπτωση των καρδιακών μυοκυττάρων και διαταραχές της συσταλτικότητας. Το λίπος στον καρδιακό μυ χωρίζεται σε επικάρδιο λίπος, που εναποτίθεται στο μυοκάρδιο και τις στεφανιαίες αρτηρίες, το περικαρδιακό και το περιαγγειακό λίπος, που περιβάλλουν το περικάρδιο και τα αγγεία, αντίστοιχα. Το περιαγγειακό λίπος σχετίζεται με τις επιπτώσεις της καρδιαγγειακής νόσου στην παχυσαρκία, λόγω της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών και του οξειδωτικού στρες(12,56).



Σχήμα 2: Επέκταση του λιπώδους ιστού

Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications

Michele Longo et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20 (9), 1-23

Η λιπόλυση είναι μια διαδικασία κατά την οποία, κυρίως σε περιόδους νηστείας, ενεργοποιείται η παραγωγή ενέργειας από τα αποθηκευμένα τριγλυκερίδια προς κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Η διαδικασία της λιπόλυσης ξεκινάει από τα λιποκύτταρα, με την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και την απελευθέρωση στην κυκλοφορία λιπαρών οξέων και γλυκερόλης. Πρωτεύοντα ρόλο παίζει η πρωτεΐνη λιπάση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού (adipose triglyceride lipase, ATGL), η οποία εκφράζεται και στον μυϊκό ιστό κατά την άσκηση(54).

2.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Ο ρόλος του ήπατος στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι να διατηρεί την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της αποθήκευσής της. Η ρυθμός της γλυκονεογένεσης (σύνθεση γλυκόζης από γαλακτικό και πυροσταφυλικό οξύ) υπαγορεύεται από την μεταγραφή ενζύμων, όπως η phosphoenolpyruvate carboxykinase (Pepck), και η glucose-6-phosphatase (G6Pase). Από την άλλη, η αναστολή της δράσης της glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) προωθεί την σύνθεση του γλυκογόνου, οδηγώντας στην γλυκογένεση (σύνθεση γλυκογόνου από γλυκόζη)(57).

Ο μεταβολισμός των λιπιδίων στο ήπαρ, παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης. Όταν οι υδατάνθρακες βρίσκονται σε περίσσεια, τότε μετατρέπονται σε λίπος με την διαδικασία της λιπογένεσης de novo. Ενώ η περίσσεια λίπους μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη(57). Τα μεταβολικά νοσήματα φαίνεται να συνδέονται με το στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο, μέσω της παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ και της λιπογένεσης. Η ενεργοποίηση της ηπατικής adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) έχει αντί-διαβητική δράση στο ήπαρ, μέσω της ρύθμισης της παραγωγής γλυκόζης, της λιπογένεσης και γλυκονεογένεσης, της οξειδωσης των λιπαρών οξέων και της γλυκόλυσης.

2.4. ΚΥΤΤΑΡΑ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

2.4.1. ΚΥΤΤΑΡΑ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΚΑΙ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ

Τα κύτταρα του λιπώδους ιστού χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με την ανατομική θέση στην οποία βρίσκονται, στα λιποκύτταρα του υποδόριου λίπους και στα λιποκύτταρα του κοιλιακού λίπους(12). Παρόλο που προέρχονται από το ίδιο προγονικό κύτταρο, το κύτταρο του

μεσοδέρματος που εκφράζει τον παράγοντα myogenic factor 5 (Mysf5⁻), παρουσιάζουν αρκετές διαφορές στις λειτουργίες τους(58).

Τα κύτταρα του υποδόριου λίπους εδράζονται κάτωθεν των δερματικών στιβάδων και σαν κύριο ρόλο έχουν την προστασία από εξωτερικές πιέσεις που μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στους ιστούς και την προστασία έναντι των χαμηλών θερμοκρασιών(58). Επίσης, θεωρείται ότι δρουν προστατευτικά έναντι του μεταβολικού συνδρόμου και της παχυσαρκίας. Τα κύτταρα του κοιλιακού λίπους εδράζονται στην ενδοκοιλιακή κοιλότητα και κύριος ρόλος τους είναι η επικοινωνία τους με άλλα όργανα της κοιλίας(58).

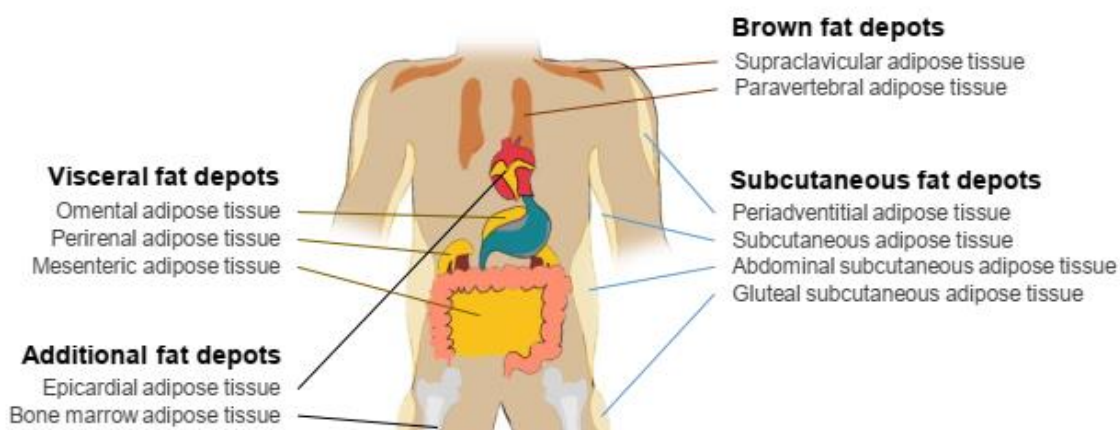
Η αύξηση του λιπώδους ιστού είναι μια δυναμική διαδικασία. Στο υποδόριο λίπος βρίσκεται το βασικό λιποκύτταρο στο οποίο γίνεται η συσσώρευση των λιπιδίων, αλλά το κοιλιακό λίπος χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντίσταση στις αντιλιπολυτικές ιδιότητες της ινσουλίνης και των κατεχολαμινών. Επίσης, η συσσώρευση του κοιλιακού λίπους σχετίζεται με διαταραχές του μεταβολισμού μέσω της απελευθέρωσης κυτταροκινών και της μειωμένης έκκρισης της αδιπνεκτίνης, ενώ θεωρείται από τους κυριότερους προδιαθεσικούς παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου(12,54).

2.4.2. ΑΥΞΗΣΗ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Κατά την αύξηση του λιπώδους ιστού μπορεί να σημειωθεί υπερπλασία, όταν τα λιποκύτταρα αυξάνονται σε αριθμό, κυρίως αυτά του κοιλιακού λίπους, ή υπερτροφία όταν τα λιποκύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος(54,58). Το μέγεθος του λιπώδους ιστού, που αυξάνεται με την ηλικία, καθορίζεται περίπου στην εφηβεία, ενώ στην ενήλικη ζωή, ο αριθμός των λιποκυττάρων παραμένει σταθερός, ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος(56,59). Έτσι, σε καταστάσεις χρόνιας περίσσειας ενέργειας, όπως η παχυσαρκία, τα λιποκύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος, μέχρι να φτάσουν σε μία ουδό όπου ενεργοποιούνται τα προγονικά κύτταρα για να διαφοροποιηθούν σε ώριμα λιποκύτταρα και να ξεκινήσει η υπερπλασία. Έρευνα σε νήπια κάτω των 2 ετών έδειξε ότι ο λιπώδης ιστός υπόκειται σε πολλές διαφοροποιήσεις κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, τονίζοντας τον καταστροφικό ρόλο της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία(59).

Τα υπερτροφικά λιποκύτταρα εκκρίνουν πρωτεΐνες με παρακρινή δράση, οι οποίες προάγουν την διαφοροποίηση του πρόδρομου λιποκυττάρου σε ώριμο λιποκύτταρο. Η παραπάνω διαδικασία

περιγράφεται σαν «διαφοροποίηση του λιπώδους ιστού» (adipose tissue remodeling), και οδηγεί στην έκκριση κυτταροκινών και την δημιουργία τοπικής και συστηματικής φλεγμονής και σε περαιτέρω λιπογένεση(12). Επιπροσθέτως, τα υπερτροφικά λιποκύτταρα αυξάνουν την λιπόλυση με αποτέλεσμα την ακόλουθη αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία, ενώ μόρια χοληστερόλης μεταφέρονται σε ιστούς που δεν είναι σχεδιασμένοι να αποθηκεύουν λίπος. Ο παραπάνω μηχανισμός συμβάλει στην λιποτοξικότητα και την συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη(12).



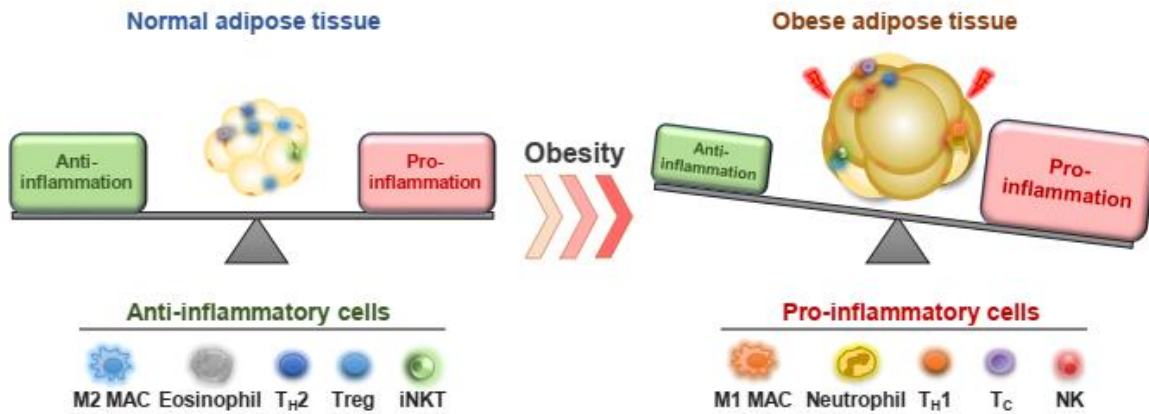
Σχήμα 3: Κατανομή λιπώδους ιστού

Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors

Hwang et al., *Diabetes Metab J*, 2019;43, 752-762

2.5. ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Μια λειτουργία του λιπώδους ιστού είναι η συμμετοχή του στην φλεγμονή. Αντιφλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα κύτταρα-φονείς (natural killer T cells, NK) παίζουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης του λιπώδους ιστού. Στην παχυσαρκία, όπου διαταράσσεται η ομοιόσταση των λιποκυττάρων, ενεργοποιούνται προφλεγμονώδη κύτταρα που προάγουν την φλεγμονή, όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα, κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και B λεμφοκύτταρα. Ο παραπάνω μηχανισμός έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ίνωσης, του οξειδωτικού στρες και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα κύτταρα του υποδόριου λίπους συμμετέχουν λιγότερο στην φλεγμονώδη διαδικασία(58).



Σχήμα 4: Προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη κύτταρα του λιπώδους ιστού

Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors

Hwang et al., *Diabetes Metab J*, 2019;43, 752-762

2.6. ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΚΤΕΣ

Στην ενεργοποίηση του λιπώδους ιστού παίζει ρόλο και το περιβάλλον. Η λειτουργία των λιποκυττάρων, που θεωρούνται ενδοκρινικά ενεργά, μπορεί να επηρεαστεί από ουσίες, που ονομάζονται ενδοκρινικοί διαταράκτες. Οι παραπάνω ουσίες μπορεί να διαταράξουν την ισορροπία πείνας-κορεσμού και να ενεργοποιήσουν την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων στον λιπώδη ιστό. Παράδειγμα αποτελούν η βισφενόλη Α, τα φυτοοιστρογόνα και οι τριμπουτίνη(56).

3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΛΕΥΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι το κυριότερο είδος λιπώδους ιστού στον άνθρωπο. Ίσως θεωρείται το μεγαλύτερο ενδοκρινικό όργανο, ενώ εκκρίνει μεγάλο αριθμό ορμονών, αυξητικών παραγόντων και υποδοχέων και παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην διατήρηση της ομοιόστασης της ενέργειας(57).

Εκτός από το κύριο κύτταρο του λιπώδους ιστού που είναι το λιποκύτταρο, ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελείται και από ενδοθηλιακά κύτταρα, πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα, νευρικά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Κύριες λειτουργίες του λιποκυττάρου αποτελούν η αποθήκευση της ενέργειας με την μορφή λιπιδίων, η έκκριση παραγόντων με παρακρινή και ενδοκρινή δράση και η συμμετοχή στην άμυνα και την φλεγμονή(60). Εκκρίνει κυτοκίνες, που ονομάζονται αντιποκίνες, οι οποίες συμμετέχουν στην φλεγμονή, την αγγειογένεση και τον μεταβολισμό(57).

3.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΤΟΥ ΛΕΥΚΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

Αναφορικά με την σύνθεση του λιποκυττάρου του λευκού λιπώδους ιστού, αυτό περιέχει ένα μοναδικό κυτταροπλασματικό σταγονίδιο λίπους, με σκοπό την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων, και λίγα αγγεία. Αυτή η δομή είναι που του προσδίδει το λευκό χρώμα. Επίσης, περιέχει έναν έκκεντρο πυρήνα και πολύ μικρά μιτοχόνδρια. Από τον λευκό λιπώδη ιστό παράγονται οι αδιποκίνες, με κυριότερες να θεωρούνται η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η βισφατίνη, η ρεζιστίνη και η χιμερίνη(57). Η λεπτίνη ρυθμίζει την ομοιόσταση της ενέργειας και επηρεάζει νευροενδοκρινολογικές λειτουργίες του υποθαλάμου, μειώνοντας το αίσθημα της πείνας. Η αδιπονεκτίνη, που εκτός από τον λιπώδη ιστό εκκρίνεται και από τα κύτταρα των γραμμωτού και καρδιακού μυ, παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, στην φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Η ρεζιστίνη εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και τα μακροφάγα και συμμετέχει στην φλεγμονή που προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η βισφατίνη παράγεται από τα λιποκύτταρα, τα μακροφάγα και τον φλεγμένον ενδοθηλιακό ιστό(12,56).

4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΦΑΙΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο φαιός λιπώδης ιστός παίζει πρωτεύοντα ρόλο τους στην ενεργοποίηση της θερμογένεσης χωρίς ρίγος (non-shivering thermogenesis) για την διατήρηση της φυσιολογικής θερμοκρασίας του σώματος(56). Η διαδικασία αυτή προηγείται της θερμογένεσης με ρίγος(61). Ο φαιός λιπώδης ιστός στους ενήλικες συναντάται κυρίως στο οπίσθιο τραχηλικό τρίγωνο και περινεφρικά, και σε μικρότερες ποσότητες πέριξ μεγάλων αγγείων όπως η αορτή και η καρωτίδα, πέριξ του καρδιακού τοιχώματος (επικάρδιο), στους βρόγχους των πνευμόνων και σε συμπαγή όργανα όπως ο σπλήνας, τα επινεφρίδια, το πάγκρεας και το ήπαρ(56,62,63). Η ποσότητα του εξαρτάται από τον ΔΜΣ, την ηλικία, το φύλο και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως την θερμοκρασία(60). Συναντάται κυρίως στα μικρά θηλαστικά και τα νεογέννητα παιδιά(56). Στους ενήλικες, ο φαιός λιπώδης ιστός υπολείπεται, ωστόσο πρόσφατη μελέτη που παρουσιάζει ότι και οι ενήλικες έχουν ενεργό φαιό λιπώδη ιστό σε μικρή ποσότητα, τον χαρακτηρίζει ως πιθανό στόχο για την θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, μιας και η αύξηση του μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση του μεταβολισμού(62,63).

4.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΤΟΥ ΦΑΙΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

Σε αντίθεση με τον λευκό λιπώδη ιστό, στο κυτταρόπλασμα του φαιού λιπώδους ιστού υπάρχουν πολλά έγκλειστα λιπιδίων και μιτοχόνδρια που περιέχουν ιόντα σιδήρου, ενώ είναι πλούσιος σε αιμάτωση(56). Στην μεμβράνη των μιτοχονδρίων περιέχεται η πρωτεΐνη uncoupling protein-1 (UCP1), η οποία μεταφέρει πρωτόνια από τον πυρήνα των μιτοχονδρίων στον διαμεμβρανικό χώρο. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ενεργοποιημένη UCP1 δεν προκαλεί σύνθεση ΑΤΡ αλλά οδηγεί στην παραγωγή ενέργειας μέσω θερμότητας, ρυθμίζοντας την θερμοκρασία του σώματος(57).

4.3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΦΑΙΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

Στην έκθεση στο κρύο, η θερμογένεση ενεργοποιείται από την έκκριση της νορεπινεφρίνης από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, που με την σειρά της ενεργοποιεί την έκκριση του FGF-21,

στον φαιό λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της λιπόλυσης(61,63). Για την διατήρηση της θερμογένεσης γίνεται καταβολισμός υδατανθράκων και λιπιδίων, επάγεται λιπόλυση και απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων. Επίσης, ο φαιός λιπώδης ιστός έχει την ικανότητα να συνθέτει ελεύθερα λιπαρά οξέα de novo από την γλυκόζη (de novo λιπογένεση) για να συνεχίσει την διαδικασία της θερμογένεσης. Η πλούσια αιμάτωση βοηθάει την ανταλλαγή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών και την έκκριση κυτταροκινών που εκλύονται από τον φαιό λιπώδη ιστό προς την κυκλοφορία. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά καθιστούν τον φαιό λιπώδη ιστό όργανο στόχο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου(58,61,63).

5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΜΠΕΖ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ

Εκτός από τον λευκό και τον φαιό λιπώδη ιστό, έχει περιγραφεί και ο μπεζ λιπώδης ιστός (beige/brite adipose tissue). Μορφολογικά μοιάζει τόσο με τον λευκό όσο και με τον φαιό λιπώδη ιστό, παρόλο που προέρχεται από την διαφοροποίηση του λευκού λιπώδους ιστού(63). Τα κύτταρα του μπεζ λιπώδους ιστού προέρχονται από προγονικό κύτταρο με Myf5⁻, σε αντίθεση με τα κύτταρα του φαιού λιπώδους ιστού που προέρχονται από Myf5⁺ κύτταρα(60). Εμφανίζεται ανάμεσα σε περιοχές που βρίσκεται λευκός λιπώδης ιστός(63). Ομοίως με τον φαιό λιπώδη ιστό, στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του βρίσκονται πολλά έγκλειστα λιπιδίων και μιτοχόνδρια, ενώ παράγεται UCP-1(60). Ενεργοποιείται σε καταστάσεις χαμηλής θερμοκρασίας, στην άσκηση, στην καχεξία από κακοήθειες, στον τραυματισμό των ιστών και σε βαριά εγκαύματα, σαν απάντηση στο στρες και σε άλλες καταστάσεις ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όπου εκκρίνονται κατεχολαμίνες και ιντερλευκίνη 6 (56,63,64). Η διαφοροποίηση του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ (browning), είναι μια παροδική προσαρμογή που διαρκεί όσο και το ερέθισμα που την προκάλεσε, πχ το κρύο(56).

Η μετατροπή του λευκού σε μπεζ λιπώδη ιστό θα μπορούσε να γίνει στόχος για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, και άρα είναι επιτακτική η ανάγκη για περισσότερες μελέτες που να αφορούν στην κατανόηση της λειτουργίας του.

6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΜΥΪΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

6.1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΜΥΪΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Ο μυϊκός ιστός αποτελεί περίπου το 40%-50% της σύστασης του σώματος ενός υγιούς ανθρώπου. Είναι ένα όργανο που είναι υπεύθυνο για πολλές λειτουργίες του οργανισμού, όπως την θερμογένεση, την αναπνοή, την στάση του σώματος, την κίνηση και την παραγωγή ενέργειας. Οι μύες για να ανταπεξέλθουν στις παραπάνω λειτουργίες χρησιμοποιούν ενέργεια από τα αποθηκευμένα τριγλυκερίδια και το γλυκαγόνο. Από την άλλη, σε καταστάσεις νηστείας και ένδειας ενέργειας οι μύες παράγουν ενέργεια, με την μορφή γλυκόζης, με την χρήση του γαλακτικού οξέος και των αμινοξέων, μέσω της γλυκονεογένεσης(57,65).

Ο μυϊκός ιστός θεωρείται ενδοκρινικό όργανο, που δρα και επικοινωνεί με άλλους ιστούς μέσω κυτοκινών που ονομάζονται μυοκίνες. Μεταφέρονται, μέσω της κυκλοφορίας, σε άλλους ιστούς, ενώνονται με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους και ενεργοποιούν βιολογικούς καταρράκτες που συνδέονται με τις ευεργετικές ιδιότητες της άσκησης(66). Οι μυοκίνες έχουν αυτοκρινή, παρακρινή και ενδοκρινή δράση και αλληλοεπιδρούν κυρίως με τον λιπώδη ιστό, το ήπαρ, το πάγκρεας, το γαστρεντερικό σύστημα, τον οστίτη ιστό και τον εγκέφαλο(57,67). Μερικές από τις πιο καλά μελετημένες μυοκίνες είναι IL-6, IL-7, IL-15, insulin-like 6, FGF-21, follistatin-like 1, myonin, και η ιρισίνη, οι οποίες συμμετέχουν σε μεταβολικές διαδικασίες όπως η μυογένεση, η οξείδωση του λίπους, η οστεογένεση, η λειτουργία του ενδοθελίου και η μεταβολή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό(57). Οι μυοκίνες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εκλυόμενες με την άσκηση, εκλυόμενες ανεξάρτητα από την άσκηση, μυοκίνες με αυτοκρινή δράση που επηρεάζουν τους μύες και των μεταβολισμό τους (μυογένεση, υπερτροφία μυών) και μυοκίνες με παρακρινή και ενδοκρινή δράση που επικοινωνούν με άλλα όργανα(57).

Από τις κυριότερες διαδικασίες που συμμετέχει ο μυϊκός ιστός είναι η άσκηση/φυσική δραστηριότητα και η θερμογένεση.

6.2. ΑΣΚΗΣΗ

Κατά την διάρκεια της άσκησης επιτυγχάνεται μείωση του λιπώδους και αύξηση του μυϊκού ιστού. Επίσης, μειώνεται η φλεγμονή και αυξάνεται η παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στους ιστούς, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες(64).

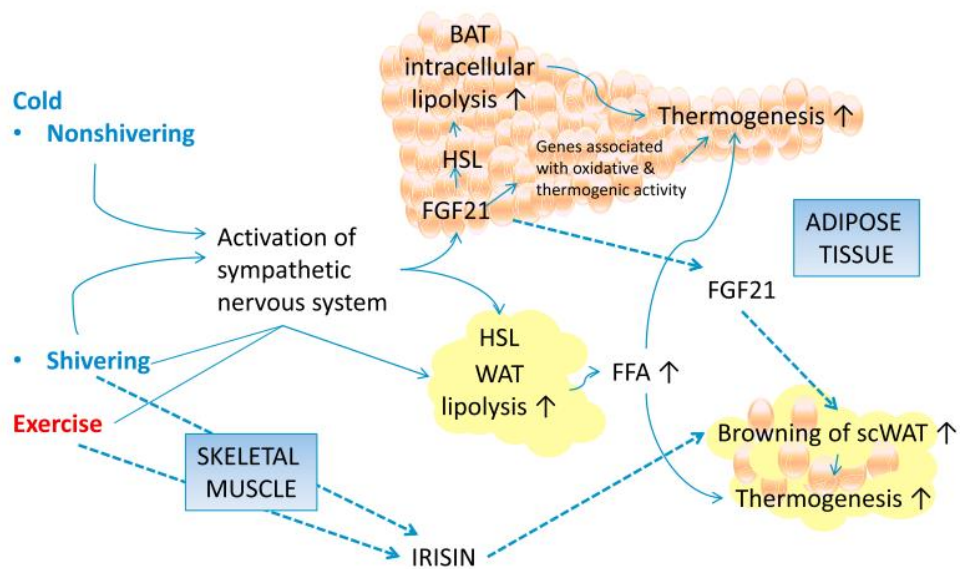
Ο ενδοκοιλιακός και υποδόριος λευκός λιπώδης ιστός, κατά την διάρκεια της άσκησης αλλάζει διάφορα χαρακτηριστικά του, όπως η δραστηριότητα των μιτοχονδρίων, η έκφραση γονιδίων και η μορφολογία των κυττάρων του. Σημειώνεται βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης και των λιπιδίων και αυξάνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Μετά την άσκηση, η διαδικασία της λιπόλυσης σταθεροποιείται αλλά παραμένει σε αυξημένα επίπεδα για περίπου 24 ώρες, και αυξάνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη για 48 ώρες. Επίσης, επηρεάζεται η έκκριση αδιποκινών, όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. Κατά την άσκηση σημειώνεται μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό, και άρα ενεργοποιείται ο μπεζ λιπώδης ιστός(60).

Αναπάντητο παραμένει το ερευνητικό ερώτημα γιατί ενώ τα κύτταρα του φαιού λιπώδους ιστού ενεργοποιούνται σε περιόδους κρύου προάγοντας την θερμογένεση, ενεργοποιούνται επίσης κατά την άσκηση, μία κατάσταση παραγωγής θερμότητας. (61,64).

6.3. ΘΕΡΜΟΓΕΝΕΣΗ

Στην έκθεση σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες ή παρατεταμένη έκθεση σε λιγότερο χαμηλές θερμοκρασίες τα θηλαστικά εμφανίζουν τον μηχανισμό του ρίγους, μια αντίδραση των μυών για την διατήρηση της σωστής θερμοκρασίας τους σώματος, μέσω της παραγωγής ενέργειας. Πρόκειται για ένα προσαρμοστικό μηχανισμό στις χαμηλές θερμοκρασίες, που συναντάται και κατά την χειμέρια νάρκη(68). Πριν από την εμφάνιση του ρίγους προηγείται άλλος προστατευτικός μηχανισμός, χωρίς ρίγος, όπου ενεργοποιείται ο φαιός λιπώδης ιστός για την παραγωγή θερμότητας (non shivering thermogenesis). Στα πλαίσια της παραπάνω διαδικασίας, μέσα σε λίγα λεπτά παράγεται θερμότητα μέσω της UCP-1 στα σημεία του φαιού λιπώδους ιστού. Ένας παράγοντας που συμβάλει στην θερμογένεση είναι η νορεπινεφρίνη, που ενεργοποιεί το συμπαθητικό σύστημα και την απελευθέρωση του FGF-21 στον φαιό λιπώδη ιστό. Ο FGF-21 προάγει την λιπόλυση με την βοήθεια της hormone sensitive lipase (HSL). Τα ενδοκυττάρια

λιπίδια που απελευθερώνονται από την λιπόλυση ενεργοποιούν τα μιτοχόνδρια ώστε να απελευθερώσουν ενέργεια με την μορφή θερμότητας. Μια άλλη κατάσταση κατά την οποία ενεργοποιείται η θερμογένεση είναι η άσκηση, όπου παράγεται ενέργεια με την μορφή θερμότητας από τον λιπώδη ιστό μέσω της μυοκίνης ιρισίνης(61).



Σχήμα 5: Η επίδραση του κρύου (με ρίγος και χωρίς ρίγος) και της άσκησης στον λιπώδη ιστό

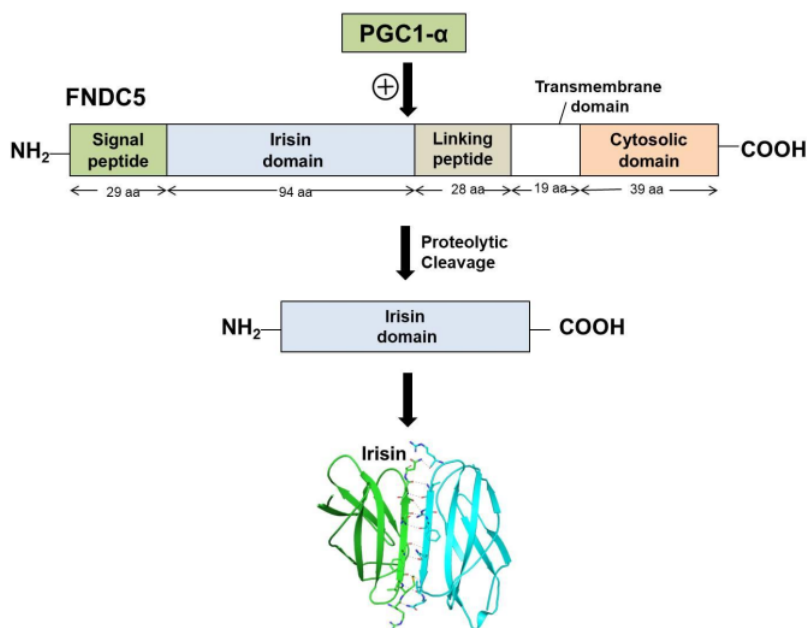
BAT Thermogenesis: Linking Shivering to Exercise

Virtanen, *cell metabolism*, 2014, 19 (3), 352-354

7. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΙΡΙΣΙΝΗ

7.1. ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ

Η ιρισίνη είναι μία πρωτεΐνη, που περιγράφηκε πρώτη φορά το 2012 από τον Bostrom και τους συνεργάτες του, ως το N-τελικό άκρο της πρωτεΐνης fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5)(69). Η πρωτεΐνη FNDC5 αποτελείται από 209 αμινοξέα, εκ των οποίων 29 αμινοξέα βρίσκονται στο N-τελικό άκρο, 94 αμινοξέα βρίσκονται στην περιοχή της fibronectin III (περιοχή από όπου προέρχεται η ιρισίνη), 28 αμινοξέα αποτελούν ένα συνδετικό πεπτίδιο, 19 αμινοξέα αποτελούν μια διαμεμβρανική περιοχή και 39 αμινοξέα μια κυτταροπλασματική περιοχή(70). Σε μελέτη σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η πρωτεΐνη ADAM10, που ανήκει σε οικογένεια δισιντεγκρινών/μεταλλοπρωτεασών, είναι υπεύθυνη για την μετατροπή της FNDC5 στην ενεργή της μορφή, την ιρισίνη(71).



Σχήμα 6: Η δομή της FNDC5

FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology

Waseem et al., *Molecules*, 2022, 27 (3), 1118-1132

Πήρε το όνομά της από την Ελληνίδα θεά Ίρις, που ήταν αγγελιοφόρος καλών μηνυμάτων από τους θεούς στους ανθρώπους. Έτσι και η ιρισίνη, είναι μια γέφυρα επικοινωνίας μεταξύ του μυϊκού ιστού και άλλων οργάνων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό, μεταδίδοντας τα ευεργετικά αποτελέσματα της επίδρασης της άσκησης (θερμογένεση, μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό) (57,69).

Ενδιαφέρον προκαλεί η παρατήρηση των Bostrom και συνεργατών που σημειώνουν ότι η αλληλουχία των αμινοξέων της ιρισίνης είναι παρόμοια σε πολλά θηλαστικά και πανομοιότυπη με τα ποντίκια, υπογραμμίζοντας την σημαντικότητα της πρωτεΐνης στην εξέλιξη(69).

Η ιρισίνη εκκρίνεται κυρίως από τον σκελετικό μυϊκό ιστό και σε μικρότερο ποσοστό από άλλους μύς όπως την καρδιά, την γλώσσα και τον πρωκτό και από τον λιπώδη ιστό, κυρίως από το υποδόριο λίπος, τους όρχεις, το ήπαρ, το πάγκρεας, τον σπλήνα, το στομάχι και τον εγκέφαλο. Η μεταγραφή της ενεργοποιείται από την πρωτεΐνη peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) coactivator-1 α (PGC1 α), μια πρωτεΐνη που συναντάται σε πολλούς μηχανισμούς διατήρησης της ενέργειας, στην λειτουργία των μιτοχονδρίων, στην αγγειογένεση, στο οξειδωτικό στρες και στην έκφραση γονιδίων στον μυϊκό ιστό(57,67,72,73).

Εκλυτικοί παράγοντες έκφρασης της ιρισίνης είναι η άσκηση και η έκθεση στο ψύχος(69,74). Έχει ενδοκρινή και παρακρινή δράση και οι βασικές λειτουργίες της είναι η ενεργοποίηση της θερμογένεσης στον λιπώδη ιστό και η μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό, μέσω της ενεργοποίησης της UCP1(69,73).

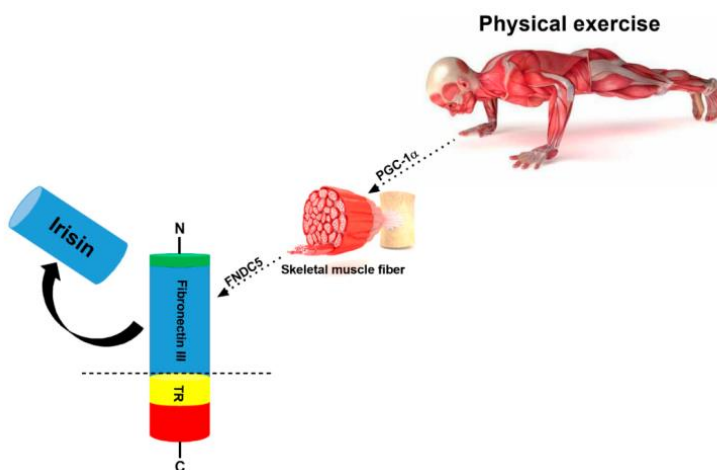
Η ιρισίνη ασκεί την δράση της κυρίως μέσω του μονοπατιού mitogen-activated protein kinases (MAPK)(75,76). Επίσης, σε μελέτη σε πειραματόζωα, φαίνεται ότι η ιρισίνη δρα στον καρδιακό μυ, σε καταστάσεις καρδιακής υπερτροφίας, μέσω της AMP-activated protein kinase/Mammalian target of rapamycin (AMPK/mTOR) σηματοδότησης(56,76). Η ενεργοποίηση του AMPK προκαλεί φωσφορυλίωση ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, συμμετέχει στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, στην κυτταρική ανάπτυξη, στην μεταγραφή γονιδίων και στην αναστολή της ενεργοποίησης του mTOR(77). Δευτερευόντως, η ιρισίνη μπορεί να δρα μέσω του phosphatidylinositol-3 kinase/AKT (PI3K/AKT)(78) και του signal transducer and activator of transcription 3/Snail (STAT3) μονοπατιού(75). Ενδιαφέρουσα είναι η ανασκόπηση των Alves και συνεργατών, όπου περιγράφουν ότι η ιρισίνη και μέσω αυτής η άσκηση μπορεί να δράσει

προστατευτικά έναντι της βαριάς νόσησης με Covid-19, λόγω της ενεργοποίησης των παραπάνω μονοπατιών και την καταστολή του καταρράκτη της φλεγμονής(79).

Η κάθαρση της ιρισίνης γίνεται κυρίως από την χολή, και δευτερευόντως από το ήπαρ και τα νεφρά(66).

7.2. ΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ

Οι υποδοχείς της ιρισίνης δεν έχουν μελετηθεί ευρέως, και προς το παρόν δεν έχει περιγραφεί με σαφήνεια συγκεκριμένη πρωτεΐνη που να λειτουργεί ως υποδοχέας της. Στα οστεοκύτταρα φαίνεται να συνδέεται με το σύμπλεγμα της $\alpha V/\beta 5$ ιντεγκρίνης(66,68). Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που απαρτίζονται από το α/β ετεροδιμερές. Η παθολογική ενεργοποίηση των ιντεγκρινών συμβάλει στην μεταφορά κυττάρων σε απομακρυσμένους ιστούς, την ενεργοποίηση της φλεγμονής και την καρκινογένεση(68).



Σχήμα 7: Η παραγωγή της ιρισίνης μέσω της άσκησης

Exercise–Linked Irisin: Consequences on Mental and Cardiovascular Health in Type 2 Diabetes

Sousa et al, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22 (4), 2199-2214

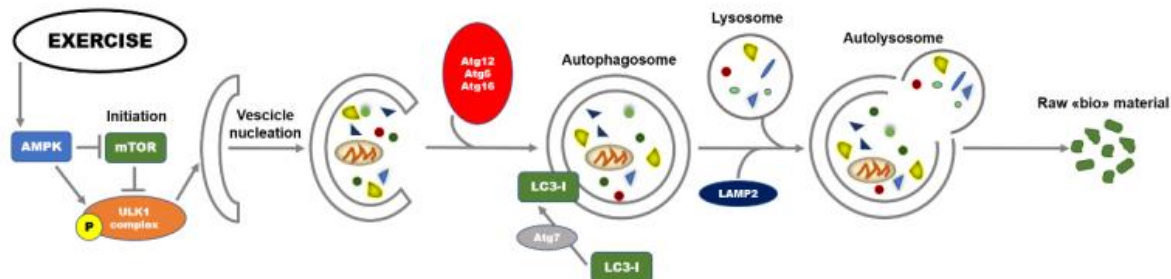
7.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΥΪΚΟ ΙΣΤΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΘΕΡΜΟΓΕΝΕΣΗ

Οι μυοκίνες εκκρίνονται από τον μυϊκό ιστό κατά την μυϊκή σύσπαση και είναι υπεύθυνες για την επικοινωνία του με άλλους ιστούς. Σε αυτή την επικοινωνία είναι που πιθανότητα οφείλονται οι ευεργετικές ιδιότητες της άσκησης, ενώ θεωρείται μια μη φαρμακευτική θεραπεία ενάντια σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικά νοσήματα και νευρολογικά νοσήματα(80). Είναι γνωστό ότι η φυσική δραστηριότητα στην καθημερινή ζωή προστατεύει έναντι του ΣΔΙΙ, των καρδιαγγειακών νοσημάτων, του καρκίνου, της άνοιας και της κατάθλιψης(81). Η ιρισίνη είναι από τις πρώτες μυοκίνες που περιγράφηκε ως υπεύθυνη για την μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό, σαν απάντηση στην άσκηση, σε πειραματόζωα(69). Η θερμογένεση από άσκηση προάγεται μέσω της PGC1-a, η οποία με την σειρά της ως μεταγραφικός παράγοντας ενεργοποιεί την μεταγραφή του γονιδίου της FNDC5 από όπου παράγεται η ιρισίνη(69). Η μελέτη των Lee και συνεργατών έδειξε ότι η άσκηση και η έκθεση στο κρύο ενεργοποιούν την ιρισίνη στα πλαίσια της ενεργοποίησης της θερμογένεσης μέσω του μηχανισμού του ρίγους των μυών(74).

Στον λευκό λιπώδη ιστό, κατά την διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας ενεργοποιείται η PGC-1a, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μιτοχονδρίων και την παραγωγή της ιρισίνης. Στον φαιό λιπώδη ιστό η PGC-1a, μαζί με την ιρισίνη ρυθμίζουν την έκκριση της UCP-1 με αποτέλεσμα την θερμογένεση. Πολλές από τις ευεργετικές ιδιότητες της άσκησης έχουν αποδοθεί στην ιρισίνη. Έτσι η κατανάλωση της ενέργειας που προκύπτει κατά την άσκηση ενεργοποιεί τον μεταβολισμό των λιπιδίων, αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και ενεργοποιεί την μετατροπή του λευκού στον θερμογενετικό φαιό λιπώδη ιστό(67,82). Επίσης, σε μελέτη σε πειραματόζωα, η έλλειψη ιρισίνης, προκάλεσε μειωμένη λειτουργία του φαιού λιπώδους ιστού, υπογραμμίζοντας τον σημαντικό ρόλο της μυοκίνης στην θερμογένεση(83).

Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς της ευεργετικής δράσης της ιρισίνης κατά την άσκηση είναι και η αυτοφαγία. Η αυτοφαγία είναι μια ζωτικής σημασίας διαδικασία του κυττάρου. Από την μία, αυξάνει την επιβίωση των κυττάρων και από την άλλη προκαλεί κυτταρικό θάνατο, όταν χρειάζεται. Πιο συγκεκριμένα, προκαλείται καταστροφή των οργανιδίων των κυττάρων, μέσω των λυσοσωμάτων, ώστε να επιτευχθεί ανακύκλωση βασικών συστατικών, για την παραγωγή ενέργειας(80). Κύριος στόχος της αυτοφαγίας είναι να διατηρεί την ακεραιότητα του κυττάρου σε

καταστάσεις στρες, όπως η υποξία, η λοίμωξη ή η νηστεία(80). Η ιρισίνη, λοιπόν, μπορεί να ενεργοποιήσει την διαδικασία της αυτοφαγίας, μέσω της άσκησης.



Σχήμα 8: Η διαδικασία της αυτοφαγίας, μέσω της άσκησης

Irisin and autophagy: First update

Pesce et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21 (20), 1-27

Το είδος της άσκησης φαίνεται να επηρεάζει την έκκριση της ιρισίνης, με τα αποτελέσματα των ερευνών να είναι ποικίλα(81,82). Εκκρίνεται άμεσα μετά από την άσκηση(15-30 λεπτά), αλλά δεν φαίνεται να παραμένει σε αυξημένα επίπεδα μέσα στην ημέρα στα άτομα με τακτική αθλητική δραστηριότητα (4-6 εβδομάδες καθημερινής ήπιας αθλητική δραστηριότητα), ενώ παίζει ρόλο και το είδος της άσκησης, αφού στην άσκηση με αντιστάσεις και την αεροβική σημειώνεται μεγαλύτερη έκκριση ιρισίνης(72,84).

7.4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Μία από τις κυριότερες λειτουργίες της ιρισίνης είναι η επίδρασή της στον λιπώδη ιστό. Μετά από την δημοσίευση της μελέτης των Bostrom και συνεργατών ότι η ιρισίνη συμβάλει στην μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης και την βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης, ήταν πολλές οι μελέτες που ακολούθησαν προσπαθώντας να κατανοήσουν την σχέση της μυοκίνης με τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων(69).

Η ιρισίνη συμβάλει στην βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης και τον μεταβολισμό των λιπιδίων, αυξάνοντας την λιπόλυση και μειώνοντας την συσσώρευση των λιπιδίων. Στον μυϊκό

ιστό μειώνει στην γλυκονεογένεση. Επίσης, στο ήπαρ μειώνει την γλυκονεογένεση και την λιπογένεση, ενώ φαίνεται να αυξάνει το γλυκογόνο στο ήπαρ και να βελτιώνει την λειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων σε πληθυσμούς πειραματόζωων με ΣΔΙΙ (72,76,85). Επίσης, χορήγηση ανασυνδυασμένης ιρισίνης βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, της ινσουλίνης και τον δείκτη HOMA-IR(76). Τέλος, σε μελέτη σε πειραματόζωα, η έλλειψη ιρισίνης συνδέθηκε με διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ και τον μεταβολισμό της γλυκόζης(83), ενώ η χορήγηση της οδήγησε σε βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και του μεταβολισμού της γλυκόζης(76).

Πολλές είναι η μελέτες που αφορούν στην σχέση της ιρισίνης με τον ΣΔΙ, ένα πολυπαραγοντικό νόσημα, που προκαλείται από την καταστροφή των β-παγκρεατικών κυττάρων και την έλλειψη ινσουλίνης. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχουν αντικρουόμενα ευρήματα. Μελέτη σε παιδιά, εφήβους αλλά και ενήλικες με ΣΔΙ έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις ιρισίνης, σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ αυξημένες συγκεντρώσεις ιρισίνης συνδέθηκαν με καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης και χαμηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στον παιδιατρικό πληθυσμό, σε αντίθεση με την ομάδα ενηλίκων που βρέθηκε θετική συσχέτιση(86,87).

Όσο αφορά τον ΣΔΙΙ, παρόλες τις ευεργετικές ιδιότητες της ιρισίνης στον μεταβολισμό, αυξημένες συγκεντρώσεις της έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο, όπως φαίνεται από την θετική συσχέτισή της με τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης, της γλυκόζης και του HOMA-IR σε μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με παχυσαρκία ή/και μεταβολικό σύνδρομο(88–91).

Από την άλλη, σε μελέτη σε παιδιά με μεταβολικό σύνδρομο ή ΣΔΙΙ σημειώθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ιρισίνης σε σχέση με το δείγμα ελέγχου(92). Επίσης, σε μελέτη σε έφηβες με παχυσαρκία και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ), μία κατάσταση που συνήθως συνυπάρχει με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, οι συγκεντρώσεις ιρισίνης ήταν χαμηλότερες, σε σχέση με τις έφηβες με παχυσαρκία, χωρίς ΣΠΩ(93). Τέλος, οι αυξημένες συγκεντρώσεις ιρισίνης έχουν συνδεθεί με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, σε βάθος ως και 10 ετών(89).

Επίσης, σε μελέτες σε παιδιά και εφήβους σημειώθηκε θετική συσχέτιση της ιρισίνης με παράγοντες του λιπιδαιμικού προφίλ, όπως η συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL(92,94).

Το οξύμωρο φαινόμενο όπου η ιρισίνη φαίνεται να έχει ευεργετικές ιδιότητες έναντι στην ομοίωση της γλυκόζης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά σε πολλές μελέτες σημειώνονται αυξημένες συγκεντρώσεις της σε πειραματόζωα και ασθενείς με ΣΔΙΙ ή/και παχυσαρκία μπορεί να αποδοθεί σε ανάπτυξη μηχανισμών αντίστασης στην ιρισίνη ή υπερέκκριση της από τον λιπώδη ιστό.

7.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΡΙΣΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να αποσαφηνίσουν τον μηχανισμό σύνδεσης της ιρισίνης με την παχυσαρκία με αντιφατικά αποτελέσματα.

Παρόλο που ο κύριος ιστός που παράγει την ιρισίνη θεωρείται ο μυϊκός ιστός, μελέτες δείχνουν την έκκριση της και από τον λιπώδη ιστό. Κάποιοι συγγραφείς την κατατάσσουν στην κατηγορία των αδιποκινών, θεωρώντας ότι είναι η κύρια πρωτεΐνη που συνδέει τον λιπώδη με τον μυϊκό ιστό. Επίσης, σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η πρωτεΐνη PGC1 α , που προάγει την παραγωγή της ιρισίνης, έχει υψηλότερες συγκεντρώσεις στον λιπώδη παρά τον μυϊκό ιστό, ενώ η έκφραση της ιρισίνης εξαρτάται από τα επίπεδα της στην κυκλοφορία, υπονοώντας έναν παλίνδρομο μηχανισμό ρύθμισης της παραγωγής της από τον λιπώδη ιστό, όπως και σε πολλές άλλες ορμόνες(73).

Η ιρισίνη αυξάνεται κυρίως με την αύξηση του ΔΜΣ και έχει σημειωθεί τόσο σε παιδιά με ανορεξία όσο και σε παιδιά με παχυσαρκία(72). Οι συγκεντρώσεις της ιρισίνης σε παιδιατρικό πληθυσμό με παχυσαρκία είναι υψηλότερες συγκριτικά με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά, ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις ιρισίνης έχουν συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα παχυσαρκίας (88,95,96). Επίσης, μείωση του ΔΜΣ οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης(72), ενώ η χορήγηση ανασυνδυασμένης ιρισίνης προκαλεί μείωση του ΔΜΣ σε πειραματόζωα με παχυσαρκία(76). Τέλος, ενδιαφέροντα αποτελέσματα παρουσιάζει μια παλαιότερη μελέτη των Cajuéiras και συνεργατών, όπου μετά από μείωση του ΔΜΣ μετά από παρέμβαση με διατροφή, έγινε εκ νέου αξιολόγηση 6 μήνες μετά το τέλος της παρέμβασης. Στο δείγμα που είχε αύξηση του ΔΜΣ 6 μήνες μετά το τέλος της παρέμβασης, σημειώθηκε εκ νέου αύξηση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης(91).

Επίσης, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν θετική συσχέτιση της ιρισίνης με άλλες παραμέτρους μέτρησης της παχυσαρκίας, όπως η περίμετρος μέσης, ο WHR, η άλιπη μάζα και μάζα λιπώδους

ιστού(84,91,95,97), ενώ άλλες που αναφέρουν αρνητική συσχέτιση με την περίμετρο μέσης, τον WHR και τον λόγο ύψους/περιφέρειας(98).

Μια εξήγηση για τις αυξημένες συγκεντρώσεις της ιρισίνης στην παχυσαρκία μπορεί να είναι ότι η παχυσαρκία είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυξημένο λιπώδη ιστό, όργανο έκκρισης της ιρισίνης. Άρα όσο αυξάνεται ο λιπώδης ιστός τόσο θα αυξάνονται οι συγκεντρώσεις της ιρισίνης. Επίσης, σε λιποβαρή άτομα έχουν σημειωθεί μειωμένες συγκεντρώσεις ιρισίνης ενισχύοντας τον παραπάνω ισχυρισμό(72,73,97).

Άλλη μια θεωρία που εξηγεί τις αυξημένες συγκεντρώσεις της ιρισίνης στην παχυσαρκία είναι η αντίσταση στην ιρισίνη ή η ιρισιναιμία. Η κατάσταση αυτή αναλύεται στο επόμενο υπο-κεφάλαιο.

Τέλος, υπάρχουν μελέτες σε παιδιά και ενήλικες με αντίθετα αποτελέσματα. Σε μελέτες σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο ή ΣΔΙΙ σημειώθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ιρισίνης, σε σχέση με παιδιά φυσιολογικού ΔΜΣ. Επίσης, έχει καταγραφεί αρνητική συσχέτιση της ιρισίνης με τον ΔΜΣ, ΔΜΣ-SDS, περίμετρος μέσης-SDS και λιπώδη ιστό (92,99,100). Τέλος, μελέτη παρέμβασης σε παιδιά έδειξε χαμηλότερη συγκέντρωση ιρισίνης στα παχύσαρκα παιδιά σε σχέση με τα φυσιολογικού ΔΜΣ παιδιά, ενώ μετά από 6 μήνες παρέμβαση διατροφής και άσκησης σημειώθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης(98). Βέβαια, θα πρέπει να υπογραμμίσουμε τον μικρό αριθμό δειγματος των παραπάνω μελετών.

7.6. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ/ΑΝΟΧΗ ΣΤΗΝ ΙΡΙΣΙΝΗ

Παρόλες τις ευεργετικές ιδιότητες της ιρισίνης στον μεταβολισμό, μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη παραγωγή της μυοκίνης μπορεί να προκαλέσει αντίσταση(73). Ο Περακάκης και οι συνεργάτες του πιθανολογούν ότι στην παχυσαρκία γίνεται υπερέκκριση ιρισίνης από τους μυς, και άρα ιρισιναιμία, ώστε να εξισορροπηθεί η περίσσεια ενέργειας και να βελτιωθεί η διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης, μιας και η ιρισίνη αυξάνει την λιπόλυση στον λευκό λιπώδη ιστό και μειώνει την γλυκονεογένεση και την γλυκογονόλυση στον μυϊκό ιστό και την λιπογένεση στο ήπαρ. Άρα με την αύξηση της έκκρισης της ιρισίνης επιτυγχάνεται η μέγιστη ευεργετική της λειτουργία έναντι στην υπεργλυκαιμία που προκαλεί η παχυσαρκία(72). Ο Roca-Rivada και οι συνεργάτες πρότειναν ότι ο λιπώδης ιστός, στα πλαίσια της προσπάθειάς του να διατηρήσει την αποθήκευση της ενέργειας μέσω του λίπους, ενεργοποιεί μηχανισμούς ευαισθησίας και

αντίστασης στην ιρισίνη(73). Αυξημένες συγκεντρώσεις ιρισίνης, που φυσιολογικά προκαλούν μείωση του λιπώδους ιστού, ενεργοποιούν μηχανισμούς παλίνδρομης ρύθμισης. Έτσι η υπέρμετρη αύξηση της, σε καταστάσεις αύξησης του λιπώδους ιστού και παχυσαρκίας, που έχει στόχο την βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης, μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην λειτουργία της, όπως έχουν δείξει μελέτες σε πειραματόζωα και παιδιά(72,73,89,90). Τέλος, ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη των De Meeneck και συνεργατών, σε παιδιατρικό πληθυσμό, όπου απεικονίζεται ο φαιός λιπώδης ιστός, ο οποίος είχε αρνητική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της ιρισίνης. Υποστηρίζουν ότι ο πιθανός μηχανισμός πίσω από αυτή την σχέση είναι η επικοινωνία του μυϊκού ιστού και του λιπώδους ιστού (λευκού και φαιού), μέσω της ιρισίνης. Έτσι, η ιρισίνη εκκρίνεται υπέρμετρα ως αντιροπιστικός μηχανισμός στην παχυσαρκία όπου ο φαιός λιπώδης ιστός είναι μειωμένος, με ακόλουθη ανάπτυξη αντίστασης(94). Ένας πιθανός ορισμός της ανοχής ή αντίστασης στην ιρισίνη είναι η αποτυχία της ιρισίνης να προάγει την αναμενόμενη ευεργετική λειτουργία της που αφορά κυρίως στην ομοιόσταση της γλυκόζης, οπότε υπερεκκρίνεται.

Επίσης, χρειάζονται περισσότερες μελέτες που αφορούν στους υποδοχείς της ιρισίνης και ίσως διαφωτίσουν την λειτουργία της κυρίως σε καταστάσεις στρες και παχυσαρκίας, και να διασαφηνίσουν έναν πιθανό μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισης της έκκρισης και λειτουργίας της.

7.7. ΙΡΙΣΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Είναι γνωστό ότι η φυσική δραστηριότητα προστατεύει έναντι της εμφάνισης κακοηθειών, και σε άτομα με διάγνωση κακοήθειας μειώνει την πιθανότητα υποτροπής και αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης. Τα παραπάνω είναι πιθανόν να οφείλονται στις βιολογικές, επιγενετικές, μεταβολικές και αντιφλεγμονώδεις αλλαγές που υπεισέρχονται με την έντονη φυσική δραστηριότητα. Όπως προαναφέραμε, στον παραπάνω μηχανισμό παίζουν σημαντικό ρόλο οι μυοκίνες που εκκρίνονται από τον μυϊκό ιστό κατά την άσκηση(101). Σε *in vitro* μελέτες η χορήγηση ιρισίνης μειώνει τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων σε άλλους ιστούς(66). Οι αντικαρκινικές ιδιότητες συνδέονται με την καταστολή των πρωτεϊνών PI3K, Akt, STAT3 και nuclear factor κB (NF-κB) και την ενεργοποίηση του AMPK(66). Χορήγηση ιρισίνης σε συνδυασμό με το χημειοθεραπευτικό φάρμακο δοξορουμπικίνη σε καρκίνο μαστού οδήγησε σε βελτίωση της νόσου, ενώ φαίνεται ότι η ιρισίνη μειώνει τον πολλαπλασιασμό και αυξάνει την

απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του μαστού, δρώντας συνεργικά με χημειοθεραπευτικά φάρμακα(66,102). Ακόμα, οι συγκεντρώσεις της ιρισίνης στο πλάσμα είναι σημαντικά μειωμένες σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, ενώ οι συγκεντρώσεις ιρισίνης συνδέονται με την σταδιοποίηση του καρκίνου(66). Επίσης, η μυοκίνη φαίνεται να έχει αντικαρκινικές ιδιότητες στον καρκίνο του πνεύμονα, του ήπατος, στο οστεοσάρκωμα και το γλοιοβλάστωμα(66,68).

Έτσι, μελέτες σε ανθρώπους με καρκίνο στον μαστό, το ήπαρ, το κόλον, τα νεφρά, τον προστάτη και το στομάχι έχουν δείξει ότι η ιρισίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν διαγνωστικός δείκτης της νόσου(66,68). Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες έχει οριστεί όριο στις συγκεντρώσεις της ιρισίνης 3,21 μg/mL για τον διαχωρισμό ασθενών με καρκίνο μαστού (ευαισθησία 62,7% και ειδικότητα 91,1%)(103) και 1,2 μg/mL για τον διαχωρισμό ασθενών με καρκίνο στην ουροδόχο κύστη (ευαισθησία 74,7% και ειδικότητα 90,7%)(104), σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Επίσης, έχει προταθεί ότι ο συνυπολογισμός των συγκεντρώσεων της ιρισίνης στον καρκίνο του προστάτη σε συνδυασμό με το PSA, αυξάνει την ευαισθησία της διάγνωσης της νόσου(68). Παρ' όλα αυτά, λόγω των αντικρουόμενων ευρημάτων και διαφορετικών μεθόδων, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καταλήξουμε σε ασφαλές συμπέρασμα.

7.8. ΙΡΙΣΙΝΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η ιρισίνη παράγεται σε μικρές ποσότητες από το νευρικό σύστημα, και πιο συγκεκριμένα από τα κύτταρα του Purkinje, στην παρεγκεφαλίδα, τον υποθάλαμο και τον υπόκαμπο, ενώ έχει απομονωθεί και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό(82). Είναι γνωστό ότι η άσκηση έχει ευεργετικές ιδιότητες, συμβάλλοντας στην σωματική ευεξία, στην καλή μνήμη και δημιουργώντας θετικά συναισθήματα, έναντι της κατάθλιψης(80). Μια από τις βασικές πρωτεΐνες που συνδέουν την άσκηση με το νευρικό σύστημα φαίνεται να είναι η ιρισίνη(67). Ένας από τους μηχανισμούς που πιθανόν να εξηγεί την ευεργετική δράση της ιρισίνης στο νευρικό σύστημα μέσω της άσκησης είναι η αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της, προστατεύοντας από νοσήματα που προκαλούν χρόνια φλεγμονή. Διεγείρει μηχανισμούς αυτοφαγίας, μιας διαδικασίας που δρα ευεργετικά έναντι του γήρατος των κυττάρων(80). Μελέτες δείχνουν προστατευτική δράση της ιρισίνης σε άτομα με νόσο Alzheimer, μέσω της καταστολής της εναπόθεσης αμυλοειδούς στα νευρικά κύτταρα(105,106). Επίσης, η ιρισίνη βελτιώνει τόσο μορφολογικά, όσο και λειτουργικά της

διαταραχές που δημιουργούνται μετά από αγγειακό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μειώνει το τοπικό οίδημα που δημιουργείται στον εγκέφαλο, και προστατεύει την διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, μετά το ισχαιμικό επεισόδιο(107).

7.9. ΙΡΙΣΙΝΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΤΗΣ ΙΣΤΟΣ

Άλλο ένα όργανο με το οποίο αλληλοεπιδρά η ιρισίνη είναι ο οστίτης ιστός. Σε *in vitro* πειράματα, η ιρισίνη προκάλεσε πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, μέσω του μονοπατιού της p38/ extracellular signal-regulated kinase (ERK). Επίσης, αυξάνει την δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης, την εναπόθεση του ασβεστίου στους οστεοβλάστες, και την έκφραση δεικτών διαφοροποίησης των οστεοβλαστών, όπως η οστεοποντίνη, η οστεοκαλσίνη και η αλκαλική φωσφατάση(108). Σε πειραματόζωα, η ιρισίνη ενεργοποιεί την φλοιώδη μοίρα των οστών, συμβάλλοντας στην αύξηση της οστικής πυκνότητας(109). Επίσης, σε ποντίκια με πλήρη απουσία της ιρισίνης, σημειώθηκε μείωση της οστικής πυκνότητας, μείωση της οστεοβλαστογένεσης και αύξηση της οστεοκλαστογένεσης(110). Στους ανθρώπους, η ιρισίνη φαίνεται να αυξάνεται μετά από κατάγματα και την χειρουργική αντιμετώπιση τους, πιθανότατα στα πλαίσια της οστεογένεσης(111).

7.10. Η ΙΡΙΣΙΝΗ ΩΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Η ικανότητα της ιρισίνης να μετατρέπει τον λευκό σε φαιό λιπώδη ιστό αποτελεί στόχο για την θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Σε μελέτη σε πειραματόζωα, η χορήγηση ιρισίνης βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τις τιμές της δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη(85). Επίσης, όταν χορηγήθηκε ιρισίνη σε πληθυσμό β παγκρεατικών κυττάρων, σημειώθηκε πολλαπλασιασμός τους μέσω του ERK και p38 MAPK μονοπατιού, και μείωση της απόπτωσης που προκαλεί η αυξημένη γλυκόζη(85). Ενδιαφέρουσα είναι η πρόσφατη μελέτη των Gheit και συνεργατών, όπου χορηγήθηκε ανασυνδυασμένη ιρισίνη σε ποντίκια, με παχυσαρκία, μετά από εμμηνόπαυση. Σημειώθηκε μείωση του ΔΜΣ, και βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και της ομοιόστασης της γλυκόζης (με μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του HOMA-IR)(76).

Όσο αφορά την δράση της ιρισίνης στο νευρικό σύστημα, μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι χορήγηση ανασυνδυασμένης ιρισίνης σε διαβητικά ποντίκια μπορούσε να μειώσει την φθορά της γνωστικής λειτουργίας που φυσιολογικά προκαλεί ο διαβήτης(106). Επίσης, χορήγηση ιρισίνης σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε πειραματόζωα, φαίνεται να βελτιώνει το νευρολογικό έλλειμμα και την φλεγμονή του νευρικού ιστού, μετά το επεισόδιο(78). Άρα η ανασυνδυασμένη ιρισίνη θα μπορούσε να δράσει προστατευτικά αλλά και θεραπευτικά έναντι του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

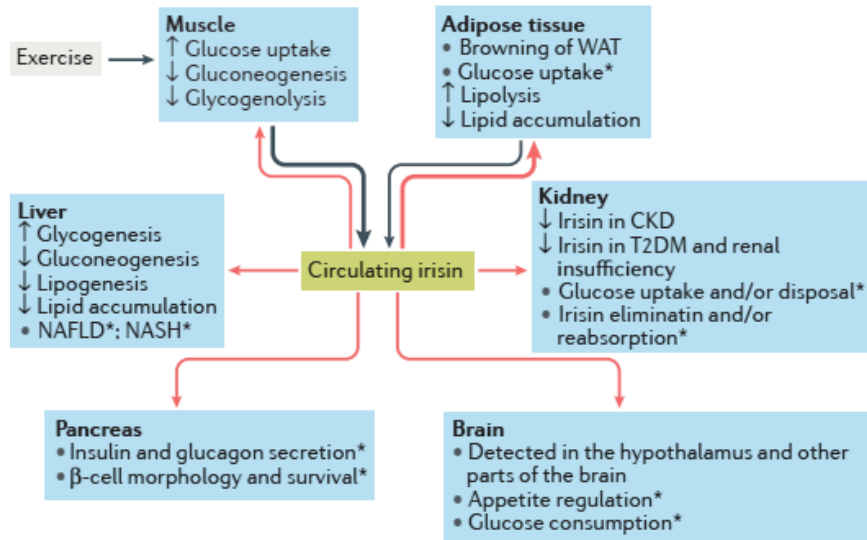
Στον οστίτη ιστό, η χορήγηση ιρισίνης σε πειραματόζωα ενίσχυσε την φλοιώδη μοίρα του οστίτη ιστού και τον πολλαπλασιασμό των οστεοκυττάρων, θέτοντας τις βάσεις για χρήση της στην θεραπεία της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης(109).

Τα παραπάνω θα μπορούσαν να χαρακτηρίσουν την ιρισίνη ως ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας και άλλων νοσημάτων. Παρ' όλα αυτά, είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων ασκεί η ιρισίνη την δράση της. Επίσης, δεν έχουν καταγραφεί οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης της ιρισίνης.

7.11. Η ΙΡΙΣΙΝΗ ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ

Η ιρισίνη έχει προταθεί ως ένας πιθανός βιοδείκτης σε ενήλικες με μεταβολικό σύνδρομο, γιατί αυξάνεται πιο γρήγορα από τους κλασικούς βιοδείκτες. Με δεδομένο ότι οι διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να ξεκινήσουν πριν την εγκατάσταση της νόσου και την διαταραχή των κλασικών δεικτών όπως η ινσουλίνη, η ανάγκη για νέους πιο ευαίσθητους βιοδείκτες είναι επιτακτική και μελλοντικά ωφέλιμη(112). Επίσης, ο Binay και οι συνεργάτες του σε μελέτη σε παιδιά με παχυσαρκία πρότειναν ως όριο διαχωρισμού του πληθυσμού με μεταβολικό σύνδρομο, τις συγκεντρώσεις ιρισίνης 44,75 ng/mL, με ευαισθησία 70% και ειδικότητα 60%(90). Ομοίως, σε μελέτες με έφηβες με παχυσαρκία και ΣΠΩ, οι συγγραφείς προτείνουν την ιρισίνη ως πιθανό βιοδείκτη για την παρακολούθηση της μείωσης του βάρους, μετά από παρέμβαση με διατροφή και άσκηση(93) ή για την διάγνωση της αντίστασης στην ινσουλίνη(113). Τέλος, ο Yu και οι συνεργάτες του προτείνουν την ιρισίνη ως βιοδείκτη για την

καρδιακή υπερτροφία, αφού φαίνεται ότι αυξάνεται σε καταστάσεις υπερτροφίας και στρες του καρδιακού μυ(71).



Σχήμα 9: Οι δράσεις της ιρισίνης στους διάφορους ιστούς

Physiology and role of irisin in glucose homeostasis

Perakakis et al., *Nat Rev Endocrinol.*, 2017,13 (6), 324-337

8. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ-21 ΤΩΝ ΙΝΟΒΛΑΣΤΩΝ/ FIBROBLAST GROWTH FACTOR-21 (FGF-21)

8.1. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ (FGF)

Η οικογένεια των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (Fibroblast growth factor-21, FGF-21) αποτελείται από 22 μέλη. Ο FGF-15 των τρωκτικών αντιστοιχεί στον FGF-19, για τους ανθρώπους(114). Τα μέλη αυτής της οικογένειας των πρωτεϊνών χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες, τους μιτογενείς και τους μεταβολικούς FGF. Οι μιτογενείς FGF συμμετέχουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, και δρουν με παρακρινή και αυτοκρινή τρόπο. Οι μεταβολικοί FGF αντιστοιχούν στην οικογένεια 19, με μέλη τις πρωτεΐνες FGF-19, FGF-21 και FGF-23, που δρουν με ενδοκρινή τρόπο, μεταφερόμενες μέσω της κυκλοφορίας σε άλλους ιστούς(114,115). Στόχος τους είναι κυρίως όργανα με μεταβολικό ρόλο, όπως το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός, το έντερο, το πάγκρεας, οι μυς, τα οστά, οι νεφροί, οι καρδιά, οι παραθυρεοειδείς αδένες και κάποιοι νευρώνες του ΚΝΣ(115). Και οι δυο ομάδες των FGF δρουν μέσω των ίδιων τεσσάρων διαμεμβρανικών υποδοχέων τυροσινικής κινάσης, των FGF receptors(FGFRs) 1-4(115).

Τα μέλη της οικογένειας 19 (FGF-19, FGF-21, FGF-23) συμμετέχουν στην ομοιόσταση των χολικών αλάτων, των λιπιδίων, της γλυκόζης και των μεταλλικών στοιχείων(115).

Ο FGF-21 περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Nishimura και τους συνεργάτες του, το 2000. Οι μελετητές περιέγραψαν τον FGF-21 ως μια πρωτεΐνη που ανήκει στην υπο-οικογένεια των FGF-19, παράγεται κυρίως από το ήπαρ, αποτελείται από 209 αμινοξέα και ομοιάζει κατά 75% με την ανάλογη πρωτεΐνη στα τρωκτικά(116).

8.2. ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ FGF-21

Ο FGF-21 εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ, αλλά το mRNA του ανευρίσκεται και στον λευκό και φαιό λιπώδη ιστό, το πάγκρεας(117,118), τον θύμο αδένα(119), τον υποθάλαμο(120), τον σκελετικό μυϊκό ιστό και την καρδιά(121–124). Εκκρίνεται κάτω από καταστάσεις στρες, όπως η έκθεση στο κρύο, η άσκηση, η νηστεία και η παχυσαρκία(125).

Η έκφραση του γονιδίου του FGF-21 ρυθμίζεται από τον πυρηνικό υποδοχέα PPARα, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο σε περιόδους μειωμένης ενέργειας του οργανισμού, όπως η νηστεία. Από

την άλλη, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν την έκκριση του FGF-21 αμέσως μετά την σίτιση, κυρίως με υδατάνθρακες(126).

Δευτερευόντως, η έκφραση του FGF-21 μπορεί να ρυθμίζεται από τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid receptor, GR), τον παράγοντα activating transcription factor-4 (ATF4), την πρωτεΐνη cAMP-responsive element-binding protein H (CREBH), την πρωτεΐνη carbohydrate response element-binding protein (ChREBP), τον υποδοχέα PPAR γ , τον υποδοχέα farnesoid X receptor (FXR), τον υποδοχέα liver X receptor (LXR), και τον CCR4-NOT transcription complex subunit 6-like (CNOT6 L)(121,125).

Στον σκελετικό μυ η έκφραση του FGF-21 φαίνεται να ρυθμίζεται από τον παράγοντα ATF4, σε καταστάσεις δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων, μέσω του PI3K–AKT μονοπατιού(122,127). Επίσης, στον καρδιακό μυ δρα μέσω του μονοπατιού CaMKK2/AMPK (calmodulin kinase 2)(128). Στον φαιό λιπώδη ιστό η έκφρασή του ρυθμίζεται από τον παράγοντα ATF2(117), ενώ στον λευκό λιπώδη ιστό από τον υποδοχέα PPAR γ (118).

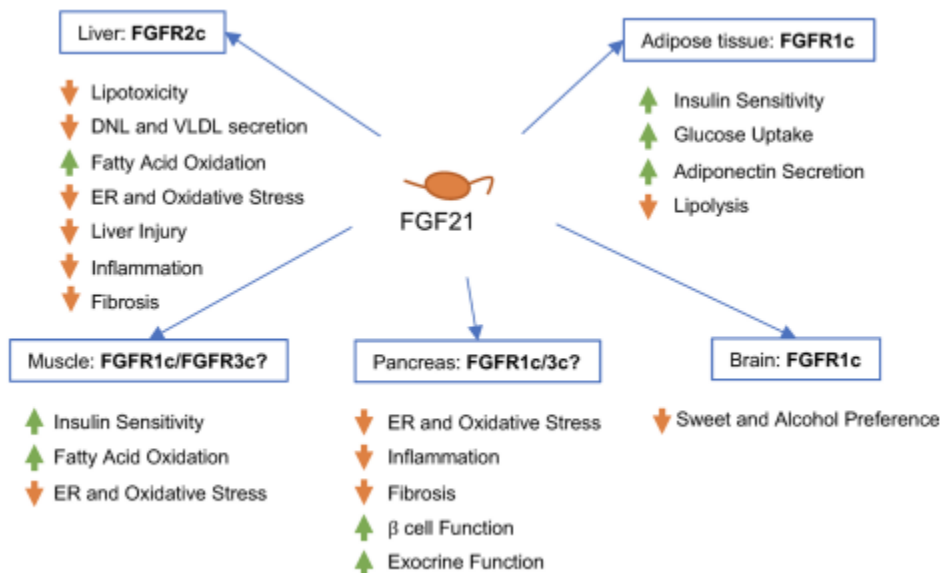
Επίσης, υπάρχουν φαρμακευτικές και χημικές ουσίες που προκαλούν την έκκριση του FGF-21. Παράδειγμα αποτελεί η γλυκαντική ουσία νεοεσπεριδίνη που αυξάνει άμεσα την παραγωγή του. Επίσης, υπάρχουν μεταγραφικοί παράγοντες που αυξάνουν την έκφραση του FGF-21, όπως ο αγωνιστής PPAR α (Pemafibrate), ο ρυθμιστής cAMP responsive element-binding protein H (MS-275) [22], ο ρυθμιστής ATF4 (Carbon monoxide), και ο αναστολέας CNOT6L (iD1). Τέλος, φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του ΣΔ, μπορεί να αυξήσουν την έκκριση του FGF-21, όπως ο αναστολέας renal sodium/glucose cotransporter-2 (Canagliflozin), το ανάλογο του πεπτιδίου glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Liraglutide), και το διγουανίδιο μετφορμίνη(125).

8.3. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΟΥ FGF-21

Ο FGF-21 κυκλοφορεί στην περιφέρεια ανενεργός και πρέπει να συνδεθεί με τον κοινό για όλους τους FGF υποδοχέα, τον FGFR. Επίσης, ο FGF-21, σε αντίθεση με τα περισσότερα μέλη της FGF οικογένειας, έχει χαμηλή ικανότητα να σχηματίζει δεσμούς ηπαρίνης, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να συνδεθεί άμεσα με τους τυροσινικούς υποδοχείς FGFR. Για να μπορέσει να συνδεθεί με τους FGFR χρειάζεται έναν μη τυροσινικό συν-υποδοχέα, τον Klotho- β . Ο συνυποδοχέας

Klotho-β βρίσκεται σε αφθονία σε ενδοκρινικά όργανα, όπως το ήπαρ, ο λευκός και ο φαιός λιπώδης ιστός, ενώ απαντάται λιγότερο στον εγκέφαλο(114,129).

Ο FGF-21 έχει ιδιαίτερη συγγένεια κυρίως με τον FGFR1c και με τον FGFR3c(115).



Σχήμα 10: Οι λειτουργίες του FGF-21 και οι αντίστοιχοι υποδοχείς

FGF21: An Emerging Therapeutic Target for Non-Alcoholic Steatohepatitis and Related Metabolic Diseases

Tillman et al., *Front. Endocrinol.*, 2020, 14 (11)

8.4. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ FGF-21

Κύρια λειτουργία του FGF-21 είναι η ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης και των λιπιδίων, κυρίως σε περιόδους ένδειας ενεργειακών πόρων, δηλαδή νηστείας ή προγευματικά. Σε περιόδους περίσσειας ενέργειας ή μεταγευματικά προκαλεί μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης (130–132). Αυτός είναι ο λόγος που έχει λάβει και τον χαρακτηρισμό «ροοστάτης» του μεταβολισμού, αφού επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, είτε μειώνοντάς τις σε καταστάσεις περίσσειας ενέργειας μέσω της ενεργοποίησης του γλυκαγόνου και αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είτε αυξάνοντας τις σε καταστάσεις ένδειας ενέργειας μέσω ενεργοποίησης του λίπους και των κετονικών σωμάτων (121,133). Από την άλλη, η έλλειψη FGF-21 προκαλεί διαταραχές στην γλυκονεογένεση και την κετογένεση, και τελικά υπογλυκαιμία(134).

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ο FGF-21 δρα σε ιστούς που παράγουν σε μεγάλες ποσότητες τους υποδοχείς που είναι απαραίτητοι για την δράση του, δηλαδή τους FGFR1, FGFR2, FGFR3 και Klotho-β. Οι ιστοί αυτοί είναι ο λευκός και φαιός λιπώδης ιστός, ο μυϊκός ιστός, η καρδιά, οι νεφροί και το ΚΝΣ(115). Συμμετέχει ενεργά στην οξείδωση λιπαρών οξέων, στην γλυκονογένεση και την κετογένεση(115).

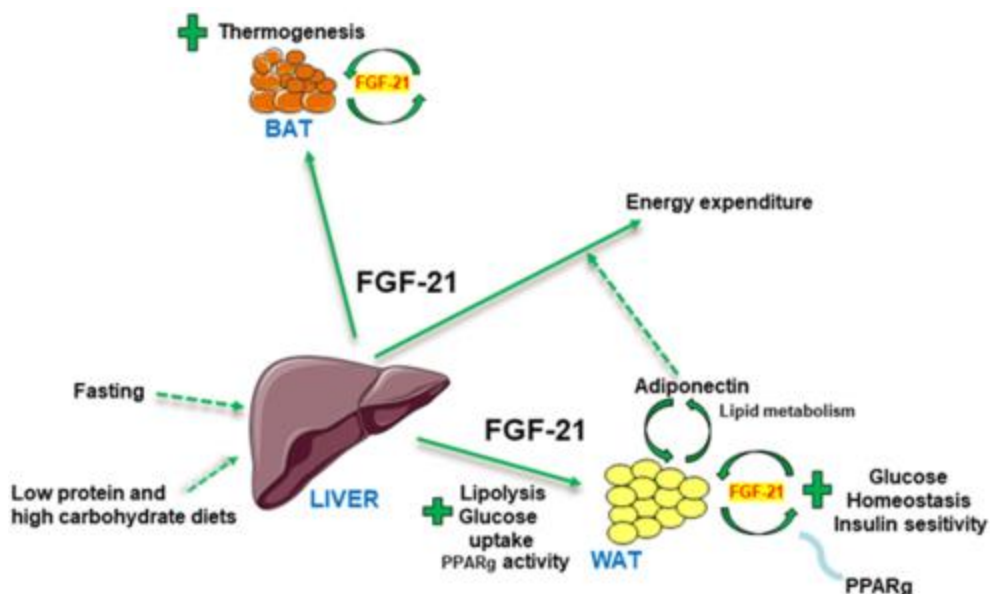
Κύριοι μηχανισμοί δράσεις του FGF-21 είναι το μονοπάτι του AMPK, του silent information regulator 1 (SIRT1) και ο μηχανισμός της αυτοφαγίας που έχει περιγραφεί παραπάνω(125).

Οι συγκεντρώσεις του FGF-21 αυξάνονται σε καταστάσεις διαταραχής της ομοιόστασης του οργανισμού, όπως την παχυσαρκία, την στεάτωση του ήπατος, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον ΣΔΠ και την δυσλιπιδαιμία(114). Επίσης, τα επίπεδα της αύξησης του FGF-21 φαίνεται να σχετίζονται με τον βαθμό της διαταραχής του μεταβολισμού, ενώ η διόρθωση της διαταραχής φτάνει τις συγκεντρώσεις του FGF-21 σε φυσιολογικά επίπεδα, αντικατοπτρίζοντας τον προστατευτικό ρόλο που μπορεί να έχει η πρωτεΐνη στον μεταβολισμό(114).

Πιο συγκεκριμένα, σε περιόδους νηστείας, τα λιπαρά οξέα που χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας, ενεργοποιούν την παραγωγή του PPARα, με αποτέλεσμα την αύξηση του FGF-21(130).

Στον λευκό και τον φαιό λιπώδη ιστό, ο FGF-21 έχει καταβολική δράση, δρώντας στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης ανεξάρτητα από την ινσουλίνη, μειώνοντας την αύξηση των λιπιδίων, προάγοντας την λιπόλυση, την οξείδωση των λιπαρών οξέων, την μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό και την παραγωγή ενέργειας μέσω της θερμογένεσης(115). Έτσι, ο FGF-21 δρα κυρίως έναντι της παχυσαρκίας, της λιπώδους διήθησης του ήπατος, και της υπερλιπιδαιμίας, με στόχο την προαγωγή της μεταβολικής υγείας(115).

Επίσης, ο FGF-21 δρα στον φαιό λιπώδη ιστό, με παρόμοιο τρόπο με την ιρισίνη. Κατά την θερμογένεση χωρίς τρόμο, στο ψύχος ή την άσκηση, ο FGF-21 δρα μέσω β-αδρενεργικών και cAMP οδών, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής των μιτοχονδρίων, της οξειδωτικής ικανότητας και της παραγωγής θερμότητας, οδηγώντας στην προσαρμογή στο ψύχος και την διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος(115) (135).



Σχήμα 11: Ο ρόλος του FGF-21 στον λιπώδη ιστό

Liver Brain Interactions: Focus on FGF21 a Systematic Review

Prida et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23 (21), 13318-13333

8.5. FGF-21 ΚΑΙ ΗΠΑΡ

Κύριος ιστός παραγωγής και δράσης του FGF-21 αποτελεί το ήπαρ, και αυτός είναι ο λόγος που συμπεριλαμβάνεται στις ηπατοκίνες, δηλαδή κυτταροκίνες που παράγονται από τα ηπατοκύτταρα. Βασική λειτουργία του αποτελεί η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των λιπαρών οξέων(125,136).

Λόγω της παραγωγής του από το ήπαρ, σε καταστάσεις που επηρεάζεται η λειτουργία του οργάνου επηρεάζεται και η παραγωγή της πρωτεΐνης. Έτσι στην NAFLD και στην τελικού σταδίου μορφή της, την μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), όπου σημειώνεται εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα, παρατηρείται αύξηση των συγκεντρώσεων του FGF-21(125). Σε μελέτη σε πειραματόζωα, με παχυσαρκία και πλήρη έλλειψη FGF-21 σημειώθηκε μεγάλο εύρος διαταραχής της λειτουργίας και της δομής του ήπατος, και περιλάμβανε απλή στεάτωση του ήπατος, NASH, ίνωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο(136).

Ένας από τους μηχανισμούς λειτουργίας του FGF-21 στο ήπαρ είναι η αυτοφαγία. Η αυτοφαγία, που έχει αναφερθεί και παραπάνω στην σύνδεση της ιρισίνης με την άσκηση, έχει σαν κύρια

λειτουργία να διατηρεί την ακεραιότητα του κυττάρου σε καταστάσεις στρες, όπως η υποξία, η λοίμωξη ή η νηστεία, ενώ μειώνει την γήρανση του κυττάρου(80). Η διαδικασία ενεργοποιείται μέσω του PPAR α και του μονοπατιού της απομεθυλίωσης Jumonji domain-containing protein D3 (JMJD3)(137).

Ένας άλλος μηχανισμός δράσης του FGF-21 στο ήπαρ και στην βελτίωση του NAFLD είναι η μείωση του οξειδωτικού στρες και η καταστολή της φλεγμονής(125). Πιο συγκεκριμένα, ο FGF-21 μπορεί να επηρεάσει την έκφραση γονιδίων που συμβάλουν στην φλεγμονή και την ίνωση(138), αλλά και στην λειτουργία των μιτοχondρίων, μέσω της αύξησης της β-οξείδωσης(114,139).

Σε μελέτες σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες με παχυσαρκία και διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος (ηπατομεγαλία, τρανσαμινασαιμία, λιπώδης διήθηση του ήπατος), βρέθηκε ότι ο FGF-21 είναι αυξημένος, σε σχέση με τον πληθυσμό αναφοράς, ενώ οι συγκεντρώσεις του FGF-21 είναι ανάλογες του βαθμού στεάτωσης του ήπατος(140,141). Επίσης, σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία, ο FGF-21 είχε θετική συσχέτιση με την περιεκτικότητα του ήπατος σε λίπος και με δείκτες απόπτωσης των ηπατικών κυττάρων(142), ενώ σε ενήλικες ο FGF-21 είχε θετική προγνωστική αξία για την βελτίωση του NAFLD, μετά από πτώση του ΔΜΣ(143).

8.6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ FGF-21 ΣΤΟΝ ΜΥΪΚΟ ΙΣΤΟ

Οι ευεργετικές ιδιότητες της άσκησης στην ομοιοστάση του οργανισμού είναι γνωστές, ενώ όπως αναφέρεται πιο πάνω η φυσική δραστηριότητα στην καθημερινή ζωή προστατεύει έναντι του ΣΔ II, των καρδιαγγειακών νοσημάτων, του καρκίνου, της άνοιας και της κατάθλιψης(81).

Ο FGF-21 συμμετέχει στον μηχανισμό της χειμέριας νάρκης στα θηλαστικά, όπου μειώνεται η θερμοκρασία του σώματος και η ενέργεια που καταναλώνεται(144). Από την άλλη, συμμετέχει στον μηχανισμό της θερμογένεσης μέσω της ενεργοποίησης του PGC1 α , με παρόμοιο τρόπο με αυτόν της ιρισίνης που περιγράφεται παραπάνω(69)(144), δηλαδή αυξάνοντας την έκφραση της UCP-1(145). Έτσι ενεργοποιεί την μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό (browning) μέσω του PPAR γ (144).

Σε μελέτη σε πειραματόζωα φαίνεται ότι ο FGF-21 συμμετέχει στην διαδικασία της βελτίωσης του μεταβολισμού που προκαλεί η άσκηση(146), ενώ μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους δείχνουν ότι η έκφραση και έκκριση του FGF-21 αυξάνεται κατά την άσκηση και κυρίως την υψηλής έντασης άσκηση. Φτάνει στην μέγιστη συγκέντρωση 1 ώρα μετά, και στα φυσιολογικά επίπεδα 3 ώρες μετά την άσκηση(124,147,148). Επίσης, σε παλαιότερη μελέτη σε ενήλικες, οι συγκεντρώσεις του FGF-21 είχαν θετική συσχέτιση με την καθημερινή σωματική άσκηση(149). Ενδιαφέρον είναι ότι εκκρίνεται και από τον σκελετικό μυ, με αποτέλεσμα κάποιοι συγγραφείς να συγκαταλέγουν την πρωτεΐνη στις μυοκίνες, όπου δρα μέσω του Akt μονοπατιού(124,150). Μάλιστα, η αύξηση των συγκεντρώσεων του FGF-21 ακολουθεί την αύξηση του γλυκαγόνου, κατά την άσκηση(147). Επίσης, συμμετέχει στην βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και την ομοιόσταση της γλυκόζης, δρώντας στον μυϊκό ιστό, μέσω της μείωσης της συσσώρευσης των τριγλυκεριδίων και της καταστολής της λιπογένεση στα μυοκύτταρα(146,151).

Επίσης, η άσκηση μπορεί να αντιστρέψει την αντίσταση στην δράση του FGF-21, που δημιουργείται στον λιπώδη ιστό σε καταστάσεις παχυσαρκίας, μέσω της αύξησης των FGFR1 και Klotho β, υποδοχέων του FGF-21. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η άσκηση προκαλεί την έκκριση του FGFR1 και του Klotho β από τον λιπώδη ιστό, μέσω του PPAR γ , ενώ τρωκτικά με έλλειψη του συμπαραγόντα Klotho β δεν επωφελούνται των ευεργετικών ιδιοτήτων της άσκησης, υπογραμμίζοντας την σημαντικότητα των υποδοχέων του FGF-21 στην λειτουργία του. Έτσι ο FGF-21 είναι άλλη μια πρωτεΐνη που συνδέει τον λιπώδη με τον μυϊκό ιστό(146).

8.7. FGF-21 ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Άλλος ένας ιστός-στόχος του FGF-21 είναι ο λιπώδης ιστός. Ο FGF-21 μπορεί να δράσει στον λιπώδη ιστό με αυτοκρινή και ενδοκρινή τρόπο. Όσο αφορά τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της επίδρασης του FGF-21 στην παχυσαρκία και τον λιπώδη ιστό, έχουν γίνει πολλές μελέτες.

Αρχικά, ο FGF-21 μπορεί να μειώσει την ενεργειακή πρόσληψη μέσω των θερμίδων, αλλά και να αυξήσει την κατανάλωση ενέργειας(125). Ένας από τους μηχανισμούς που συμβάλουν σε αυτό είναι η ικανότητα του FGF-21, σε συνεργασία με τον συμπαραγόντα του Klotho-β, να προάγουν την θερμογένεση στον λιπώδη ιστό, και άρα να αυξάνουν την κατανάλωση ενέργειας(152). Ένας άλλος μηχανισμός αφορά στην ποσότητα πρόσληψης τροφής και άρα ενέργειας. Σε μελέτη σε

πειραματόζωα με παχυσαρκία, η χορήγηση FGF-21 προκάλεσε μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και επακόλουθη πτώση του βάρους σώματος(153). Τέλος, ενδιαφέρουσες είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι ο FGF-21 μπορεί να επηρεάσει την επιλογή στην γεύση και την σύσταση της τροφής. Έτσι, άτομα με αυξημένα επίπεδα FGF-21 φαίνεται να μην καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ζάχαρης(154). Από την άλλη, πειραματόζωα με έλλειψη FGF-21 δείχνουν προτίμηση σε τροφή πλούσια σε ζάχαρη(126). Ομοίως, σε μελέτη σε παιδιά, φάνηκε ότι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου του FGF-21 συνδέονται με επιλογές ομάδων τροφών οι οποίες περιέχουν λίπος ή υδατάνθρακες(155).

Επίσης, ο FGF-21 συμβάλει στην μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της λιποτοξικότητας, στην μείωση του γλυκαγόνου και στην είσοδο της γλυκόζης στα ηπατοκύτταρα(133). Πιο συγκεκριμένα, προκαλεί αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β παγκρεατικά κύτταρα, ώστε να μειωθεί η γλυκόζη στην κυκλοφορία(125). Ενδιαφέρουσα είναι μία παλαιότερη μελέτη σε πειραματόζωα, όπου μία δόση FGF-21 μπορεί να μειώσει την συγκέντρωση της γλυκόζης κατά 40-60%, ενώ σημειώθηκε βελτίωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι συγγραφείς δεν αποδίδουν τα αποτελέσματα στην δράση του FGF-21 στο πάγκρεας, αλλά στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό, ενώ χαρακτηρίζουν τον FGF-21 ως «ευαισθητοποιητή» της ινσουλίνης, γιατί ρυθμίζει την ευαισθησία της(156). Επιπροσθέτως μειώνει την εναπόθεση λίπους στα β κύτταρα του παγκρέατος με αποτέλεσμα να τα προστατεύει από την διαδικασία της απόπτωσης και της διαταραχής της λειτουργίας που οδηγεί στον διαβήτη(125).

Αναφορικά με την σχέση του με τον λιπώδη ιστό, σε μελέτες σε παιδιά και ενήλικες ο FGF-21 αλλά και ο λόγος FGF-21/αδιπνεκτίνη έχει θετική συσχέτιση με το βάρος, τον ΔΜΣ, την περίμετρο μέσης και τον WHR, δηλαδή με έμμεσους δείκτες μέτρησης του λίπους αλλά και με το ολικό ποσοστό λίπους και το περικοιλιακό λίπος(142,157–161). Επίσης, ο FGF-21 αυξάνει την έκκριση της αδιπνεκτίνης από τα λιποκύτταρα(162).

Σε μελέτες διαιτητικής παρέμβασης σε ενήλικες, σημειώθηκε μείωση του FGF-21 στα άτομα με πτώση του ΔΜΣ(143,163). Όμοια αποτελέσματα σημειώθηκαν και σε πειραματόζωα με παχυσαρκία μετά από χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (sleeve gastrectomy)(164). Επίσης, χορήγηση ανάλογου FGF-21 σε ενήλικες προκαλεί πτώση του βάρους σώματος(165). Τέλος, ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη παρέμβασης των Li και συνεργατών σε ενήλικες με υπερβαρότητα, ΣΔΙΙ και NAFLD, όπου χορηγήθηκε λιραγλουτίδη για 12 βδομάδες και

σημειώθηκε ελάττωση των συγκεντρώσεων του FGF-21, μαζί με την μείωση του ΔΜΣ και την βελτίωση του NAFLD(140).

Τέλος ο FGF-21 μπορεί να προάγει την θερμογένεση μέσω της UCP-1, όπως η ιρισίνη, αλλά και ανεξάρτητα από την UCP-1, προάγοντας την μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό(166).

8.8. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ FGF-21 ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Η κυριότερη λειτουργία του FGF- 21 είναι η διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης(133,162).

Όσον αφορά στον μεταβολισμό της γλυκόζης, ο FGF-21 δρα προστατευτικά. Σε πρόσφατη μετανάλυση φαίνεται ότι οι συγκεντρώσεις του FGF-21 ήταν υψηλότερες σε άτομα με ΣΔΙΙ(167). Ομοίως, σε μελέτες σε ενήλικες με ΣΔΙΙ και σε παχύσαρκους ενήλικες και εφήβους με υπεργλυκαιμία, οι συγκεντρώσεις του FGF-21 είχαν θετική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης, τον HOMA-IR και την HbA1c, ενώ οι αυξημένες συγκεντρώσεις FGF-21 δείχνουν μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη ΣΔΙΙ και χειρότερη ρύθμιση του σακχάρου σε βάθος 5ετίας(143,160,161,168,169).

Ο FGF- 21 βελτιώνει την υπεργλυκαιμία και άρα δρα προστατευτικά έναντι των απότερων επιπτώσεων του ΣΔΙ, όπως την διαβητική αγγειοπάθεια, μυοκαρδιοπάθεια και νεφροπάθεια(170). Σε μελέτη σε πειραματόζωα με ΣΔΙ, με έλλειψη FGF-21 σημειώθηκε επιδείνωση των αγγειακών βλαβών στο τοίχωμα της καρωτίδας(171), ενώ σε μεγάλη μελέτη σε πληθυσμό της Κίνας, ο λόγος FGF-21/αδιπνεκτίνη είχε θετική συσχέτιση με τον δείκτη HOMA-IR(157). Επίσης, σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΣΔΙ, τα άτομα με πιο υψηλές συγκεντρώσεις FGF-21 είχαν χειρότερο γλυκαιμικό έλεγχο. Οι συγγραφείς αποδίδουν την σχέση σε έναν προσωρινό προστατευτικό μηχανισμό, όπου ο FGF-21 αυξάνεται για να βελτιώσει την υπεργλυκαιμία(172).

Ο FGF-21 μπορεί να δράσει προστατευτικά αλλά και θεραπευτικά, όταν χορηγείται εξωγενώς, στην διαβητική μυοκαρδιοπάθεια. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ικανότητα του FGF-21 να μειώνει το οξειδωτικό στρες, την φλεγμονή, την απόπτωση και να μειώνει την εναπόθεση λίπους στο μυοκάρδιο(125,173). Χορήγηση ανάλογου FGF-21 προκαλεί βελτίωση της υπεργλυκαιμίας, της υπερτριγλυκεριδαϊμίας και της περιφερικής αντίσταση στην ινσουλίνη(162). Επίσης, ο FGF-21 μπορεί να αυξηθεί στην διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ συγκεντρώσεις πάνω από 554.69

pg/mL αυξάνουν πάνω από 8 φορές την πιθανότητα αμφιβληστροειδοπάθειας με απώλεια όρασης(174). Τέλος, μελέτη σε γυναίκες με διαβητική νεφροπάθεια δείχνει ότι αυξημένες συγκεντρώσεις FGF-21 συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα για ανάπτυξη τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας(167).

Τέλος, υπάρχουν αρκετές μελέτες που προσπαθούν να αποσαφηνίσουν τον ρόλο του FGF-21 στο μεταβολικό σύνδρομο. Σε μελέτες με παιδιά και ενήλικες σημειώθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις FGF-21 σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με τους μάρτυρες(159,175–178). Επίσης, ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα των Ong και συνεργατών, σε μια μελέτη 3479 ατόμων, με παρακολούθηση 9 ετών, όπου οι αυξημένες συγκεντρώσεις FGF-21 σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου στο μέλλον(175). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και στις παραμέτρους τους μεταβολικού συνδρόμου, όπως η αρτηριακή υπέρταση και οι αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων(177). Επιπρόσθετα, η μελέτη της Δομουζόγλου και συνεργατών παρουσιάζει κατώτατα όρια για την διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά, με συγκεντρώσεις FGF-21 121,3 pg/mL. Πρέπει όμως να σημειωθεί η χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία (58% και 86% αντίστοιχα) και το μικρό δείγμα(178).

8.9. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ FGF-21 ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Μια από τις κύριες λειτουργίες του FGF-21 σημειώνεται κατά την διάρκεια της παρατεταμένης νηστείας, όπου ενεργοποιεί την λιπόλυση και οξείδωση των λιπαρών οξέων, προς αύξηση της ενέργειας για την διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού(134). Ουσιαστικά, πρόκειται για μια επικοινωνία του ήπατος με τον λευκό λιπώδη ιστό, ώστε να διατηρηθεί η απαραίτητη ενέργεια κατά την διάρκεια νηστείας(133).

Σε μελέτη σε πειραματόζωα με υπερχοληστερολαιμία και αθηρωμάτωση σημειώθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων του FGF-21 αλλά και του ηπατικού mRNA, ενώ ο FGF-21 συμβάλει στην μείωση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης μέσω της καταστολής της Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2) και την μείωση της αθηρογένεσης μέσω της επαγωγής της αδιπονεκτίνης (179). Σε μελέτες σε ανθρώπους έχει βρεθεί θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21

με το πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας, την ροή στην βραχιόνια αρτηρία (δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας) και την ολική χοληστερόλη και αρνητική με την HDL(178,180,181). Επίσης, σε μελέτη σε άτομα με ΣΔΙΙ, ο FGF-21 σχετιζόταν θετικά με την υποκλινική αθηρωμάτωση καθιστώντας τον δείκτη για την πρόιμη αθηρωμάτωση σε άτομα με ΣΔΙΙ(180).

Τέλος, ο FGF-21 είναι αυξημένος και σε άτομα με ισχαιμία του μυοκαρδίου, ενώ τα άτομα με μικρότερες συγκεντρώσεις FGF-21 μετά από ισχαιμία του μυοκαρδίου είχαν μικρότερη πιθανότητα για επόμενο καρδιαγγειακό επεισόδιο την επόμενη 2ετία(182). Φαίνεται ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις του FGF-21 είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός έναντι της φλεγμονής και της ίνωσης που συνδέονται με την ισχαιμία στο μυοκάρδιο(125). Ομοίως, μπορεί να δράσει προστατευτικά και στην καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω της μείωσης της ίνωσης και της αναδιαμόρφωσης (remodeling) των καρδιακών κυττάρων(125), όπως έχει φανεί και σε πειραματόζωα με μυοκαρδιοπάθεια λόγω παχυσαρκίας(183).

8.10. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΟΝ FGF-21

Είναι πολλές οι μελέτες που δείχνουν την ευεργετική δράση του FGF-21 στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Παρ' όλα αυτά, ο FGF-21 είναι αυξημένος σε νοσήματα όπως ο ΣΔΙΙ, το μεταβολικό σύνδρομο και η αθηροσκλήρυνση. Ενώ θα ήταν αναμενόμενο στις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις να υπάρχει μείωση των συγκεντρώσεων του FGF-21, φαίνεται να υπάρχει αυτή η παράδοξη αύξηση του FGF-21. Το παραπάνω φαινόμενο θα μπορούσε να οφείλεται σε ένα μηχανισμό αντίστασης ή ανοχής στην δράση του FGF-21. Έτσι ο FGF-21 αυξάνεται για να μπορέσει να αντισταθμίσει την διαταραγμένη ομοιόσταση του μεταβολισμού, αλλά δεν τα καταφέρνει. Αυτός ο φαύλος κύκλος δημιουργεί την πιθανή αντίσταση στον FGF-21, όπου αυξάνεται συνεχώς η παραγωγή του χωρίς να καταφέρνει να ισορροπήσει την διαταραχή(141,180,184). Γι' αυτόν τον λόγο άλλωστε, η αύξηση του FGF-21 θεωρείται αποτέλεσμα της παχυσαρκίας και όχι αίτιο αυτής(158).

Επίσης, παρόλο που οι αυξημένες συγκεντρώσεις του FGF-21 αποτυγχάνουν να δράσουν προστατευτικά έναντι παθογόνων καταστάσεων, όταν χορηγούνται αυξημένες δόσεις εξωγενώς, ο FGF-21 δρα προστατευτικά(185). Άλλη μια κατάσταση που συνηγορεί υπέρ του μηχανισμού αντίστασης στον FGF-21(186).

8.11. FGF-21 ΚΑΙ ΟΣΤΙΤΗΣ ΙΣΤΟΣ

Ο FGF-21, ως ενδοκρινικός παράγοντας, μπορεί να αλληλοεπιδράσει και με τον οστίτη ιστό. Κυρίως, αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση και έτσι προκαλεί μείωση της οστικής πυκνότητας(187). Έχει την ίδια δράση στο οστό είτε παράγεται ενδογενώς είτε χορηγείται εξωγενώς(187). Ακόμα, η δράση του είναι έμμεση, μέσω της ενίσχυσης της δράσης του PPAR γ , του receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand (RANKL) και του insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP1).(133,187) Ακόμα, ο FGF-21 ανταγωνίζεται την δράση της αυξητικής ορμόνης στα χονδροκύτταρα της αυξητική πλάκα των οστών(188).

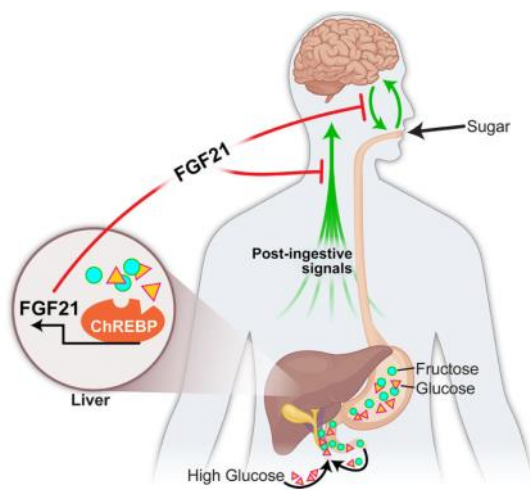
Από την άλλη, σε πειραματόζωα που μπήκαν σε διαιτητικό περιορισμό πρωτεϊνών σημειώθηκε μείωση της φλοιώδους μοίρας των οστών, γεγονός μεσολαβούμενο από τον FGF-21(189). Επίσης, σε μελέτη σε νεαρούς και μεγαλύτερους ηλικιακά ανθρώπους, φαίνεται ότι στην φυσιολογική έκπτωση της οστικής πυκνότητας μπορεί να συμμετέχει και ο FGF-21(190), ενώ ο FGF-21 είναι αυξημένος και σε άτομα με οστεοπόρωση(191).

8.12. FGF-21 ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

Ο FGF-21 συμμετέχει στην λειτουργία του νευρικού συστήματος(125). Παράγεται από τα νευρογλοιακά κύτταρα του υποθαλάμου(120) και δρα άμεσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με την βοήθεια του συν-παράγοντα β -klotho για να προκαλέσει μείωση του βάρους σώματος(192). Από την άλλη, η έλλειψη FGF-21 σε πειραματόζωα προκαλεί αύξηση του βάρους σώματος, επάγοντας φλεγμονή στον υποθάλαμο και νευρικό τραυματισμό(193). Μπορεί να δρα προστατευτικά σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως η νόσος Parkinson, μέσω της διαδικασίας της αυτοφαγίας(194). Επίσης, ο FGF-21 δρα στον εγκέφαλο, επηρεάζοντας την επιθυμία για γλυκιά γεύση, πιθανότατα επηρεάζοντας τον μηχανισμό της επιβράβευσης(126). Τέλος, η χορήγηση FGF-21 σε παθήσεις του ΚΝΣ, βελτιώνει την νοητική δυσλειτουργία και την αγχώδη διαταραχή, σε πειραματόζωα με παχυσαρκία(185).

Ενδιαφέρουσα είναι η σχέση FGF-21 με την κατάθλιψη και το άγχος. Στην μελέτη της Χριστάκη και συνεργατών, ανευρέθηκε ότι υψηλότερα ποσοστά FGF-21 σχετίζονται με διαταραχές

ψυχολογικής φύσης, όπως επιθετικότητα, δυσκολία στην εξωτερική προβολή και καταθλιπτικά συναισθήματα, όπως αξιολογήθηκε από ερωτηματολόγιο(160). Επίσης, σημειώθηκε θετική συσχέτιση με την κορτιζόλη σιέλου και τρίχας(160). Τέλος, σε μελέτη από πληθυσμό στην Κίνα σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με παχυσαρκία, βρέθηκε ότι υψηλότερες συγκεντρώσεις του FGF-21 συνδέονται με φτωχότερη αυτοεκτίμηση σε ότι αφορά την γενική απόδοση στο σχολείο και τα μαθηματικά και διαταραχή στην σχέση με το άλλο φύλο, όπως προέκυψε από ερωτηματολόγιο(195).



Σχήμα 12: Η επικοινωνία του FGF-21 με τον εγκέφαλο

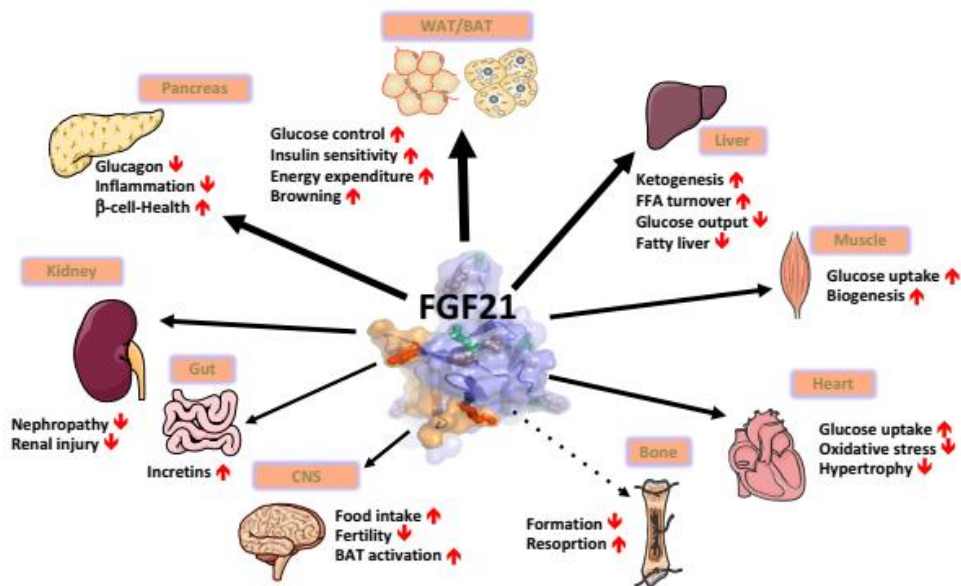
GF21 Mediates Endocrine Control of Simple Sugar Intake and Sweet Taste Preference by the Liver
von Holstein-Rathlou et al., *Cell Metab.*, 2016 February, 23 (2), 335–343

8.13. FGF-21 ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

Οι μελέτες που συσχετίζουν τον FGF-21 με τα νεοπλάσματα είναι λίγες με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ο πιο καλά μελετημένος καρκίνος είναι αυτός του ήπατος, λόγω της έκκρισης του FGF-21 από αυτό το όργανο. Πιο συγκεκριμένα, ο FGF-21 έχει προστατευτικό ρόλο έναντι νεοπλασιών του ήπατος, ενώ η έλλειψη του σχετίζεται με ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε πειραματόζωα με παχυσαρκία(136). Επίσης, σε μελέτη σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου, ο FGF-21 χρησιμοποιήθηκε ως βιοδείκτης τόσο για την διάγνωση όσο και για την σταδιοποίηση, με

κατώτατο όριο συγκεντρώσεις 85,35 pg/mL, καλή ειδικότητα (90%), αλλά χαμηλή ευαισθησία (41%)(196). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν ο Akyol και οι συνεργάτες, για πληθυσμό γυναικών με καρκίνο του μαστού(197) και ο Kang και οι συνεργάτες, σε πληθυσμό με θηλώδες καρκίνο του θυρεοειδούς(198).



Σχήμα 13: Η επικοινωνία του FGF-21 με άλλους ιστούς

Fibroblast growth factor 21night watch: advances and uncertainties in the field

Kharitonenkov et al., *J Intern Med*, 2017, 281 (3), 233-246

8.14. Ο FGF-21 ΩΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Λόγω της δράσης του FGF-21 στον μεταβολισμό τη γλυκόζης και των λιπιδίων, η χορήγηση FGF-21 έχει πολλές εφαρμογές.

Όσον αφορά στον μεταβολισμό της γλυκόζης, η χορήγηση ανασυνδυασμένου FGF-21 μειώνει τις συγκεντρώσεις γλυκόζης και την HbA1c, βελτιώνει την ευαισθησία της ινσουλίνης και μπορεί να συμβάλει στην μείωση του βάρους σώματος(162,185). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται και σε μελέτες σε ανθρώπους, όπου η χορήγηση ανάλογου FGF-21 (PF-05231023 και LY2405319) προκάλεσε πτώση του βάρους και του ΔΜΣ, μείωση του ποσοστού λίπους και

μείωση της πρόσληψης τροφής(165,199). Επίσης, φαίνεται ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένου FGF-21 μπορεί να μειώσει το ενδοθηλιακό στρες μέσω της μείωσης του οξειδωτικού στρες σε μεγάλα αγγεία, όπως η αορτή σε άτομα με ΣΔΙΙ, βελτιώνοντας τις καρδιαγγειακές επιπτώσεις του ΣΔ(128). Τέλος, έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα μελέτες με χορήγηση συνδυασμού FGF-21 και αντιδιαβητικού φαρμάκου, όπως GLP-1 και ινσουλίνης, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας, την απώλεια βάρους σώματος και την NASH(167,200).

Σε μελέτη σε πειραματόζωα με υπερχοληστερολαιμία και αθηρωμάτωση, η χορήγηση ανασυνδυασμένου FGF-21 για 16 εβδομάδες προκάλεσε μείωση του μεγέθους των αθηρογόνων πλακών(179). Επίσης, σε άτομα με ΣΔΙ μπορεί να μειώσει την πάχυνση της αορτής, συμβάλλοντας στην θεραπεία της αγγειοπάθειας του ΣΔΙ, μία από τις κυριότερες επιπτώσεις του διαβήτη(171). Επιπροσθέτως, η χορήγηση ανάλογου και ανασυνδυασμένου FGF-21 σε πειραματόζωα και ανθρώπους μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων, της HDL, της LDL, του λόγου LDL/HDL, αλλά και της λιποπρωτεΐνης(128,165,185,199). Επίσης, η χορήγηση FGF-21 προστατεύει από την μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από τον ΣΔΙΙ, μέσω της καταστολής της λιποτοξικότητας(173). Άρα η χορήγηση θα μπορούσε να έχει θέση στην θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Βέβαια, όλες η μελέτες έχουν βραχύ χρονικό διάστημα, περίπου 4 βδομάδων, χωρίς παρακολούθηση μετά την διακοπή της αγωγής. Άρα είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ώστε να φτάσουμε σε ασφαλή αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα αλλά και την δοσολογία της θεραπείας.

Επίσης, λόγω της παραγωγής του FGF-21 από το ήπαρ, έχουν γίνει πολλές μελέτες για την εφαρμογή του ως φαρμακευτική ουσία στην NAFLD και NASH(125). Σε μία πρόσφατη διπλή τυφλή μελέτη που βρίσκεται στην φάση 2a, η χορήγηση ανασυνδυασμένου FGF-21 υποδορίως, του efruxifermin, για 12 βδομάδες προκάλεσε μείωση του ενδοηπατικού λίπους και βελτίωση των δεικτών ηπατικής λειτουργίας(201). Όμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται και σε μελέτη που βρίσκεται στην φάση 2b, όπου χρησιμοποιήθηκε η πεγκυλιωμένη μορφή του FGF-21(202).

Η χορήγηση ανασυνδυασμένου FGF-21 βελτιώνει την αγχώδη διαταραχή και την νοητική δυσλειτουργία που προκαλεί η νόσος Alzheimer(167,185).

Το ανασυνδυασμένο FGF-21 έχει χρησιμοποιηθεί και στην ογκολογία, και πιο συγκεκριμένα στην θεραπεία του θηλώδους καρκίνου του θυρεοειδούς, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να γίνει κατανοητός ο τρόπος δράσης του(198).

Επίσης, είναι ενδιαφέρουσα η μελέτη των Jimenez και συνεργατών, όπου παρουσιάζουν τις ευεργετικές ιδιότητες της γονιδιακής θεραπείας με FGF-21. Οι μελετητές προκάλεσαν υπερπαραγωγή FGF-21 σε πειραματόζωα με παχυσαρκία για ένα χρόνο και παρατήρησαν μείωση του βάρους σώματος, της υπερτροφίας και φλεγμονής του λιπώδους ιστού, της στεάτωσης του ήπατος και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επίσης, δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες παρά το μεγάλο χρονικό διάστημα της μελέτης(203).

Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης FGF-21, μια από τις πιο καλά μελετημένες είναι η αναστολή της οστεογένεσης και η μείωση της οστικής πυκνότητας, όπως έχει καταγραφεί σε ποντίκια(187). Από την άλλη, σε μελέτες σε μαϊμούδες και ανθρώπους, δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τον οστίτη ιστό, παρόλη την μακροχρόνια χορήγηση του ανάλογου ή της πεγκυλιωμένης μορφής του FGF-21(165,204). Οι διαφορές στα αποτελέσματα ίσως οφείλονται στο διαφορετικό δείγμα, την ουσία χορήγησης(ανασυνδυσμένη ανθρώπινη FGF-21 ή πεγκυλιωμένη μορφή FGF21) και την δοσολογία. Δεύτερη κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών που έχει καταγραφεί στην βιβλιογραφία, μετά από χορήγηση efruxifermin, ανασυνδυσμένου FGF-21, σε άτομα με NAFLD είναι από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως ναυτία και διάρροια, αν και οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι διαταραχές ήταν ήπιες(201,205).

8.15. Ο FGF-21 ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ

Παρόλο που η μέτρηση των συγκεντρώσεων του FGF-21 δεν περιλαμβάνεται στις συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις ενός βιοχημικού εργαστηρίου, είναι πολλές οι μελέτες που αναγνωρίζουν τον ρόλο του ως διαγνωστικό και προγνωστικό βιοδείκτη πολλών παθολογικών καταστάσεων(125).

Αρχικά, λόγω της παραγωγής του FGF-21 από το ήπαρ, έχουν γίνει αρκετές μελέτες για τον ρόλο του ως βιοδείκτης διαταραχών του ήπατος, όπως στην NAFLD, σε παιδιά με παχυσαρκία(125,141). Επίσης, ο FGF-21 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση και αποτελεσματικότητα της θεραπείας ατόμων με NAFLD και ΣΔΙΙ που λαμβάνουν λιραγλουτίδη(140).

Ο FGF-21 έχει προταθεί ως βιοδείκτης των διαταραχών της ομοιόστασης της γλυκόζης(125). Σε μελέτη σε άτομα χωρίς διαβήτη ο FGF-21 μπορούσε να προβλέψει την εμφάνιση διαβήτη(169),

ενώ σε άλλη μελέτη σε πληθυσμό 6361 ατόμων ο λόγος FGF-21/αδιπονεκτίνη ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης προδιαβήτη και διαβήτη, σε βάθος 4 ετών(157). Ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη των Woo και συνεργατών, που αναφέρουν ότι ο FGF-21 μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική της δοκιμασίας ανοχής στην γλυκόζη (OGTT), για την διάγνωση του ΣΔΙΙ(169).

Επίσης, έχει προταθεί σαν πιθανός βιοδείκτης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης σε άτομα με ΣΔΙΙ, λόγω της θετικής συσχέτισης με την ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και κοινής μηριαίας αρτηρίας (carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)(180). Επίσης, ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Lee και συνεργατών που έχουν προτείνει τον FGF-21 ως βιοδείκτη για την πρόβλεψη της στεφανιαίας νόσου σε βάθος τετραετίας σε ασθενείς με ΣΔΙΙ, με όριο συγκεντρώσεις από 206,22 pg/mL(181). Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την έκβαση νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου(182), και ως βιοδείκτης της καρδιακής δυσλειτουργίας, και πιο συγκεκριμένα δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλιακού δικτύου στην καρδιά(123).

Ο FGF-21 έχει προταθεί και ως βιοδείκτης για άτομα με οστεοπόρωση που βρίσκονται σε θεραπεία με αιμοδιάλυση λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, με ευαισθησία 90,5% και ειδικότητα 61,8%. Παρ' όλα αυτά, ο ρόλος του FGF-21 στην λειτουργία του οστίτη ιστού δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος, όποτε χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την αξιοπιστία του ως βιοδείκτη στην οστεοπόρωση(133,191).

9. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

9.1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΟ

Η παχυσαρκία στα παιδιά και τους εφήβους αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας παγκοσμίως. Δυστυχώς, η Ελλάδα συμπεριλαμβάνεται στις χώρες με αυξημένα ποσοστά στον παιδιατρικό πληθυσμό της. Έτσι είναι απαραίτητες νέες μελέτες για την αντιμετώπιση και την παρακολούθηση της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της(4,8).

Οι βιοδείκτες είναι πρωτεΐνες που μπορούν να εκτιμήσουν την ανταπόκριση σε προγράμματα παρέμβασης ή/και θεραπευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και να προβλέψουν την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιομεταβολικών επιπλοκών.

Η ιρισίνη και ο FGF-21 είναι πρωτεΐνες που έχουν μελετηθεί ως προς τον ρόλο τους στην παχυσαρκία. Έτσι, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν την χρήση των δύο αυτών πρωτεϊνών ως βιοδεικτών για την παρακολούθηση των επιπλοκών της παχυσαρκίας, όπως το μεταβολικό σύνδρομο και η αντίσταση στην ινσουλίνη(99,206).

Παρόλα αυτά, οι μελέτες που προσπαθούν να διασαφηνίσουν τον ρόλο που παίζει η ιρισίνη και ο FGF-21 στην παχυσαρκία σε παιδιά και εφήβους είναι λίγες και με αντιφατικά αποτελέσματα. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην διαφορετική μεθοδολογία που ακολούθησαν οι μελετητές, στον τρόπο επιλογής του δείγματος, στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, στην εφαρμογή και το είδος μοντέλου παρέμβασης και στον χρόνο παρακολούθησης των ασθενών.

Στην Ελλάδα δεν έχει ακόμα εφαρμοστεί πρόγραμμα εξατομικευμένης παρέμβασης διατροφής και άσκησης, με παρακολούθηση για ένα έτος και μέτρηση συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21 σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία.

9.2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει ως σκοπό να εξετάσει τις συγκεντρώσεις της ιρισίνης και του FGF-21 σε παιδιά και εφήβους με υπερβαρότητα και παχυσαρκία πριν και μετά από ένα έτος εφαρμογής ενός εξατομικευμένου προγράμματος διατροφής και άσκησης, και να διερευνήσει την επίπτωση της μείωσης του ΔΜΣ στις συγκεντρώσεις της ιρισίνης, του FGF-21, και καρδιομεταβολικών παραμέτρων στον μελετώμενο πληθυσμό.

ΔΗΛΩΣΗ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Η έρευνα αυτή διεξήχθη δεοντολογικά σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Παγκόσμιου Ιατρικού Συνδέσμου του Ελσίνκι. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή για τη Δεοντολογία της Ανθρώπινης Έρευνας του Παιδιατρικού Νοσοκομείου « Η Αγία Σοφία». Γραπτή ενημερωμένη συναίνεση δόθηκε από έναν γονέα όλων των συμμετεχόντων και η σύμφωνη γνώμη δόθηκε από παιδιά άνω των 7 ετών.

10.ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

10.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Στην μελέτη συμμετείχαν παιδιά και έφηβοι 2-18 ετών. Από την μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά με παχυσαρκία στα πλαίσια γενετικού συνδρόμου. Το δείγμα λήφθηκε από παιδιά τα οποία προσήλθαν στο Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου Παιδών ‘Η Αγία Σοφία’ και διήρκησε από τον Ιούνιο του 2013 ως τον Ιούνιο του 2016. Το εξατομικευμένο πρόγραμμα εφαρμόστηκε από μια ομάδα επιστημόνων που συμπεριέλαβε Παιδιάτρο, Παιδοενδοκρινολόγο, Παιδοδιατροφολόγο, Καθηγητή Φυσικής Αγωγής και Παιδοψυχολόγο.

Στην μελέτη συμμετείχαν 310 παιδιά και έφηβοι. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με τον ΔΜΣ σε άτομα με παχυσαρκία ή υπερβαρότητα, με βάση τις καμπύλες ΔΜΣ του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), και μελετήθηκαν προοπτικά για ένα χρόνο. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

10.2. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Κατά την αρχική αξιολόγηση των ασθενών στο Ιατρείο Αντιμετώπισης Αυξημένου Βάρους Σώματος, έγινε πλήρης καταγραφή του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, όπως αυτό αναφέρεται από τους γονείς. Σε αυτό συμπεριλήφθηκε η ακριβής ηλικία έναρξης της παχυσαρκίας,

η εμφάνιση υπερφαγίας, η επιθετικότητα στην άρνηση της τροφής, χρήση φαρμακευτικής αγωγής και η ύπαρξη στρεσογόνων παραγόντων. Επίσης, καταγράφηκε το περιγεννητικό ιστορικό [τρόπος σύλληψης, είδος τοκετού, υπογλυκαιμία, νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN)]. Έπειτα, έγινε καταγραφή του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου (τόπος διαμονής, είδος σχολείου) και η απόδοση του παιδιού στο σχολείο. Στην συνέχεια, καταγράφηκαν αθλητικές δραστηριότητες και χόμπι του παιδιού. Τέλος, πήραμε πληροφορίες για το ατομικό ιστορικό του ασθενούς κατά συστήματα (καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, ενδοκρινικό, οστικό κλπ). Στην συνέχεια έγινε καταγραφή του οικογενειακού ιστορικού συμπεριλαμβανομένων και των σωματομετρικών δεδομένων και ηλικίας έναρξης της εφηβείας των γονέων.

Ακολούθησε πλήρης κλινική εξέταση από Παιδίατρο με καταγραφή των σωματομετρικών δεδομένων, περίμετρο μέσης και ισχίων, αρτηριακή πίεση, στάδιο ενήβωσης και έμμηνο ρύση για τα κορίτσια. Επίσης, σημειώθηκε το βάρος σώματος, το ύψος σώματος και ο ΔΜΣ στις καμπύλες αύξησης. Τέλος, έγινε καταγραφή, από τον Παιδίατρο, των συνηθειών της διατροφής, σωματικής δραστηριότητας και προγράμματος βραδινού ύπνου.

Η καταγραφή των σωματομετρικών δεδομένων γινόταν πάντα από τον ίδιο Παιδίατρο.

Το βάρος σώματος μετρήθηκε με ελαφριά ένδυση και χωρίς υποδήματα, χρησιμοποιώντας πάντα την ίδια ζυγαριά (Seca, GmbH & Co. KG., Hamburg, Germany). Η καταγραφή σε κιλά έγινε με την ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου (0.1kg).

Το ύψος σώματος, μετρήθηκε, ομοίως χωρίς υποδήματα, και με το κεφάλι σε ειδική θέση ώστε το επίπεδο Frankfurt να είναι οριζόντιο, χρησιμοποιώντας πάντα το ίδιο καλιμπραρισμένο Harpenden αναστημόμετρο (Holtain Limited Crymych-Dyfed, Britain). Η καταγραφή στο ύψος έγινε σε εκατοστά με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου (0.1εκ.).

Η περίμετρος μέσης και η περίμετρος ισχύων μετρήθηκαν με βάση το πρωτόκολλο του ΠΟΥ, σε όρθια θέση, χρησιμοποιώντας ειδική ταινία μέτρησης (Seca, Germany). Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στο οριζόντιο μέσο της απόστασης ανάμεσα στην κατώτερη πλευρά και της λαγόνιας ακρολοφίας. Η περίμετρος περιφέρειας μετρήθηκε στο ύψος της μέγιστης περιφέρειας των γοφών και γλουτών. Και στις δύο περιπτώσεις η ειδική ταινία δεν πίεζε το δέρμα και ήταν παράλληλα στο έδαφος(207).

Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκαν 2 φορές, με χρονική απόσταση 2 λεπτών, σε καθιστή θέση, σε ηρεμία. Χρησιμοποιήθηκε πάντα το ίδιο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο, με ειδική περιχειρίδα για την ηλικία του παιδιού (Visomat Comfort 20/40). Έγινε καταγραφή της μέσης τιμής των μετρήσεων.

Επίσης, πραγματοποιήθηκε ανάλυση σύστασης σώματος, με ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς υποδήματα, στις 8:00 το πρωί μετά από δωδεκάωρη νηστεία (TANITA MC-780U Multi Frequency Segmental Body Composition Analyzer, Amsterdam, The Netherlands).

Μετά το τέλος της κλινικής εξέτασης, τα δεδομένα παρουσιάζονταν στους γονείς και τα παιδιά και γινόταν εκτενής συζήτηση με τον Παιδίατρο.

Τα άτομα είχαν τακτική παρακολούθηση, με μεσοδιάστημα που οριζόταν με βάση τον ΔΜΣ τους. Τα άτομα με παχυσαρκία αξιολογούνταν ανά μήνα και τα άτομα με υπερβαρότητα ανά δύο μήνες. Σε κάθε νέα επίσκεψη στο ιατρείο γινόταν κλινική εξέταση και καταγραφή των σωματομετρικών δεδομένων (βάρος σώματος, ύψος σώματος και ΔΜΣ).

10.3. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Κατά την πρώτη επίσκεψη του παιδιού πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μετά από δωδεκάωρη νηστεία, πρωινή ώρα (07:30 π.μ. - 08:30 π.μ.). Ομοίως, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία δώδεκα μήνες μετά την εφαρμογή του μοντέλου παρέμβασης.

Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε από Παιδίατρο, χρησιμοποιώντας μια ειδική βελόνα πεταλούδα 21g (Jiangsu Kanghua Medical Equipment Co. Ltd. Changzhou, CHINA) για όλα τα άτομα και τα δείγματα συλλέχθηκαν σε ειδικά φιαλίδια, ανάλογα με την κάθε αιματολογική ανάλυση. Η γενική αίματος, η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων και η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) συλλέγονταν σε ειδικά φιαλίδια με αντιπηκτικό EDTA. Επιπλέον, το δείγμα της ACTH συλλέγονταν πάντα με παγωμένη βελόνα, σε παγωμένο φιαλίδιο EDTA και στη συνέχεια αποθηκευόταν κατευθείαν σε πάγο. Οι υπόλοιπες ορμονολογικές και βιοχημικές εξετάσεις συλλέγονταν σε απλό φιαλίδιο, χωρίς αντιπηκτικό (Vacuum Tube PLAIN WEGO). Στη συνέχεια, τα δείγματα μεταφέρονταν στο εργαστήριο, γινόταν φυγοκέντρηση και αποθηκεύονταν σε ειδικούς καταψύκτες στους -80 °C.

Στον εργαστηριακό έλεγχο συμπεριλήφθηκαν:

- Γενική αίματος [μέτρηση λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), πολυμορφοπύρηνων, λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων, βασεοφίλων, άτυπων λεμφοκυττάρων, ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη, μέσου όγκο ερυθρών (MCV), μέσης αιμοσφαιρίνης του ερυθρού (MCH), μέσης πυκνότητας αιμοσφαιρίνης (MCHC), εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW), αιμοπεταλίων, μέσου όγκου αιμοπεταλίων (MPV)]
- Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (ESR)
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hsCRP)
- Φεριτίνη, φυλλικό οξύ, σίδηρος, βιταμίνη B12
- Γλυκόζη, ινσουλίνη, HbA1c
- Νεφρική λειτουργία: Ουρία, κρεατινίνη
- Ηλεκτρολύτες: κάλιο, νάτριο, χλώριο
- Ηπατική λειτουργία: γλουταμινική οξαλοξική τρανσαμινάση ορού (SGOT), γλουταμινική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (SGPT), γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση (γ-GT)
- Λιπιδαιμικό προφίλ: ολική συγκέντρωση χοληστερόλης ορού, HDL, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), τριγλυκερίδια, απολιποπρωτεΐνη A1 (Apo-A1), απολιποπρωτεΐνη B (Apo-B), λιποπρωτεΐνη a [Lp(a)]
- Ουρικό οξύ
- Ορμονολογικός έλεγχος: ACTH, κορτιζόλη, τεστοστερόνη, Δ4-ανδροστενεδιόνη, θεική δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA-S), παραθορμόνη (PTH), ολική 25-υδροξύ-βιταμίνη D, ασβέστιο, μαγνήσιο, αλκαλική φωσφατάση, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), ελεύθερη θυροξίνη (FT4), τριωδοθυρονίνη (T3), αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης (anti-TPO), αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TG), ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-I), IGFBP-3, ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH)
- FGF21, ιρισίνη, λεπτίνη, αδιπονεκτίνη

10.4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η γενική αίματος προσδιορίσθηκε στον αναλυτή ADVIA 2120i (Roche Diagnostics).

Ο σίδηρος και η φερίτινη προσδιορίσθηκαν στον ορό, μετά από φυγοκέντρηση στις 3.000 στροφές για 10 λεπτά, στον αναλυτή Medilyzer BT.

Οι συγκεντρώσεις των βιοχημικών αναλύσεων της γλυκόζης, ουρίας, κρεατινίνης, SGOT, SGPT, γ-GT, ολικής συγκέντρωσης χοληστερόλης ορού, LDL, HDL, τριγλυκεριδίων, ουρικού οξέος, ασβεστίου, μαγνησίου, αλκαλικής φωσφατάσης, Apo-A1, Apo-B και Lp(a) προσδιορίσθηκαν στον ορό, μετά από φυγοκέντρηση στις 6.000 στροφές για 5 λεπτά. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στον αναλυτή κλινικής χημείας Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Όλες οι αναλύσεις έγιναν φωτομετρικά, εκτός από το νάτριο, το κάλιο και το χλώριο τα οποία μετρήθηκαν με ιοντοεπιλεκτικά ηλεκτρόδια.

Οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης, οιστραδιόλης, FSH και LH προσδιορίσθηκαν με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας-ανοσοδοκιμασίας 'ECLIA' στον αναλυτή Analyzer Cobas e411 (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim).

Ο προσδιορισμός των παραμέτρων TSH, FT4, T3, anti-TPO, anti-TG, DHEA-S, ACTH, IGF-I, IGFBP-3, τεστοστερόνης, κορτιζόλης, και hsCRP διεξήχθη με τη μέθοδο της ανοσοδοκιμασίας χημειοφωταύγειας στον αναλυτή IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, UK).

Η συγκέντρωση της 25-υδροξύ-βιταμίνης D προσδιορίσθηκε χρησιμοποιώντας την ανοσοδοκιμασία της ηλεκτροχημειοφωταύγειας, στον αναλυτή Modular Analytics E170 analyzer.

Η HbA1C προσδιορίσθηκε με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) με ανταλλαγή κατιόντων (HA8121 HPLC System, Arkray Inc, Kyoto, Japan).

Οι συγκεντρώσεις της ιρυσίνης προσδιορίσθηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο της ενζυμικής ανοσοδοκιμασίας (enzyme-linked immunoassay, ELISA), (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA; Cat. no. EK-067-52). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν σε συγκεντρώσεις 4,15 ng/mL, με εύρος μέτρησης 0,328-204,8 ng/mL, η αναπαραγωγικότητα ήταν <10% και η ενδιάμεση επαναληψιμότητα <15%.

Οι συγκεντρώσεις του FGF-21 προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο της ενζυμικής ανοσοδοκιμασίας (Cat. No. DF2100; R&D Systems, Minneapolis, USA). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν σε συγκεντρώσεις 8,69 pg/mL, με εύρος μέτρησης 31,3-2.000 pg/mL, η αναπαραγωγικότητα ήταν 3,4% και η ενδιάμεση επαναληψιμότητα 7,5%.

Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο της ενζυμικής ανοσοδοκιμασίας (Cat No. RD191001100; BioVendor, Germany). Η ευαισθησία ήταν 0,2 ng/mL, η αναπαραγωγικότητα ήταν 5,9% και η ενδιάμεση επαναληψιμότητα 5,5%.

Οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο της ενζυμικής ανοσοδοκιμασίας (Cat. No. BMS2032; eBioscience, USA). Η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 0,01 ng/mL, η αναπαραγωγικότητα ήταν 4,2% και η ενδιάμεση επαναληψιμότητα 3,1%.

10.5. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

10.5.1. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Αφού ολοκληρώθηκε η κλινική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος από τον Παιδίατρο, ακολούθησε εκτίμηση του παιδιού και των γονέων από διατροφολόγο.

Κατά την πρώτη εκτίμηση, έγινε λήψη και καταγραφή του διατροφικού ιστορικού και καθημερινών διαιτητικών συνηθειών του παιδιού και της οικογένειας. Πιο συγκεκριμένα, καταγράφονταν ο αριθμός και η ώρα των γευμάτων και σνακ μέσα στην ημέρα, οι συνήθειες προτιμήσεις τροφών του παιδιού για κάθε γεύμα, ενδεχόμενες αλλεργίες σε τρόφιμα και λήψη φαρμακευτικής αγωγής ή συμπληρωμάτων διατροφής. Στο σημείο αυτό, πραγματοποιούνταν και ανάκληση κατανάλωσης τροφών και υγρών 24ώρου σύμφωνα με το υπόδειγμα του USDA(208).

Προχωρώντας στην παρέμβαση, μετά από συζήτηση με το παιδί, θέτονταν οι στόχοι για βελτίωση των διατροφικών συνηθειών, ως την επόμενη αξιολόγηση. Πιο αναλυτικά, επεξηγούνταν η αξία των πέντε γευμάτων στη διατροφή των παιδιών (τρία κυρίως γεύματα και δύο σνακ), με στόχο την πλήρη κάλυψη θρεπτικών στοιχείων διατροφής και την επίτευξη κορεσμού. Στη συνέχεια, γινόταν συζήτηση για κάθε γεύμα ξεχωριστά, με συμμετοχή και των γονέων. Δίνονταν υγιεινές επιλογές για σνακ για το δεκατιανό και το απογευματινό. Το μεσημεριανό και βραδινό γεύμα διαμορφωνόταν σύμφωνα με το πρότυπο “MyPlate” (USDA)(208), το οποίο δινόταν γραπτώς και

σε σχηματική απεικόνιση στα παιδιά. Στη συνέχεια, καθορίζονταν οι κατάλληλες μερίδες ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα και το φύλο του παιδιού, με βάση τις μερίδες που προτείνει ο Εθνικός Διατροφικός Οδηγός για Βρέφη, Παιδιά και Εφήβους(209). Ακολουθούσε συζήτηση για την διαχείριση της κατανάλωσης των πιο ανθυγιεινών και τυποποιημένων τροφίμων, θέτοντας στόχο την σταδιακή μείωση της συχνότητας κατανάλωσής τους ως 1-2 φορές την εβδομάδα. Στη συνέχεια, οριζόταν συνάντηση επανεκτίμησης σε μεσοδιαστήματα βάση του ΔΜΣ.

Στις επόμενες συναντήσεις του παιδιού με τον διατροφολόγο, αφού είχε προηγηθεί κλινική εκτίμηση από Παιδίατρο, πραγματοποιούνταν μέτρηση του βάρους και του ύψους σώματος, υπολογιζόταν ο ΔΜΣ και τοποθετούνταν τα δεδομένα του παιδιού στις αντίστοιχες καμπύλες ανάπτυξης για να αξιολογηθεί η πορεία του. Στη συνέχεια, επαναξιολογούνταν αναλυτικά οι στόχοι που είχαν τεθεί στην προηγούμενη συνάντηση και ακολουθούσε συζήτηση για την λύση εμποδίων και προβλημάτων. Όπου έκρινε απαραίτητο ο διατροφολόγος γινόταν η σύσταση για ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων 2-3 ημέρες την εβδομάδα, με σκοπό την καλύτερη επίτευξη των στόχων και την αναγνώριση των πιθανών δυσκολιών που μπορεί να αντιμετωπίζει. Ο διατροφολόγος χρησιμοποιούσε την λεκτική επιβράβευση και εμπύχωση ως μεθόδους για την προσήλωση των παιδιών στο πρόγραμμα αλλά και ως βάση για περαιτέρω συζήτηση στις επόμενες συνεδρίες. Ομοίως με την πρώτη συνεδρία, οριζόταν η συχνότητα των επόμενων αξιολογήσεων, αναλόγως με την τρέχουσα κατηγορία ΔΜΣ του παιδιού.

10.5.2. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Μετά την αξιολόγηση από Παιδίατρο και Διατροφολόγο, ακολουθούσε αξιολόγηση από Καθηγητή Φυσικής Αγωγής.

Αρχικά, γινόταν καταγραφή της συχνότητας και έντασης των εβδομαδιαίων αθλητικών δραστηριοτήτων και ενασχολήσεων των παιδιών, πριν την παρέμβαση. Έπειτα, ο καθηγητής φυσικής αγωγής πρότεινε στην οικογένεια δραστηριότητες, βάση της ηλικίας, των ενδιαφερόντων και δεξιοτήτων, και τον ΔΜΣ του κάθε παιδιού. Γι' αυτό τον λόγο ο καθηγητής φυσικής αγωγής προέτρεπε τα παιδιά να συμμετέχουν σε ομαδικά αθλήματα, υπό την επίβλεψη προπονητή. Στόχος μας ήταν η επίτευξη σωματικής δραστηριότητας 3-4 φορές την εβδομάδα.

Επίσης, ο καθηγητής φυσικής αγωγής προέτρεπε τα παιδιά σε μη οργανωμένη άσκηση, τις υπόλοιπες ημέρες της εβδομάδας, για περίπου 45-60 λεπτά την ημέρα, βάση της ηλικιακής ομάδας

και του βαθμού της παχυσαρκίας. Κυρίως, πρότεινε δραστηριότητες όπως περπάτημα, αργό τρέξιμο, χορό, ποδήλατο ή σκοινάκι, ανάλογα με τα ενδιαφέροντα του κάθε παιδιού.

Επίσης, δινόταν έμφαση στην μείωση της καθιστικής ζωής και στις ώρες μπροστά στην οθόνη της τηλεόρασης, του υπολογιστή και του κινητού τηλεφώνου. Από την άλλη, υπογραμμιζόταν η σπουδαιότητα της φυσικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα, με παραδείγματα την αντικατάσταση του ανελκυστήρα με τις σκάλες και του ποδηλάτου ή της βάρδισης με το αυτοκίνητο όταν αυτό ήταν εφικτό.

Στο τέλος της συνάντησης δινόταν στα παιδιά ημερολόγιο σωματικής άσκησης, το οποίο μπορούσαν να συμπληρώνουν, σημειώνοντας καθημερινά τις ώρες και την δραστηριότητα που ακολουθούσαν.

Στην επόμενη συνάντηση, τα παιδιά επαναξιολογούνταν. Δινόταν ιδιαίτερη έμφαση στην ενθάρρυνση των παιδιών να συνεχίσουν την προσπάθεια ώστε να φτάσουν στον μηνιαίο στόχο που είχαν ορίσει στο προηγούμενο ραντεβού. Η επανεκτίμηση από τον καθηγητή φυσικής αγωγής γινόταν με βάση τον ΔΜΣ, κάθε μήνα για τα παιδιά με παχυσαρκία και κάθε δύο μήνες για τα παιδιά με υπερβαρότητα.

Στόχος μας ήταν το κάθε παιδί να έχει λάβει ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα δραστηριοτήτων, που θα ήταν πιο εύκολο να ακολουθήσει. Δινόταν ιδιαίτερη έμφαση στην σωματική δραστηριότητα ως τρόπος ζωής και όχι σαν μια βαρετή και υποχρεωτική διαδικασία στα πλαίσια βελτίωσης τους ΔΜΣ.

10.5.3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΑΙΔΟΨΥΧΟΛΟΓΟ

Μετά από την εκτίμηση από Παιδιάτρο, Διατροφολόγο και Καθηγητή Φυσικής Αγωγής ακολουθούσε εκτίμηση από κλινικό ψυχολόγο. Η εκτίμηση γινόταν μετά από παραπομπή του Παιδιάτρου και μετά από σχετική συζήτηση με το παιδί και τους κηδεμόνες και την προφορική συναίνεση τους.

Η εκτίμηση από κλινικό ψυχολόγο περιλάμβανε την ψυχολογική αξιολόγηση του παιδιού, της προσωπικότητας των γονέων και του τρόπου λειτουργίας της οικογένειας. Στην συνέχεια, ο ψυχολόγος έκρινε αν χρειαζόταν περαιτέρω συναντήσεις. Οι συναντήσεις είχαν σκοπό την συμβουλευτική των γονέων που αφορούσαν προβληματισμούς σε σχέση με τους τομείς δυσκολίας

των παιδιών και πως αυτοί μπορεί να επηρεάζονται από την γονεϊκή λειτουργία. Επίσης, ο ψυχολόγος έκκρινε αν υπήρχε πιο σοβαρή ψυχοπαθολογία στο παιδί οπότε παρέπεμπε την οικογένεια στην παιδοψυχιατρική μονάδα, προς συστηματική ψυχοθεραπευτική εργασία και συμβουλευτική γονέων.



ΣΧΗΜΑ 14: Απεικόνιση ερευνητικού πρωτοκόλλου

10.6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτη και σχετική συχνότητα (%), ενώ τα ποσοτικά με μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Ο έλεγχος της κανονικότητας των ποσοτικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε γραφικά με ιστογράμματα.

Οι διαφορές μεταξύ των κατηγοριών του ΔΜΣ και των βασικών χαρακτηριστικών των παιδιών της μελέτης εκτιμήθηκαν με τους ελέγχους pearson's X^2 ανεξαρτησίας και ANOVA ή Kruskal-Wallis test. Για τον έλεγχο της μεταβολής των ανθρωπομετρικών, αιματολογικών, βιοχημικών, ενδοκρινολογικών, ορμονολογικών μετρήσεων και των ενδείξεων του λιπομετρητή, μετά την πάροδο της παρέμβασης χρησιμοποιήθηκε είτε ο έλεγχος Paired Samples t-test είτε ο έλεγχος Wilcoxon-sign rank test, ανάλογα με το αν τα δεδομένα ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή όχι για τις ποσοτικές μετρήσεις καθώς και ο έλεγχος Mc Nemar για την μεταβολή των ποιοτικών μετρήσεων (πχ. εκατοστιαία θέση ΔΜΣ). Οι συντελεστές συσχέτισης Pearson 's r και Spearman 's rho χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών των δεικτών που μετρήθηκαν, ανάλογα με το αν τα δεδομένα ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή όχι (π.χ. μεταξύ της μεταβολής των ορμονών ιρισίνη και FGF-21, και της μεταβολής παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως ΔΜΣ, συστολική αρτηριακή πίεση, HDL).

Για την εκτίμηση της επίδρασης των μεταβολών των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην μεταβολή των ορμονών ιρισίνη και FGF-21 πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Οι παράγοντες που εισήχθησαν στο μοντέλο ως ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν αυτοί που βρέθηκαν ότι σχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με τις μεταβολές των ορμονών σε μονοπαραγοντικό επίπεδο (μέσω του συντελεστή συσχέτισης που αναφέρθηκε παραπάνω). Πιο συγκεκριμένα, ανεξάρτητες μεταβλητές για το μοντέλο της ιρισίνης θεωρήθηκαν η μεταβολή της περιμέτρου μέσης, της HDL, της PTH, του tri-Ponderal Mass Index (TMI) και της αδιπονεκτίνης. Ανεξάρτητες μεταβλητές για το μοντέλο του FGF-21 θεωρήθηκαν η μεταβολή του ποσοστού του μυϊκού ιστού (muscle mass percentage, PMM) και του οστίτη ιστού (bone mass, BONEM) . Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με β συντελεστές παλινδρόμησης και 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης.

Η εκτίμηση της διαφοράς των μεταβολών των ορμονών ανά φύλο και στάδιο εφηβείας πραγματοποιήθηκε με την χρήση μεικτών μοντέλων (Linear Mixed Models).

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

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=5\%$. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS v.25.

11. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

11.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 310 παιδιά και εφήβους, ηλικίας 2-18 ετών. Αρχικά έγινε ταξινόμηση του δείγματος με βάση τον ΔΜΣ σε άτομα με παχυσαρκία και υπερβαρότητα και με βάση το στάδιο ενήβωσης σε προεφηβικά παιδιά και εφήβους. Από το σύνολο των συμμετεχόντων 162 ήταν αγόρια και 148 κορίτσια, 211 ήταν παχύσαρκα και 99 ήταν υπέρβαρα, 152 ήταν προεφηβικά παιδιά και 158 ήταν έφηβοι, ενώ η μέση ηλικία (\pm τυπική απόκλιση) ήταν 10.5 ± 2.9 έτη. Έπειτα έγινε προσδιορισμός των κλινικών χαρακτηριστικών και αιματολογικών, βιοχημικών και ενδοκρινολογικών παραμέτρων του πληθυσμού και σύγκριση ανάμεσα στις κατηγορίες ΔΜΣ του δείγματος (υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά). Τέλος, έγινε ανάλυση των παραμέτρων του δείγματος και συσχέτιση τους με τον ΔΜΣ και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, μετά από την εφαρμογή του μοντέλου παρέμβασης, διάρκειας ενός έτους.

11.2. ΠΑΡΑΘΕΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ

Η συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και χαρακτηριστικών από το ιστορικό του πληθυσμού, ανά κατηγορία ΔΜΣ αναγράφονται στον **Πίνακα 1**. Μεγαλύτερο ποσοστό των αγοριών ήταν παχύσαρκα ($n=73,5\%$), σε σχέση με τα κορίτσια ($n=62,2\%$). Επίσης, μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών που είχαν διενεργήσει δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη ($82,6\%$) και λάμβαναν μετφορμίνη ($92,6\%$) πριν την παρέμβαση, ήταν παχύσαρκα.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης, ανά κατηγορία ΔΜΣ			
	Υπέρβαρα N (%)	Παχύσαρκα N (%)	P
Φύλο			0,033
Αγόρι	43(26,5)	119(73,5)	
Κορίτσι	56(37,8)	92(62,2)	
Καταγωγή			
Ελληνική	86(32,2)	181(67,8)	0,861
Άλλη	6(25)	18(75)	
Διαμονή			0,775
Αττική	92(32)	195(68)	
Επαρχία	6(30)	14(70)	
Αυξομειώσεις βάρους			0,943
Όχι	83(32,8)	170(67,2)	
Ναι	9(32,1)	19(67,9)	
Φαρμακευτική αγωγή			0,703
Όχι	76(33,2)	153(66,8)	
Ναι	18(36)	32(64)	
Συγκέντρωση βιταμίνης D			
Φυσιολογική	22(39,3)	34(60,7)	0,12
Ανεπάρκεια	39(36,8)	67(63,2)	
Έλλειψη	38(26)	108(74)	
Λήψη μετορφμίνης			0,006
Όχι	97(34,4)	185(65,6)	
Ναι	2(7,4)	25(92,6)	
Λήψη θυρορμόνης			0,235
Όχι	83(30,5)	189(69,5)	
Ναι	16(43,2)	21(56,8)	
Εξέταση OGTT			0,011
Όχι	92(34,7)	173(65,3)	
Ναι	7(15,6)	38(84,4)	
Δοκιμασία Synachten			0,561
Όχι	96(32,3)	201(67,7)	
Ναι	3(23)	10(77)	

Συντομογραφίες: OGTT: oral glucose tolerance test. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως συχνότητες (ποσοστά), p-τιμές προκύπτουν από συγκρίσεις μεταξύ των δύο κατηγοριών ΔΜΣ χρησιμοποιώντας Pearson's X² test. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.

Η διαίτα, η άσκηση και οι συνήθειες της καθημερινής ζωής, ανά κατηγορία ΔΜΣ παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Όσον αφορά στην σωματική δραστηριότητα, πριν την παρέμβαση, τα παιδιά που δεν αθλούνταν συστηματικά (73,5%) ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό παχύσαρκα σε σχέση με τα παιδιά που αθλούνταν συστηματικά (62,8%) (**πίνακας 2**).

Πίνακας 2: Δίαιτα, άσκηση και συνήθειες καθημερινής ζωής του πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης, ανά κατηγορία ΔΜΣ			
	Υπέρβαρα	Παχύσαρκα	P
Αποκλειστικός μητρικός θηλασμός			0,277
Όχι	25 (25,3)	74 (74,7)	
Ναι	72 (35,6)	130 (64,4)	
Διάρκεια αποκλειστικού μητρικού θηλασμού (μήνες)	4,5 (3-6,63)	5,5 (1-8,75)	0,277
Κατανάλωση γλυκών			0,767
Όχι	4 (28,6)	10 (71,4)	
Ναι	89 (32,4)	186 (67,6)	
Συχνότητα κατανάλωσης γλυκών			0,346
1-2 φορές/εβδομάδα	21 (32,4)	36 (67,6)	
3-5 φορές/εβδομάδα	20 (25,3)	59 (74,7)	
Καθημερινά	47 (36,8)	86 (63,2)	
Κατανάλωση φρούτων			0,171
Όχι	7 (35,3)	29 (64,7)	
Ναι	85 (34)	165 (66)	
Συχνότητα κατανάλωσης φρούτων			0,124
1-2 φορές/εβδομάδα	4 (15,3)	22 (64,7)	
3-5 φορές/εβδομάδα	22 (36,1)	39 (63,9)	
Καθημερινά	56 (35)	104 (65)	
Κατανάλωση λαχανικών			0,142
Όχι	15 (22,7)	51 (77,3)	
Ναι	76 (34,9)	142 (65,1)	
Συχνότητα κατανάλωσης λαχανικών			0,357
1-2 φορές/εβδομάδα	6 (22,2)	21 (77,8)	
3-5 φορές/εβδομάδα	25 (33,3)	50 (66,7)	
Καθημερινά	40 (38,8)	63 (61,2)	
Κατανάλωση αναψυκτικών			0,577
Όχι	50 (35,5)	91 (64,5)	
Ναι	40 (21)	89 (69)	
Συχνότητα κατανάλωσης αναψυκτικών			0,208
1-2 φορές/εβδομάδα	24 (37,5)	40 (62,5)	
3-5 φορές/εβδομάδα	4 (16,7)	20 (83,3)	
Καθημερινά	4 (18,2)	18 (81,8)	
Συστηματική άσκηση			0,05
Όχι	35 (26,5)	97 (73,5)	
Ναι	61 (37,2)	103 (62,8)	
Συχνότητα συστηματικής άσκησης			0,548
1 φορά/εβδομάδα	1 (20)	4 (80)	
2 φορές/εβδομάδα	14 (42,4)	19 (57,6)	
3 φορές/εβδομάδα	26 (40)	39 (60)	
>3 φορές/εβδομάδα	14 (33,3)	28 (66,7)	
Άσκηση στο σχολείο			0,343
Όχι	6 (25)	18 (75)	
Ναι	81 (34,6)	153 (65,4)	
Χόμπυ			0,446
Όχι	16 (43,2)	21 (56,8)	

Ναι	38 (35,2)	70 (64,8)	
Συχνότητα χόμπι			0,361
1 φορά/εβδομάδα	3 (27,3)	8 (72,7)	
2 φορές/εβδομάδα	3 (23,1)	10 (76,9)	
3 φορές/εβδομάδα	3 (75)	1 (25)	
>3 φορές/εβδομάδα	2 (50)	2 (50)	
Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) και οι κατηγορικές σαν συχνότητες (ποσοστά), p-τιμές προκύπτουν από συγκρίσεις μεταξύ των δύο κατηγοριών ΔΜΣ χρησιμοποιώντας Kruskal-Wallis H test για τις μη κανονικές μεταβλητές και Pearson's X ² test για τις κατηγορικές μεταβλητές. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.			

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται πληροφορίες από το περιγεννητικό ιστορικό όπου δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφοροποίηση ανά ομάδα ΔΜΣ.

Πίνακας 3: Περιγεννητικό ιστορικό του πληθυσμού			
	Υπέρβαρα	Παχύσαρκα	P
Σύλληψη			0,11
Φυσιολογική	84 (30,66)	190 (69,34)	
Υποβοηθούμενη	10 (40)	15 (60)	
Χαμηλό βάρος γέννησης			0,891
Όχι	65 (31,86)	139 (68,14)	
Ναι	7 (33,33)	14 (66,67)	
Μεγάλο βάρος γέννησης			0,699
Όχι	71 (32,87)	145 (67,13)	
Ναι	3 (27,27)	8 (72,73)	
Τόκος			0,345
I	51 (32,08)	108 (67,93)	
II	38 (31,67)	82 (68,33)	
III	6 (40)	9 (60)	
IV	0 (0)	2 (100)	
V	1 (100)	0 (0)	
Διάρκεια κύησης (εβδομάδες)	38 (37-40)	39 (37-39)	0,733
Βάρος γέννησης (γραμμάρια)	3200 (2880-3550)	3200 (2910-3530)	0,901
Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) και οι κατηγορικές σαν συχνότητες (ποσοστά), p-τιμές προκύπτουν από συγκρίσεις μεταξύ των δύο κατηγοριών ΔΜΣ χρησιμοποιώντας Kruskal-Wallis H test για τις μη κανονικές μεταβλητές και Pearson's X ² test για τις κατηγορικές μεταβλητές. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.			

Στον **Πίνακα 4** παρουσιάζονται χαρακτηριστικά της εφηβείας. Ο πληθυσμός διαφοροποιήθηκε με βάση το στάδιο της εφηβείας, ως προεφηβικά παιδιά (n=152) και εφήβους (n=158), χωρίς να σημειωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά, ανάμεσα στις κατηγορίες του ΔΜΣ. Επίσης, τα

κορίτσια που δεν είχαν έμμηνο ρύση (81,71%), ανεξαρτήτως του σταδίου ενήβωσης, ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό παχύσαρκα σε σχέση με τα κορίτσια που είχαν έμμηνο ρύση (58,62%).

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά εφηβείας του πληθυσμού κατά την έναρξη της μελέτης, ανά κατηγορία ΔΜΣ			
	Υπέρβαρα	Παχύσαρκα	P
Εφηβεία			0,654
Προεφηβικά παιδιά	50 (32,90)	102 (67,10)	
Έφηβοι	49 (31,01)	109 (68,99)	
Στάδιο Tanner			0,205
I	43 (30,96)	96 (69,10)	
II	21 (29,58)	50 (70,42)	
III	5 (23,81)	16 (76,19)	
IV	3 (14,29)	18 (85,71)	
V	16 (43,24)	21 (56,76)	
Εμμηναρχή			0,013
Όχι	15 (18,29)	67 (81,71)	
Ναι	12 (41,38)	17 (58,62)	
Συχνότητα εμμήνου ρύσεως			0,535
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου	2 (33,33)	4 (66,67)	
Σταθερός καταμήνιος κύκλος	10 (47,62)	11 (52,38)	
Διάρκεια εμμήνου ρύσεως			0,451
3-4 ημέρες	0 (0)	1 (100)	
5-6 ημέρες	8 (47,06)	9 (52,94)	
7-10 ημέρες	1 (20)	4 (89)	
Οι μεταβλητές παρουσιάζονται σαν συχνότητες (ποσοστά), p-τιμές προκύπτουν από συγκρίσεις μεταξύ των δύο κατηγοριών ΔΜΣ χρησιμοποιώντας Pearson's χ^2 test. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.			

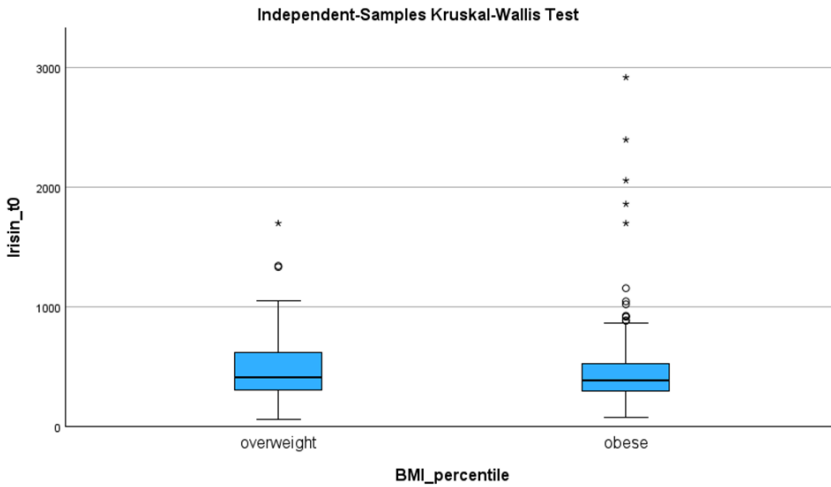
Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά δεδομένα και τα κλινικά χαρακτηριστικά, πριν την παρέμβαση, ανά κατηγορία ΔΜΣ. Τα παιδιά με παχυσαρκία είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο βάρος σώματος ($p < 0,001$), ΔΜΣ ($p < 0,001$), TMI ($p < 0,001$), υψηλότερη συστολική ($p = 0,035$) και διαστολική ($p = 0,045$) πίεση σε σχέση με τα παιδιά με υπερβαρότητα. Επίσης, στα παιδιά με παχυσαρκία σημειώθηκε σημαντικά υψηλότερη περίμετρος μέσης ($p = 0,001$), περίμετρος ισχίων ($p = 0,001$), WHR ($p = 0,014$) και λόγος περιμέτρου μέσης προς ύψος (waist-to-height ratio, WHtR) ($p = 0,001$).

Πίνακας 5: Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης, ανά κατηγορία ΔΜΣ			
	Υπέρβαρα	Παχύσαρκα	P
Ηλικία (έτη)	10,3 (8,9-12,1)	10,7 (8,4-12,6)	0,934
Βάρος σώματος (kg)	48,5 (42,7-61,5)	62 (46,5-78)	<0,001
Ύψος σώματος (cm)	143,5 (137,2-157)	148,7 (135-159)	0,423
ΔΜΣ (kg/m²)	23,79 (22,7- 25,29)	27,73 (25,21-30,5)	<0,001
ΤΜΙ (kg/m³)	16,39 (15,74-16,99)	18,87 (17,86-20,43)	<0,001
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	110 (104-115)	112 (105-120)	0,035
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	60 (55-69)	65 (56-73)	0,045
Περίμετρος μέσης (cm)	77 (72-82)	86 (77-97,5)	0,001
Περίμετρος ισχίων (cm)	84 (77-91,5)	94 (83-104)	0,001
WHR	0,90 (0,85-0,97)	0,94 (0,89-0,99)	0,014
WHtR	0,53 (0,50-0,57)	0,59 (0,56-0,63)	0,001
Συντομογραφίες: ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, WHR: waist-to-hip ratio, WHtR: waist-to-height ratio. Συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Οι p τιμές προκύπτουν από συγκρίσεις μεταξύ των δύο κατηγοριών ΔΜΣ χρησιμοποιώντας Kruskal-Wallis H test για τις μη κανονικές μεταβλητές. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.			

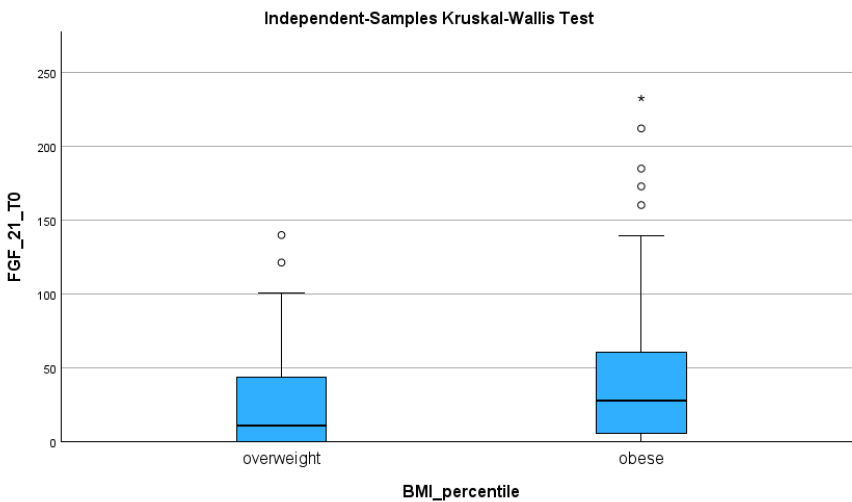
Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις της ιρισίνης και του FGF-21 πριν την παρέμβαση ανά κατηγορία ΔΜΣ, φύλο και στάδιο ενήβωσης. Σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις FGF-21 στους συμμετέχοντες με παχυσαρκία σε σχέση με αυτούς με υπερβαρότητα ($p=0,003$) και στους εφήβους σε σχέση με τα προεφηβικά παιδιά ($p=0,006$). Στα γραφήματα 1 και 2 απεικονίζονται με θηκόγραμμα (boxplot) οι συγκεντρώσεις της ιρισίνης και του FGF-21, αντίστοιχα, ανά κατηγορία ΔΜΣ.

Πίνακας 6: Συγκεντρώσεις ιρισίνης και FGF-21, πριν την παρέμβαση, ανά κατηγορία ΔΜΣ, φύλο και στάδιο ενήβωσης			
	Υπέρβαρα	Παχύσαρκα	P
Ιρισίνη (ng/mL)	493,26 (\pm 292,8)	454,7 (\pm 344,9)	0,243
FGF-21 (pg/mL)	25,59 (\pm 31,6)	39,66 (\pm 42,1)	0,003
	Αγόρια	Κορίτσια	
Ιρισίνη (ng/mL)	463,8 (\pm 299,4)	467,69 (\pm 358,4)	0,799
FGF-21 (pg/mL)	36,3 (\pm 43,2)	34,3 (\pm 35,5)	0,851
	Προεφηβικά παιδιά	Έφηβοι	
Ιρισίνη (ng/mL)	453,58 (\pm 286,9)	469,5 (\pm 364)	0,753
FGF-21 (pg/mL)	28,35 (\pm 33,4)	41,49 (\pm 43,2)	0,006
Συντομογραφίες: FGF-21: fibroblast growth factor-21. Οι p-τιμές προκύπτουν από συγκρίσεις μεταξύ των δύο κατηγοριών ΔΜΣ, φύλου και σταδίου ενήβωσης χρησιμοποιώντας Kruskal-Wallis H test. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.			

Γράφημα 1: Συσχέτιση συγκεντρώσεων ιρισίνης, πριν την παρέμβαση, ανά κατηγορία ΔΜΣ



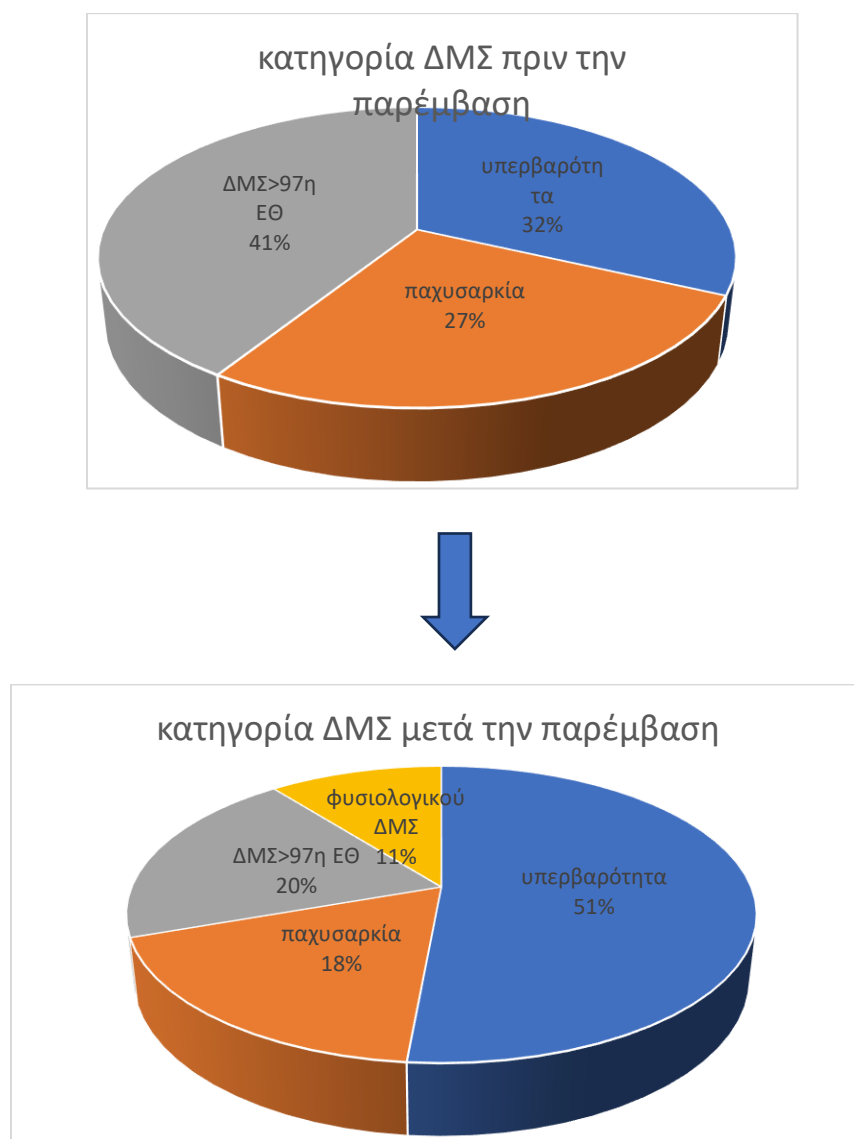
Γράφημα 2: Συσχέτιση συγκεντρώσεων FGF-21, πριν την παρέμβαση, ανά κατηγορία ΔΜΣ



Ακολούθησε η δοκιμασία paired samples t test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και Wilcoxon signed rank test για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή. Στον **Πίνακα 7Α** παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά όλων των ατόμων πριν και μετά από ένα έτος παρέμβασης. Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ ($p=0,001$), του WHR ($p=0,024$) και του WHtR ($p=0,024$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην εκατοστιαία θέση του δείκτη μάζας σώματος ($p=0,001$). Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό των παιδιών με παχυσαρκία μειώθηκε από 27,1% σε 18,1% και αυτών που είχαν ΔΜΣ πάνω από την

97^η εκατοστιαία θέση μειώθηκε από 41% σε 19,7%. Επίσης, το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών αυξήθηκε από 31,9% σε 51,3%, ενώ παρουσιάστηκαν και φυσιολογικού ΔΜΣ παιδιά (10,6%). Επιπλέον, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του βάρους σώματος ($p=0,001$), του ύψους ($p=0,001$), της περιμέτρου ισχίων ($p=0,002$) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($p=0,006$).

Γράφημα 3: Μεταβολή κατηγορίας ΔΜΣ πριν και μετά την παρέμβαση



Στον **Πίνακα 7B** παρουσιάζονται οι αιματολογικές, βιοχημικές και ενδοκρινολογικές παράμετροι όλων των ατόμων πριν και μετά την παρέμβαση. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην HbA1C ($p=0,039$), στην ουρία ($p=0,001$), στην SGOT ($p=0,001$), στην SGPT ($p=0,001$), στην γ -GT ($p=0,001$), στην ολική χοληστερόλη ($p=0,001$), στην LDL ($p=0,001$), στην Απολιποπρωτεΐνη-B ($p=0,001$), στην T3 ($p=0,001$), στην κορτιζόλη ($p=0,001$), στην hsCRP ($p=0,04$), στην λεπτίνη ($p=0,001$) και στην ιρισίνη ($p=0,001$). Αντιθέτως, στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στην γλυκόζη ($p=0,006$), στην κρεατινίνη ($p=0,001$), στην HDL ($p=0,001$), στην Λιποπρωτεΐνη-α ($p=0,036$), στην IGF-I ($p=0,001$), στην IGF-BP3 ($p=0,001$), στην ολική 25-OH-βιταμίνη D ($p=0,001$) και στην αδιπονεκτίνη ($p=0,001$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή στην συγκέντρωση του FGF-21.

Στον **Πίνακα 7Γ** παρουσιάζονται οι παράμετροι της λιπομέτρησης, όλων των ατόμων πριν και μετά την παρέμβαση. Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του ποσοστού λίπους ($p=0,001$) και στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού του μυϊκού ιστού ($p=0,001$), του οστίτη ιστού ($p=0,001$), και της άλιπης μάζας ($p=0,001$).

Πίνακας 7Α: Κλινικά χαρακτηριστικά όλων των συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση			
	Πριν την παρέμβαση	Μετά την παρέμβαση	P
Φύλο			
Αγόρια	162 (52,3)		
Κορίτσια	148 (47,7)		
Κατηγορία ΔΜΣ			0,001
Φυσιολογικός ΔΜΣ	-	33 (10,6)	
Υπέρβαρα	99 (31,9)	159 (51,3)	
Παχύσαρκα	84 (27,1)	56 (18,1)	
ΔΜΣ>97 ^η ΕΘ	127 (41,0)	61 (19,7)	
Ηλικία (έτη)	10,5 (±2,9)	11,6 (±2,9)	0,001
Βάρος σώματος (kg)	59,8 (±21,4)	61,5 (±20,9)	0,001
Ύψος σώματος (cm)	146,4 (±16,7)	152,6 (±16,1)	0,001
ΔΜΣ (kg/m²)	26,9 (±4,6)	25,6 (±4,5)	0,001
Περίμετρος μέσης(cm)	84,9 (±14,1)	85,0 (±14,7)	0,897
Περίμετρος ισχίων(cm)	90,8 (±15,1)	92,6 (±13,9)	0,002
WHR	0,94 (±0,1)	0,92 (±0,1)	0,024
WHtR	0,40 (±0,1)	0,38 (±0,1)	0,024
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	111,0 (±12,4)	112,5 (±11,9)	0,300
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	63,9 (±11,2)	67,1 (±9,2)	0,006
7B: Αιματολογικές, βιοχημικές και ενδοκρινολογικές παράμετροι όλων των συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση			
Γλυκόζη (mmol/L)	79,0 (±8,7)	80,6 (±7,2)	0,006
Ινσουλίνη (mUI/mL)	16,1 (±10,2)	15,6 (±10,4)	0,435
HbA1C (%)	7,3 (±31,7)	5,3 (±0,2)	0,039
HOMA-IR	3,2 (±2,1)	3,2 (±2,5)	0,613
Ουρία (mmol/L)	29,3 (±6,3)	27,8 (±6,1)	0,001
Κρεατινίνη (μmol/L)	0,47 (±0,1)	0,53 (±0,1)	0,001

SGOT (IU/L)	24,2 (±6,4)	22,2 (±6,4)	0,001
SGPT (IU/L)	22,2 (±12,7)	19,3 (±9,7)	0,001
γ-GT (IU/L)	14,9 (±5,8)	13,5 (±5,3)	0,001
Ολική χοληστερόλη (nmol/L)	160,3 (±28,3)	151,2 (±38,6)	0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	84,8 (±46,0)	81,5 (±48,9)	0,175
HDL (mmol/L)	49,7 (±11,0)	53,8 (±13,5)	0,001
LDL (mmol/L)	94,5 (±22,7)	87,1 (±22,7)	0,001
Απολιποπρωτεΐνη-A1 (g/L)	143,2 (±22,1)	142,3 (±22,6)	0,455
Απολιποπρωτεΐνη-B (g/L)	75,7 (±18,6)	71,1 (±16,4)	0,001
Λιποπρωτεΐνη(a) (g/L)	15,1(±22,8)	16,4 (±24,9)	0,036
FT4 (pmol/L)	1,2 (±0,6)	1,1 (±0,1)	0,310
T3 (nmol/L)	146,9 (±26,9)	139,7 (±28,3)	0,001
TSH (mUI/L)	2,9 (±1,4)	2,9 (±1,7)	0,504
Anti-TG (IU/mL)	20,3 (±3,0)	20,6 (±5,5)	0,375
Anti-TPO (IU/mL)	14,8 (±16,1)	14,2 (±20,7)	0,507
IGF-I (μg/L)	309,8 (±170,7)	396,6 (±200,3)	0,001
IGF-BP3 (mg/L)	5,1 (±1,1)	5,4 (±1,2)	0,001
PTH (pg/mL)	34,4 (±12,8)	37,4 (±12,8)	0,001
Ολική 25-OH-βιταμίνη D (nmol/L)	22,2 (±9,6)	24,5 (±9,6)	0,001
ACTH (ng/L)	30,2 (±26,8)	28,1 (±19,6)	0,153
Κορτιζόλη (nmol/L)	15,6 (±8,3)	13,7 (±6,3)	0,001
SHBG (nmol/L)	46,5 (±30,4)	48,1 (±30,8)	0,173
hsCRP (mg/L)	0,36 (±0,09)	0,15 (±0,01)	0,040
Αδιπονεκτίνη (ng/mL)	21901,3 (±17101,3)	26585,8 (±19535,8)	0,001
Λεπτίνη (pg/mL)	28,8 (±23,3)	22,8 (±17,7)	0,001
Ιρισίνη (ng/mL)	465,7 (±328,6)	255,5 (±181,1)	0,001
FGF-21 (pg/mL)	36,0 (±40,1)	40,9 (±42,9)	0,087
7Γ: Παράμετροι λιπομέτρησης όλων των συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση			
FATP (%)	34,7 (±5,8)	32,7 (±5,9)	0,001
FATM (kg)	21,2 ± 9,7	20,7 ± 9,5	0,057

PMM (%)	36,6 (±11,5)	39,2 (±11,7)	0,001
BONEM (kg)	2,0 (±0,6)	2,1 (±0,6)	0,001
FFM (kg)	38,6 (±12,0)	41,3 (±12,3)	0,001
<p>Συντομογραφίες: ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ACTH: adrenocorticotrophic hormone: Anti-TG: antibodies against thyroglobulin, Anti-TPO: thyroid peroxidase antibodies, BONEM: bone mass, , FATM: fat mass, FATP: fat percentage, FFM: free-fat mass, γ-GT: serum gamma-glutamyltransferase, FGF-21: fibroblast growth factor-21, HbA1C: hemoglobin A1C, HDL: high-density lipoprotein, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, IGF1: insulin-like growth factor 1, IGF-BP3: IGF-binding protein 3 LDL: low-density lipoprotein, PMM: muscle mass percentage, PTH: parathormone, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT: serum glutamic pyruvic transaminase, SBP: systolic blood pressure, SHBG: sex hormone-binding globulin, TSH: thyroid stimulating hormone, WHR: waist-to-hip ratio, WHtR: waist-to-height ratio. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με μέση τιμή ± τυπική απόκλιση και οι κατηγορικές μεταβλητές με συχνότητα (ποσοστά), p-τιμές προκύπτουν από το paired samples t test για τις τιμές με κανονική κατανομή και από το Wilcoxon signed rank test για τις τιμές με μη κανονική κατανομή. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.</p>			

Ακολούθησε εφαρμογή των δοκιμασιών με συντελεστές συσχέτισης Pearson 's r και Spearman 's rho, για κανονική και μη κανονική κατανομή των μεταβλητών αντίστοιχα, για την συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21 με τις υπόλοιπες μεταβλητές πριν και μετά την παρέμβαση (**Πίνακας 8**).

Πριν από την παρέμβαση, σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης με την hsCRP ($r=-0,125$, $p=0,033$) και την PTH ($r=-0,169$, $p=0,004$), δηλαδή μείωση της hsCRP και της PTH συνεπάγεται αύξηση της ιρισίνης.

Επίσης, σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με την HDL ($r=-0,185$, $p=0,002$) και θετική συσχέτιση με τον ΔΜΣ ($r=0,255$, $p=0,001$), την περίμετρο μέσης ($r=0,272$, $p=0,001$), την συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων ($r=0,257$, $p=0,001$), τον δείκτη HOMA-IR ($r=0,225$, $p=0,001$), το ποσοστό λίπους ($r=0,136$, $p=0,042$), το ποσοστό της μυϊκής μάζας ($r=0,217$, $p=0,001$), την μάζα του οστίτη ιστού ($r=0,209$, $p=0,002$), την PTH ($r=0,169$, $p=0,004$), τον TMI ($r=0,118$, $p=0,045$) και την ηλικία ($r=0,215$, $p=0,001$). Άρα μείωση της HDL και αύξηση του ΔΜΣ, της περιμέτρου μέσης, των τριγλυκεριδίων, του HOMA-IR, του ποσοστού του λίπους και του μυϊκού ιστού, του οστίτη ιστού, της PTH, του TMI και της ηλικίας συνεπάγεται αύξηση του FGF-21.

Μετά το μοντέλο παρέμβασης, σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης με την hsCRP ($r=-0,140$, $p=0,017$). Επίσης, σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων

του FGF-21 με την HDL ($r=-0,131$, $p=0,035$) και την αδιπονεκτίνη ($r=-0,171$, $p=0,005$). Τέλος, σημειώθηκε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με τον ΔΜΣ($r=0,217$, $p=0,001$), τον ΔΜΣ z-score ($r=0,145$, $p=0,018$), την συστολική αρτηριακή πίεση ($r=0,229$, $p=0,01$), την περίμετρο μέσης ($r=0,219$, $p=0,012$), τα τριγλυκερίδια ($r=0,167$, $p=0,007$), τον δείκτη HOMA-IR ($r=0,147$, $p=0,018$), το ποσοστό του λιπώδους ιστού ($r=0,231$, $p=0,001$), το ποσοστό της μυϊκής μάζας ($r=0,244$, $p=0,001$), την μάζα του οστίτη ιστού ($r=0,259$, $p=0,001$), την PTH ($r=0,187$, $p=0,003$) και την ηλικία ($r=0,186$, $p=0,002$). Άρα, μείωση της hsCRP συνεπάγεται αύξηση της ιρισίνης. Επίσης, μείωση της HDL και της αδιπονεκτίνης και αύξηση του ΔΜΣ, του ΔΜΣ z-score, της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της περιμέτρου μέσης, των τριγλυκεριδίων, του δείκτη HOMA-IR, του ποσοστού του λιπώδους ιστού, του ποσοστού της μυϊκής μάζας, της μάζας του οστίτη ιστού, της PTH και της ηλικίας συνεπάγεται αύξηση του FGF-21.

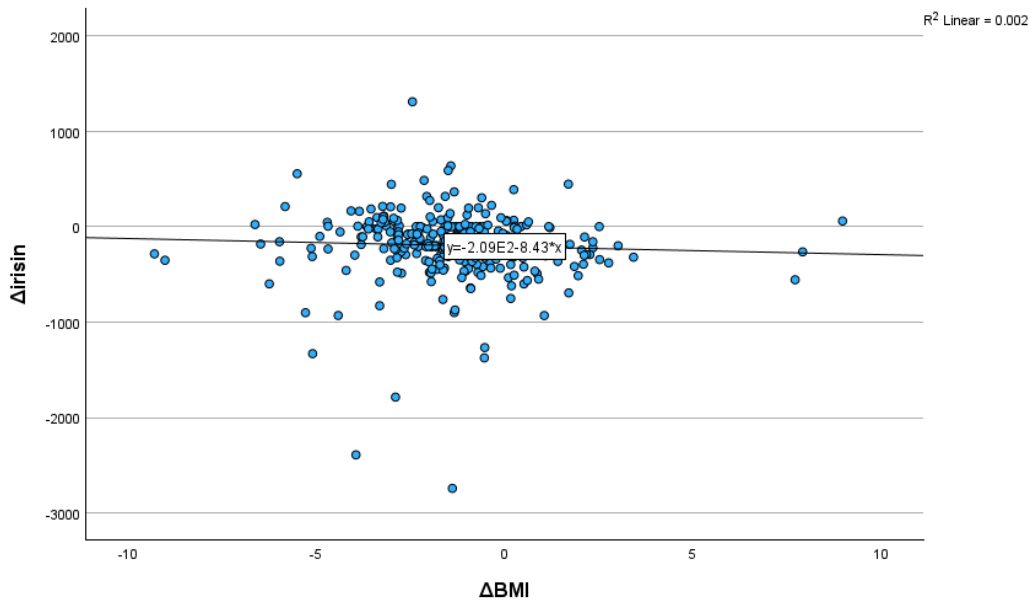
Πίνακας 8: Συντελεστές συσχέτισης μεταξύ της ιρισίνης και του FGF-21 και των υπόλοιπων παραμέτρων πριν και μετά την παρέμβαση				
	Πριν την παρέμβαση		Μετά την παρέμβαση	
	Ιρισίνη	FGF-21	Ιρισίνη	FGF-21
ΔΜΣ (kg/m ²)	0,029(0,624)	0,255(0,001)	-0,046(0,436)	0,217(0,001)
ΔΜΣ z-score	0,026(0,661)	0,113(0,055)	-0,077(0,192)	0,145(0,018)
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	-0,053(0,456)	0,129(0,071)	-0,019(0,821)	0,229(0,010)
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	-0,080(0,262)	0,065(0,368)	-0,060(0,482)	0,028(0,761)
Περίμετρος μέσης (cm)	-0,072(0,255)	0,279(0,001)	-0,088(0,291)	0,219(0,012)
WHR	0,015(0,814)	0,099(0,118)	-0,116(0,166)	-0,009(0,921)
Ολική χοληστερόλη (mmol/L)	0,029(0,625)	-0,095(0,112)	-0,021(0,729)	-0,012(0,851)
HDL (mmol/L)	0,010(0,871)	-0,185(0,002)	0,015(0,805)	-0,131(0,035)
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	0,011(0,855)	0,257(0,001)	-0,066(0,267)	0,167(0,007)
Απολιποπρωτεΐνη-A1 (g/dL)	0,005(0,935)	-0,075(0,211)	-0,058(0,329)	-0,064(0,303)
Απολιποπρωτεΐνη-B (g/dL)	-0,004(0,943)	-0,001(0,985)	0,021(0,728)	0,074(0,233)
Λιποπρωτεΐνη(a) (g/dL)	-0,080(0,176)	0,016(0,792)	-0,055(0,359)	0,108(0,082)
HOMA-IR	0,016(0,788)	0,225(0,001)	-0,078(0,189)	0,147(0,018)

hsCRP (mg/L)	-0,125(0,033)	-0,006(0,916)	-0,140(0,017)	0,081(0,189)
FATP (%)	0,009(0,893)	0,136(0,042)	-0,061(0,306)	0,231(0,001)
PMM (%)	0,048(0,474)	0,217(0,001)	0,033(0,580)	0,244(0,001)
BONEM (kg)	0,058(0,390)	0,209(0,002)	0,047(0,433)	0,259(0,001)
Ολική 25-OH-βιταμίνη D (nmol/L)	0,109(0,066)	-0,045(0,449)	0,056(0,351)	-0,095(0,128)
Παραθορμόνη (ng/L)	-0,169(0,004)	0,169(0,004)	-0,037(0,537)	0,187(0,003)
Λεπτίνη (pg/mL)	0,087(0,139)	0,107(0,069)	-0,066(0,265)	0,022(0,726)
Αδιπονεκτίνη (ng/mL)	0,007(0,903)	-0,038(0,519)	-0,019(0,751)	-0,171(0,005)
TMI (kg/m ³)	0,033(0,574)	0,118(0,045)	-0,066(0,264)	0,074(0,232)
Ηλικία (έτη)	-0,017(0,771)	0,215(0,001)	0,040(0,497)	0,186(0,002)
Συντομογραφίες: ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, BONEM: bone mass, FATP: fat mass percentage, HDL: high density lipoprotein, HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, PMM: muscle mass, TMI: tri-ponderal mass index, WHR: waist-to-hip ratio. Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως συντελεστές συσχέτισης pearson's r ή spearman's rho (p-value), για κανονική και μη κανονική κατανομή αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.				

Ακολούθως έγινε συσχέτιση της μεταβολής των συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21 με την μεταβολή των σωματομετρικών και εργαστηριακών δεδομένων, χρησιμοποιώντας τους συντελεστές συσχέτισης Pearson 's r και Spearman 's rho για κανονική και μη κανονική κατανομή των μεταβλητών, αντίστοιχα (πίνακας 9).

Η μεταβολή των συγκεντρώσεων της ιρισίνης βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την μεταβολή του ΔΜΣ ($r=-0,217$, $p=0,001$), του ΔΜΣ z-score ($r=-0,201$, $p=0,001$), της περιμέτρου μέσης ($r=-0,423$, $p=0,001$), του WHR ($r=-0,234$, $p=0,007$), της PTH ($r=-0,151$, $p=0,012$), της αδιπονεκτίνης ($r=-0,161$, $p=0,007$) και του TMI ($r=-0,192$, $p=0,001$) και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την μεταβολή της HDL ($r=0,232$, $p=0,001$). Οπότε μικρότερη μεταβολή του ΔΜΣ, του ΔΜΣ z-score, της περιμέτρου μέσης, του WHR, της PTH, της αδιπονεκτίνης και του TMI και μεγαλύτερη μεταβολή των συγκεντρώσεων της HDL συνεπάγεται μεγαλύτερη μεταβολή των συγκεντρώσεων της ιρισίνης (Πίνακας 9). Στο γράφημα 3 απεικονίζεται σε διάγραμμα διασποράς (scatter plot), η συσχέτιση της μεταβολής των συγκεντρώσεων της ιρισίνης με την μεταβολή του ΔΜΣ.

Γράφημα 4: Συσχέτιση μεταβολής της συγκέντρωσης της ιρισίνης με την μεταβολή του ΔΜΣ



Επίσης, η μεταβολή των συγκεντρώσεων του FGF-21 βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την HDL ($r=-0,167$, $p=0,007$) και θετική συσχέτιση με την μεταβολή του ποσοστού της μυϊκής μάζας ($r=0,207$, $p=0,003$) και της μάζας του οστίτη ιστού ($r=0,209$, $p=0,003$). Δηλαδή μικρότερη μεταβολή της συγκέντρωσης της HDL και μεγαλύτερη μεταβολή του ποσοστού του μυϊκού ιστού και της μάζας του οστίτη ιστού συνεπάγεται και μεγαλύτερη μεταβολή του FGF-21 (Πίνακας 9).

Πίνακας 9: Συντελεστές συσχέτισης της μεταβολής της ιρισίνης και του FGF-21 με τις μεταβολές των υπόλοιπων μεταβλητών		
	Μεταβολή ιρισίνης	Μεταβολή FGF-21
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,217(0,001)	0,077(0,212)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,201(0,001)	0,074(0,228)
Μεταβολή συστολικής αρτηριακής πίεσης	-0,157(0,131)	0,078(0,477)
Μεταβολή διαστολικής αρτηριακής πίεσης	-0,171(0,100)	-0,072(0,510)
Μεταβολή περιμέτρου μέσης	-0,423(0,001)	0,006(0,944)
Μεταβολή WHR	-0,234(0,007)	-0,119(0,196)

Μεταβολή συγκέντρωσης ολικής χοληστερόλης	-0,053(0,382)	-0,061(0,333)
Μεταβολή συγκέντρωσης HDL	0,232(0,001)	-0,167(0,007)
Μεταβολή συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων	-0,039(0,516)	0,056(0,378)
Μεταβολή συγκέντρωσης Apo-A1	0,020(0,743)	-0,039(0,534)
Μεταβολή συγκέντρωσης Apo-B	-0,022(0,716)	0,090(0,152)
Μεταβολή συγκέντρωσης Lp(a)	0,005(0,936)	-0,088(0,162)
Μεταβολή HOMA-IR	-0,111(0,055)	-0,048(0,452)
Μεταβολή FATP	-0,061(0,369)	-0,062(0,385)
Μεταβολή PMM	-0,069(0,308)	0,207(0,003)
Μεταβολή BONEM	-0,029(0,673)	0,209(0,003)
Μεταβολή συγκέντρωσης VitD	0,013(0,828)	-0,042(0,504)
Μεταβολή συγκέντρωσης PTH	-0,151(0,012)	0,035(0,575)
Μεταβολή συγκέντρωσης λεπτίνης	0,021(0,727)	-0,039(0,528)
Μεταβολή συγκέντρωσης αδιπνεκτίνης	-0,161(0,007)	0,043(0,488)
Μεταβολή TMI	-0,192(0,001)	0,050(0,420)
Συνοτμεύσεις: ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, Apo-A1: apolipoprotein A1, Apo-B: apolipoprotein B, BONEM: bone mass, FATP: fat mass percentage, HDL: high density lipoprotein, HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, Lp(a): lipoprotein (a), PMM: muscle mass, PTH: parathormone, TMI: tri-ponderal mass index, VitD: ολική 25-OH-βιταμίνη D, WHR: waist-to-hip ratio, Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως συντελεστές συσχέτισης pearson's r ή spearman's rho (p-value), για κανονική και μη κανονική κατανομή αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.		

Στον **Πίνακα 10** παρουσιάζονται οι συντελεστές συσχέτισης μεταξύ της μεταβολής του ΔΜΣ και της μεταβολής των συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21 ανά φύλο, στάδιο εφηβείας και κατηγορία ΔΜΣ, χρησιμοποιώντας τους συντελεστές συσχέτισης Pearson 's r και Spearman 's rho για κανονική και μη κανονική κατανομή των μεταβλητών, αντίστοιχα. Η μεταβολή του ΔΜΣ και του ΔΜΣ z-score βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με την μεταβολή της ιρισίνης στα αγόρια ($r=-0,302$, $p=0,001$ και $r=-0,277$, $p=0,001$) και στα κορίτσια ($r=-0,302$, $p=0,001$ και $r=-0,277$,

p=0,001). Ομοίως η μεταβολή του ΔΜΣ και του ΔΜΣ z-score βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με την μεταβολή της ιρισίνης στα παιδιά που ήταν στην εφηβεία, πριν την παρέμβαση (r=-0,265, p=0,001 και r=-0,264, p=0,001) και στα παιδιά που μετά την παρέμβαση το εφηβικό στάδιο παραμένει ίδιο, δηλαδή είτε παρέμειναν προεφηβικά παιδιά είτε ήταν ήδη έφηβοι πριν την παρέμβαση (r=-0,275, p=0,001 και r=-0,231, p=0,001). Αντιθέτως στα παιδιά που μπήκαν στην εφηβεία κατά την παρέμβαση δεν βρέθηκε κάποια στατιστικώς σημαντική σχέση, όσο αφορά την ιρισίνη. Η μεταβολή του ΔΜΣ και του ΔΜΣ z-score βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με την μεταβολή της ιρισίνης μόνο στα παχύσαρκα παιδιά (r=-0.407, p=0.001 και r=-0,388, p=-0,001) και όχι στα υπέρβαρα ή σε αυτά που είχαν ΔΜΣ πάνω από την 97^η εκατοστιαία θέση. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μεταβολής των συγκεντρώσεων του FGF-21, ανά φύλο, στάδιο εφηβείας ή κατηγορίας ΔΜΣ.

Πίνακας 10: Στρωματοποιημένες συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών των συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21 ανά φύλο, στάδιο ενήβωσης και ανά κατηγορία ΔΜΣ		
	Μεταβολή ιρισίνης	Μεταβολή FGF-21
Αγόρια		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,302(0,001)	0,109(0,205)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,277(0,001)	0,097(0,258)
Κορίτσια		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,302(0,001)	0,109(0,205)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,277(0,001)	0,097(0,258)
Προεφηβικά παιδιά (1^η εκτίμηση)		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,139(0,100)	0,084(0,339)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,102(0,229)	0,050(0,569)
Έφηβοι (baseline)		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,265(0,001)	0,068(0,446)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,264(0,001)	0,085(0,337)
Χωρίς μεταβολή σταδίου ενήβωσης		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,275(0,001)	0,122(0,095)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,231(0,001)	0,133(0,067)

Είσοδος στην εφηβεία		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,172(0,294)	-0,060(0,720)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,182(0,266)	0,023(0,893)
Υπέρβαροι (1 ^η εκτίμηση)		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,192(0,069)	0,042(0,703)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,262(0,012)	0,005(0,961)
Παχύσαρκοι (1 ^η εκτίμηση)		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,407(0,001)	0,105(0,368)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,388(0,001)	0,061(0,602)
ΔΜΣ>97 ^η ΕΘ (1 ^η εκτίμηση)		
Μεταβολή ΔΜΣ	-0,140(0,130)	0,027(0,786)
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	-0,068(0,465)	0,053(0,592)
Συνομειύσεις: ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, FGF-21: fibroblast growth factor-21, Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως συντελεστές συσχέτισης Pearson's r ή Spearman's rho (p value), για κανονική και μη κανονική κατανομή αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.		

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, με συντελεστή συσχέτισης β και διάστημα εμπιστοσύνης 95%, για την εκτίμηση της επίδρασης των μεταβολών των μετρήσεων στην μεταβολή των συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21. Ως ανεξάρτητοι παράγοντες στο μοντέλο εισήχθησαν αυτοί που βρέθηκαν να συσχετίζονται σε μονοπαραγοντικό επίπεδο με την μεταβολή των ορμονών, ενώ έγινε προσαρμογή για δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο και η εφηβεία (**Πίνακας 11**).

Ο ανεξάρτητος παράγοντας που βρέθηκε να επιδρά στην μεταβολή της ιρισίνης είναι η μεταβολή του WHR και η μεταβολή της περιμέτρου της μέσης. Πιο συγκεκριμένα, αύξηση της μεταβολής του WHR κατά 0,1 μονάδα συνεπάγεται στατιστικά σημαντική μείωση της μεταβολής της ιρισίνης κατά 46,55 ng/mL ($\beta=-465,55$ [95%ΔΕ: -918,40 ως 12,70], $p=0,044$) και αύξηση της περιμέτρου μέσης κατά 0,1 cm συνεπάγεται στατιστικώς σημαντική μείωση της μεταβολής της ιρισίνης κατά 1,07 ng/mL ($\beta=-10,75$ [95%ΔΕ: -17,04 ως -4,47], $p=0,001$) (**Πίνακας 11**).

Κανένας ανεξάρτητος παράγοντας δεν βρέθηκε να επιδρά στατιστικώς σημαντικά στην μεταβολή της FGF-21.

Πίνακας 11: Εκτίμηση της επίδρασης των μεταβολών των μετρήσεων στην μεταβολή της ιρισίνης		
	Μεταβολή ιρισίνης	
	β (95 ΔΕ)	<i>P</i>
Μεταβολή ΔΜΣ	51,96(-23,26 ως 127,18)	0,174
Μεταβολή ΔΜΣ z-score	92,78 (-100,05 ως 285,61)	0,342
Μεταβολή WHR	-465,55 (-918,40 ως 12,70)	0,044
Μεταβολή περιμέτρου μέσης	-10,75(-17,04 ως -4,47)	0,001
Μεταβολή συγκέντρωσης HDL	1,66 (-3,05 ως 6,38)	0,486
Μεταβολή συγκέντρωσης PTH	-2,28 (-6,18 ως 1,61)	0,248
Μεταβολή συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης	-0,002 (-0,004 ως 0,001)	0,199
Μεταβολή TMI	-39,26 (-132,23 ως 53,72)	0,405
Ηλικία (έτη)	-3,16 (-27,81 ως 21,48)	0,800
Φύλο (κορίτσια-αγόρια)	-29,84 (-145,76 ως 86,08)	0,611
Στάδιο ενήβωσης (έφηβοι-προεφηβικά παιδιά)	17,28 (-114,34 ως 148,89)	0,795
Συντομεύσεις: ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, HDL: high-density lipoprotein, PTH: parathormone, TMI: tri-ponderal mass index, WHR: waist-to-hip ratio. Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως β -τιμές, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ). Στατιστικά σημαντικές τιμές παρουσιάζονται με έντονους χαρακτήρες.		

12. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

12.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην μελέτη αυτή προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις της ιρισίνης και του FGF-21 σε παιδιά και εφήβους με υπερβαρότητα και παχυσαρκία, πριν και μετά την παρέμβαση μέσω της εφαρμογής ενός εξατομικευμένου μοντέλου διατροφής και άσκησης.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε ότι σημειώθηκε μείωση του ΔΜΣ παράλληλα με την μείωση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης. Επίσης, με την μείωση του ΔΜΣ αναδείχθηκε βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως προέκυψε από την μείωση του WHR, του ποσοστού του λίπους, της hsCRP και της HbA1C, την αύξηση της μυϊκής μάζας και της άλιπης μάζας και την βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας και του λιπιδαιμικού προφίλ μέσω της μείωσης της SGOT, της SGPT και της γ-GT, της ολικής χοληστερόλης, της LDL και της Apo-B, και αύξηση της HDL. Δεν σημειώθηκε σημαντική διαφοροποίηση στις συγκεντρώσεις του FGF-21, μετά την πτώση του ΔΜΣ.

Όπως προκύπτει από την διεθνή βιβλιογραφία πρόκειται για την πρώτη ερευνητική μελέτη που διερευνά την σχέση μεταξύ ιρισίνης, FGF-21 και ΔΜΣ και καρδιαγγειακών παραμέτρων κινδύνου, μετά την εφαρμογή ενός εξατομικευμένου προγράμματος παρέμβασης ενός έτους, σε τόσο μεγάλο πληθυσμό παιδιών και εφήβων με υπερβαρότητα και παχυσαρκία.

Η δομή και η λειτουργία των πρωτεϊνών ιρισίνη και FGF-21 περιεγράφηκε πρόσφατα, αλλά ο ρόλος τους στην παχυσαρκία στην παιδική και εφηβική ηλικία δεν είναι καλά μελετημένος.

12.2. ΙΡΙΣΙΝΗ

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων της αδιπονεκτίνης, με την μείωση του ΔΜΣ και αρνητική συσχέτιση της ιρισίνης με την αδιπονεκτίνη. Είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός, ως ενδοκρινικό όργανο παράγει πρωτεΐνες που προάγουν την επικοινωνία με άλλα όργανα. Μία από τις κυριότερες πρωτεΐνες είναι η αδιπονεκτίνη, η οποία συμβάλει στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ενώ δρα ενάντια στην φλεγμονή και την ίνωση των ιστών. Επίσης, είναι η μόνη γνωστή μέχρι τώρα πρωτεΐνη που παράγεται από τον λιπώδη ιστό, αλλά έχει αρνητική συσχέτιση με την παχυσαρκία. Έτσι, η μειωμένη παραγωγή αδιπονεκτίνης σχετίζεται με

την ανάπτυξη ΣΔΙΙ, παχυσαρκίας και καρδιαγγειακής νόσου(210). Από την άλλη, η αδιπονεκτίνη παράγεται σε μικρότερες ποσότητες και από το μυϊκό ιστό, ενώ συμβάλει στην αύξηση στην ευαισθησία της ινσουλίνης στον μυϊκό ιστό(211). Τα ευρήματα μας συμπίπτουν με άλλες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες και παιδιά με παχυσαρκία, όπου η αδιπονεκτίνη είχε αρνητική συσχέτιση με τον ΔΜΣ και την ιρισίνη. Η σχέση αυτή μπορεί να οφείλεται στην αλληλεπίδραση του λιπώδους με τον μυϊκό ιστό, ενώ έχει προταθεί μηχανισμός αλληλεπίδρασης ιρισίνης-αδιπονεκτίνης, όπου η μείωση της αδιπονεκτίνης πυροδοτεί την αύξηση της ιρισίνης, προς όφελος της ομοιόστασης της ενέργειας (89,212).

Επίσης, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε μείωση της hs-CRP, με την πτώση του ΔΜΣ και αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης με της hs-CRP. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες που προσπαθούν να διασαφηνίσουν τον ρόλο της ιρισίνης στην φλεγμονή, με μεγάλη ετερογένεια πληθυσμού και αποτελεσμάτων. Στον γενικό πληθυσμό δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια συσχέτιση της ιρισίνης με την CRP, η οποία θεωρείται πρωτεΐνη οξείας φάσης φλεγμονής. Όμως, σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής όπως είναι η παχυσαρκία και ο ΣΔΙΙ καταγράφεται συσχέτιση της ιρισίνης με δείκτες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένου της CRP (213). Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτες σε ενήλικο πληθυσμό με ΣΔΙΙ ή/και παχυσαρκία σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση της ιρισίνης με την hs-CRP, ενώ η hs-CRP είναι ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ιρισίνης, υπογραμμίζοντας την σχέση της ιρισίνης με την φλεγμονή(214,215).

Επιπρόσθετα, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση της παραθορμόνης με την ιρισίνη και της μεταβολής της συγκέντρωσης της ιρισίνης με την μεταβολή της συγκέντρωσης της παραθορμόνης. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται σε μελέτη σε ενήλικες με υπερβαρότητα, μετά από διαιτολογική παρέμβαση και σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με οστεοπόρωση(216,217). Επίσης, σε μελέτη που έχει γίνει με *in vitro* πειράματα σε μυοκύτταρα και οστεοκύτταρα αλλά και σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, φαίνεται να υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των ορμονών ιρισίνης και παραθορμόνης. Πιο συγκεκριμένα, χορήγηση παραθορμόνης (teriparatide) σε κύτταρα του μυϊκού ιστού προκάλεσε μείωση της έκφρασης της FNDC5, της πρωτεΐνης από όπου προέρχεται η ιρισίνη. Από την άλλη, χορήγηση ανασυνδυασμένης ιρισίνης σε οστεοβλάστες προκάλεσε μείωση της έκφρασης του mRNA του υποδοχέα της παραθορμόνης. Τέλος, στην ίδια μελέτη σημειώθηκε μειωμένη συγκέντρωση

ιρισίνης στα άτομα με υπερπαραθυρεοειδισμό, σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου(218). Έτσι συμπεραίνουμε ότι η αντίστροφη σχέση της ιρισίνης με την παραθορμόνη οφείλεται στην αλληλεπίδρασή τους, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνίσουν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που επηρεάζει την σχέση τους.

Στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε θετική συσχέτιση της μεταβολής της ιρισίνης με την μεταβολή των συγκεντρώσεων της HDL χοληστερίνης, άρα όσο περισσότερο μεταβάλλεται η συγκέντρωση της ιρισίνης τόσο μεταβάλλεται η συγκέντρωση της HDL. Σε μελέτες σε παιδιά και ενήλικες με παχυσαρκία ή/και μεταβολικό σύνδρομο έχει βρεθεί ότι η ιρισίνη έχει αρνητική συσχέτιση με την HDL χοληστερόλη και θετική συσχέτιση με την ολική χοληστερόλη, την LDL και τα τριγλυκερίδια (88,94,219). Επίσης, η LDL έχει χαρακτηριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ιρισίνης σε εφήβους(96). Όπως υποστηρίζουν και άλλοι συγγραφείς η παραπάνω σχέση της σύνδεσης της ιρισίνης με το λιπιδαιμικό προφίλ μπορεί να οφείλεται σε μηχανισμό παλίνδρομης ρύθμισης, όπου οι χαμηλές συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης και η δυσλιπιδαιμία πυροδοτούν την αύξηση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης, προς όφελος του μεταβολισμού(219).

Επίσης, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε συσχέτιση της ιρισίνης με δείκτες μέτρησης του λιπώδους ιστού και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, η μεταβολή των συγκεντρώσεων της ιρισίνης συσχετίστηκε αρνητικά με την μεταβολή της περιφέρειας μέσης, την μεταβολή του WHR και την μεταβολή του TMI. Άρα μεγαλύτερη μεταβολή των συγκεντρώσεων της ιρισίνης προκαλεί μικρότερη μεταβολή των παραπάνω δεικτών. Ενδιαφέρον προκαλεί το αποτέλεσμα από την εφαρμογή του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης, όπου βρέθηκε ότι οι ανεξάρτητοι παράγοντες που επιδρούν στην μεταβολή της ιρισίνης είναι η μεταβολή της περιμέτρου της μέσης και του WHR. Πιο συγκεκριμένα, αύξηση της μεταβολής της περιμέτρου μέσης κατά 1 cm συνεπάγεται σημαντική μείωση της μεταβολής της ιρισίνης κατά 10,07 ng/mL και μεταβολή του WHR κατά 0,1 συνεπάγεται μείωση της μεταβολής της ιρισίνης κατά 46,55 ng/mL. Η περίμετρος μέσης και ο WHR είναι εναλλακτικά μέτρα μέτρησης του λιπώδους ιστού σε παιδιά και ενήλικες, και του καρδιαγγειακού κινδύνου και της στεφανιαίας νόσου στους ενήλικες. Σε σχέση με τον ΔΜΣ, η περίμετρος μέσης και ο WHR έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην μέτρηση του κοιλιακού λίπους, ενώ έχουν θετική συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα αυξημένα λιπίδια και λιποπρωτεΐνες και την υπέρταση σε ενήλικες και

παιδιά(220,221). Επίσης, πολλές μελέτες έχουν σημειώσει παρόμοια αποτελέσματα με τη δική μας, σε ενήλικο και παιδιατρικό πληθυσμό, με θετική συσχέτιση της ιρισίνης με την περίμετρο μέσης και τον WHR, ενώ από όσο γνωρίζουμε δεν υπάρχει μελέτη που να συσχετίζει τις συγκεντρώσεις της ιρισίνης με τον TMI(84,95–97). Έτσι η περίμετρος μέσης και ο WHR θα μπορούσε να χρησιμοποιείται ως επιπλέον δείκτης παχυσαρκίας στον παιδιατρικό πληθυσμό, ενώ η σχέση τους με την ιρισίνη, θα μπορούσε να χαρακτηρίσει την ιρισίνη ως πιθανό δείκτη για την παρακολούθηση της παχυσαρκίας στα παιδιά και τους εφήβους.

Όσον αφορά την σχέση της ιρισίνης με τις παραμέτρους από την ανάλυση σύστασης του σώματος, όπως τον λιπώδη ιστό, τον μυϊκό ιστό ή την άλιπη μάζα, στην παρούσα μελέτη δεν σημειώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση. Στην βιβλιογραφία τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα. Στα παιδιά με παχυσαρκία, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση της ιρισίνης με τον λιπώδη ιστό, αλλά όχι με την άλιπη μάζα(222). Από την άλλη, σε μελέτη που έχει διεξαχθεί σε αθλητές, δεν σημειώθηκε συσχέτιση της ιρισίνης με τον λιπώδη ιστό, αλλά σημειώθηκε θετική συσχέτιση με την άλιπη μάζα(223). Επιπροσθέτως, ο Padro και οι συνεργάτες του σε μελέτη σε ενήλικες γυναίκες, έδειξαν θετική συσχέτιση της ιρισίνης με τον λιπώδη ιστό και την άλιπη μάζα, αλλά αρνητική συσχέτιση με την αθλητική δραστηριότητα(224).

Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης, μετά την παρέμβαση και την πτώση του ΔΜΣ, παρόλο που δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης με τον ΔΜΣ πριν ή μετά την παρέμβαση. Όμως, η μεταβολή του ΔΜΣ έχει αρνητική συσχέτιση με την μεταβολή των συγκεντρώσεων της ιρισίνης στα αγόρια και τα κορίτσια, στα παχύσαρκα άτομα, αλλά όχι στα υπέρβαρα άτομα και στους εφήβους και στα παιδιά που δεν μπήκαν στην εφηβεία κατά την διάρκεια της μελέτης. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται σε μελέτες σε παιδιά και ενήλικες με παχυσαρκία, όπου η ιρισίνη είχε θετική συσχέτιση με παραμέτρους του λιπώδους ιστού, όπως το βάρος, τον ΔΜΣ και το ποσοστό της λιπώδους μάζας. Επιπλέον, η αύξηση του βάρους σώματος κατά ένα κιλό, προκάλεσε διπλασιασμό των συγκεντρώσεων της ιρισίνης(84,88,97,224). Από την άλλη, οι συγκεντρώσεις της ιρισίνης είναι χαμηλότερες σε ασθενείς με χαμηλό ΔΜΣ και/ή λιποβαρείς ασθενείς(97). Ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Binay και συνεργατών που έχει διεξαχθεί σε παιδιά, και ορίζουν όριο συγκεντρώσεων ιρισίνης 44.75 ng/mL, με ευαισθησία 70%

και ειδικότητα 60%, για τον διαχωρισμό των παιδιών με παχυσαρκία από τα παιδιά χωρίς παχυσαρκία(90).

Τέλος, μελέτες παρέμβασης σε παιδιατρικό πληθυσμό που προσδιόρισαν τις συγκεντρώσεις της ιρισίνης είναι ελάχιστες και τα αποτελέσματά τους ποικίλα. Στην μελέτη των Palacios-Gonzalez και συνεργατών μελετήθηκαν 85 παιδιά και εφαρμόστηκε μοντέλο παρέμβασης μόνο με αθλητική δραστηριότητα για 8 μήνες. Σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ και μη στατιστικά σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης. Επίσης σημειώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της ιρισίνης με τον ΔΜΣ(225). Από την άλλη, σε μελέτη σε 65 παχύσαρκα παιδιά, με παρέμβαση διατροφής και άσκησης, για 1 έτος, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ και αύξηση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης, όμως, σε αντίθεση με την δική μας μελέτη, δεν σημειώθηκε συσχέτιση της μεταβολής της ιρισίνης με την μεταβολή του ΔΜΣ(226). Επίσης, σε μελέτη όπου συμμετείχαν 60 παιδιά, εκ των οποίων 40 με παχυσαρκία και μόνο 20 με πτώση του ΔΜΣ, πραγματοποιήθηκε παρέμβαση με διατροφή, άσκηση και ψυχολογική υποστήριξη, για 1 έτος. Σημειώθηκε αύξηση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης στα παιδιά που δεν σημείωσαν πτώση του βάρους μετά την παρέμβαση, αλλά δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της ιρισίνης στα παιδιά που μείωσαν τον ΔΜΣ(227).

Οι παραπάνω μελέτες έχουν πολύ μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων σε σχέση με την δική μας μελέτη, ενώ δεν αναφέρεται συστηματική παρακολούθηση τους.

Η έκκριση της ιρισίνης από τον λιπώδη ιστό φαίνεται να είναι τόσο αυξημένη που επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της στην συστηματική κυκλοφορία, αυξάνοντας τις σε καταστάσεις αυξημένου λίπους όπως η παχυσαρκία και μειώνοντας τις σε καταστάσεις ένδειας του λιπώδους ιστού, όπως σε λιποβαρή πληθυσμό(73,97). Επομένως, με την πτώση του ΔΜΣ και του ποσοστού του λιπώδους ιστού προκαλείται και μείωση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης.

Ένας άλλος μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει τις αυξημένες συγκεντρώσεις ιρισίνης στα άτομα με παχυσαρκία είναι η ιρισιναιμία ή η αντίσταση στην ιρισίνη. Πολλοί συγγραφείς σε πρωτότυπες μελέτες και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν τον πιθανό μηχανισμό που προκαλεί την αντίσταση στην ιρισίνη. Ο Περακάκης και οι συνεργάτες του πιθανολογούν ότι στην παχυσαρκία γίνεται υπερέκκριση ιρισίνης από τους μυς, και άρα

ιρισιναιμία, ώστε να εξισορροπηθεί η περίσσεια ενέργειας και να βελτιωθεί η διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης, μιας και η ιρισίνη αυξάνει την λιπόλυση στον λευκό λιπώδη ιστό και μειώνει την γλυκονεογένεση και την γλυκογενόλυση στον μυϊκό ιστό και την λιπογένεση στο ήπαρ. Άρα με την αύξηση της έκκρισης της ιρισίνης επιτυγχάνεται η μέγιστη ευεργετική της λειτουργία έναντι στην υπεργλυκαιμία που προκαλεί η παχυσαρκία(72). Επίσης, η υπέρμετρη αύξηση της ιρισίνης, σε καταστάσεις αύξησης του λιπώδους ιστού και παχυσαρκίας, που έχει στόχο την βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης, μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην λειτουργία της, όπως έχουν δείξει μελέτες σε πειραματόζωα και παιδιά(72,73,89,90). Ένας πιθανός ορισμός της αντίστασης στην ιρισίνη είναι η αποτυχία της ιρισίνης να προάγει την αναμενόμενη ευεργετική λειτουργία της που αφορά κυρίως στην ομοιόσταση της γλυκόζης, οπότε υπερεκκρίνεται, χωρίς τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

12.3. FGF-21

Στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με την ηλικία. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε υγιή παιδιά, εφήβους και ενήλικες φαίνεται ότι οι συγκεντρώσεις του FGF-21 αυξάνονται με την ηλικία, ανεξαρτήτως ΔΜΣ. Το εύρημα αυτό πιθανόν να οφείλεται στις αλλαγές που υπεισέρχονται στην σύσταση του σώματος με την αύξηση του λιπώδους ιστού, και την μείωση του μυϊκού και του οστίτη ιστού με την πάροδο των χρόνων, στις αλλαγές στον μεταβολισμό της ενέργειας και το οξειδωτικό στρες, καταστάσεις στις οποίες συμμετέχει και ο FGF-21(190,228,229).

Επίσης, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση του FGF-21 με την αδιπονεκτίνη, μετά την παρέμβαση και την πτώση του ΔΜΣ. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν μελέτες σε εφήβους και ενήλικες με παχυσαρκία ή ΣΔΙΙ, με αρνητική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με τις συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης, ενώ ο λόγος FGF-21/αδιπονεκτίνη έχει θετική συσχέτιση με τον ΔΜΣ, την περίμετρο μέσης, την hs-CRP και τα τριγλυκερίδια. Επίσης, ο λόγος FGF-21/αδιπονεκτίνη έχει θετική συσχέτιση και τον HOMA-IR και μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη ΣΔΙΙ, ιδιαίτερα σε άτομα με προ-διαβήτη (157,180). Είναι γνωστό ότι η αδιπονεκτίνη προστατεύει έναντι των επιπλοκών της παχυσαρκίας όπως ο ΣΔΙΙ και το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ ο FGF-21 αυξάνει την έκκριση της αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα(162,210). Άρα η

αρνητική του σχέση μπορεί να αποδοθεί στην αντίσταση στον FGF-21 που παρατηρείται σε καταστάσεις παχυσαρκίας(180).

Ακόμα, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε θετική συσχέτιση του FGF-21 με την μάζα του οστίτη ιστού, ενώ η μεταβολή των συγκεντρώσεων του FGF-21 σχετίστηκε θετικά με την μεταβολή της μάζας του οστίτη ιστού. Η αλληλεπίδραση του FGF-21 με τον οστίτη ιστό, το κύριο όργανο δράσης της παραθορμόνης για τον μεταβολισμό του ασβεστίου, είναι ένα πεδίο μελέτης με μεγάλο ενδιαφέρον. Ο FGF-21 συμπεριλαμβάνεται στους ρυθμιστές της ομοιόστασης του οστίτη ιστού, και συμμετέχει στην μείωση της οστικής πυκνότητας που φυσιολογικά υπεισέρχεται με την ηλικία(190). Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με παρόμοια αποτελέσματα με τα δικά μας, όπου παρουσιάζουν θετική συσχέτιση του FGF-21 με την οστική πυκνότητα, ενώ ο FGF-21 είναι ο ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει την οστική πυκνότητα (228–230). Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν την αλληλεπίδραση του λιπώδους με τον οστίτη ιστό, ενώ χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνίσουν τους μηχανισμούς επικοινωνίας τους.

Στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 τις με συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων, την περίμετρο μέσης, και την συστολική αρτηριακή πίεση και αρνητική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης. Επίσης, η μεταβολή των συγκεντρώσεων του FGF-21 είχε αρνητική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της HDL. Ο FGF-21 θεωρείται ρυθμιστής της ομοιόστασης του μεταβολισμού κατά την σίτιση, αλλά και την νηστεία(132,231). Μελέτες σε παιδιά και ενήλικες αναφέρουν θετική συσχέτιση του FGF-21 με την ολική χοληστερόλη, την VLDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, και αρνητική συσχέτιση με την HDL. Ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Yafei και συνεργατών που αναφέρουν τον FGF-21 ως ανεξάρτητο παράγοντα που επηρεάζει την ανάπτυξη υποκλινικής αθηρωμάτωσης σε ασθενής με ΣΔΙΙ, με όρια συγκεντρώσεις 184 pg/mL (ευαισθησία και ειδικότητα 66,7%)(180). Επίσης, έχει σημειωθεί θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με την συστολική αρτηριακή πίεση σε ασθενής με ΣΔΙΙ(149,159,180,232). Επίσης, παρόμοια αποτελέσματα με την παρούσα μελέτη παρουσιάζουν μελέτες σε παιδιά και ενήλικες όπου αναφέρουν θετική συσχέτιση του FGF-21 με την περίμετρο μέσης και τον WHR, ενώ η περίμετρος μέσης έχει βρεθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις του FGF-21 (160,180,195,233).

Αναφορικά με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με τον HOMA-IR. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν μελέτες σε εφήβους και ενήλικες με παχυσαρκία ή ΣΔΙΙ όπου σημειώθηκε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, της ινσουλίνης, του HOMA-IR, και της HbA1c, ενώ σημειώθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις FGF-21 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, σε ενήλικες ο FGF-21 έχει θετική συσχέτιση με την διάρκεια νόσησης από ΣΔΙΙ, ενώ σε εφήβους με παχυσαρκία και υπεργλυκαιμία σημειώθηκε αύξηση του FGF-21 σε διάρκεια 2 ετών, δηλαδή όσο αυξάνεται το διάστημα νόσησης και άρα η βλάβες από την υπεργλυκαιμία, τόσο αυξάνονται και οι συγκεντρώσεις του FGF-12(161,180,233,234).

Παρόλο που είναι γνωστές οι ευεργετικές ιδιότητες του FGF-21 στον μεταβολισμό της γλυκόζης, από την βιβλιογραφία φαίνεται ότι σημειώνονται αυξημένες συγκεντρώσεις του FGF-21 σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, ΣΔΙΙ και μεταβολικού συνδρόμου. Το παράδοξο αυτό φαινόμενο των αυξημένων συγκεντρώσεων του FGF-21 φαίνεται να οφείλεται σε καταστάσεις αντίστασης στην δράση του FGF-21, όπου υπερεκκρίνεται για να μειώσει την συγκέντρωση της γλυκόζης, χωρίς το επιθυμητό αποτέλεσμα(159,180,234).

Επίσης, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε θετική συσχέτιση του FGF-21 με το ποσοστό του μυϊκού ιστού. Επιπλέον, η μεταβολή των συγκεντρώσεων του FGF-21 σχετίστηκε θετικά με την μεταβολή του ποσοστού του μυϊκού ιστού. Σε μελέτη σε πειραματόζωα φαίνεται ότι ο FGF-21 συμμετέχει στην διαδικασία της βελτίωσης του μεταβολισμού που προκαλεί η άσκηση, ενώ οι συγκεντρώσεις του FGF-21 αυξάνονται μετά την άσκηση(124,146). Επίσης, σε ενήλικες η φυσική δραστηριότητα είναι ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του FGF-21(149). Από όσο γνωρίζουμε δεν υπάρχει άλλη μελέτη που να κάνει σύγκριση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με το ποσοστό του μυϊκού ιστού, παρόλο που υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τις συγκεντρώσεις του FGF-21 με την ελεύθερη λίπους μάζα, στην οποία περιλαμβάνεται και η μάζα του μυϊκού ιστού. Παρ' όλα αυτά, στην ελεύθερη λίπους μάζα περιλαμβάνονται και άλλοι ιστοί οπότε δεν είναι αξιόπιστο να παραθέσουμε την σχετική βιβλιογραφία για να εξάγουμε συμπεράσματα για τον μυϊκό ιστό.

Επίσης, στην παρούσα μελέτη σημειώθηκε θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του FGF-21 με τον ΔΜΣ, τον ΤΜΙ και το ποσοστό του λιπώδους ιστού δηλαδή με μέτρα της παχυσαρκίας. Ομοίως, σε μελέτες με παιδιά και ενήλικες αναφέρεται θετική συσχέτιση του FGF-21 με τον ΔΜΣ

ενώ οι συγκεντρώσεις του FGF-21 ήταν υψηλότερες στα άτομα με παχυσαρκία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου(142,160,161,195,206,233). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν και άλλες μελέτες, όπου οι συγκεντρώσεις του FGF-21 είχαν θετική συσχέτιση με τον λιπώδη ιστό, σε ενήλικες με ΣΔΠ και παιδιά με παχυσαρκία, ενώ το ποσοστό του λιπώδους ιστού είναι ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του FGF-21(142,159,160,233).

Παρόλο που δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση των συγκεντρώσεων του FGF-21 μετά την παρέμβαση και την πτώση του ΔΜΣ, δεν είναι σαφώς ορισμένες οι φυσιολογικές τιμές της πρωτεΐνης. Έτσι δεν μπορούμε να εξάγουμε συμπέρασμα για το αν οι συγκεντρώσεις του FGF-21 ήταν αυξημένες πριν την παρέμβαση, αλλά χρειάζονται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης του ενός έτους ή φυσιολογικό ΔΜΣ για να φτάσουν σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, αφού οι συμμετέχοντες μείωσαν τον ΔΜΣ, αλλά δεν έφτασαν όλοι σε φυσιολογικά επίπεδα ΔΜΣ.

Αναφορικά με μελέτες παρέμβασης, ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη των Chang και συνεργατών που παρουσιάζουν τα αποτελέσματα παρέμβασης με άσκηση για 12 εβδομάδες σε γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο. Στην μελέτη σημειώθηκε πτώση των συγκεντρώσεων του FGF-21 μετά την παρέμβαση παράλληλα με την βελτίωση των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου. Επίσης, όμοια με την παρούσα μελέτη, σημειώθηκε θετική συσχέτιση της μεταβολής των συγκεντρώσεων του FGF-21 με την μεταβολή των συγκεντρώσεων των τριγλυκεριδίων και του HOMA-IR(176). Επίσης, σε μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό με παχυσαρκία, όπου εφαρμόστηκε διατροφική παρέμβαση για 2 μήνες, σημειώθηκε μείωση των συγκεντρώσεων του FGF-21 και θετική συσχέτιση του FGF-21 με τον ΔΜΣ, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, ενώ δεν αναφέρονται συσχετίσεις με την μεταβολή των συγκεντρώσεων του FGF-21(235). Επίσης, σε μελέτη σε παιδιά η μεταβολή των συγκεντρώσεων του FGF-21 είχε θετική συσχέτιση με την μεταβολή του ΔΜΣ-SD, μετά από παρέμβαση διατροφής και άσκησης για 1 έτος(158). Τέλος, οι συγκεντρώσεις του FGF-21 μειώθηκαν σε παχύσαρκους ενήλικες μετά από μείωση του ΔΜΣ με διαιτητική παρέμβαση, αλλά αυξήθηκαν μετά από χειρουργική παρέμβαση με Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη(236).

Οι παράδοξα αυξημένες συγκεντρώσεις του FGF-21 στην παχυσαρκία και στην διαταραχή της γλυκόζης ίσως είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός, αφού με την πτώση του ΔΜΣ σημειώνεται μείωση των συγκεντρώσεων του FGF-21(158,161). Επίσης, μπορούν να αποδοθούν στην

αντίσταση των ιστών στην δράση του FGF-21, όπου υπερεκκρίνεται ο FGF-21 χωρίς να σημειώνονται οι ευεργετικές του ιδιότητες(233). Τέλος, ο λιπώδης ιστός είναι όργανο παραγωγής του FGF-21, ιδιαίτερα μεταγευματικά(118), οπότε η αύξηση του στην παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης.

12.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Συμπερασματικά, ένα εξατομικευμένο μοντέλο διατροφής και άσκησης σε παιδιά και εφήβους με υπερβαρότητα και παχυσαρκία είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση του ΔΜΣ και την βελτίωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης, σημειώθηκε πτώση των συγκεντρώσεων της ιρισίνης, με την πτώση του ΔΜΣ, ενώ ανεξάρτητοι παράγοντες που επιδρούν στην μεταβολή των συγκεντρώσεων της ιρισίνης είναι η μεταβολή της περιμέτρου της μέσης και του WHR, δηλαδή μέτρων εκτίμησης της παχυσαρκίας. Από την άλλη, ο FGF-21 συσχετίστηκε με παραμέτρους της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου, όπως ο ΔΜΣ, το ποσοστό του λιπώδους ιστού, η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων, η HDL χοληστερόλης, η περίμετρο μέσης, η συστολική αρτηριακή πίεση και ο HOMA-IR.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει ότι οι πρωτεΐνες ιρισίνη και FGF-21 συνδέονται με την παχυσαρκία στα παιδιά και τους εφήβους. Υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες, ώστε να ορίσουν τον ρόλο τους ως βιοδείκτες της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου, για την παρακολούθηση παρεμβάσεων στην παχυσαρκία με αλλαγή του τρόπου ζωής, φαρμακευτικά ή χειρουργικά μέσα, αλλά και για την πρόβλεψη ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.

Όσο αφορά μελλοντικά ερευνητικά ερωτήματα που προκύπτουν μετά την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης είναι πολλά. Αρχικά, χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να αποσαφηνίζουν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της σχέσης της ιρισίνης και του FGF-21 με τον λιπώδη ιστό, και την ιδιότητα τους να λειτουργούν ως βιοδείκτες στην παχυσαρκία. Επίσης, χρειάζονται περισσότερες μελέτες πάνω στους υποδοχείς της ιρισίνης και την πιθανή σχέση τους με τον μηχανισμό της αντίστασης στην ιρισίνη. Τέλος, είναι επιτακτική η ανάγκη για καθορισμό εύρους

φυσιολογικών τιμών των συγκεντρώσεων της ιρισίνης και του FGF-21, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς παιδιών και εφήβων.

13. ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. *Pediatrics*. 2023 Feb;151(2).
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Lancet*. 2014 Aug;384(9945):766–81.
3. World Health Organization (WHO). Commission on Ending Childhood Obesity [Internet]. 2017. Available from: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>
4. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Center for Disease Control and Prevention. Childhood Obesity Facts Obesity and Socioeconomic Status [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>
6. Dobbs R, Sawers C, Thompson F, Manyika J, Woetzel J, Child P, McKenna S SA. Overcoming obesity: An initial economic analysis Discussion paper [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 19]. Available from: <https://www.mckinsey.com>
7. Finkelstein EA, Graham WCK, Malhotra R. Lifetime direct medical costs of childhood obesity. *Pediatrics*. 2014 Apr 7;133(5):854–62.
8. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Apr;12(2):244–58.
9. Hassapidou M, Tzotzas T, Makri E, Pagkalos I, Kaklamanos I, Kapantais E, et al. Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7- and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. *BMC Public Health*. 2017 Jan 28;17(1):126.
10. Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, et al. Prevalence of overweight and abdominal obesity in Greek children 6-12 years old: Results from the National Epidemiological Survey. *Hippokratia*. 2011;15(1):48–53.
11. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017 Feb 1;92(2):251–65.
12. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*. 2019 May 13;20(9):2358.
13. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy x-ray absorptiometry (DXA): A critical overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019 May 29;3548284.

14. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):709–57.
15. Samur BM, Samur TG, Gul-Sir U, Hatipoglu N. Vicious cycle between severity of childhood obesity and pandemic: Potential impact of metformin. *Obes Med.* 2022 Aug 1;33:100433.
16. Van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS, Buckley M, et al. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes.* 2015 Jan 10;39(1):85–97.
17. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatr Ann.* 2014 Sep;43(9):218–24.
18. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010 Nov 1;42(11):937–48.
19. Tarim Ö. Thyroid hormones and growth in health and disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011 Feb;3(2):51–5.
20. Anderson A.D., Solorzano C.B., McCartney C. Childhood Obesity and Its Impact on the Development of Adolescent PCOS. *Semin Reprod Med.* 2014 May;32(3):202–13.
21. Lipek T, Igel U, Gausche R, Kiess W, Grande G. Obesogenic environments: environmental approaches to obesity prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 May;28(5–6):485–95.
22. Xu H, Wen LM, Rissel C. Associations of parental influences with physical activity and screen time among young children: A systematic review. *J Obes.* 2015 Nov;2015:546925.
23. Shloim N, Edelson LR, Martin N, Hetherington MM. Parenting styles, feeding styles, feeding practices, and weight status in 4-12 year-old children: A systematic review of the literature. *Front Psychol.* 2015 Dec 14;6:1849.
24. Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Microbiome-immune-metabolic axis in the epidemic of childhood obesity: Evidence and opportunities. *Obes Rev.* 2021 Feb;21(2):e12963.
25. Nadeau KJ, Maahs DM, Eckel RH. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Jan 13;8(9):513–25.
26. Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, Barton BA, Morrison J, Biro FM, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 2008 Jan;150(1):18–25.
27. Sharma V, Coleman S, Nixon J, Sharples L, Shield JH, Rutter H, et al. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. *Obesity Reviews.* 2019 Oct;20(10):1341–9.
28. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: A Scientific Statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the

- Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):628–47.
29. Gepstein V, Weiss R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 16;10:568.
 30. Deboer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients*. 2019 Aug 2;11(8):1788.
 31. Zhang H, Zhang T, Li S, Li Y, Hussain A, Fernandez C, et al. Long-term Impact of Childhood Adiposity on Adult Metabolic Syndrome Is Modified by Insulin Resistance: The Bogalusa Heart Study. *Sci Rep*. 2015 Dec 7;5:17885.
 32. Teo KK, Rafiq T, Anand SS, Schulze KM, Yusuf S, McDonald SD, et al. Associations of cardiometabolic outcomes with indices of obesity in children aged 5 years and younger. *PLoS One*. 2019 Jul 5;14(7):e0218816.
 33. Guzzetti C, Ibba A, Casula L, Pilia S, Casano S. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Obesity: Sex-Related Differences and Effect of Puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Aug 27;10:591.
 34. Mohan B, Verma A, Singh K, Singh K, Sharma S, Bansal R, et al. Prevalence of sustained hypertension and obesity among urban and rural adolescents: a school-based, cross-sectional study in North India. *BMJ Open*. 2019 Sep 8;9(9):e027134-9.
 35. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. Vol. 128 Suppl 5, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2011. p. 213–56.
 36. Jung MK, Yoo EG. Hypertriglyceridemia in Obese Children and Adolescents. *J Obes Metab Syndr*. 2018 Sep 30;27(3):143–9.
 37. Suzuki Y, Kido J, Matsumoto S, Shimizu K, Nakamura K. Associations among amino acid, lipid, and glucose metabolic profiles in childhood obesity. *BMC Pediatr*. 2019 Aug;19(1):273.
 38. Goyal NP, Schwimmer JB. The Genetics of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2018 Feb;22(1):59–71.
 39. Adair LS, Gordon-larsen P. Maturational Timing and Overweight Prevalence in US Adolescent Girls. *Am J Public Health*. 2001 Apr;91(4):642–4.
 40. Anderson A, Solorzano C, McCartney C. Childhood obesity and its impact in the development of adolescent PCOS. *Semin Reprod Med*. 2014 May;32(3):202–13.
 41. Magrone T, Jirillo E. Childhood obesity: Immune response and nutritional approaches. *Front Immunol*. 2015 Feb;6:76.
 42. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, Polimeni A, Greco A, Vincentiis M De, et al. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 4;16(18):3235.

43. Wadden D, Newhook L, Anne A, Twells L, Farrell J, Gao Z. Sex-Specific Association between Childhood BMI Trajectories and Asthma Phenotypes. *Int J Pediatr*. 2018 Dec 2;2018:9057435.
44. Paley G, Sheldon CA, Burrows EK, Chilutti MR, Liu GT, McCormack SE. Overweight and Obesity in Pediatric Secondary Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2015 Feb;159(2):344–52.
45. Hannon TS, Li Z, Tu W, Huber JN, Carroll AE, Lagges AM, et al. Depressive symptoms are associated with fasting insulin resistance in obese youth. *Pediatr Obes*. 2014 Oct;9(5):e103–7.
46. Wang Y, Cai L, Wu Y, Wilson RF, Weston C, Fawole O, et al. What childhood obesity prevention programmes work? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2015 Jul 1;16(7):547–65.
47. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Appraisal of Clinical Care Practices for Child Obesity Treatment. Part I: Interventions. *Pediatrics*. 2023 Feb 1;151(2):e2022060642.
48. Pu R, Shi D, Gan T, Ren X, Ba Y, Huo Y, et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Apr;11:1–12.
49. Matson KL, Fallon RM. Treatment of Obesity in Children and Adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012 Jan;17(1):45–57.
50. Dykens EM, Miller J, Angulo M, Roof E, Reidy M, Hatoum HT, et al. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome. *JCI Insight*. 2018 Jun 21;3(12).
51. Till H, Mann O, Singer G, Weihrauch-Blüher S. Update on metabolic bariatric surgery for morbidly obese adolescents. *Children*. 2021 May 9;8(5):372.
52. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014 Jan;24(1):42–55.
53. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmuth MA, Brandt ML, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2016 Jan 14;374(2):113–23.
54. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: A critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients*. 2015 Nov 13;7(11):9453–74.
55. Solinas G, Borén J, Dulloo AG. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: More friend than foe? *Mol Metab*. 2015 Mar 20;4(5):367–77.
56. Lizcano F, Arroyave F. Control of Adipose Cell Browning and Its Therapeutic Potential. *Metabolites*. 2020 Nov 19;10(11):471.
57. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol*. 2019 Aug 2;10:524.
58. Hwang I, Kim JB. Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors. *Diabetes Metabol J*. 2019 Oct;43(6):752–62.

59. Gaebler N, Haggmüller B, Kapapa M, Serra A, Tews D, Funcke JB, et al. Age- and BMI-associated expression of angiogenic factors in white adipose tissue of children. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct;20(20):5204.
60. Lehnig AC, Stanford KI. Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue. *J Exp Biol*. 2018 Mar 7;221.
61. Virtanen KA. BAT thermogenesis: Linking shivering to exercise. *Cell Metab*. 2014 Mar 4;19(3):352–4.
62. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1509–17.
63. Jung SM, Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Brown Adipose Tissue Development and Metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2020 Jul;2019(251):3–36.
64. Aldiss P, Betts J, Sale C, Pope M, Budge H, Symonds ME. Exercise-induced ‘browning’ of adipose tissues. *Metabolism*. 2018 Apr;81:63–70.
65. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone*. 2015 Nov 1;80:115–25.
66. Tsiani E, Tsakiridis N, Kouvelioti R, Jaglanian A, Klentrou P. Current evidence of the role of the myokine irisin in cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 May;13:2628.
67. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina (B Aires)*. 2019 Aug;55(8):485.
68. Pinkowska A, Podhorska-Okołów M, Dziegiel P, Nowińska K. The role of irisin in cancer disease. *Cells*. 2021 Jun 12;10(6):1479.
69. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1 α dependent myokine that derives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012 Dec;481(7382):463–8.
70. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of Irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: Implications for receptor activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2013 Nov 22;288(47):33738–44.
71. Yu Q, Kou W, Xu X, Zhou S, Luan P, Xu X, et al. FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clin Sci*. 2019 Mar;133(5):611–27.
72. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):324–37.
73. Roca-rivada A, Castelao C, Senin L, Landrove M, Baltar J, Crujeiras B, et al. FNDC5 / Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS One*. 2013 Apr;8(4):e60563.
74. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, et al. Irisin and FGF21 Are Cold-Induced Endocrine Activators of Brown Fat Function in Humans. *Cell Metab*. 2014 Feb;19(2):302–9.

75. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, et al. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules*. 2022 Feb 8;27(3):1118.
76. Gheit REA el, Younis RL, El-Saka MH, Emam MN, Soliman NA, El-Sayed RM, et al. Irisin improves adiposity and exercise tolerance in a rat model of postmenopausal obesity through enhancing adipo-myocyte thermogenesis. *J Physiol Biochem*. 2022 Nov 1;78(4):897–913.
77. Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*. 2011 Sep;13(9):1016–23.
78. Li DJ, Li YH, Yuan H bin, Qu LF, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017 Mar 1;68:31–42.
79. Alves HR, Lomba GSB, Gonçalves-de-Albuquerque CF, Burth P. Irisin, Exercise, and COVID-19. *Front Endocrinol*. 2022 Jun 17;13:879066.
80. Pesce M, Ballerini P, Paolucci T, Puca I, Farzaei MH, Patrino A. Irisin and autophagy: First update. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 14;21(20):7587.
81. Martinez Munoz IY, Camarillo Romero E del S, Garduno Garcia J de J. Irisin a Novel Metabolic Biomarker: Present Knowledge and Future Directions. *Int J Endocrinol*. 2018 Oct;2018:7816806.
82. Young MF, Valaris S, Wrann CD. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019 Mar;62(2):172–8.
83. Luo Y, Qiao X, Ma Y, Deng H, Xu CC, Xu L. Disordered metabolism in mice lacking irisin. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1):17368.
84. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1289–99.
85. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS One*. 2017 Apr 1;12(4):e0175498.
86. Faienza MF, Brunetti G, Sanesi L, Colaianni G, Celi M, Piacente L, et al. High irisin levels are associated with better glycemic control and bone health in children with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Jul;141:10–7.
87. Ates I, Arikan MF, Erdogan K, Kaplan M, Yuksel M, Topcuoglu C, et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul*. 2017 Jan;51(1):1–7.
88. Catli G, Kume T, Tuhan H, Anik A, Calan O, Bober E, et al. Relation of Serum Irisin Level with Metabolic and Antropometric Parameters in Obese Children. *J Diabetes Complications*. 2016 Nov;30(8):1560–5.
89. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-efe A, Joung KE, et al. Circulating Irisin in Relation to Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrin Metab*. 2013 Sep;98(12):4899–907.

90. Binay Ç, Paketçi C, Güzel S, Samancı N. Serum Irisin and Oxytocin Levels as Predictors of Metabolic Parameters in Obese Children. *J Clin Pediatr Endocrinol*. 2017 Jun 1;9(2):124–31.
91. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, De La Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014 Dec;63(4):520–31.
92. Huerta-Delgado AS, Roffe-Vazquez DN, Gonzalez-Gil AM, Villarreal-Calderón JR, Tamez-Rivera O, Rodriguez-Gutierrez NA, et al. Serum Irisin Levels, Endothelial Dysfunction, and Inflammation in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res*. 2020 Sep 4;2020:1949415.
93. Cao S, Hu Y. Effects of serum irisin, neuregulin 4, and weight management on obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Biosci Rep*. 2021 Sep 1;41(9):BSR20211658.
94. De Meneck F, De Souza LV, Brioschi ML, Franco M do C. Emerging evidence for the opposite role of circulating irisin levels and brown adipose tissue activity measured by infrared thermography in anthropometric and metabolic profile during childhood. *J Therm Biol*. 2021 Jul 1;99:103010.
95. De Meneck F, De Souza LV, Oliveira V, Franco C. High Irisin Levels in Overweight/Obese Children and Its Positive Correlation with Metabolic Profile, Blood Pressure and Endothelial Progenitor Cells. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018 Jul;28(7):756–64.
96. Jang HB, Kim HJ, Kang JH, Park SI, Park KH, Lee HJ. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. *Metabolism*. 2017 Aug 1;73:100–8.
97. Elizondo-Montemayor L, Silva-Platas C, Torres-Quintanilla A, Rodríguez-López C, Ruiz-Esparza GU, Reyes-Mendoza E, et al. Association of Irisin Plasma Levels with Anthropometric Parameters in Children with Underweight, Normal Weight, Overweight, and Obesity. *Biomed Res Int*. 2017 May;2017:2628968.
98. Yin C, Hu W, Wang M, Lv W, Jia T, Xiao Y. Irisin as a mediator between obesity and vascular inflammation in Chinese children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Feb 10;30(2):320–9.
99. Shim YS, Kang MJ, Yang S, Hwang IT. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children. *Endocr J*. 2018;65(1):23–31.
100. Elizondo-Montemayor L, Gonzalez-Gil AM, Tamez-Rivera O, Toledo-Salinas C, Peschard-Franco M, Rodríguez-Gutiérrez NA, et al. Association between irisin, hs-CRP, and metabolic status in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2019 May 20;2019:6737318.
101. Thomas RJ, Kenfield SA, Jimenez A. Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *Br J Sports Med*. 2017 Apr;51(8):640–4.
102. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer*. 2014 Feb 15;136(4):197–202.

103. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, Kalles V, Matiatou MA, Papapanagiotou I, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: Association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2015 Nov 11;15:898.
104. Esawy MM, Abdel-Samd KM. The diagnostic and prognostic roles of serum irisin in bladder cancer. *Curr Probl Cancer*. 2020 Aug 1;44(4):100529.
105. Noda Y, Kuzuya A, Tanigawa K, Araki M, Kawai R, Ma B, et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease 11 *Medical and Health Sciences 1109 Neurosciences Tim Bliss. Mol Brain*. 2018 Oct 24;11(1):61.
106. Sousa RAL De, Improtá-Caria AC, Souza BS de F. Exercise-Linked Irisin: Consequences on Mental and Cardiovascular Health in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb;22(4):2199.
107. Guo P, Jin Z, Wu H, Li X, Ke J, Zhang Z, et al. Effects of irisin on the dysfunction of blood-brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Brain Behav*. 2019 Oct;9(10):e01425.
108. Qiao XY, Nie Y, Ma YX, Chen Y, Cheng R, Yinrg WY, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016 Jan 7;6:21053.
109. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Sep 29;112(39):12157–62.
110. Zhu X, Li X, Wang X, Chen T, Tao F, Liu C, et al. Irisin deficiency disturbs bone metabolism. *J Cell Physiol*. 2021 Jan 1;236(1):664–76.
111. Serbest S, Tiftikçi U, Tosun HB, Kisa Ü. The irisin hormone profile and expression in human bone tissue in the bone healing process in patients. *Med Sci Monit*. 2017 Sep 4;23:4278–83.
112. Dozio E, Vianello E, Sitzia C, Ambrogi F, Benedini S, Gorini S, et al. Circulating Irisin and esRAGE as Early Biomarkers of Decline of Metabolic Health. *J Clin Med*. 2020 Feb;9(454):1–12.
113. Sharan B, Sagili H, Kamalanathan S, Lakshminarayanan S. Serum irisin levels and its association with blood glucose and insulin indices in diagnosing insulin resistance in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2021 Apr 1;14(2):137–43.
114. Angelin B, Larsson TE, Rudling M. Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators - A critical appraisal. *Cell Metab*. 2012 Dec 5;16(6):693–705.
115. Li X. The FGF metabolic axis. *Front Med*. 2019 Jul;13(5):511–30.
116. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression*. 2000 Mar;1492(1):203–6.
117. Hondares E, Iglesias R, Giralt A, Gonzalez FJ, Giralt M, Mampel T, et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue. *J Biol Chem*. 2011 Apr 15;286(15):12983–90.

118. Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Yu RT, Mangelsdorf DJ, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell*. 2012 Feb 3;148(3):556–67.
119. Youm YH, Horvath TL, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Dixit VD. Prolongevity hormone FGF21 protects against immune senescence by delaying age-related thymic involution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jan 26;113(4):1026–31.
120. Geller S, Arribat Y, Netzahualcoyotzi C, Lagarrigue S, Carneiro L, Zhang L, et al. Tanycytes Regulate Lipid Homeostasis by Sensing Free Fatty Acids and Signaling to Key Hypothalamic Neuronal Populations via FGF21 Secretion. *Cell Metab*. 2019 Oct 1;30(4):833–44.
121. Inagaki T. Research perspectives on the regulation and physiological functions of FGF21 and its association with NAFLD. *Front Endocrinol*. 2015 Sep 23;6:147.
122. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitononkov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett*. 2008 Nov 12;582(27):3805–10.
123. Brahma MK, Adam RC, Pollak NM, Jaeger D, Zierler KA, Pöcher N, et al. Fibroblast growth factor 21 is induced upon cardiac stress and alters cardiac lipid homeostasis. *J Lipid Res*. 2014 Aug;55(11):2229–41.
124. Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y, et al. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiol Rep*. 2016 Jun 1;4(12):e12828.
125. Tan H, Yue T, Chen Z, Wu W, Xu S, Weng J. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine. *Int J Biol Sci*. 2023 Jan;19(1):66–88.
126. Von Holstein-Rathlou S, Bondurant LD, Peltekian L, Naber MC, Yin TC, Clafin KE, et al. FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver. *Cell Metab*. 2016 Feb 9;23(2):335–43.
127. Kim KH, Jeong YT, Oh H, Kim SH, Cho JM, Kim YN, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med*. 2013 Jan;19(1):83–92.
128. Ying L, Li N, He Z, Zeng X, Nan Y, Chen J, et al. Fibroblast growth factor 21 Ameliorates diabetes-induced endothelial dysfunction in mouse aorta via activation of the CaMKK2/AMPK α signaling pathway. *Cell Death Dis*. 2019 Sep 11;10(9):665.
129. Flippo KH, Potthoff MJ. Metabolic Messengers: FGF21. *Nat Metab*. 2021 Mar 1;3(3):309–17.
130. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR α and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States. *Cell Metab*. 2007 Jun 6;5(6):426–37.
131. Samms RJ, Lewis JE, Norton L, Stephens FB, Gaffney CJ, Butterfield T, et al. FGF21 is an insulin-dependent postprandial hormone in adult humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Oct 1;102(10):3806–13.

132. Markan KR, Naber MC, Ameka MK, Anderegg MD, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes*. 2014 Dec 1;63(12):4057–63.
133. Kharitononkov A, DiMarchi R. Fibroblast growth factor 21 night watch: advances and uncertainties in the field. *J Intern Med*. 2016 Nov 22;281(3):233–46.
134. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, et al. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 30;106(26):10853–8.
135. Ameka M, Markan KR, Morgan DA, BonDurant LD, Idiga SO, Naber MC, et al. Liver Derived FGF21 Maintains Core Body Temperature During Acute Cold Exposure. *Sci Rep*. 2019 Jan 24;9(1):630.
136. Singhal G, Kumar G, Chan S, Fisher ffolliott M, Ma Y, Vardeh HG, et al. Deficiency of fibroblast growth factor 21 (FGF21) promotes hepatocellular carcinoma (HCC) in mice on a long term obesogenic diet. *Mol Metab*. 2018 Jul 1;13:56–66.
137. Byun S, Seok S, Kim YC, Zhang Y, Yau P, Iwamori N, et al. Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase. *Nat Commun*. 2020 Feb 10;11(1):807.
138. Keinicke H, Sun G, Mentzel CMJ, Fredholm M, John LM, Andersen B, et al. Fgf21 regulates hepatic metabolic pathways to improve steatosis and inflammation. *Endocr Connect*. 2020 Aug;9(8):755–68.
139. Lee JH, Kang YE, Chang JY, Park KC, Kim HW, Kim Jung Tae, et al. An engineered FGF21 variant, LY2405319, can prevent non-alcoholic steatohepatitis by enhancing hepatic mitochondrial function. *Am J Transl Res*. 2016 Nov;8(11):4750–63.
140. Li X, Wu X, Jia Y, Fu J, Zhang L, Jiang T, et al. Liraglutide Decreases Liver Fat Content and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Newly Diagnosed Overweight Patients with Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Res*. 2021 Oct 8;2021:3715026.
141. Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Wasilewska N, Tarasow E, Wojtkowska M, Lebensztejn DM. Can hepatokines be regarded as novel non-invasive serum biomarkers of intrahepatic lipid content in obese children? *Adv Med Sci*. 2019 Sep 1;64(2):280–4.
142. Giannini C, Feldstein AE, Santoro N, Kim G, Kursawe R, Pierpont B, et al. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: Associations with liver fat content and markers of liver damage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2993–3000.
143. Watanabe M, Risi R, Camajani E, Contini S, Persichetti A, Tuccinardi D, et al. Baseline homa IR and circulating FGF21 levels predict NAFLD improvement in patients undergoing a low carbohydrate dietary intervention for weight loss: A prospective observational pilot study. *Nutrients*. 2020 Jul 18;12(7):2141.
144. Cuevas-Ramos D, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Fibroblast growth factor 21 and browning of white adipose tissue. *Front Physiol*. 2019 Feb 5;10:37.

145. Fisher FF, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev.* 2012 Feb 1;26(3):271–81.
146. Geng L, Liao B, Jin L, Huang Z, Triggle CR, Ding H, et al. Exercise Alleviates Obesity-Induced Metabolic Dysfunction via Enhancing FGF21 Sensitivity in Adipose Tissues. *Cell Rep.* 2019 Mar 5;26(10):2738–52.
147. Morville T, Sahl RE, Trammell SA, Svenningsen JS, Gillum MP, Helge JW, et al. Divergent effects of resistance and endurance exercise on plasma bile acids, FGF19, and FGF21 in humans. *JCI Insight.* 2018 Aug 9;3(15):e122737.
148. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, Nobari H, Carlos-Vivas J. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: systematic review and meta-analysis. *Hormones.* 2021 Nov 5;20(1):23–33.
149. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Gómez-Pérez FJ, Elena Meza-Arana C, Cruz-Bautista I, Arellano-Campos O, et al. Daily physical activity, fasting glucose, uric acid, and body mass index are independent factors associated with serum fibroblast growth factor 21 levels. *Eur J Endocrinol.* 2010 Sep 1;163(3):469–77.
150. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett.* 2008 Nov 12;582(27):3805–10.
151. Wang Y, Liu X, Hou L, Wu W, Zhao S, Xiong Y. Fibroblast growth factor 21 suppresses adipogenesis in pig intramuscular fat cells. *Int J Mol Sci.* 2016 Jan 1;17(1):11.
152. Moure R, Cairó M, Morón-Ros S, Quesada-López T, Campderrós L, Cereijo R, et al. Levels of β -klotho determine the thermogenic responsiveness of adipose tissues: Involvement of the autocrine action of FGF21. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Feb 22;320(4):822–34.
153. Christoffersen B, Straarup EM, Lykkegaard K, Fels JJ, Sass-Ørum K, Zhang X, et al. FGF21 decreases food intake and body weight in obese Göttingen minipigs. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Mar 1;21(3):592–600.
154. Sjøberg S, Sandholt CH, Jespersen NZ, Toft U, Madsen AL, von Holstein-Rathlou S, et al. FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans. *Cell Metab.* 2017 May 2;25(5):1045–53.
155. Ruiz-Padilla AJ, Morales-Hernandez G, Ruiz-Noa Y, Alonso-Castro AJ, Lazo-De-La-Vega-Monroy ML, Preciado-Puga MDC, et al. Association of the 3'UTR polymorphism (rs11665896) in the FGF21 gene with metabolic status and nutrient intake in children with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019 Sep 25;32(9):921–8.
156. Xu J, Stanislaus S, Chinookoswong N, Lau YY, Hager T, Patel J, et al. Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models-association with liver and adipose tissue effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Aug 25;297:1105–14.
157. Liu D, Wu L, Gao Q, Long X, Hou X, Qian L, et al. FGF21/adiponectin ratio predicts deterioration in glycemia: a 4.6-year prospective study in China. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Jul 28;20(1):157.

158. Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, Roth CL. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF-21) and Its Relation to Obesity, Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver in Children: A Longitudinal Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(6):2143–50.
159. Gao RY, Hsu BG, Wu DA, Hou JS, Chen MC, Mannino G. Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels Are Positively Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2019 Sep 10;2019:5163245.
160. Christaki E V., Pervanidou P, Papassotiriou I, Mantzou A, Giannakakis G, Boschiero D, et al. Circulating FGF21 vs. Stress Markers in Girls during Childhood and Adolescence, and in Their Caregivers: Intriguing Inter-Relations between Overweight/Obesity, Emotions, Behavior, and the Cared-Caregiver Relationship. *Children.* 2022 Jun 2;9(6):821.
161. Wolf RM, Jaffe AE, Rodriguez S, Lei X, Sarver DC, Straub AT, et al. Altered adipokines in obese adolescents: A cross-sectional and longitudinal analysis across the spectrum of glycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Apr 26;320(6):1044–52.
162. Lin Z, Tian H, Lam KSL, Lin S, Hoo RCL, Konishi M, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab.* 2013 May 7;17(5):779–89.
163. Cantero I, Abete I, Bullón-Vela V, Crujeiras AB, Casanueva FF, Zulet MA, et al. Fibroblast growth factor 21 levels and liver inflammatory biomarkers in obese subjects after weight loss. *Arch Med Sci.* 2022 Mar;18(1):36–44.
164. Xue Y, Li R, Zhao Y, Li L, Zhou Y. Effects of sleeve gastrectomy on bone mass, microstructure of femurs and bone metabolism associated serum factors in obese rats. *BMC Endocr Disord.* 2021 Aug 26;21(1):173.
165. Talukdar S, Zhou Y, Li D, Rossulek M, Dong J, Somayaji V, et al. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in non-human primates and type 2 diabetic subjects. *Cell Metab.* 2016 Mar 8;23(3):427–40.
166. Keipert S, Lutter D, Schroeder BO, Brandt D, Ståhlman M, Schwarzmayr T, et al. Endogenous FGF21-signaling controls paradoxical obesity resistance of UCP1-deficient mice. *Nat Commun.* 2020 Jan 31;11(1):624.
167. Wang YS, Ye J, Cao YH, Zhang R, Liu Y, Zhang SW, et al. Increased serum/plasma fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2019 Mar;95(1121):134–9.
168. Ong KL, O’Connell R, Januszewski AS, Jenkins AJ, Xu A, Sullivan DR, et al. Baseline circulating FGF21 concentrations and increase after fenofibrate treatment predict more rapid glycemic progression in type 2 diabetes: Results from the FIELD study. *Clin Chem.* 2017 Jul 1;63(7):1261–70.
169. Woo YC, Lee CH, Fong CHY, Xu A, Tso AWK, Cheung BMY, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is a superior biomarker to other adipokines in predicting incident diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Jan 1;86(1):37–43.

170. Zhang J, Weng W, Wang K, Lu X, Cai L, Sun J. The role of FGF21 in type 1 diabetes and its complications. *Int J Biol Sci.* 2018 Jun 2;14(9):1000–11.
171. Yan X, Chen J, Zhang C, Zeng J, Zhou S, Zhang Z, et al. Fibroblast growth factor 21 deletion aggravates diabetes-induced pathogenic changes in the aorta in type 1 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Jun 11;14(1):77.
172. Arking A, Sarver DC, Magge SN, Wong GW, Wolf RM. Novel Adipokines CTRP1, CTRP9, and FGF21 in Pediatric Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis. *Horm Res Paediatr.* 2022 May 1;95(1):43–50.
173. Yang H, Feng A, Lin S, Yu L, Lin X, Yan X, et al. Fibroblast growth factor-21 prevents diabetic cardiomyopathy via AMPK-mediated antioxidation and lipid-lowering effects in the heart. *Cell Death Dis.* 2018 Feb 14;9(2):227.
174. Jin S, Xia N, Han L. Association between serum fibroblast growth factor 21 level and sight-threatening diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Mar;9(1):e002126.
175. Ong KL, McClelland RL, Allison MA, Kokkinos J, Wu BJ, Barter PJ, et al. Association of elevated circulating fibroblast growth factor 21 levels with prevalent and incident metabolic syndrome: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2019 Feb;281:200–6.
176. Chang JS, Namkung J. Effects of exercise intervention on mitochondrial stress biomarkers in metabolic syndrome patients: A randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 24;18(5):2242.
177. Socha-Banasiak A, Michalak A, Pacześ K, Gaj Z, Fendler W, Socha A, et al. Klotho and fibroblast growth factors 19 and 21 serum concentrations in children and adolescents with normal body weight and obesity and their associations with metabolic parameters. *BMC Pediatr.* 2020 Jun 16;20(1):294.
178. Domouzoglou EM, Vlahos AP, Cholevas VK, Papafaklis MI, Chaliasos N, Siomou E, et al. Association of fibroblast growth factor 21 with metabolic syndrome and endothelial function in children: A prospective cross-sectional study on novel biomarkers. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Dec 1;26(4):242–51.
179. Lin Z, Pan X, Wu F, Ye D, Zhang Y, Wang Y, et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice. *Circulation.* 2015 May 26;131(21):1861–71.
180. Yafei S, Elsewy F, Youssef E, Ayman M, El-Shafei M. Fibroblast growth factor 21 association with subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Feb;13(1):882–8.
181. Lee CH, Woo YC, Chow WS, Yan Cheung CY, Yi Fong CH, Ann Yuen MM, et al. Role of circulating fibroblast growth factor 21 measurement in primary prevention of coronary heart disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 6;6(6):e005344.

182. Gu L, Jiang W, Qian H, Zheng R, Li W. Elevated serum FGF21 predicts the major adverse cardiovascular events in STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention. *PeerJ*. 2021 Sep 30;9:e12235.
183. Rupérez C, Lerin C, Ferrer-Curriu G, Cairo M, Mas-Stachurska A, Sitges M, et al. Autophagic control of cardiac steatosis through FGF21 in obesity-associated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018 Jun;260:163–70.
184. Woo YC, Xu A, Wang Y, Lam KSL. Fibroblast Growth Factor 21 as an emerging metabolic regulator: Clinical perspectives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Apr;78(4):489–96.
185. Wang Q, Yuan J, Yu Z, Lin L, Jiang Y, Cao Z, et al. FGF21 Attenuates High-Fat Diet-Induced Cognitive Impairment via Metabolic Regulation and Anti-inflammation of Obese Mice. *Mol Neurobiol*. 2018 Jun 1;55(6):4702–17.
186. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitononkov A, Flier JS, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010 Nov;59(11):2781–9.
187. Wei W, Dutchak PA, Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL, et al. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 21;109(8):3143–8.
188. Wu S, Levenson A, Kharitononkov A, De Luca F. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits chondrocyte function and growth hormone action directly at the growth plate. *J Biol Chem*. 2012 Jul 27;287(31):26060–7.
189. McNulty MA, Goupil BA, Albarado DC, Castaño-Martinez T, Ambrosi TH, Puh S, et al. FGF21, not GCN2, influences bone morphology due to dietary protein restrictions. *Bone Rep*. 2019 Dec 31;12:100241.
190. Lee SY, Fam KD, Chia KL, Yap MMC, Goh J, Yeo KP, et al. Age-related bone loss is associated with FGF21 but not IGFBP1 in healthy adults. *Exp Physiol*. 2020 Apr 1;105(4):622–31.
191. Zhu L, Li M, Zha Q, Yang M, Yu J, Pan M, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a sensitive marker of osteoporosis in haemodialysis patients: a cross-sectional observational study. *BMC Nephrol*. 2021 Dec 1;22(1):183.
192. Lan T, Morgan DA, Rahmouni K, Sonoda J, Fu X, Burgess SC, et al. FGF19, FGF21, and an FGFR1/ β -Klotho-Activating Antibody Act on the Nervous System to Regulate Body Weight and Glycemia. *Cell Metab*. 2017 Nov 7;26(5):709–18.
193. Mutsnaini L, Kim CS, Kim J, Joe Y, Chung HT, Choi HS, et al. Fibroblast growth factor 21 deficiency aggravates obesity-induced hypothalamic inflammation and impairs thermogenic response. *Inflamm Res*. 2019 May;68(5):351–8.
194. Kakoty V, Sarathlal KC, Tang RD, Yang CH, Dubey SK, Taliyan R. Fibroblast growth factor 21 and autophagy: A complex interplay in Parkinson disease. *Biomed and Pharmacother*. 2020 Jul;127:110145.

195. Li G, Feng D, Qu X, Fu J, Wang Y, Li L, et al. Role of adipokines FGF21, leptin and adiponectin in self-concept of youths with obesity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018 Aug;28(8):892–902.
196. Jagodzińska A, Chudecka-Głaz A, Michalczyk K, Pius-Sadowska E, Wieder-Huszla S, Jurczak A, et al. The Diagnostic Role of FGF 21 in Endometrial Cancer and Other Pathologies of the Uterine Corpus. *Diagnostics*. 2023 Jan 22;13(3):399.
197. Akyol M, Alacacioglu A, Demir L, Kucukzeybek Y, Yildiz Y, Gumus Z, et al. The alterations of serum FGF-21 levels, metabolic and body composition in early breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Cancer Biomark*. 2017;18(4):441–9.
198. Kang YE, Kim JT, Lim MA, Oh C, Liu L, Jung SN, et al. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and aggressiveness in thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 12;11(8):1154.
199. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2013 Sep 3;18(3):333–40.
200. Pan Q, Lin S, Li Y, Liu L, Li X, Gao X, et al. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *EBioMedicine*. 2021 Jan 7;63:103202.
201. Harrison SA, Ruane PJ, Freilich BL, Neff G, Patil R, Behling CA, et al. Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Nat Med*. 2021 Jul 1;27(7):1262–71.
202. Abdelmalek MF, Charles ED, Sanyal AJ, Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA, Goodman Z, et al. The FALCON program: Two phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled studies to assess the efficacy and safety of pegbelfermin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Contemp Clin Trials*. 2021 May;104:106335.
203. Jimenez V, Jambrina C, Casana E, Sacristan V, Muñoz S, Darriba S, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol Med*. 2018 Aug;10(8):e8791.
204. Thompson KE, Guillot M, Graziano MJ, Mangipudy RS, Chadwick KD. Pegbelfermin, a PEGylated FGF21 analogue, has pharmacology without bone toxicity after 1-year dosing in skeletally-mature monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021 Oct 1;428:115673.
205. Tillman EJ, Rolph T. FGF21: An Emerging Therapeutic Target for Non-Alcoholic Steatohepatitis and Related Metabolic Diseases. *Front Endocrinol*. 2020 Dec 14;11:601290.
206. Baek J, Nam H kyoungh, Rhie Y jun, Lee K hyoung, Lee K hyoung. Serum FGF21 Levels in Obese Korean Children and Adolescents. *J Obes Metab Syndr*. 2017;26:204–9.
207. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008 [Internet]. World Health Organization; 2008 [cited 2023 Jul 1]. p. 1–39. Available from: who.int/publications/i/item/9789241501491
208. Background M. (USDA), United States Department of Agriculture and (CNPP), Center for Nutrition Policy and Promotion. <https://www.myplate.gov/eat-healthy/what-is-myplate>. 2011;

209. Ινστιτούτο Προληπτικής Περιβαλλοντικής & Εργασιακής Ιατρικής. Εθνικός Διατροφικός Οδηγός για Βρέφη, Παιδιά και Εφήβους. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2014. 1–130 p.
210. Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: adiponectin. *Nat Metab*. 2019 Mar 1;1(3):334–9.
211. Abou-Samra M, Selvais CM, Dubuisson N, Brichard SM. Adiponectin and its mimics on skeletal muscle: Insulin sensitizers, fat burners, exercise mimickers, muscling pills...or everything together? *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 9;21(7):2620.
212. Nigro E, Scudiero O, Ludovica M, Polito R, Schettino P, Grandone A, et al. Cytokine Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children: Association with insulin-resistance. *Cytokine*. 2017 Jun;94:8–13.
213. Eslampour E, Ebrahimzadeh F, Abbasnezhad A, Khosroshahi MZ, Choghakhori R, Asbaghi O. Association between circulating irisin and C-reactive protein levels: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab*. 2019 Jun;34(2):140–9.
214. Ahmed TM, Nassar M, Mohamed HAA, Elhadidy KE sayed, Farhan HM, El Basset ASA, et al. Evaluation of serum levels of Irisin as a marker of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diab Metab*. 2023 May;6(3):e403.
215. Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Sep 1;83(3):339–43.
216. Karras SN, Koufakis T, Adamidou L, Dimakopoulos G, Karalazou P, Thisiadou K, et al. Effects of christian orthodox fasting versus time-restricted eating on plasma irisin concentrations among overweight metabolically healthy individuals. *Nutrients*. 2021 Mar;13(4):1071.
217. Badr Roomi A, Nori W, Mokram Hamed R. Lower Serum Irisin Levels Are Associated with Increased Osteoporosis and Oxidative Stress in Postmenopausal. *Rep Biochem Mol Biol*. 2021 Apr;10(1):13–9.
218. Palermo A, Sanesi L, Colaianni G, Tabacco G, Naciu AM, Cesareo R, et al. A Novel Interplay between Irisin and PTH: From Basic Studies to Clinical Evidence in Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug;104(8):3088–96.
219. Panagiotou G, Mu L, Na B, Mukamal KJ, Mantzoros CS. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014 Oct 1;63(10):1265–71.
220. Rönnecke E, Vogel M, Bussler S, Grafe N, Jurkutat A, Schlingmann M, et al. Age- and Sex-Related Percentiles of Skinfold Thickness, Waist and Hip Circumference, Waist-to-Hip Ratio and Waist-to-Height Ratio: Results from a Population-Based Pediatric Cohort in Germany (LIFE Child). *Obes Facts*. 2019 Jan;12(1):25–39.
221. Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes*. 2006 Apr;30(12):1775–81.

222. Binay C, Paketci C, Guzel S, Samanci N. Irisin and Oxytocin as Predictors of Metabolic Parameters in Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(2):124–31.
223. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, Fazeli PK, Clarke H, Lee H, et al. Irisin Levels Are Lower in Young Amenorrheic Athletes Compared with Eumenorrheic Athletes and Non-Athletes and Are Associated with Bone Density and Strength Estimates. *PLoS One*. 2014 Jun;9(6):e100218.
224. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-murcia S, Baños R, et al. Association of Irisin with Fat Mass , Resting Energy Expenditure , and Daily Activity in Conditions of Extreme Body Mass Index. *Int J Endocrinol*. 2014 Apr;2014:857270.
225. Palacios-González B, Vadillo-Ortega F, Polo-Oteyza E, Sánchez T, Ancira-Moreno M, Romero-Hidalgo S, et al. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: A direct relation with leptin. *Obesity*. 2015 Apr 1;23(4):729–32.
226. Bluher S, Panagiotou G, Petroff D, Markert J, Wagner A, Klemm T, Filippaios A KA and MC. Effects of a 1-Year Exercise and Lifestyle Intervention on Irisin, Adipokines, and Inflammatory Markers in Obese Children. *Obesity*. 2014 Mar;22(7):1701–8.
227. Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):2123–30.
228. Hu W, He J, Fu W, Wang C, Yue H, Gu J, et al. Fibroblast Growth Factor 21 is Associated with Bone Mineral Density, but not with Bone Turnover Markers and Fractures in Chinese Postmenopausal Women. *J Clin Densitom*. 2018 Jun;22(2):179–84.
229. Hanks LJ, Gutiérrez OM, Bamman MM, Ashraf A, McCormick KL, Casazza K. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *J Clin Transl Endocrinol*. 2015 Jul 1;2(2):77–82.
230. Lee P, Linderman J, Smith S, Brychta RJ, Perron R, Idelson C, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) and bone: is there a relationship in humans? *Osteoporos Int*. 2013 Dec;24(12):3053–7.
231. Lin Z, Gong Q, Wu C, Yu J, Lu T, Pan X, et al. Dynamic Change of Serum FGF21 Levels in Response to Glucose Challenge in Human. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):1224–8.
232. Akduman F, Şıklar Z, Özsu E, Doğan Ö, Kır MK, Berberoğlu M. Fibroblast Growth Factor 21 Levels and Bone Mineral Density in Metabolically Healthy and Metabolically Unhealthy Obese Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022 Dec;14(4):433–43.
233. Mashili FL, Ramaiya K, Lutale J, Njelekela M, Francis F, Zierath J, et al. Adiposity Is a Key Correlate of Circulating Fibroblast Growth Factor-21 Levels in African Males with or without Type 2 Diabetes Mellitus. *J Obes*. 2018 Sep 12;2018:7461903.
234. Reinehr T, Karges B, Meissner T, Wiegand S, Fritsch M, Holl RW, et al. Fibroblast growth factor 21 and fetuin-A in obese adolescents with and without type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):3004–10.

235. Ibarra-Reynoso LDR, Pisarchyk L, Pérez-Luque EL, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Dietary restriction in obese children and its relation with eating behavior, fibroblast growth factor 21 and leptin: a prospective clinical intervention study. *Nutr metab.* 2015 Sep 15;12:31.
236. Lips MA, Groot GH De, Berends FJ, Wiezer R, Wagensveld BA Van, Swank J, et al. Calorie restriction and Roux-en-Y gastric bypass have opposing effects on circulating FGF21 in morbidly obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Dec;81(6):862–70.