



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

Μεταπτυχιακή διατριβή με τίτλο:

Δημιουργία δείκτη αξιολόγησης της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας.

**Γεωργίου Αλεξάνδρα
Α.Μ. 4421303**



ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΑΝΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: ΔΕΔΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2015

«Δημιουργία δείκτη αξιολόγησης
της πιθανότητας
εμφάνισης παχυσαρκίας
σε παιδιά σχολικής ηλικίας.»

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες
στον καθηγητή μου κ.Γιάννη Μανιό,
για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξή του σε όλη τη διάρκεια του
Μεταπτυχιακού Προγράμματος και της εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Ένα ειλικρινές ευχαριστώ οφείλω και στον κ.Γιώργο Μοσχώνη
για την υποστήριξη, την καθοδήγηση καθώς και για το χρόνο που διέθεσε
συμβάλλοντας στην υλοποίηση της παρούσας διατριβής .

Εν συνεχεία, ευχαριστώ ιδιαίτερα
τους γονείς μου και την αδερφή μου Εβελίνα
για την υπομονή και την υποστήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια

Τέλος, η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής συγχρηματοδοτήθηκε από
τις «Υποτροφίες Αριστείας ΙΚΥ για Μεταπτυχιακές σπουδές στο εσωτερικό
– Πρόγραμμα Siemens», η συμβολή των οποίων
στην ολοκλήρωση του ΠΜΣ ήταν καταλυτική.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	8
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
1.1. Παιδική παχυσαρκία.....	10
1.1.1. Ορισμός.....	10
1.1.2. Επιπολασμός	10
1.2. Συνοδά νοσήματα	13
1.2.1 Δυσλιπιδαιμίες	13
1.2.2. Υπέρταση	14
1.2.3. Ινσουλινοαντίσταση.....	14
1.2.4. Μεταβολικό σύνδρομο.....	16
1.2.5. Διαβήτης Τύπου II	16
1.3. Παράγοντες κινδύνου παιδικής παχυσαρκίας	17
1.3.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	17
1.3.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	20
1.4. Υπάρχοντες δείκτες για την αξιολόγηση κινδύνου εμφάνισης διαφόρων κλινικών φαινοτύπων.....	25
1.4.1. Δείκτες που αναφέρονται σε παιδιά.....	26
1.4.2. Ανάγκη δημιουργίας δεικτών αξιολόγησης της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας.....	30
1.4.3. Βιβλιογραφικό κενό	30
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	32
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	33
3.1 Πληθυσμός μελέτης.....	33
3.2 Δειγματοληψία- Τυχαιοποίηση	33
3.3. Ανθρωπομετρήσεις.....	34
3.3.1. Ύψος- Βάρος.....	35
3.3.2. Περίμετροι μέσου βραχίονα-μέσης-ισχίου	35
3.3.3. Ορισμός παχυσαρκίας.....	35
3.4. Κλινική εξέταση παιδιών - Στάδιο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner (ή Στάδιο κατά Tanner).....	36
3.5. Προσδιορισμός DNA.....	36
3.6. Ερωτηματολόγιο γονέων	36

3.6.1. Περιγεννητικοί παράγοντες	37
3.6.2. Κατηγοριοποίηση βάρους γέννησης παιδιών	37
3.6.3. Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά στοιχεία της οικογένειας	37
3.7. Στατιστική ανάλυση	37
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	39
4.1. Περιγραφή δείγματος	39
4.2. Λογιστικές παλινδρομήσεις.....	45
4.3. Ανάπτυξη του δείκτη GENE-CORE-ob	47
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	53
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	56

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή- Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η δημιουργία ενός δείκτη με τη βοήθεια του οποίου θα αξιολογείται η πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία, λαμβάνοντας υπόψη στοιχεία γνωστά ήδη από τη στιγμή της γέννησης του παιδιού. Το εργαλείο αυτό θα βασίζεται στις κύριες συνιστώσες του C.O.R.E. Index, ο οποίος είναι ο μόνος που εξετάζει τη συσχέτιση περιγεννητικών και κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών με το φαινότυπο της παχυσαρκίας. Παράλληλα, θα γίνει προσπάθεια ενσωμάτωσης της παραμέτρου του γονιδιακού προφίλ στο δείκτη.

Υλικό-Μέθοδος: Το δείγμα της παρούσας έρευνας προέρχεται από μια συγχρονική επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 1753 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών. Στα πλαίσια της έρευνας πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρήσεις (βάρος και το ύψος των παιδιών) και κλινική εξέταση (στάδιο Tanner). Επίσης, πραγματοποιήθηκε απομόνωση γενετικού υλικού με ταυτοποίηση 11 γενετικών πολυμορφισμών που έχουν συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με την παχυσαρκία. Τα παιδιά ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες σωματικού βάρους, σύμφωνα με τις κατωφλικές τιμές του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) της Παγκόσμιας Ομάδας Δράσης για την Παχυσαρκία (IOTF). Για τις συγκρίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (chi-square test) ή ο two-sample z-test for proportions, για πολλαπλές συγκρίσεις όπου αυτό ενδείκνυται. Αντίστοιχα για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student's T-test. Επιπλέον πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις (univariate and multiple logistic regression analyses) για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ συγκεκριμένων κοινωνικοδημογραφικών, περιγεννητικών και γενετικών παραμέτρων αλλά και του αναθεωρημένου δείκτη CORE με το φαινότυπο της παχυσαρκίας.

Αποτελέσματα: Στο υποσύνολο του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του δείκτη (N=1550), ο επιπολασμός του υπέρβαρου εκτιμήθηκε 30,1% και της παχυσαρκίας 11,2%, με τη διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ των δύο φύλων να κρίνεται στατιστικά σημαντική ($p=0,029$). Αναφορικά με τους περιγεννητικούς δείκτες, στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα φύλα βρέθηκε για το φυσιολογικό και γρήγορο ρυθμό ανάπτυξης ($p<0,001$). Ο γονότυπος AG του πολυμορφισμού MGAT1_rs4285184 φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο κατά 43,5% για την εμφάνιση παχυσαρκίας ($p=0,031$), ενώ ο γονότυπος AA του πολυμορφισμού FTO_rs9939609 του γονιδίου FTO αυξάνει τον κίνδυνο κατά 67,5% για παχυσαρκία ($p=0,024$). Με βάση τους Σχετικούς Λόγους για τις συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων του δείκτη CORE

και των δύο γονιδίων με την παχυσαρκία, πραγματοποιήθηκε η βαθμολόγηση του δείκτη GENE-CORE-ob. Στο υποσύνολο του δείγματος με σκοπό την επαλήθευση του δείκτη (N=203), για κάθε μονάδα αύξησης του GENE-CORE-ob, η πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στην ηλικία των 10-12 ετών βρέθηκε να αυξάνεται κατά 16,3% ($\Sigma.\Lambda=1,163$, $p=0,086$),. Οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση για την εμφάνιση παχυσαρκίας ($\Sigma.\Lambda=2,589$, $p=0,062$) αποδείχτηκε στο 3ο βαθμολογικό τριτημόριο του δείκτη GENE-CORE-ob (>5 βαθμοί).

Συμπεράσματα: Ο νέος δείκτης GENE-CORE-ob μπορεί να καταστεί ιδιαίτερα χρήσιμος για τους επιστήμονες υγείας αλλά και τους γονείς για την αξιολόγηση του κινδύνου για εμφάνιση παχυσαρκίας στην ηλικία των 10-12 ετών. Ο δείκτης GENE-CORE-ob, καθώς και ο βασικός δείκτης CORE, είναι οι μόνοι που αξιολογούν κοινωνικοδημογραφικά και περιγεννητικά στοιχεία, τα οποία είναι διαθέσιμα ήδη από τον πρώτο χρόνο ζωής. Με τον τρόπο αυτό υποστηρίζεται η πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας, καθώς οι δείκτες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία για την εύρεση των παιδιών που βρίσκονται σε κίνδυνο από πολύ νωρίς και να ληφθούν ανάλογα προληπτικά μέτρα.

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study is to develop an index which can evaluate the likelihood of childhood obesity, by assessing data already known since child's birth. This index will be based on principals and components of the already existing CORE index, which is the only published index examining the associations between sociodemographic and perinatal characteristics with obesity. Meanwhile we will try to incorporate the genetic profile between the parameters assessed to form the new index.

Methods: The current study is an epidemiological prevalence study, carried out in 1753 children, aged 10-12 years old. It contained anthropometry (body mass and height) and clinical examination. DNA was also isolated and genotyped for 11 different single nucleotide polymorphisms that have been associated with obesity in the bibliography. Children were distributed in body mass categories according IOTF cut-offs. Chi square test, two sample z-test for proportions and Student's t- test were used as statistical tools. In addition, univariate and multiple logistic regressions were performed to examine the association between specific sociodemographic, perinatal and genetic parameters with obesity. Further to that, the genetic polymorphisms found to be significantly associated with obesity in the univariate level were combined with the basic principles of CORE index into a multiple logistic regression analysis in order to examine their association with obesity.

Results: In the subsample used for the development of the index, the prevalence of overweight was 30.1% and the prevalence of obesity was 11.4%. The difference in the aforementioned prevalences by gender was found to be statistically significant ($p=0,029$). Regarding perinatal characteristics, a statistically significant difference was observed by gender for normal and rapid growth velocity ($p<0,001$). The AG genotype for the SNP rs_4285184 of the MGAT1 gene was found to increase the likelihood for obesity by 43,5% ($p= 0,031$), while the AA genotype for rs_9939609 of the FTO gene by 67,5% ($p=0,024$). Based on the odds ratio found for the associations between the basic principles of CORE index and the two aforementioned genes, a scoring system was developed for the new index. For each point increase in the GENE-CORE-ob index, there was a 16,3% increase in the likelihood of obesity (O,R, 1,163, $p=0,086$), based on analysis on the subsample for the validation of the index ($N=203$). The odds ratio between the tertiles of index scoring with obesity almost reached the threshold of statistical significance (O.R. 2,589, $p=0.062$) regarding the third score tertile (>5 points.)

Conclusion: GENE-CORE-ob index, as a part of CORE index, can be quite useful both for doctors and scientists as well as for parents for evaluating the likelihood for obesity in the age of 10-12 years old. GENE-CORE-ob index, as well as CORE index, are the only ones whose components consist of sociodemographic and perinatal characteristics, which are already available during the first year of life. This can be a step towards obesity prevention, since these indexes can be used as tools in discriminating the children who are at greater risk since their early life in order to act preventively.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Παιδική παχυσαρκία

1.1.1. Ορισμός

Η παιδική παχυσαρκία είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας των σύγχρονων ανεπτυγμένων κοινωνιών που αποκτά σταδιακά επιδημικές διαστάσεις παγκοσμίως (1) οδηγώντας σοβαρές συνέπειες στην ενήλικη ζωή. Καθώς η παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή μπορεί να συνδέεται με το υπερβάλλον σωματικό βάρος στην παιδική και εφηβική ηλικία, η σύνδεση αυτή μπορεί να ισχύει και για ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως ο Διαβήτης Τύπου II και οι υπερλιπιδαιμίες (2).

Ως παχυσαρκία ορίζεται η παρουσία πλεονάζοντος σωματικού λίπους και για τον προσδιορισμό της έχει επικρατήσει η χρήση του Δείκτη Μάζας Σώματος στον ενήλικο πληθυσμό (3). Στην παιδική και εφηβική ηλικία, ο δείκτης αυτός εμφανίζει παρεκκλίσεις, συνεπώς έχουν διαμορφωθεί ειδικοί πίνακες ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, με πρότυπες καμπύλες αναφοράς (4-6), όπου ως υπέρβαρα κατηγοριοποιούνται τα παιδιά που βρίσκονται μεταξύ του 85^{ου} και 95^{ου} εκατοστημορίου του Δείκτη Μάζας Σώματος ανάλογα με την ηλικία, ενώ παχύσαρκα άνω του 95^{ου} εκατοστημορίου στους ίδιους πίνακες (7, 8).

Παρά το γεγονός ότι αυτή είναι η πλέον επικρατούσα μέθοδος αξιολόγησης της κατηγορίας σωματικού βάρους στα παιδιά, αποτελεί μια ιδιαίτερα απλουστευμένη μέθοδο εκτίμησης του συνολικού λίπους του σώματος, η οποία πιθανόν να μην είναι πάντα αξιόπιστη (9, 10). Για το λόγο αυτό, υπάρχουν και συμπληρωματικές μέθοδοι που μπορούν να ξεπεράσουν αυτό το πρόβλημα. Πιο συγκεκριμένα, η περιφέρεια μέσης μπορεί να λειτουργήσει ως ενδεικτική μέτρηση της συσσώρευσης λίπους γύρω από τα όργανα της κοιλιακής χώρας και υπολογίζεται σχετικά εύκολα, τοποθετώντας τη μεζούρα στο μέσο της απόστασης του χαμηλότερου πλευρού και του ανώτερου σημείου της λαγόνιας ακρολοφίας (11). Εναλλακτικά, για την εκτίμηση του συνολικού λίπους σώματος στα παιδιά μπορεί να γίνει χρήση της εξίσωσης των Slaughter et al (12), που στηρίζεται στη μέτρηση δερματοπτυχών τρικεφάλου και ωμοπλάτης και φαίνεται να είναι αρκετά αξιόπιστη (13), ενώ σε ερευνητικό συνήθως περιβάλλον εφαρμόζονται και οι μέθοδοι της βιοηλεκτρικής εμπέδισης (14) και της απορροφησιμετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας (DEXA) με σχετικά συγκρίσιμα αποτελέσματα (15, 16).

1.1.2. Επιπολασμός

Το φαινόμενο της παιδικής παχυσαρκίας παρουσιάζει συνεχώς αυξανόμενο ρυθμό παγκοσμίως. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, περίπου το 12% των παιδιών ηλικίας 2-5

ετών και το 18% ηλικίας 6-19 ετών είναι παχύσαρκα (17). Δεδομένα από τη Νότια Αμερική δείχνουν ότι περίπου το 15,4%-22,2% των παιδιών ηλικίας 6-10 ετών στη Βραζιλία είναι υπέρβαρα και το 6,1%-6,8% παχύσαρκα (18, 19). Σημαντικό πρόβλημα υγείας είναι η παιδική παχυσαρκία και για τις χώρες τις Ασίας, καθώς αναφέρεται ότι έως και 5,3% των παιδιών σχολικής ηλικίας στην Ινδία μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως παχύσαρκα (20). Στην Αυστραλία τα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας στην ίδια ηλικιακή ομάδα υπολογίζονται στο 16,7% και 6% αντίστοιχα, ενώ αξίζει να σημειωθεί η ανοδική τάση αυτών των τιμών τα τελευταία χρόνια (21). Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι υψηλός εκτιμάται ο επιπολασμός και σε αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες χώρες της Αφρικής και της Αραβικής Χερσονήσου, όπως η Υεμένη (22), η Τυνησία (23) αλλά και το Εκουαδόρ (24), με 15-26% των παιδιών να έχουν αυξημένο βάρος σώματος.

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 1**, στην Ευρώπη, σημαντικό είναι το ποσοστό των παιδιών σχολικής ηλικίας που μπορούν να χαρακτηριστούν ως υπέρβαρα ή παχύσαρκα, με πιο έντονη την τάση προς τη νότια και ανατολική Ευρώπη σε σχέση με τη βόρεια και δυτική (25). Πιο συγκεκριμένα, οι Μεσογειακές χώρες παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά, με την πρωτιά να ανήκει στην Ελλάδα, σύμφωνα με την πλειοψηφία των μελετών όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας της Ευρώπης και της Ελλάδας.

Μελέτη	Χώρα	Έτος	Ηλικία δείγματος (έτη)	Επιπολασμός υπέρβαρου			Επιπολασμός παχυσαρκίας		
				Σύνολο δείγματος	Κορίτσια	Αγόρια	Σύνολο δείγματος	Κορίτσια	Αγόρια
ΒΟΡΕΙΑ ΕΥΡΩΠΗ									
Moraesus et al. (26)	Σουηδία	2013	7-9	18.8%	-	-	3.1%	-	-
Sjöberg et al. (27)	Σουηδία	2008	7-9	17%	-	-	3%	-	-
Pearson et al. (28)	Δανία	2007	5-8 14-16	-	15.9% 25.4%	11.6% 18.9%	-	-	-
Khasnutdinova et al. (29)	Ρωσία	2010	14-17	10.3%	8.9%	12.4%	4.7%	3.7%	6.1%
Conrad et al. (30)	Αγγλία	2009- 2010	4-5 10-11	13.4% 14.6%	-	-	9.4% 17.9%	-	-
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΡΩΠΗ									
Wojtyła-Buciora et al. (31)	Πολωνία	2009	Δημοτικό σχολείο	12%			7%		
		2006- 2007	Γυμνάσιο	10%	-	-	5%	-	-
Mazur et al. (32)	Πολωνία	2008	6-15	-	13.3%	14.2%	-	7.7%	6.4%
Sigmundova et	Τσεχία	2010	11	-	15.7%	30.7%	-	-	-

al. (33)			13		11%	27.3%			
			15		11.4%	22.3%			
Herzig et al. (34)	Ελβετία	2010	10-12	13.9%	-	-	2.3%	-	-
NOTIA ΕΥΡΩΠΗ									
Pedrosa et al. (35)	Πορτογαλ ία	2005- 2006	7-9	17.2-20%	18.3- 21.4%	16.2- 18.6%	8.1-14%	9.6- 17.4%	6.6- 10.7%
Parrino et al. (36)	Σικελία	2009- 2010	11-13	27.5%	-	-	13.7%	9.8%	17.6%
Vázquez et al. (37)	Ισπανία	2010	10-12	29.9%	28.8%	31%	8.9%	8.6%	9.2%
Martínez- Vizcaíno et al. (38)	Ισπανία	2010	8-11	25.9%	23.7%	28%	9.5%	9.2%	9.8%
Decelis et al. (39)	Μάλτα	(2013)	10-11	20.4%	-	-	14.2%	-	-
Hyska et al. (40)	Αλβανία	2013	7-10	13.9%	13.3%	14.5%	7.7%	5.5%	9.8%
Fuiano et al. (41)	Ιταλία	2008	3-8	25%	-	-	8%	-	-
Ελλάδα									
Tzotzas et al. (42, 43)	-	2003	6-12 13-19	- -	26.5% 16.7%	31.2% 29.4%	- -	6.4% 2.7%	9.4% 6.1%
Angelopoulos et al. (44)	Ιωάννινα	2003- 2004	11	34.3%	39%	29.4%	9.6%	7.5%	11.8%
Tokmakidis et al. (45)	Αλεξαν- δρούπολη- Άγιος Στέφανος	2004- 2005	6-12	25.8%	26.5%	25.2%	14.8%	13.4%	16%
Papadimitriou et al. (46)	Αττική	2005	6-11	-	26.5%	27.8%	-	9.9%	12.3%
Manios et al. (47)	Ηράκλειο, Κρήτη	2005- 2006	10-12	28%	27%	30%	13%	10%	15%
Panagiotakos et al. (48)	Αθήνα	2005- 2006	10-12	-	22.1%	33.9%	-	9%	8.6%
Michas et al. (49)	Αθήνα	2005- 2007	12-17	-	13.2%	19.2%	-	1.7%	4.4%
Moschonis et al. (50)	4 περιοχές	2007	9-13	29.6%	29.4%	29.8%	11.1%	6.6%	15.1%
Mavrakanas et al. (51)	Θεσσαλο- νίκη	2007	4-10	-	-	-	-	14.4%	13.6%
Tambalis et al.(52)	-	2008	8-9	-	28.6- 29.5%	23.6- 25.5%	-	11.3-13%	12.4- 14.1%
Kassimos et al. (53)	Καβάλα	2008- 2009	11-12	33.7%	30.5%	36.5%	15.8%	15.6%	16%
Michalopoulou et al. (54)	Κομοτηνή	2009	9-14	-	24.8%	23%	-	4.7%	7.8%
Farajian et al. (55)	10 περιοχές	2009	10-12	29.5%	29.5%	29.5%	10.8%	9%	13.1%
Jelastopulu et al. (56)	Πάτρα	2009	10-13	32 %	25.9%	39.1%	10.5%	8.3%	13%
Kyriazis et al. (57)	-	2009- 2010	6-12	23.9%	21.3%	26.4%	7.3%	5.3%	9.2%
Athanasopoulos et al. (58)	Κάλυμνος	2010	8-16	20.6%	-	-	8.1%	-	-
Brug et al. (59)	-	2010	10-12	-	37.7%	44.4%	-	9.7%	11.2%
Kollias et al.	Αττική	(2011)	6-12	22%	-	-	8%	-	-

(60) van Stralen et al. (25)	(2004- 2005)	4-7	-	30%	24.2%	-	12%	10.1%
------------------------------------	-----------------	-----	---	-----	-------	---	-----	-------

1.2. Συνοδά νοσήματα

Η παχυσαρκία συνδέεται με τη διαταραχή πληθώρας μεταβολικών μονοπατιών, οδηγώντας στην εμφάνιση συνοδών μεταβολικών νοσημάτων, όχι μόνο στην ενήλικη ζωή αλλά ακόμα και στην παιδική ηλικία (61). Η παιδική παχυσαρκία συνδέεται με υψηλές τιμές δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου που συμμετέχουν σε αθηροσκληρωτικές διαδικασίες, υπέρταση, ινσουλिनoαντίσταση και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (62, 63).

1.2.1 Δυσλιπιδαιμίες

Ως δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται η ύπαρξη μη φυσιολογικών επιπέδων λιπιδίων ή λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία του αίματος που προκαλείται από διαταραχές στην παραγωγή ή στον καταβολισμό ή στην κάθαρσή τους ως αποτέλεσμα γενετικών και/ή περιβαλλοντικών παραγόντων, ακατάλληλης διατροφής και/ή καθιστικού τρόπου ζωής .

Στην παιδική ηλικία, οι δυσλιπιδαιμίες αφορούν κυρίως είτε αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού ή χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) είτε χαμηλά (εντός φυσιολογικού εύρους) επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) ή συνδυασμό αυτών (62). Η αρτηριοσκληρωτική διαδικασία μπορεί να ξεκινήσει ήδη από την παιδική ηλικία, ενώ η παχυσαρκία αποτελεί έναν παράγοντα που μπορεί να την επιταχύνει ήδη σε αυτή την ηλικιακή περίοδο (63-65), αλλά και να λειτουργήσει ως προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση αθηρωμάτωσης στην ενήλικη ζωή (66). Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακή δυσλειτουργία ακόμα και χωρίς την συνύπαρξη δυσλιπιδαιμιών ή συνοδών νοσημάτων όπως ο διαβήτης (65).

Η έγκαιρη διάγνωση των δυσλιπιδαιμιών στα παιδιά είναι καίριας σημασίας, καθώς αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας μπορούν στις περισσότερες περιπτώσεις να βοηθήσουν καθοριστικά στον περιορισμό της εξέλιξης της αρτηριοσκληρωτικής διαδικασίας. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να σημειωθεί πως η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία συστήνει έλεγχο των επιπέδων χοληστερόλης σε όλο τον υπέρβαρο παιδικό πληθυσμό, ανεξαρτήτως παρουσίας άλλων προδιαθεσικών παραγόντων (67).

1.2.2. Υπέρταση

Ως πρωτοπαθής υπέρταση χαρακτηρίζετε η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ανάλογα με τα κριτήρια για κάθε ηλικιακή ομάδα) χωρίς την συνύπαρξη κάποιας κλινικής κατάστασης ή νόσου που να την δικαιολογεί. Στην παιδική ηλικία, ως πρωτοπαθής υπέρταση χαρακτηρίζεται η επαναλαμβανόμενη ανίχνευση τιμών αρτηριακής πίεσης (συστολικής ή διαστολικής) ίσης ή ανώτερης της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης ανάλογα με την ηλικία, το ύψος και το φύλο (68).

Μεταξύ των τροποποιήσιμων προδιαθεσικών παραγόντων για την εμφάνιση υπέρτασης στα παιδιά συγκαταλέγονται το αυξημένο βάρος σώματος, διατροφικές συνήθειες, τα επίπεδα κατανάλωσης αλατιού, η καθιστική ζωή, η κακή ποιότητα ύπνου και το παθητικό κάπνισμα, ενώ στους μη τροποποιήσιμους ανήκουν η φυλή, το φύλο, η γενετική προδιάθεση, η πρόωρη γέννηση και το χαμηλό βάρος γέννησης, καθώς και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες (14).

Δεδομένα από αρκετές μελέτες δείχνουν τόσο ότι αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης εμφανίζονται συχνότερα σε παχύσαρκα σε σχέση με μη-παχύσαρκα παιδιά όσο και ότι η ίδια η παχυσαρκία οδηγεί στην υπέρταση, κυρίως μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (69, 70). Ισχυρά είναι τα δεδομένα που υποστηρίζουν πως η ύπαρξη υπέρτασης στην παιδική ηλικία αυξάνει τις πιθανότητες το άτομο να έχει αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και στην ενήλικη ζωή (71), αυξάνοντας έτσι και τις πιθανότητες για εμφάνιση σημείων αθηροσκλήρωσης (72, 73). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στην ενήλικη ζωή γίνει με αναστροφή της υπερβαρότητας/παχυσαρκίας και των αυξημένων επιπέδων αρτηριακής πίεσης που είχαν βρεθεί στην παιδική ηλικία, μειώνεται ο κίνδυνος για υπέρταση και αθηροσκλήρωση (73, 74). Ως αποτέλεσμα, η ανίχνευση της υπέρτασης ήδη από την παιδική ηλικία είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου αργότερα (14). Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, διατροφής και άσκησης αποτελούν τον βασικό άξονα στην αντιμετώπιση της παιδικής υπέρτασης, ενώ η φαρμακευτική αγωγή συνιστάται να χορηγείται, εφόσον αυτές οι αλλαγές υλοποιηθούν και δεν καταστούν καταλυτικές (14, 75).

1.2.3. Ινσουλिनoαντίσταση

Ως ινσουλινoαντίσταση ορίζεται η μειωμένη απόκριση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, οδηγώντας σε μειωμένη είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα όλου του σώματος ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης είναι φυσιολογικά. Κοινώς αποδεκτά πρότυπα για την ανίχνευση αντίστασης στην ινσουλίνη, με φυσιολογικές και μη φυσιολογικές τιμές δεικτών δεν υπάρχουν για τα παιδιά. Η ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική διαδικασία (euglycemic hyperinsulinemic clamp) αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, ενώ αποδεκτή αξιοπιστία

έχουν και οι μέθοδοι του προσδιορισμού σταθερής κατάστασης γλυκόζης του πλάσματος (Steady-state plasma glucose -- SSPG) και οι συχνές δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης (Frequently sampled iv glucose tolerance test -- FSIVGTT). Ο υπολογισμός των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας καθώς και η αξιολόγηση του μοντέλου ομοιόστασης (HOMA-homeostasis model assessment) παρουσιάζουν σαφώς χαμηλότερη αξιοπιστία, όμως για λόγους ευκολίας είναι από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους στα παιδιά (76). Συνοψίζοντας λοιπόν, αναγνωρίζεται έλλειψη μεθόδων εκτίμησης των επιπέδων ινσουλινοαντίστασης και συνεπακόλουθα εύρους φυσιολογικών και μη φυσιολογικών επιπέδων, η οποία σαφώς αποτελεί εμπόδιο σε κάθε πιθανή προσπάθεια ανίχνευσης των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Η προαναφερόμενη έλλειψη μεθόδων ανίχνευσης δημιουργεί σημαντικά προβλήματα στην ιατρική κοινότητα και στον τομέα της δημόσιας υγείας, καθώς η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για προδιαβήτη και Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 στα παιδιά (77) ενώ συνδέεται και με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και αυξημένου καρδιομεταβολικού κινδύνου (78, 79). Παράγοντες κινδύνου για ινσουλινοαντίσταση στα παιδιά είναι η φυλή (80, 81), η έναρξη της εφηβείας (82), η γενετική προδιάθεση (83) και η κληρονομικότητα (84), η ενδομήτρια έκθεση στις συνέπειες του αρρυθμίστου διαβήτη κύησης (85, 86), ο ταχύς ρυθμός ανάπτυξης κατά τη βρεφική ηλικία (87) καθώς και κατά την παιδική-εφηβική ηλικία, η συνύπαρξη συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (88) ή μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος (89). Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις, ισχυρός διαμεσολαβητής της σχέσης των δύο αυτών νόσων με την ινσουλινοαντίσταση αποτελεί το αυξημένο βάρος σώματος και πιο συγκεκριμένα η αυξημένη συγκέντρωση ενδοκοιλιακού λίπους (88, 90). Ανεξάρτητα από την παρουσία των προαναφερθέντων παραγόντων, η παχυσαρκία αποτελεί το κυριότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη στην παιδική ηλικία, καθώς ο δείκτης μάζας σώματος, το συνολικό ποσοστό λίπους στο σώμα καθώς και η αυξημένη συγκέντρωση λίπους στην κοιλιακή χώρα έχουν συσχετιστεί ισχυρά με τη συγκεκριμένη μεταβολική διαταραχή στα παιδιά (91-93).

Μελέτες κυρίως σε εφηβικούς πληθυσμούς παρουσιάζουν ότι παρεμβάσεις με αλλαγή των διατροφικών συνηθειών (94, 95) και των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, είτε διαμεσολαβούμενα είτε ανεξάρτητα με την απώλεια βάρους (96, 97). Φαρμακευτικά σκευάσματα όπως η μετφορμίνη έχουν επίσης παρουσιάσει θετικά αποτελέσματα στην μείωση των επιπέδων ινσουλινοαντίστασης κυρίως σε εφήβους, θα πρέπει να τονιστεί όμως ότι δεν έχει δοθεί ακόμα επίσημη έγκριση για τη χορήγησή της σε παιδιά με αντίσταση στην ινσουλίνη (76).

1.2.4. Μεταβολικό σύνδρομο

Το εύρος του μεταβολικού συνδρόμου καλύπτει την παρουσία σπλαχνικής παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμιών, υπέρτασης και υπεργλυκαιμίας (98). Στα παιδιά, δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτά κριτήρια για την αναγνώριση του μεταβολικού συνδρόμου (99, 100), όλοι όμως οι ορισμοί που υπάρχουν μέχρι στιγμής περιλαμβάνουν μια εκτίμηση της ύπαρξης παχυσαρκίας (Δείκτης Μάζας Σώματος ή περιφέρεια μέσης), των επιπέδων αρτηριακής πίεσης, των επιπέδων λιπιδίων στο αίμα [επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C)] και του μεταβολισμού της γλυκόζης (επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ανοχή στη γλυκόζη ή στην ινσουλίνη) (101-103). Ανεξάρτητα με τη χρήση διαφορετικών ορισμών για την ανίχνευση του μεταβολικού συνδρόμου, στη βιβλιογραφία ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά έχει συσχετιστεί με παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία/εφηβεία, η εθνικότητα και το αυξημένο σωματικό βάρος (104-106). Παράλληλα με την προσπάθεια καθορισμού συγκεκριμένων κοινά αποδεκτών κριτηρίων για τη διάγνωση του συνδρόμου, η επιστημονική κοινότητα προτείνει κατά καιρούς τη συμπερίληψη επιπρόσθετων παραγόντων, όπως επίπεδα ορισμένων πρωτεϊνικών δεικτών, γενετικοί δείκτες, ανθρωπομετρικά δεδομένα (συμπληρωματικά του δείκτη μάζας σώματος ή της περιφέρειας μέσης) καθώς και συμπεριφορικά δεδομένα (δείκτες εκτίμησης ποιότητας διατροφής και φυσικής δραστηριότητας) (107).

1.2.5. Διαβήτης Τύπου II

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Διαβητολογικού Συνδέσμου (American Diabetes Association – ADA), ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II (ΣΔΤ2) διαγιγνώσκεται παρουσία επιπέδων γλυκόζης πλάσματος νηστείας $\geq 126\text{mg/dL}$ ή επιπέδων γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dL}$ σε μέτρηση μετά από δύο ώρες κατά τη διάρκεια από τους στόματος δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Αναγνωρίζονται επίσης ακόμα δύο προδιαβητικές καταστάσεις, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance – IGT) σε επίπεδα γλυκόζης αίματος μεταξύ $140\text{-}199\text{mg/dL}$ μετά από OGTT και η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (impaired fasting glucose) σε ανίχνευση επιπέδων γλυκόζης νηστείας μεταξύ $100\text{-}125\text{mg/dL}$. Συστήνεται επίσης, να γίνεται μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα και η διάγνωση τίθεται με τιμές $\geq 6,5\%$ (108).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας παρατηρείται εξάπλωση και ορισμένων συνοδών μεταβολικών νοσημάτων, κυρίως του ΣΔΤ2 (109). Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, 12 στα

100.000 παιδιά και εφήβους πάσχουν από ΣΔΤ2, ενώ στην Ευρώπη ο Επιπολασμός είναι χαμηλότερος και ανέρχεται σε 2,5 ανά 100.000 παιδιά και εφήβους (109-113). Μελέτες δείχνουν πως τα περισσότερα παιδιά με ΣΔΤ2 είναι παχύσαρκα ή εξαιρετικά παχύσαρκα όταν τίθεται η διάγνωση και έχουν συμπτώματα γλυκοζουρίας χωρίς κετονουρία, ήπια ή καθόλου πολυουρία και πολυδιψία και ελάχιστη έως μηδενική απώλεια βάρους (114). Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΤ2 στα παιδιά είναι η κληρονομικότητα, η γενετική προδιάθεση, η παχυσαρκία και η ύπαρξη κλινικών χαρακτηριστικών συνοδών του ΣΔΤ2 όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ή μελανίζουσα ακάνθωση (114, 115). Στην αντιμετώπιση του ΣΔΤ2 στον παιδιατρικό πληθυσμό, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής προτείνει την ενσωμάτωση προσαρμογών στον τρόπο ζωής (διατροφή και άσκηση) σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή (116).

1.3. Παράγοντες κινδύνου παιδικής παχυσαρκίας

1.3.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Φύλο

Σύμφωνα με την ισχύουσα βιβλιογραφία, το αυξημένο βάρος σώματος φαίνεται να χαρακτηρίζει πιο συχνά τα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια, όπως φαίνεται από μετα-αναλύσεις τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (117) όσο και στην Ελλάδα (118), χωρίς το εύρημα αυτό να γενικεύεται σε όλες τις μελέτες, όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 1**. Επιπρόσθετα με αυτά τα δεδομένα, πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε πως τα αγόρια έχουν έως και 36% περισσότερες πιθανότητες να είναι υπέρβαρα σε σύγκριση με τα κορίτσια (119). Το φύλο φαίνεται να επηρεάζει παράγοντες του τρόπου ζωής που καθορίζουν εν μέρει το σωματικό βάρος, όπως οι διατροφικές συνήθειες και η φυσική δραστηριότητα (120).

Φύλη/Εθνικότητα

Παγκοσμίως, παιδιά που ανήκουν σε συγκεκριμένες εθνικότητες τείνουν να εμφανίσουν υψηλότερα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας σε σχέση με άλλες. Πιο συγκεκριμένα, σε παγκόσμιο επίπεδο από μελέτες επιπολασμού έχει φανεί πως τα παιδιά Ασιατικής καταγωγής εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα παχυσαρκίας σε σύγκριση με τα παιδιά Ευρωπαϊκής καταγωγής (121). Επιπρόσθετα, παιδιά με ισπανική ή αφροαμερικάνικη ή μεξικανική καταγωγή παρουσιάζουν ισχυρότερη τάση για αυξημένο βάρος σώματος (122-124), ενώ φυλές όπως οι Ινδοί Pima έχουν υψηλότερο επιπολασμό ινσουλινοαντίστασης εκτός από παχυσαρκία (122).

Κλινικές καταστάσεις

Συγκεκριμένες ενδοκρινικές ασθένειες, όπως ο υποθυρεοειδισμός και η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, καθώς και ορισμένες παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που

σχετίζονται με τον υποθάλαμο έχουν επίσης συσχετιστεί με την παρουσία παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία (125).

Γονιδιακοί πολυμορφισμοί παχυσαρκίας

Πρωταρχικό παράγοντα που συντελεί στην εμφάνιση της παιδικής παχυσαρκίας αποτελεί το γονιδιακό προφίλ του κάθε παιδιού. Η πρώτη επιβεβαίωση ήρθε το 2005 όταν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος αναγνωρίστηκαν 253 γενετικοί τόποι που σχετίζονται με φαινοτύπους παχυσαρκίας και εντοπίστηκαν 177 υποψήφια γονίδια (126). Δύο χρόνια αργότερα έγινε η πρώτη ταυτοποίηση γενετικών ποικιλομορφιών που επιβεβαιωμένα επηρεάζουν την τάση για παχυσαρκία (127).

Γονίδιο FTO

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου FTO σε ποικίλους πληθυσμούς, και συχνότερα του rs9939609, έχουν εμφανίσει ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση παχυσαρκίας, τόσο στην παιδική και εφηβική ηλικία όσο και στην ενήλικη ζωή (128-130). Η ακριβής δράση του γονιδίου δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη, φαίνεται πάντως ότι η παρουσία του Α αλληλίου παρεμβαίνει στο ενεργειακό ισοζύγιο αυξάνοντας την ενεργειακή πρόσληψη μέσω της τροφής, με κεντρική δράση στον υποθάλαμο αυξάνοντας την όρεξη (131). Πολυμορφισμοί του συγκεκριμένου γονιδίου έχουν περαιτέρω συσχετιστεί και με την εμφάνιση του ΣΔΤ2, του μεταβολικού συνδρόμου καθώς και με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου γενικότερα (132-135). Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι το γονίδιο FTO επηρεάζει ορισμένες διατροφικές προτιμήσεις ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, καθώς το αλληλόμορφο rs1421085 έχει συσχετιστεί με υψηλότερη πρωτεϊνική πρόσληψη (136) καθώς και με μεγαλύτερο αριθμό διατροφικών επεισοδίων ημερησίως (137). Η ανίχνευση της παρουσίας των συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών νωρίς στη ζωή μπορεί να καταστεί εξαιρετικά σημαντική, καθώς υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η φυσική δραστηριότητα μπορεί να εξασθενήσει μερικώς την τάση που προκαλεί το γονίδιο για παχυσαρκία, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (138-140).

Γονίδιο MGAT1

Ακόμα ένα γονίδιο το οποίο έχει συσχετιστεί με αυξημένο βάρος σώματος είναι το MGAT1 (mannosyl-(α -1,3)-glycoprotein- β -1,2-N-acetylglucosaminyltransferase). Το γονίδιο αυτό εμπλέκεται στη σύνθεση ολιγοσακχαριτών που συνδέονται με πρωτεΐνες και με λιπίδια στην επιφάνεια των κυττάρων, ενώ έχει φανεί πως το ένζυμο που σχηματίζεται από την έκφραση του γονιδίου MGAT1 καταλύει τη σύνθεση διακυλογλυκερόλης μέσω ενσωμάτωσης ενός ακυλο-συνένζυμου Α στη διακυλογλυκερόλη στα κύτταρα θηλαστικών. Γενικότερα, η οικογένεια των γονιδίων MGAT (Acyl-CoA:monoacylglycerol acyltransferase) παίζουν επίσης

ρόλο στην απορρόφηση του λίπους στο έντερο (141). Πιο συγκεκριμένα σχετικά με τη συσχέτιση του συγκεκριμένου γονιδίου με την παχυσαρκία στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, μελέτη σε παιδικό, εφηβικό και ενήλικο πληθυσμό με δεδομένα και από την Ελλάδα συσχέτισε τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) rs12186500, rs1021001 και rs4285184 που εντοπίζονται στο 5' άκρο του MGAT1 με την εμφάνιση υπέρβαρου και παχυσαρκίας στους ενήλικες άνδρες ενώ στα παιδιά μόνο το SNP rs 4285184 συσχετίστηκε με την παχυσαρκία, το Δείκτη Μάζας Σώματος και το σωματικό βάρος, ανεξαρτήτων φύλου ή ηλικιακής ομάδας (142). Σε μια δεύτερη μελέτη σε ενήλικο πληθυσμό, το SNP rs2517906 συσχετίστηκε ισχυρά με το σωματικό βάρος, μόνο για το γυναικείο φύλο (143).

Γονίδιο MAP2K5

Το γονίδιο MAP2K5 (mitogen-activated protein kinase kinase 5) ανήκει στην οικογένεια των MAPK ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης και έχει έκταση περίπου 280 k bp. Η πρωτεΐνη που συντίθεται από το συγκεκριμένο γονίδιο είναι μια πρωτεϊνική κινάση με διττή ειδικότητα που εμπλέκεται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στη διαφοροποίηση των μυϊκών κυττάρων διεγερόμενη από τον αυξητικό παράγοντα. Συμπληρωματικά στα ευρήματα αυτά, έχει φανεί ότι ο μη φυσιολογικός κυτταρικός μεταβολισμός μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου για παχυσαρκία (144, 145). Επιπρόσθετα, υπάρχει μια μελέτη που υποδεικνύει ότι ο πολυμορφισμός rs2241423 μπορεί να επηρεάσει τη σύνδεση του μεταγραφικού παράγοντα και την επακόλουθη γονιδιακή έκφραση (146). Μελέτες των τελευταίων ετών το έχουν συσχετίσει με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος στους ενήλικες διαφόρων εθνικοτήτων (147-149), με την επίδραση του πάνω στο δείκτη αυτό να είναι προοδευτικά εξασθενούμενη με την πάροδο της ηλικίας (150). Πιο συγκεκριμένα, μια μελέτη με Κινέζους, Μαλαισιανούς και Ινδούς ενήλικες εντόπισε την πιο ισχυρή συσχέτιση του Δείκτη Μάζας Σώματος με το ισχυρό αλληλόμορφο του SNP rs2241423 που βρίσκεται στο τελευταίο ιντρόνιο του γονιδίου MAP2K5 (148), εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε την ίδια χρονιά και σε μελέτη με παιδικό πληθυσμό από τη Σουηδία και την Ελλάδα (146). Αναλυτικότερα, στην τελευταία μελέτη το ασθενές αλληλόμορφο του συγκεκριμένου SNP συσχετίστηκε με 21% μικρότερη πιθανότητα για εμφάνιση παχυσαρκίας στα παιδιά από τη Σουηδία και με χαμηλότερο ΔΜΣ στα παιδιά από την Ελλάδα (146).

Γονίδιο της κινάσης σερίνης/θρεονίνης 33 (STK33)

Ο γενετικός τόπος που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11p15.5 συνδέεται με την κινάση 33 της σερίνης/θρεονίνης (serine/ threonine kinase 33, STK33) έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκινικών όγκων και μελετάται για την πιθανή φαρμακευτική στοχοποίησή του ως αντικαρκινική αγωγή (151, 152). Παράλληλα, πρόσφατη μελέτη στον ίδιο πληθυσμό δείγμα παιδιών από τη Σουηδία και την Ελλάδα που αναφέρθηκε παραπάνω, ανακάλυψε ισχυρή

συσχέτιση ενός συγκεκριμένου SNP του STK33, του rs4929949, με την παχυσαρκία στα παιδιά από τη Σουηδία και με το σωματικό βάρος στα παιδιά από την Ελλάδα (153).

Γονίδιο TMEM 18

Το γονίδιο διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 18 (transmembrane protein 18 - TMEM18) φαίνεται να έχει τη δεύτερη μεγαλύτερη επίδραση στο ΔΜΣ, μετά το γονίδιο FTO, σύμφωνα με σύγχρονη μετα-ανάλυση μελετών GWAS (genome wide association studies) (147, 154). Η διαμεμβρανική αυτή πρωτεΐνη συνηθέστερα εντοπίζεται στην πυρηνική μεμβράνη μετά τη μετάφραση (155). Μεταξύ άλλων ιστών, η συγκεκριμένη πρωτεΐνη βρίσκεται σε αφθονία και στον εγκέφαλο και σε κεντρικές περιοχές που είναι υπεύθυνες για την πρόσληψη τροφής. Παρ'όλα αυτά, η συγκεκριμένη πρωτεΐνη δεν έχει δείξει μέχρι στιγμής να ρυθμίζεται στον εγκέφαλο επηρεάζοντας την πρόσληψη τροφής (156). Το γονίδιο έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία σε δείγματα ενήλικων πληθυσμών διαφορετικών εθνικοτήτων, εντοπίζοντας τη συσχέτιση πιο συγκεκριμένα σε τέσσερα SNPs (rs2867125, rs6548238, rs4854344 and rs7561317) (157-159). Επιπρόσθετα, το SNP rs7561317 συσχετίστηκε με τον Διαβήτη τύπου 2 στους ενήλικες, με τη συσχέτιση να εξασθενεί μετά από προσαρμογή για το ΔΜΣ (160). Το γονίδιο TMEM18, και σε ορισμένες μελέτες συγκεκριμένα τα SNPs rs6548238, rs4854344 και rs756131 συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία και στα παιδιά και στους εφήβους (128, 156, 161-169) και με το σωματικό βάρος και την περιφέρεια μέσης σε μελέτη με παιδικό πληθυσμό από την Ελλάδα (162). Όπως προαναφέρθηκε και για τους ενήλικες, το SNP rs 7561317 του γονιδίου έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση Διαβήτη Τύπου 2 στα παιδιά (170). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το γονίδιο TMEM18 φαίνεται να έχει διατηρηθεί για πάνω από 1500 χρόνια από τους προγόνους του ανθρώπινου είδους μέχρι και σήμερα (156).

1.3.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ενεργειακή πρόσληψη & Μακροθρεπτικά Συστατικά

Ο κυριότερος παράγοντας που έχει διερευνηθεί για τον τρόπο με τον οποίο συμβάλλει στην εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας είναι η διατροφή, δεδομένου ότι για την υπέρμετρη αύξηση βάρους είναι υπεύθυνο το θετικό ισοζύγιο ενέργειας στο οργανισμό, με την προσλαμβανόμενη ενέργεια να υπερέχει κατά πολύ έναντι αυτής που καταναλώνεται. Τα μη ισορροπημένα διατροφικά σχήματα, με παράλειψη του πρωινού γεύματος (171) και ενίσχυση του βραδινού (172), καθώς και η αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών με πρόσθετη ζάχαρη από τα παιδιά (173, 174) έχουν συνδεθεί με τα υψηλά επίπεδα παχυσαρκίας σήμερα, ενώ η επίδραση άλλων διαιτητικών πηγών βρίσκεται ακόμα υπό έρευνα. Πρόσφατες μελέτες παρουσιάζουν

συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου σωματικού βάρους σε παιδιά και μιας δίαιτας χαμηλής σε φυτικές ίνες και υψηλής σε λίπος και ενεργειακή πυκνότητα (175, 176) αναδεικνύοντας την χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών που παρατηρείται στη σημερινή νεολαία ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για υπέρβαρο και παχυσαρκία στα παιδιά (173, 177, 178). Αντιστρόφως, διατροφικά πρότυπα προστατευτικά ενάντια στην εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία φαίνεται να είναι η κατανάλωση μαγειρεμένου σπιτικού φαγητού, ολικής άλεσης δημητριακών, φρούτων και λαχανικών (179).

Φυσική δραστηριότητα

Εκτενώς έχει μελετηθεί η φυσική δραστηριότητα των παιδιών και η ενασχόλησή τους με καθιστικές δραστηριότητες σε σχέση με το θετικό ισοζύγιο ενέργειας στην παιδική ηλικία. Η περιορισμένη άσκηση (180), η αυξημένη παρακολούθηση τηλεόρασης και η ενασχόληση με τα ηλεκτρονικά παιχνίδια και τον υπολογιστή (25, 171, 181-185) καθώς και το πλήθος των διαφημίσεων τροφίμων στα μέσα μαζικής ενημέρωσης (186, 187) έχουν συσχετιστεί με τα υψηλά επίπεδα υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών παγκοσμίως. Δεδομένα από την Ελλάδα δείχνουν χαμηλά ποσοστά επαρκούς φυσικής δραστηριότητας των παιδιών σχολικής ηλικίας και σαφή συσχέτιση μεταξύ των ωρών παρακολούθησης τηλεόρασης και του Δείκτη Μάζας Σώματος (57). Πιο συγκεκριμένα, ένα παιδί ηλικίας 11 ετών φαίνεται να έχει έως και 13 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο και ένα παιδί ηλικίας 7-11 ετών 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να είναι υπέρβαρο εάν βλέπει τηλεόραση 2 ώρες ημερησίως (184, 188).

Προδιαθεσικοί προσωπικοί παράγοντες που καθορίζουν τις συμπεριφορές του ενεργειακού ισοζυγίου

Ως προσωπικοί παράγοντες που καθορίζουν τις συμπεριφορές ενός ατόμου νοούνται οι προτιμήσεις αλλά και οι αντιλήψεις, οι σκέψεις, οι πεποιθήσεις και οι γνώσεις που έχει το κάθε άτομο και το οδηγούν σε συγκεκριμένες επιλογές. Αναφορικά με τις προτιμήσεις, θα πρέπει να διευκρινιστεί πως οι γευστικές προτιμήσεις ενός ατόμου είναι πιθανό να καθορίζονται εν μέρει από ορισμένα γονίδια. Αρχικά, υπάρχουν ενδείξεις ότι η προτίμηση στη γλυκιά γεύση (189, 190) και η απόρριψη της πικρής (191) είναι έμφυτες στους ανθρώπους, εξυπηρετώντας φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Επιπλέον, έχει φανεί ότι ο γονότυπος ενός ανθρώπου καθορίζει τον βαθμό στον οποίο αντιλαμβάνεται ορισμένες πικρές ουσίες (192), όμως υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα όσον αφορά τη συσχέτιση την γευστικής αντίληψης με τις τελικές διατροφικές επιλογές του ατόμου (192-195). Υποστηρίζεται επίσης ότι η πιθανή έμφυτη προτίμηση του ανθρώπινου οργανισμού σε ενεργειακά πυκνές τροφές, όπως το «γρήγορο φαγητό» που συνήθως περιλαμβάνει αλμυρά σνακ, τηγανητές πατάτες, burger ή πίτσα, σε σχέση με ενεργειακά φτωχές, όπως είναι τα φρούτα και τα λαχανικά, μπορεί να σχετίζεται με τις

χαμηλές προτιμήσεις που δείχνουν τα παιδιά στις συγκεκριμένες κατηγορίες τροφίμων (140, 183, 196, 197)

Εκτός από το ενεργειακό περιεχόμενο των τροφών, καίριο ρόλο στον καθορισμό των προτιμήσεων και επιλογών παίζει και η έκθεση σε ολοένα αυξανόμενο μέγεθος μερίδων, αυξάνοντας την ενεργειακή πρόσληψη των παιδιών, ειδικότερα στην περίπτωση των ενεργειακά πυκνών τροφίμων που είναι ευκολότερα διαθέσιμα στα παιδιά (198-200).

Χαρακτηριστικό της παιδικής ηλικίας είναι και το φαινόμενο της «νεοφοβίας» και της επιλεκτικότητας που εμφανίζουν ορισμένα παιδιά, δηλαδή της άρνησής τους να δοκιμάσουν νέα τρόφιμα και να διαθέτουν ποικιλία τροφίμων στη διατροφή τους, της μονοφαγίας, της σημαντικά μικρής χρονικής διάρκειας των γευμάτων (βιασύνη για ολοκλήρωση του γεύματος) χαρακτηριστικά που οδηγούν στην τόσο στην απόρριψη μη εύγευστων τροφίμων όσο και στην αύξηση του σωματικού βάρους των παιδιών (53, 193, 201).

Ακόμα μια παράμετρος των προσωπικών παραγόντων, όπως προαναφέρθηκε, είναι και οι αντιλήψεις των παιδιών σχετικά με την παχυσαρκία. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι τα αγόρια έχουν την τάση να υποεκτιμούν την παρουσία υπέρβαρου ή παχυσαρκίας, με εντονότερη την τάση αυτή όταν το παιδί έχει μεγαλώσει σε παχυσαρκιογόνο περιβάλλον (140). Από την άλλη πλευρά, συχνά τα κορίτσια στην εφηβεία μπορεί να χαρακτηρίζονται από διαταραγμένη εικόνα σώματος, οδηγώντας σε διαταραχές των διατροφικών συνηθειών και ωθώντας τον οργανισμό προς τις ακραίες περιοχές του ΔΜΣ είτε ανοδικά είτε καθοδικά (121).

Προδιαθεσικοί παράγοντες κοινωνικού και φυσικού περιβάλλοντος που επηρεάζουν τις συμπεριφορές του ενεργειακού ισοζυγίου

Χαρακτηριστικά Γονέων & Οικογένειας

Αναμφίβολα, η επίδραση του κοινωνικού και φυσικού περιβάλλοντος ενός παιδιού στην ανάπτυξη και εδραίωση προτιμήσεων και συνηθειών είναι καθοριστική, καθώς μέσω αυτού του μικρόκοσμου που γνωρίζουν στην αρχή της ζωής τους διαμορφώνουν προτιμήσεις και συνήθειες.

Χαρακτηριστικά των γονέων όπως η παρουσία αυξημένου βάρους σώματος (48, 202-205) φαίνεται να έχει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση παχυσαρκίας στα παιδιά, ενώ το μορφωτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των γονέων καθώς και η ηλικία της μητέρας παρουσιάζουν αντίστροφη σχέση (25, 55, 171, 206). Σημαντική αρνητική επίδραση φαίνεται να έχουν οι λανθασμένες αντιλήψεις των γονέων σχετικά το βάρος των παιδιών τους, την ποιότητα της διατροφής και τις αντιλαμβανόμενες δυσκολίες για φυσική δραστηριότητα τόσο στην εμφάνιση αυξημένου βάρους σώματος των παιδιών όπως και σε επιμέρους παράγοντες όπως η

διατροφικές επιλογές και τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας των παιδιών (202, 207-210) αλλά και την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων δεικτών καρδιομεταβολικού κινδύνου αργότερα (211). Αναφορικά με τις γονεϊκές πρακτικές σίτισης των παιδιών, η πολύ περιοριστική συμπεριφορά με αποκλεισμό ομάδων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών όπως το λίπος από τη διατροφή των παιδιών έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με την παρουσία ή εμφάνιση παχυσαρκίας (212-214). Παράλληλα, η συνήθεια του οικογενειακού γεύματος με την παρουσία όλων των μελών στο τραπέζι φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση υπέρβαρου και παχυσαρκίας (215, 216).

Η επίδραση που ασκεί η οικογένεια στο σωματικό βάρος των παιδιών διαμεσολαβείται και από τον έλεγχο που ασκούν οι γονείς στη διαθεσιμότητα και προσβασιμότητα των παιδιών σε διάφορα τρόφιμα στο σπίτι. Πιο συγκεκριμένα, η διαθεσιμότητα τροφίμων υγιεινών τροφίμων όπως τα λαχανικά στο σπίτι έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερη πιθανότητα για υπέρβαρο και παχυσαρκία (210, 217), ενώ η διαθεσιμότητα ανθυγιεινών τροφίμων όπως γλυκά και πατατάκια έχει συσχετιστεί με την αντίθετη κλινική έκβαση (218). Οι επιλογές τροφίμων που υπάρχουν διαθέσιμες στο σπίτι φαίνεται να επηρεάζουν τις διατροφικές συνήθειες των παιδιών και αυτές με τη σειρά τους το σωματικό τους βάρος (219-221). Επιπρόσθετα, όμως, το φυσικό περιβάλλον γύρω από τα σπίτια έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας, με την παρουσία περισσότερων καταστημάτων με υγιεινές διατροφικές επιλογές και περισσότερων κοντινών κέντρων αναψυχής να συσχετίζονται αντίστροφα με την εμφάνιση υπέρβαρου ή παχυσαρκίας (222, 223).

Εκτός των γονέων, άτομα του συγγενικού περιβάλλοντος καθώς και οι συμμαθητές και εκπαιδευτικοί στο σχολείο φαίνεται να έχουν επίδραση στις διατροφικές επιλογές και το βάρος των παιδιών. Πιο συγκεκριμένα, σε ελληνικές μελέτες φαίνεται πως στην περίπτωση που η γιαγιά είναι υπεύθυνη για τη φροντίδα του παιδιού, αυξάνονται σημαντικά οι πιθανότητες για παρουσία αυξημένου βάρους σώματος (50, 224). Στα πλαίσια του σχολείου, τα παχύσαρκα παιδιά φαίνεται πως ψυχολογικά επηρεάζονται σημαντικά από το αν υπάρχει υποστήριξη από τους συμμαθητές και τους δασκάλους στο σχολείο (225) ενώ οι ίδιοι οι δάσκαλοι ίσως έχουν κάποιο ρόλο ως πρότυπα και διαμορφωτές συμπεριφορών στο σωματικό βάρος των μαθητών τους (226).

Όπως και στο σπίτι έτσι και στο σχολείο, όχι μόνο τα άτομα αλλά και η διαθεσιμότητα τροφίμων στο περιβάλλον επηρεάζει τον επιπολασμό της παιδικής παχυσαρκίας σήμερα. Η προσφορά ή η δυνατότητα πρόσβασης σε ανθυγιεινές διατροφικές επιλογές στο σχολείο, όπως τα αναψυκτικά, τα γλυκά και τα τηγανητά συνδέεται με την παχυσαρκία στους μαθητές (227, 228), ενώ και το περιβάλλον γύρω από το σχολείο φαίνεται να είναι σημαντικό, με την παρουσία

πολλών μανάβικων σε κοντινή απόσταση να έχει προστατευτική επίδραση ενώ η ύπαρξη πολλών «ταχυφαγείων» να οδηγεί στην αντίθετη έκβαση (229, 230).

Περιγεννητικοί παράγοντες

Βάρος μητέρας πριν την κύηση

Το υπερβάλλον σωματικό βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη και η υπέρμετρη αύξηση αυτού κατά την κύηση (κρίνοντας με βάση τις διεθνείς συστάσεις (231)) έχουν συνδεθεί ισχυρά στη βιβλιογραφία με αυξημένο σωματικό βάρος, δείκτη μάζας σώματος, περιφέρεια μέσης και υποδόριο και ενδοκοιλιακό λίπος τόσο κατά τη βρεφική όσο και την παιδική ηλικία (232-241). Η επίδραση της υπέρμετρης πρόσληψης βάρους κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται να είναι σημαντική, ακόμα και για γυναίκες φυσιολογικού βάρους προ εγκυμοσύνης, η συσχέτιση όμως αυτή είναι ισχυρότερη όταν η μητέρα ήταν υπέρβαρη ή παχύσαρκη ήδη προ εγκυμοσύνης (237, 238).

Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

Τα αποτελέσματα των ερευνών παρουσιάζουν πιθανή σχέση μεταξύ της ύπαρξης Διαβήτη Κύησης και αυξημένου Δείκτη Μάζας Σώματος, συνολικού και ενδοκοιλιακού λίπους, περιφέρειας μέσης και γλουτών και εμφάνισης μακροσωμίας στην βρεφική και παιδική ηλικία (242-245), όμως μετά από προσαρμογή των δεδομένων ανάλογα με το Δείκτη Μάζας Σώματος της μητέρας προ εγκυμοσύνης, η συσχέτιση φαίνεται να εξασθενεί (246, 247). Επιπρόσθετα, η έκθεση του εμβρύου στην υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναμία του μητρικού οργανισμού με αρρύθμιστο Διαβήτη Κύησης φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τον μεταβολισμό της γλυκόζης του παιδικού οργανισμού αργότερα και ίσως προδιαθέτει για χαμηλότερα επίπεδα HDL-c (245).

Κάπνισμα μητέρας κατά την κύηση

Το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και γενικότερα η πιθανότητα οποιοσδήποτε από τους δύο γονείς να κάπνιζε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της μητέρας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για υπέρβαρο και παχυσαρκία στην παιδική ηλικία, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα πολλών προοπτικών μελετών (248, 249) καθώς και συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-ανάλυσεων της βιβλιογραφίας (250-254). Η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό φαίνεται να επηρεάζει και τα επίπεδα διαφόρων καρδιομεταβολικών δεικτών στη μετέπειτα ζωή, προδιαθέτοντας για νοσήματα όπως η υπέρταση και ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (254).

Βάρος γέννησης παιδιού

Κατά τη γέννηση, το ιδιαίτερα υψηλό βάρος γέννησης του νεογνού (>4 κιλά) σχετίζεται με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος από την παιδική ηλικία έως και την ενηλικίωση, σύμφωνα

με τα αποτελέσματα σύγχρονων συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων της υπάρχουσας βιβλιογραφίας (255-257). Δεδομένα μελετών έχουν επίσης συσχετίσει το αυξημένο αλλά και το χαμηλό (<2,5 κιλά) βάρος γέννησης με την εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά, με την πιθανότητα να αυξάνεται στον ίδιο βαθμό και για τις δύο περιπτώσεις (258).

Ταχύτητα ανάπτυξης στην βρεφική και παιδική ηλικία

Εκτός από το βάρος γέννησης του βρέφους, η ταχεία αύξηση βάρους κατά τη βρεφική ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένο ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, περιφέρεια αυχένα, λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχύων, λιπώδη και άλιπη μάζα σώματος στην παιδική και εφηβική ηλικία (233, 259-262). Στην περίπτωση που αυτή η ταχεία αύξηση βάρους παρουσιάζεται σε παιδιά χαμηλού βάρους γέννησης, εκτός από αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση παχυσαρκίας υπάρχουν δεδομένα ότι αυξάνεται και η πιθανότητα για εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στην παιδική ηλικία (263). Επιπρόσθετα, η βιβλιογραφία αναδεικνύει πιθανή συσχέτιση της ταχείας ανάπτυξης κατά τη βρεφική ηλικία με τα αυξημένα επίπεδα συστολικής και διαστολικής πίεσης στην παιδική ηλικία (264).

Θηλασμός

Η προστατευτική επίδραση του θηλασμού έναντι της εμφάνισης της νόσου έχει επίσης υποστηριχτεί από πλήθος ερευνών (265-267), παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της συσχέτισής της με την εμφάνιση υπέρβαρου και παχυσαρκίας (268-270) αλλά και ανεξάρτητα με το Δείκτη Μάζας Σώματος κατά την παιδική ηλικία είναι αντικρουόμενα μέχρι σήμερα, με πιθανή εξήγηση την αδυναμία του συγκεκριμένου δείκτη να προσδιορίσει διαφορές στη σύσταση του σώματος, ειδικά στα παιδιά (271, 272). Το πλεονέκτημα πάντως που προσφέρει ο θηλασμός στα βρέφη είναι εμφανές όσον αφορά τη δυνατότητα αυτορρύθμισης της προσλαμβανόμενης ενέργειας στη μετέπειτα ζωή (273).

1.4. Υπάρχοντες δείκτες για την αξιολόγηση κινδύνου εμφάνισης διαφόρων κλινικών φαινοτύπων

Μέχρι και σήμερα, λίγες είναι οι ερευνητικές ομάδες οι οποίες έχουν προσπαθήσει να σχεδιάσουν κάποιον αλγόριθμο που να μπορεί να εκτιμήσει, συνυπολογίζοντας διάφορα χαρακτηριστικά του βρέφους ή του παιδιού, την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Η πλειοψηφία αυτών στηρίζεται στην αξιολόγηση διαιτητικών παραγόντων των παιδιών και τη συσχέτισή τους με το αυξημένο βάρος σώματος.

1.4.1. Δείκτες που αναφέρονται σε παιδιά

Healthy Eating Index (HEI) – Youth Healthy Eating Index (YHEI)

Το 1995 οι Kennedy και συνεργάτες σχεδίασαν τον Healthy Eating Index (HEI) ως εργαλείο για την αξιολόγηση της συνολικής διατροφικής ποιότητας ενός ατόμου. Ο δείκτης αυτός αξιολογεί 10 συνιστώσες: την κατανάλωση δημητριακών, λαχανικών, φρούτων, γαλακτοκομικών και κρέατος σύμφωνα με τις συστάσεις της Διατροφικής Πυραμίδας του USDA, τις διαιτητικές προσλήψεις συνολικού λίπους, κορεσμένων λιπαρών οξέων, χοληστερόλης και νατρίου και τέλος την ποικιλία στη διατροφή του ατόμου. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες αξιολογείται σε μια δεκάβαθμη κλίμακα και συνολικά ο δείκτης HEI σκοράρει από 0-100 βαθμούς, από τη χαμηλότερη έως την καλύτερη βαθμολογία, άρα και ποιότητα διατροφής (274).

Ο δείκτης αυτός στη συνέχεια εξελίχθηκε για να σχηματιστεί ο Youth Healthy Eating Index (YHEI) για την αξιολόγηση της διατροφικής ποιότητας παιδιών και εφήβων. Ο YHEI χαρακτηρίζεται επίσης από ένα εύρος βαθμολογίας 0-100 και στις συνιστώσες του συμπεριλαμβάνονται η αξιολόγηση της κατανάλωσης των 5 βασικών ομάδων τροφίμων, όπως και στον HEI, ενώ υπάρχουν ακόμα 8 παράγοντες που έχουν προστεθεί όπως η κατανάλωση σνακ και αναψυκτικών, πολυβιταμινούχων σκευασμάτων, βουτύρου και μαργαρίνης, τηγανητών φαγητών εκτός σπιτιού, ορατού λίπους στα ζωικά τρόφιμα καθώς και 2 συνήθειες, η τακτική κατανάλωση πρωινού και η κατανάλωση δείπνου με την οικογένεια (275).

Μετέπειτα μελέτες διερεύννησαν τη συσχέτιση των συγκεκριμένων δεικτών με ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά σε παιδικούς πληθυσμούς. Στα πλαίσια της τροποποίησης του δείκτη HEI για το σχηματισμό του YHEI, και οι δύο δείκτες εμφάνισαν ήπια αντίστροφη συσχέτιση με το Δείκτη Μάζας Σώματος παιδιών ηλικίας 9-14 ετών (275). Στα πλαίσια της μελέτης GENESIS, ο δείκτης HEI δεν παρουσίασε συσχέτιση με το Δείκτη Μάζας Σώματος παιδιών προσχολικής ηλικίας 2-5 ετών (276), ενώ σε εφήβους ηλικίας 11-16 ετών μόνο ο δείκτης HEI, όχι όμως και ο YHEI, συσχετίστηκε αντίστροφα με το ποσοστό συνολικού και ενδοκοιλιακού λίπους στο σώμα, ενώ κανένας από τους δύο δείκτες δεν εμφάνισε συσχέτιση με το Δείκτη Μάζας Σώματος των εφήβων (277).

(Revised) Overall Diet Quality Index for Children (C-DQI - RC-DQI)

Ο Overall Diet Quality Index for Children (C-DQI) είναι ένας δείκτης αξιολόγησης της ποιότητας διατροφής παιδιών προσχολικής ηλικίας ο οποίος χαρακτηρίζεται από ένα εύρος βαθμολογίας 0-70 και αξιολογεί την πρόσληψη ομάδων τροφίμων, όπως δημητριακά, φρούτα και λαχανικά, γαλακτοκομικά, την υπερκατανάλωση χυμών, αλλά και την πρόσληψη

μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, όπως συνολικό και κορεσμένο λίπος, πρόσθετα σάκχαρα και σίδηρο (278). Αναδιαμόρφωση αυτού του δείκτη με την διάκριση μεταξύ της πρόσληψης συνολικών και ολικής άλεσης δημητριακών, καθώς και μεταξύ συνολικού λίπους και ω -3 και ω -6 λιπαρών οξέων αφαιρώντας την παράμετρο του κορεσμένου λίπους και την προσθήκη μιας παραμέτρου αξιολόγησης της καθιστικής δραστηριότητας των παιδιών οδήγησε στη δημιουργία του RC-DQI. Ο δείκτης αυτός έχει εύρος βαθμολογίας από 0-95, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να αντιπροσωπεύουν μια καλύτερη ποιότητα διατροφής (279). Στην μελέτη από την οποία προέκυψε ο συγκεκριμένος δείκτης, η πιθανότητα για παιδική παχυσαρκία μειωνόταν στατιστικά σημαντικά όσο υψηλότερη ήταν η βαθμολογία στο RC-DQI (279). Σε μια μεταγενέστερη μελέτη σε παιδιά σχολικής ηλικίας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του εν λόγω δείκτη με δείκτες σύστασης σώματος (ΔΜΣ, λιπώδης μάζα, άλιπη μάζα, αντίστοιχα z-scores) (280).

Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents (KIDMED)

Με βάση έναν υπό μελέτη πληθυσμό ηλικίας 2-24 ετών στην Ισπανία, διαμορφώθηκε ένας δείκτης αξιολόγησης της ποιότητας διατροφής μέσω προσκόλλησης στις βασικές αρχές της Μεσογειακής διατροφής. Ο δείκτης αυτός ονομάστηκε KIDMED και έχει εύρος από -4 βαθμούς έως +12 βαθμούς, με τα υψηλότερα σκορ να αντιπροσωπεύουν καλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή. Ο δείκτης αυτός αξιολογεί τη συχνότητα κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, ψαριού, οσπρίων, ζυμαρικών/ρυζιού, δημητριακών και σιτηρών, ξηρών καρπών, ελαιολάδου, γαλακτοκομικών, γλυκών, έτοιμων εμπορικών αρτοποιημάτων, γρήγορου φαγητού (hamburger) καθώς και τη συχνότητα κατανάλωσης πρωινού (281). Μελέτη σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών ηλικίας 9-13 ετών έδειξε ότι τα παιδιά που είχαν υψηλή βαθμολογία στο συγκεκριμένο δείκτη είχαν μικρότερη πιθανότητα να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα σε σύγκριση με τα παιδιά με χαμηλότερη βαθμολογία. Θα πρέπει να σημειωθεί όμως πως όταν στη συσχέτιση λήφθηκε υπόψη η παράμετρος της φυσικής δραστηριότητας, τα αποτελέσματα δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντικά (282). Επιπρόσθετα, σε μια επιδημιολογική μελέτη σε παιδιά ηλικίας 3-18 ετών, στο σύνολο του δείγματος ένα πρότυπο διατροφής που χαρακτηρίζεται από υψηλή βαθμολογία στο δείκτη KIDMED σε συνδυασμό με μεγαλύτερο αριθμό διατροφικών επεισοδίων και τακτική κατανάλωση πρωινού παρουσίασε ασθενή αρνητική συσχέτιση με το Δείκτη Μάζας σώματος των παιδιών (283). Στην ίδια μελέτη, στο εφηβικό υπο-δείγμα της μελέτης ηλικίας 13-18 ετών ο δείκτης KIDMED συσχετίστηκε αρνητικά με το Δείκτη Μάζας Σώματος, μετά από προσαρμογή για φύλο, ηλικία και χρόνο που αφιερώνεται σε καθιστικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες (284). Εκτός από το Δείκτη Μάζας

Σώματος, ο δείκτης KIDMED έχει συσχετιστεί αρνητικά και με τα επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης παιδιών ηλικίας 10-13 ετών (285).

Electronic Kinds Dietary Index (E-KINDEX)

Μια πιο ολοκληρωμένη προσπάθεια δημιουργίας ενός δείκτη αξιολόγησης των διατροφικών συνθηκών στην παιδική ηλικία οδήγησε στη σύνθεση του E-KINDEX. Ο δείκτης αυτός αξιολογεί 1) την κατανάλωση από τις βασικές ομάδες τροφίμων, 2) τις πεποιθήσεις και συνήθειες του παιδιού σχετικά με τη διατροφή και 3) τις διαιτητικές πρακτικές και διαθέτει ένα εύρος βαθμολογίας 1-87. Οι υψηλότερες τιμές αντιπροσωπεύουν ένα καλύτερο διατροφικό πρότυπο σε σχέση με τις χαμηλότερες τιμές. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 9-13 ετών με σκοπό την επαλήθευση του δείκτη, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι βαθμολογία στον E-KINDEX υψηλότερη των 60 βαθμών σχετίζεται με 85% μικρότερη πιθανότητα υπέρβαρου ή παχυσαρκίας και 86% μικρότερη πιθανότητα το παιδί να έχει περιφέρεια μέσης $\geq 75^{\circ}$ εκατοστημόριο. Παράλληλα, αύξηση κατά μια τυπική απόκλιση στη βαθμολογία του δείκτη συσχετίστηκε αρνητικά και με τον Δείκτη Μάζας Σώματος των παιδιών καθώς και με το ποσοστό λίπους στο σώμα (286). Αξίζει να σημειωθεί ότι το πρώτο τμήμα του E-KINDEX που αξιολογεί την κατανάλωση από τις βασικές ομάδες τροφίμων (Foods E-KINDEX) έχει εμφανίσει αντίστροφη συσχέτιση με τη συστολική αρτηριακή πίεση σε ένα επιμέρους δείγμα υγιών παιδιών της προαναφερθείσας μελέτης (287).

Diet-Lifestyle Index

Με βάση ένα δείγμα εφηβικού πληθυσμού από την Ελλάδα διαμορφώθηκε ο δείκτης Diet-Lifestyle Index ο οποίος συμπεριλαμβάνει παραμέτρους διατροφής και τρόπου ζωής. Ο δείκτης αυτός διαθέτει ένα εύρος βαθμολογίας 11-57 βαθμών και έχει συσχετιστεί αντίστροφα με την εμφάνιση υπέρβαρου και παχυσαρκίας (Σχετικός Λόγος = 0.93, 95% διάστημα εμπιστοσύνης=0.90–0.96). Πιο αναλυτικά, για αύξηση κατά 11/57 στη βαθμολογία εκτιμάται μια αύξηση της πιθανότητας για υπέρβαρο και παχυσαρκία κατά 6% και 9% για τα αγόρια και τα κορίτσια αντίστοιχα (288).

Preschoolers Diet-Lifestyle Index

Ο δείκτης Preschoolers Diet-Lifestyle Index σχεδιάστηκε για να εκτιμά την προσκόλληση στις ισχύουσες συστάσεις διατροφής και τρόπου ζωής για παιδιά προσχολικής ηλικίας. Η βαθμολογία μπορεί να κυμανθεί από 0-44 βαθμούς και οι παράμετροι που αξιολογούνται είναι η συχνότητα κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, ψαριού-θαλασσινών, λευκού και κόκκινου κρέατος, γαλακτοκομικών, δημητριακών, ακόρεστων λιπαρών οξέων, ενώ συνεκτιμάται και η φυσική δραστηριότητα σε εβδομαδιαία βάση και η παρακολούθηση

τηλεόρασης και ημερήσια βάση. Για κάθε 1/44 αύξηση στη βαθμολογία του δείκτη εκτιμήθηκε μια μείωση της πιθανότητας το παιδί να είναι παχύσαρκο και υπέρβαρο/παχύσαρκο κατά 5% και 3% αντίστοιχα (289).

Revised Healthy Lifestyle-Diet Index (R-HLD-index)

Ο πιο πρόσφατα δημοσιευμένος διατροφικός δείκτης συσχετιζόμενος με την παιδική παχυσαρκία είναι ο Revised Healthy Lifestyle-Diet Index (R-HLD-index)⁽²⁹⁰⁾, που αποτελεί εξέλιξη του δείκτη Healthy Lifestyle-Diet Index (HLD-index), ο οποίος είχε διαμορφωθεί το 2010 από την ίδια επιστημονική ομάδα και στηριζόταν στις αρχές της «Διατροφικής Πυραμίδας» (“My Pyramid”, USDA)⁽²⁹¹⁾. Με την αντικατάσταση της «Διατροφικής Πυραμίδας» από «Το πιάτο μου» (“Choose my plate”, USDA, <http://www.choosemyplate.gov>) στα πλαίσια των διατροφικών συστάσεων του οργανισμού USDA, οι συγγραφείς κινήθηκαν προς αναθεώρηση του HLD-index. Ο νέος δείκτης R-HLD διαθέτει εύρος βαθμολογίας 0-48 βαθμών, αξιολογώντας σε μια τετράβαθμη κλίμακα κάθε έναν από τους εξής 12 παράγοντες: την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, γάλακτος/γαλακτοκομικών, κρέατος και παραγώγων, ψαριών/θαλασσινών, οσπρίων, αυγών, αναψυκτικών και γλυκών, καθώς και τις ώρες που αφιερώνονται σε καθιστικές και ενεργές δραστηριότητες. Εφαρμογή του δείκτη σε ένα δείγμα παιδιών ηλικίας 9-13 ετών έδειξε ότι μια αύξηση στη βαθμολογία του δείκτη R-HLD κατά μια μονάδα συσχετίζεται με 6% μικρότερη πιθανότητα για παχυσαρκία στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα⁽²⁹⁰⁾.

Συμπεριφοριστικοί δείκτες

Παράλληλα με τους δείκτες αξιολόγησης της ποιότητας διατροφής των παιδιών, έχουν διαμορφωθεί δείκτες που αξιολογούν τις συμπεριφορές και τη στάση των παιδιών αναφορικά με τη διατροφή και τη σίτιση, όπως το Children’s Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ) (292) και το Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ) (293). Σε μελέτη με εφήβους ηλικίας 16-18 ετών παρατηρήθηκε ότι υψηλότερες βαθμολογίες στην παράμετρο «περιοριστική διαιτητική συμπεριφορά – restrained eating» και χαμηλότερες βαθμολογίες στην παράμετρο «κατανάλωση φαγητού από εξωτερικά ερεθίσματα – externally induced eating» παρουσίασαν οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι έφηβοι του δείγματος. Αναφορικά με το CEBQ, σε μελέτη με παιδιά ηλικίας 6-7 ετών από το Ηνωμένο Βασίλειο (294) και σε ακόμα μια μελέτη με παιδιά ηλικίας 3-13 ετών από την Πορτογαλία (295) ο Δείκτης Μάζας Σώματος συσχετίστηκε θετικά με τις παραμέτρους της απόκρισης σε φαγητό, της απόλαυσης από το φαγητό και της συναισθηματικής υπερφαγίας και αρνητικά με τις παραμέτρους της απόκρισης στον κορεσμό, της αργής διαδικασίας σίτισης, της συναισθηματικής υποφαγίας και της επιλεκτικότητας στο φαγητό.

C.O.R.E. Index

Ο πιο πρόσφατος δείκτης που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας κατά την παιδική ηλικία είναι ο C.O.R.E. Index (Childhood Obesity Risk Evaluation Index). Ο δείκτης αυτός διαθέτει ένα εύρος βαθμολογίας 0-11 βαθμών και είναι ο πρώτος δείκτης που αξιολογεί περιγεννητικές και κοινωνικοδημογραφικές παραμέτρους που έχουν ήδη εμφανίσει ισχυρές συσχετίσεις στη βιβλιογραφία με την εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας. Πιο αναλυτικά, οι συνιστώσες του δείκτη είναι το βάρος της μητέρας προ εγκυμοσύνης, το αν η μητέρα κάπνιζε ή όχι κατά την εγκυμοσύνη, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και ο ρυθμός πρόσληψης βάρους του βρέφους κατά τους πρώτους έξι μήνες ζωής, παράμετροι οι οποίες συσχετίστηκαν με το φύλο του παιδιού για την ανάπτυξη του δείκτη αυτού σε ένα δείγμα μαθητών ηλικίας 10-12 ετών στην Ελλάδα. Για κάθε μονάδα αύξηση στη βαθμολογία του δείκτη υπολογίζεται κατά 4-40% αύξηση στην πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας σε ηλικία 10-12 ετών. Το κατώφλι των ≥ 5 βαθμών έχει οριστεί για να διαχωρίζει τα παιδιά με σημαντικές πιθανότητες για παχυσαρκία (296).

1.4.2. Ανάγκη δημιουργίας δεικτών αξιολόγησης της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι το αυξημένο βάρος σώματος και πιθανώς και τα συνοδά αυτού μεταβολικά νοσήματα, καθώς επίσης και οι συμπεριφορές που σχετίζονται με τη διατροφή και την άσκηση φαίνεται να έχουν τις ρίζες τους στην παιδική ηλικία και να παραμένουν μέχρι και την ενηλικίωση (2, 297), γίνεται κατανοητό πως το συνεχώς διευρυνόμενο φαινόμενο της παχυσαρκίας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί από την παιδική ηλικία. Ιδανική πρακτική είναι η πρόληψη της εμφάνισης της συγκεκριμένης νόσου με την έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο, σύμφωνα με τα ισχύοντα μέχρι σήμερα δεδομένα της βιβλιογραφίας. Στα άτομα αυτά, εφόσον εντοπιστούν ήδη από την παιδική ή και τη βρεφική ηλικία, θα μπορούν να εφαρμοστούν προγράμματα διαμόρφωσης των βασικών αρχών τρόπου ζωής, διατροφής και άσκησης είτε στο σχολικό είτε στο οικογενειακό περιβάλλον. Για το λόγο αυτό, κρίνεται ιδιαίτερα χρήσιμη η διαμόρφωση εύχρηστων προγνωστικών εργαλείων που θα εκτιμούν την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία ήδη από τα πρώτα χρόνια ζωής και θα μπορούν να χρησιμοποιούνται από τους επιστήμονες υγείας στην καθημερινή κλινική πράξη.

1.4.3. Βιβλιογραφικό κενό

Παρά το γεγονός ότι, όπως προαναφέρθηκε, τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μια αξιοσημείωτη προσπάθεια των ερευνητών για δημιουργία δεικτών που συσχετίζονται με την

εμφάνιση παχυσαρκίας λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα, τα περιγεννητικά και τα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά των γονέων, δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κάποιος δείκτης που να αξιολογεί τη γενετική προδιάθεση ενός παιδιού προς την εμφάνιση παχυσαρκίας, η οποία έχει καθοριστικό ρόλο.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η δημιουργία ενός δείκτη με τη βοήθεια του οποίου θα αξιολογείται η πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στη παιδική ηλικία, λαμβάνοντας υπόψη στοιχεία γνωστά ήδη από τη στιγμή της γέννησης του παιδιού. Το εργαλείο αυτό θα βασίζεται στις κύριες συνιστώσες του C.O.R.E. Index, ο οποίος είναι ο μόνος που εξετάζει τη συσχέτιση περιγεννητικών και κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών με το φαινότυπο της παχυσαρκίας. Παράλληλα, θα γίνει προσπάθεια ενσωμάτωσης της παραμέτρου του γονιδιακού προφίλ, εφόσον πολυάριθμες μελέτες έχουν αναγνωρίσει συγκεκριμένα γονίδια που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Πληθυσμός μελέτης

Η μελέτη Healthy Growth αποτελεί μία συγχρονική (cross-sectional) επιδημιολογική μελέτη που επιπλέον συνδυάζει τη αναδρομική συλλογή πληροφοριών από παιδιά σχολικής-προεφηβικής ηλικίας (10 έως 12 ετών) και τους γονείς τους. Η μελέτη ξεκίνησε με την εφαρμογή ενός πρώτου πιλοτικού σταδίου το οποίο είχε ως στόχο τον ποιοτικό έλεγχο των παρατηρήσεων και του τρόπου συλλογής τους. Μετά την ολοκλήρωση του πιλοτικού σταδίου ακολούθησε το δεύτερο κυρίως στάδιο της μελέτης συλλογής των δεδομένων. Η επιλογή των υπό-μελέτη σχολείων πραγματοποιήθηκε μετά από τη λήψη σχετικής έγκρισης από το Τμήμα Αγωγής Υγείας και Περιβαλλοντικής Αγωγής του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων και μετά την γνωμοδότηση του Τμήματος Ερευνών Τεκμηρίωσης και Εκπαιδευτικής Τεχνολογίας του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου. Επιπλέον, έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης λήφθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Στη μελέτη κλήθηκε να συμμετάσχει ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός τυχαία επιλεγμένων δημοτικών σχολείων από πέντε (5) νομούς της ελληνικής επικράτειας (Αθηνών, Πειραιά, Αιτωλοακαρνανίας, Ηρακλείου Κρήτης και Θεσσαλονίκης). Μετά την θετική ανταπόκριση των σχολείων που επιλέχθηκαν για να συμμετάσχουν στη μελέτη, όλοι οι γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών που φοιτούν στις Ε΄ και ΣΤ΄ τάξεις των σχολείων αυτών έλαβαν ένα εκτενές ενημερωτικό γράμμα που περιέγραφε αναλυτικά τους σκοπούς, τα στάδια και τις μετρήσεις που θα λάβουν χώρα στα πλαίσια της μελέτης. Όσοι γονείς ή κηδεμόνες συναίνεσαν για την συμμετοχή του παιδιού τους στην μελέτη έπρεπε να υπογράψουν και να επιστρέψουν στην ερευνητική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου το σχετικό συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής που υπήρχε στο τέλος του ενημερωτικού γράμματος.

3.2 Δειγματοληψία- Τυχαιοποίηση

Η δειγματοληψία των σχολείων ήταν τυχαία, πολυκλαδική (multi-stage sampling) και στρωματοποιημένη (stratified) με βάση το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης (χρόνια εκπαίδευσης) του ενήλικου πληθυσμού ηλικίας 30-64 ετών, καθώς και του αριθμού του μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 10 έως 12 ετών στους αντίστοιχους Δήμους των υπό μελέτη νομών. Συγκεκριμένα για τη δειγματοληψία του υπό-μελέτη πληθυσμού πραγματοποιήθηκαν τα ακόλουθα βήματα:

- Εύρεση και καταγραφή από τα πιο πρόσφατα αρχεία απογραφής του ελληνικού πληθυσμού της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας (ΕΣΥΕ, Απογραφή 2001) πληροφοριών σχετικά με το εκπαιδευτικό επίπεδο ατόμων ηλικίας 25 έως 55 ετών και με το μέγεθος του προεφηβικού

πληθυσμού ηλικίας 9 έως 14 ετών ανά αστική/ ημι-αστική/ αγροτική περιοχή σε κάθε ένα από τους 5 υπό-μελέτη νομούς,

- Υπολογισμός για κάθε Δήμο στους πέντε (5) Νομούς του μέσου επιπέδου εκπαίδευσης του πληθυσμού ενηλίκων ηλικίας 25 έως 55 ετών, ηλικιακό εύρος στο οποίο εντάσσονται οι γονείς των παιδιών 9 έως 14 ετών που απαρτίζουν τον μαθητικό πληθυσμό του δείγματός της παρούσας μελέτης.
- Σύμφωνα με τα στοιχεία που προέκυψαν για το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης του πληθυσμού των ενηλίκων δημοτών ηλικίας 25 έως 55 ετών σε κάθε δήμο, έγινε κατανομή των δήμων σε κάθε νομό σε 3 κατηγορίες-στρώματα (strata) διαφορετικού επιπέδου εκπαίδευσης, και συγκεκριμένα σε δήμους Χαμηλότερου, Μέσου και Υψηλότερου εκπαιδευτικού επιπέδου γονέων.
- Στη συνέχεια ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός Δήμων επιλέχθηκε τυχαία από την κάθε κατηγορία-στρώμα Δήμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο γονέων, αναλογικά με την ποσοστιαία κατανομή του προεφηβικού μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9 έως 14 ετών που κατοικούν στους εν λόγω Δήμους σύμφωνα πάντα με τα στοιχεία της ΕΣΥΕ.
- Εν συνεχεία ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός σχολείων επιλέχθηκε τυχαία από τον κάθε Δήμο, αναλογικά με την ποσοστία του μαθητικού πληθυσμού (10-12 ετών/ Ε και ΣΤ τάξεων) που είναι εγγεγραμμένος στα σχολεία των επιλεγμένων Δήμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο γονέων σύμφωνα με τα στοιχεία από το Παιδαγωγικό Ινστιτούτο καθώς και από τα κατά τόπους γραφεία Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης.
- Στην περίπτωση άρνησης από ένα τυχαία επιλεγμένο σχολείο της συμμετοχής του στη μελέτη ή απόρριψης αυτού λόγω χαμηλής συμμετοχής (<70%) υπήρχαν εναλλακτικές επιλογές σχολείων, τέτοιες ώστε να διατηρηθεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

Για τις αναλύσεις της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε δείγμα 1753 παιδιών.

3.3. Ανθρωπομετρήσεις

Σε όλες τις περιοχές που διεξήχθη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια εξεταστικά όργανα και ή ίδια μεθοδολογία μετρήσεων. Τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ακριβή αλλά και φορητά, ούτως ώστε να μπορούν να μεταφερθούν εύκολα στα σχολεία όπου διεξήχθησαν οι μετρήσεις. Η πραγματοποίηση των μετρήσεων και η καταγραφή των τιμών πραγματοποιήθηκε από δύο καλά εκπαιδευμένα μέλη της ερευνητικής ομάδας καθένα από τα οποία κατείχε το ρόλο του κύριου και του βοηθού ερευνητή, αντίστοιχα. Ο ρόλος του βοηθού ερευνητή ήταν να βοηθά στη σωστή τοποθέτηση των υποκειμένων στα όργανα μέτρησης, ενώ ο κύριος ερευνητής κατέγραφε τις μετρήσεις. Οι ανθρωπομετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν είναι οι ακόλουθες:

3.3.1. Ύψος- Βάρος

Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca Alpha, Model 770, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 gr. Τα υποκείμενα της μελέτης ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελάχιστη δυνατή ένδυση. Για τον ακριβή υπολογισμό του σωματικού βάρους πραγματοποιήθηκε διόρθωση για το βάρος του ρουχισμού των υποκειμένων στο τέλος της μέτρησης. Το ύψος μετρήθηκε με τα υποκείμενα σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurt plane). Η μέτρηση του ύψους έγινε με την χρήση ενός αναστημόμετρου (Leicester Height Measure, Invicta Plastics Ltd, Oadby, UK), με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις ύψους και βάρους προσδιορίστηκε τελικά ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) των εξεταζομένων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

3.3.2. Περίμετροι μέσου βραχίονα-μέσης-ισχίου

Οι μετρήσεις των περιμέτρων του δεξιού μέσου βραχίονα, της μέσης και του ισχίου πραγματοποιήθηκαν με μία μη-εκτατή ταινία (Hoechstmass, Germany) με ακρίβεια $\pm 0,1$ cm, με το υποκείμενο σε όρθια θέση, με τα χέρια του να κρέμονται ελεύθερα στο πλάι του σώματος από τους ώμους και τα πόδια ενωμένα. Πιο συγκεκριμένα, η περίμετρος του δεξιού μέσου βραχίονα μετρήθηκε στο μέσο της απόστασης του δεξιού βραχίονα μεταξύ του ακρωμίου και του ωλέκranου. Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με τη κοιλιά χαλαρή στο τέλος μίας ελαφριάς εκπνοής και μετά τη τοποθέτηση της ταινίας σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης και παράλληλα με το δάπεδο, στο επίπεδο του ομφαλού και στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγόνιας ακρολοφίας. Η περίμετρος του ισχίου μετρήθηκε μετά τη τοποθέτηση της ταινίας σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από τους γοφούς παράλληλα με το δάπεδο στο σημείο της μέγιστης περιφέρειας γύρω από το ισχίο.

3.3.3. Ορισμός παχυσαρκίας

Τα παιδιά που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη κατηγοριοποιήθηκαν ως ελλειποβαρή, υπέρβαρα ή παχύσαρκα, σύμφωνα με τις “κατωφλικές” τιμές του ΔΜΣ, τις σχετικές με την ηλικία και το φύλο των παιδιών, που ορίστηκαν από το Διεθνή οργανισμό International Obesity Task Force (IOTF) (4, 298). Επίσης τα κριτήρια του International Diabetes Foundation, προσαρμοσμένα για παιδιά και εφήβους, χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό της κεντρικής παχυσαρκίας. Συγκεκριμένα, ως κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε η περιφέρεια μέσης $\geq 90^\circ$ ποσοστημόριο.

3.4. Κλινική εξέταση παιδιών - Στάδιο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner (ή Στάδιο κατά Tanner)

Το στάδιο της βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner είναι πολύ πιο ενδεικτικό της ωρίμανσης του παιδιού σε σύγκριση με την ημερολογιακή του ηλικία. Καθώς το στάδιο της βιολογικής ωρίμανσης ενός παιδιού καθορίζει τις απαιτήσεις του σε θρεπτικά συστατικά και επηρεάζει σημαντικά ορμονικές και μεταβολικές πορείες, η αξιολόγηση του κρίνεται πολύ σημαντική ιδιαίτερα σε μια μεταβατική ηλικία, όπως η προεφηβική. Η αξιολόγηση του σταδίου κατά Tanner έγινε σε πέντε στάδια (Tanner Stage 1 έως 5) σύμφωνα με τη σχετική μεθοδολογία (299, 300). Πιο συγκεκριμένα, στα κορίτσια το στάδιο κατά Tanner εκτιμήθηκε ανάλογα με το βαθμό της ανάπτυξης του μαστού και από την τριχοφυΐα του εφηβαίου, ενώ στα αγόρια ανάλογα με το βαθμό της ανάπτυξης του πέους και όρχεων και της σχετικής τριχοφυΐας. Η εκτίμηση πραγματοποιήθηκε οπτικά από εξειδικευμένο και καλά εκπαιδευμένο παιδίατρο.

3.5. Προσδιορισμός DNA

Η διαδικασία προσδιορισμού και απομόνωσης των εξεταζόμενων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών διεξήχθη στην τεχνολογική πλατφόρμα των SNP στο πανεπιστήμιο της Ουψάλα, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Illumina Golden Gate. Η γονοτύπηση στα παιδιά από τους 4 νομούς της Ελλάδας έγινε με προσχεδιασμένες Taqman δοκιμασίες γονοτύπησης των SNPs (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) και με ένα γενετικό αναλυτή ABI7900, με λογισμικό SDS 2.2 στο Genome Centre της Ουψάλα. Διεξήχθη επίσης δοκιμασία για την απόκλιση από την ισορροπία Hardy–Weinberg με τη χρήση της δοκιμασίας Markov chain Monte Carlo στο PLINK και κανένα από τα εξεταζόμενα SNPs δεν σημείωσε απόκλιση. Ακόμη, το Haploview [25] χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία γραφικής αναπαράστασης της δομής ανισορροπίας σύνδεσης (linkage disequilibrium-LD) από τα r^2 σκορ. Το LD πρότυπο ήταν αποτέλεσμα της χρήσης δεδομένων από το HapMap (data version 3, release 2) και το πάνελ ανάλυσης CEU+TSI.

3.6. Ερωτηματολόγιο γονέων

Σημαντικές πληροφορίες δόθηκαν και από τους γονείς-κηδεμόνες των παιδιών κατά τη διάρκεια προγραμματισμένης συνέντευξης στο σχολείο με τη χρήση κατάλληλα διαμορφωμένου ερωτηματολογίου. Κατά την συνάντηση ο κάθε γονέας ή κηδεμόνας, που κατά προτεραιότητα έπρεπε να είναι η μητέρα του παιδιού, είχε ειδοποιηθεί πριν την συνάντηση ώστε να φέρει μαζί του το βιβλιário γέννησης του παιδιού του.

3.6.1. Περιγεννητικοί παράγοντες

Με την χρήση του ερωτηματολογίου των γονέων πραγματοποιήθηκε η καταγραφή διαφόρων περιγεννητικών πληροφοριών που αφορούν: το σύνθηες βάρος της μητέρας 2 έως 3 μήνες πριν τη σύλληψη του παιδιού της, το βάρος (σε κιλά) που πήρε η μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της, των συνηθειών καπνίσματος (ενεργητικού και παθητικού) κατά της διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, του βάρους, του μήκους και της περιμέτρου της κεφαλής του βρέφους κατά τη γέννηση, καθώς και κάθε μήνα μέχρι τη συμπλήρωση των 12 πρώτων μηνών της ζωής του, σύμφωνα πάντα με τα διαθέσιμα δεδομένα από το βιβλιάριο υγείας του παιδιού.

3.6.2. Κατηγοριοποίηση βάρους γέννησης παιδιών

Σύμφωνα με τις καμπύλες ανάπτυξης του ΠΟΥ (301) πραγματοποιήθηκε η ακόλουθη κατηγοριοποίηση ανάλογα με το βάρος γέννησης των παιδιών, με τη χρήση του λογισμικού “WHO Anthro Plus”.

- Μικρόσωμα για την ηλικία γέννησης (Small for Gestational Age, SGA) θεωρούνται τα νεογνά που έχουν γεννηθεί κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο των καμπυλών βάρους σε σχέση με την ημέρα γέννησής τους.
- Μεγαλόσωμα για την ηλικία γέννησης (Large for Gestational Age, LGA) θεωρούνται τα νεογνά που έχουν γεννηθεί στο 90^ο ή σε μεγαλύτερο εκατοστημόριο των καμπυλών βάρους σε σχέση με την ημέρα γέννησής τους.
- Φυσιολογικά για την ηλικία γέννησης (Appropriate for Gestational Age, AGA) θεωρούνται τα νεογνά που έχουν γεννηθεί μεταξύ του 10^{ου} και 89^{ου} εκατοστημορίου των καμπυλών βάρους σε σχέση με την ημέρα γέννησής τους.

3.6.3. Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά στοιχεία της οικογένειας

Μεταξύ των στοιχείων που συλλέχθηκαν από τους γονείς για τη μελέτη αυτή ήταν τα χρόνια εκπαίδευσης της μητέρας και του πατέρα του παιδιού, τα οποία χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες: λιγότερο από 9 χρόνια εκπαίδευσης, 9-14 χρόνια εκπαίδευσης και πάνω από 14 χρόνια εκπαίδευσης.

3.7. Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά (frequencies- %) ενώ οι συνεχείς ως Μέση Τιμή ± Τυπική Απόκλιση (Τ.Α). Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση συνεχών μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (chi-square test) ή ο two-sample z-test for proportions, για πολλαπλές συγκρίσεις όπου αυτό ενδείκνυται. Αντίστοιχα για

τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student's T-test. Επιπλέον πραγματοποιήθηκαν μονοπαραγοντικές λογαριθμικές παλινδρομήσεις (univariate logistic regression analyses) για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ συγκεκριμένων γονιδιακών πολυμορφισμών με το φαινότυπο της παχυσαρκίας. Στη συνέχεια, οι πολυμορφισμοί που βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με την παχυσαρκία σε επίπεδο μονοπαραγοντικής λογαριθμικής παλινδρόμησης καθώς και οι υπόλοιπες συνιστώσες του δείκτη CORE συσχετίστηκαν σε πολυπαραγοντικό επίπεδο με το φαινότυπο της παχυσαρκίας μέσω πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης (multiple logistic regression analysis). Τα αποτελέσματα από τις λογαριθμικές παλινδρομήσεις που πραγματοποιήθηκαν παρουσιάζονται ως Σχετικοί Λόγοι/ ΣΛ (Odds Ratios) και 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης/ ΔΕ (95% Confidence Interval/ CI). Σε όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο 5%. Για όλες τις προαναφερόμενες στατιστικές αναλύσεις των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 23.0, 2010, SPSS Inc, Chicago, IL).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Περιγραφή δείγματος

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα κοινωνικά και δημογραφικά στοιχεία ενός υποσυνόλου 1550 παιδιών του υπό μελέτη πληθυσμού, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του νέου δείκτη. Τα δημογραφικά αφορούν την περιοχή κατοικίας των παιδιών και των οικογενειών τους που χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: αστική, ημιαστική και αγροτική, το νομό κατοικίας (Αττική, Θεσσαλονίκη, Αιτωλοακαρνανία, Ηράκλειο Κρήτης) καθώς και την εθνικότητα (Ελληνική, μη Ελληνική) και το φύλο των παιδιών. Τα κοινωνικά χαρακτηριστικά αφορούν το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και του πατέρα (<9, 9-12 και >12 έτη), καθώς και την ηλικία της μητέρας και του πατέρα (<38, 38-42 και >42 έτη). Όλες οι μεταβλητές είναι κατηγορικές.

Πίνακας 2. Κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά της οικογένειας/γονέων στο υποσύνολο (N=1550) του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο Δείγματος (N=1550)	Αγόρια (N=781)	Κορίτσια (N=769)	P-value [†]
	%	%	%	
Περιοχή Κατοικίας				0,243
Αστική	66,5	68,4	64,5	
Ημιαστική	15,0	13,8	16,3	
Αγροτική	18,5	17,8	19,2	
Νομός Κατοικίας				0,134
Αττική	56,2	58,8	53,6	
Θεσσαλονίκη	11,7	10,2	13,3	
Αιτωλοακαρνανία	17,2	16,9	17,6	
Ηράκλειο Κρήτης	14,8	14,1	15,6	
Επίπεδο Εκπαίδευσης Μητέρας				0,230
<9 έτη	20,9	19,2	22,6	
9-12 έτη	39,9	41,2	38,5	
>12 έτη	39,2	39,6	38,9	
Επίπεδο Εκπαίδευσης Πατέρα				0,674
<9 έτη	13,0	12,8	13,3	
9-12 έτη	58,1	57,3	58,9	

>12 έτη	28,9	29,9	27,8	
Φυλή				0,617
Καυκάσιοι	98,0	97,8	98,2	
Μη- Καυκάσιοι	2,0	2,2	1,8	
Εθνικότητα παιδιών				0,041
Ελληνική	84,8	86,7*	83,0	
Μη- Ελληνική	15,2	13,3	17,0*	
Ηλικία Μητέρας				0,677
<38 έτη	39,0	37,9	40,1	
38-42 έτη	34,0	34,7	33,2	
>42 έτη	27,0	27,4	26,7	
Ηλικία Πατέρα				0,379
<42 έτη	38,0	39,1	37,0	
42-46 έτη	33,3	33,8	32,8	
>46 έτη	28,7	27,1	30,3	

†: Πραγματοποιήθηκε ανάλυση Pearson's χ^2 για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών

*P<0,05 όπως προκύπτει από τον έλεγχο two-sample z-test

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 2**, στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων προέκυψε για την εθνικότητα των παιδιών.

Ο **Πίνακας 3** περιλαμβάνει τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του υποσυνόλου των 1550 παιδιών του δείγματος της μελέτης, πιο αναλυτικά το βάρος (kg), το ύψος (cm), το δείκτη μάζας σώματος (kg/m^2) και την περιφέρεια μέσης (cm).

Πίνακας 3. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά στο υποσύνολο (N=1550) του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο Δείγματος (N=1550)	Αγόρια (N=781)	Κορίτσια (N=769)	P-value [†]
	Μέσος (T.A)	Μέσος (T.A)	Μέσος (T.A)	
Βάρος(kg)	45,1 (10,7)	45,2 (10,8)	45,0 (10,7)	0,606
Ύψος(cm)	148,5 (7,7)	148,1 (7,3)	149,0 (8,0)	0,016
ΔΜΣ(kg/m^2)	20,3 (3,8)	20,5 (3,9)	20,1 (3,8)	0,053
Περιφέρεια Μέσης(cm)	68,8 (9,6)	70,0 (10,1)	67,6 (9,0)	<0,001

T.A : Τυπική Απόκλιση

†: Πραγματοποιήθηκε έλεγχος Student's t-test για τη σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ των δύο φύλων.

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3**, στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα παρουσιάστηκε για τη μεταβλητή του ύψους ($p=0,016$) και της περιφέρειας μέσης ($p<0,001$).

Στον **Πίνακα 4** παρατίθενται τα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας στο υποσύνολο των 1550 παιδιών του δείγματος και ανά φύλο. Στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίζονται μεταξύ των δύο φύλων τόσο στον επιπολασμό των ελλιποβαρών/ νορμοβαρών όσο και της παχυσαρκίας.

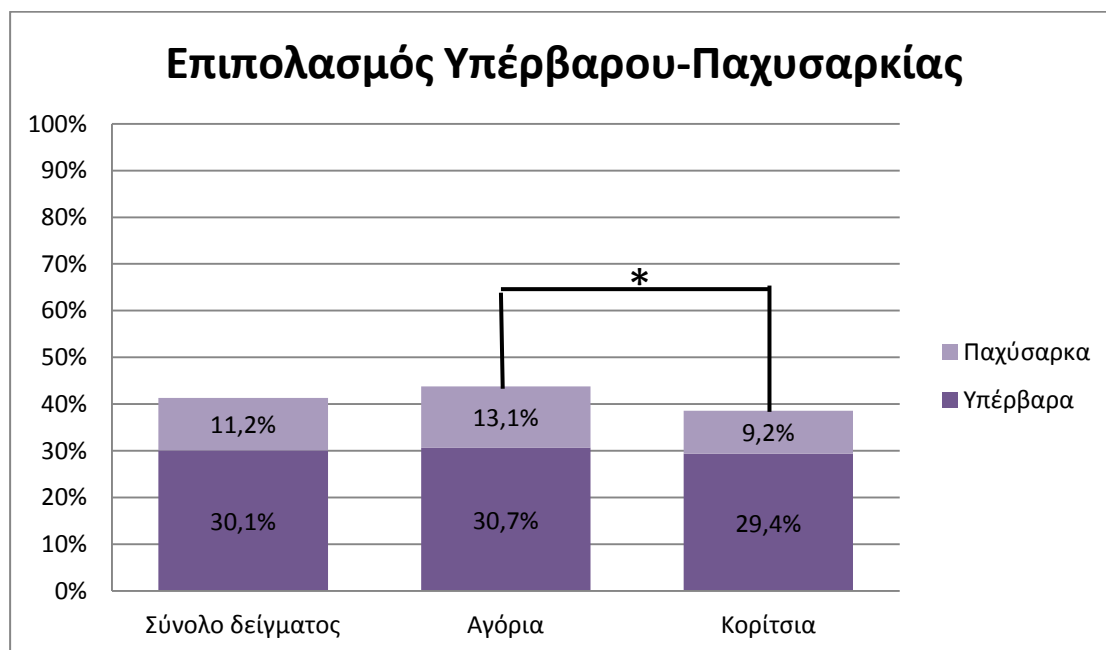
Πίνακας 4. Επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας στο υποσύνολο ($N=1550$) του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο Δείγματος (N=1550)	Αγόρια (N=781)	Κορίτσια (N=769)	P-value[†]
	%	%	%	
Κατηγοριοποίηση βάρους				0,029
Ελλιποβαρή & Νορμοβαρή	58,8	56,2	61,4*	
Υπέρβαρα	30,1	30,7	29,4	
Παχύσαρκα	11,2	13,1*	9,2	

†: Πραγματοποιήθηκε ανάλυση Pearson's χ^2 για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών

* $P<0,05$ όπως προκύπτει από τον έλεγχο two-sample z-test

Σχήμα 1. Επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας στο υποσύνολο (N=1550) του δείγματος και ανά φύλο.



*P<0,05 για σύγκριση του ποσοστού παχυσαρκίας μεταξύ των δύο φύλων με τη χρήση του ελέγχου Pearson χ^2

Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά που συλλέχθηκαν από το δείγμα για το υποσύνολο των N=1550 παιδιών και ανά φύλο, καθώς και η κατηγοριοποίησή τους. Πιο συγκεκριμένα, παρατίθενται τα δεδομένα που αφορούν το βάρος μητέρας πριν την κύηση (φυσιολογική, ελλιποβαρή, υπέρβαρη, παχύσαρκη), το αν η μητέρα κάπνιζε κατά τη διάρκεια της κύησης (ναι, όχι) και το ρυθμό ανάπτυξης του παιδιού κατά τον 1^ο χρόνο ζωής (καθυστερημένη, φυσιολογική ή γρήγορη ανάπτυξη).

Πίνακας 5. Περιγεννητικά χαρακτηριστικά στο υποσύνολο (N=1550) του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο Δείγματος (N=1550)	Αγόρια (N=781)	Κορίτσια (N=769)	P-value [†]
	%	%	%	
Βάρος μητέρας προ κύησης				0,488
Φυσιολογικό Βάρος	74,0	74,0	74,0	
Ελλιποβαρή	7,5	8,2	6,8	

Υπέρβαρη	14,2	14,1	14,3
Παχύσαρκη	4,3	3,7	4,9
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης			0,776
Όχι	84,1	83,9	84,4
Ναι	15,9	16,1	15,6
Ρυθμός ανάπτυξης τους πρώτους 6 μήνες ζωής			0,001
Καθυστερημένη ανάπτυξη	10,9	11,8	10,0
Φυσιολογική ανάπτυξη	58,1	61,6*	54,5
Γρήγορη ανάπτυξη	31,0	26,6	35,5*

†: Πραγματοποιήθηκε ανάλυση Pearson's χ^2 για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών

*P<0,05 όπως προκύπτει από τον έλεγχο two-sample z-test

Σύμφωνα με τα δεδομένα του **Πίνακα 5**, στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων εντοπίστηκε μόνο στα ποσοστά των παιδιών που παρουσίασαν φυσιολογική και γρήγορη ανάπτυξη.

Ακολούθως, στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται οι πολυμορφισμοί των γονιδίων τα οποία ταυτοποιήθηκαν στο υποσύνολο (N=1550) του δείγματος, με κατηγοριοποίηση ανά φύλο. Όπως γίνεται εμφανές και από τον πίνακα, κανένας από τους παρακάτω πολυμορφισμούς δε φάνηκε να έχει στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.

Πίνακας 6. Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNP's) στο υποσύνολο (N=1550) του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο Δείγματος (N=1550)	Αγόρια (N=781)	Κορίτσια (N=769)	P-value[†]
	%	%	%	
TMEM18_rs4854344				0,442
GG	3,7	4,4	3,1	
TG	32,2	32,0	32,4	
TT	64,1	63,6	64,5	

TMEM18_rs6548238				0,512
AA	3,7	4,2	3,1	
GA	32,3	32,0	32,5	
GG	64,1	63,8	64,4	
TMEM18_rs7561317				0,772
CC	11,1	11,7	10,5	
TC	44,3	44,2	44,3	
TT	44,6	44,2	45,1	
MAP2K5_rs2241423				0,987
CC	57,4	57,2	57,5	
CT	37,1	37,1	37,1	
TT	5,5	5,6	5,5	
STK33_rs4929949				0,949
AA	40,0	39,7	40,3	
AG	47,7	47,8	47,6	
GG	12,3	12,5	12,1	
MGAT1_rs1021001				0,305
CC	75,5	76,6	74,4	
CG	22,6	21,3	24,1	
GG	1,9	2,2	1,6	
MGAT1_rs4285184				0,597
AA	53,0	54,3	51,8	
AG	39,5	38,5	40,4	
GG	7,5	7,2	7,8	
MGAT1_rs12186500				0,181
AA	23,0	23,7	22,2	
GA	48,3	46,0	50,6	
GG	28,8	30,3	27,2	
MGAT1_rs6886113				0,404
CC	5,7	6,3	5,2	
TC	32,3	31,0	33,7	
TT	61,9	62,7	61,1	

FTO_rs57103849				0,531
CC	20,8	21,5	20,2	
TC	48,5	49,0	47,9	
TT	30,7	29,4	32,0	
FTO_rs9939609				0,172
AA	19,8	19,7	19,9	
AT	47,4	45,3	49,4	
TT	32,8	35,0	30,7	

†: Πραγματοποιήθηκε ανάλυση Pearson's χ^2 για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών

4.2. Λογιστικές παλινδρομήσεις

Στον **Πίνακα 7** παρατίθενται οι μονοπαραγοντικές λογαριθμικές παλινδρομήσεις που πραγματοποιήθηκαν για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ του καθενός από τους υπό μελέτη γονιδιακούς πολυμορφισμούς με την παχυσαρκία στο υποσύνολο (N=1550) του δείγματος.

Πίνακας 7. Απλές λογαριθμικές παλινδρομήσεις για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ γονιδιακών πολυμορφισμών με την παχυσαρκία στο υποσύνολο (N=1550) του δείγματος.

	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ		
	Σ.Λ	95%Δ.Ε	P-value
TMEM18_rs4854344			
GG	1,00		
TG	0,755	0,306-1,866	0,543
TT	1,271	0,535-3,020	0,587
TMEM18_rs6548238			
AA	1,00		
GA	0,739	0,299-1,828	0,513
GG	1,247	0,524-2,964	0,618
TMEM18_rs7561317			
CC	1,00		
TC	0,887	0,535-1,471	0,643
TT	0,792	0,476-1,318	0,369

MAP2K5_rs2241423				
CC	1,00			
CT	0,750	0,530-1,062		0,105
TT	1,436	0,782-2,636		0,243
STK33_rs4929949				
AA	1,00			
AG	1,055	0,752-1,480		0,756
GG	0,949	0,560-1,609		0,847
MGAT1_rs1021001				
CC	1,00			
CG	1,177	0,817-1,697		0,382
GG	0,608	0,143-2,588		0,501
MGAT1_rs4285184				
AA	1,00			
AG	1,435	1,034-1,991		0,031
GG	0,972	0,501-1,885		0,932
MGAT1_rs12186500				
AA	1,00			
GA	0,809	0,541-1,209		0,301
GG	1,118	0,731-1,708		0,607
MGAT1_rs6886113				
CC	1,00			
TC	1,415	0,622-3,219		0,408
TT	1,547	0,698-3,431		0,283
FTO_rs57103849				
CC	1,00			
TC	1,231	0,813-1,865		0,327
TT	0,866	0,540-1,387		0,549
FTO_rs9939609				
TT	1,00			
AA	1,675	1,069-2,624		0,024
AT	1,421	0,970-2,081		0,071

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 7**, από την στατιστική ανάλυση προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού MGAT1_rs4285184 για το γονότυπο AG και της παχυσαρκίας ($p=0,031$) με σχετικό λόγο 1,435 και διάστημα εμπιστοσύνης 1,034-1,991. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παχυσαρκία προέκυψε επίσης για το γονότυπο AA του πολυμορφισμού FTO_rs9939609 ($p=0,024$), με σχετικό λόγο 1,675 και διάστημα εμπιστοσύνης 1,069-2,624.

Δεδομένου πως για την κατασκευή του νέου δείκτη βασιζόμαστε στον προϋπάρχων δείκτη C.O.R.E., για τις αντίστοιχες παλινδρομήσεις των υπόλοιπων συνιστωσών «επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας», «κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης», «ρυθμός ανάπτυξης κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής» θα χρησιμοποιηθούν οι αναλύσεις που έχουν ήδη γίνει για να βρεθούν οι στατιστικά σημαντικές συνιστώσες του C.O.R.E. αλλά και ο τρόπος επιλογής αυτών.

4.3. Ανάπτυξη του δείκτη GENE-CORE-ob

Ο σχηματισμός του νέου δείκτη GENE-CORE-ob βασίστηκε στη μεθοδολογία για την ανάπτυξη του δείκτη CORE. Για το δείκτη αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι περιγεννητικοί και κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας που παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί μετά από την πολυπαραγοντική ανάλυση λογαριθμικής παλινδρόμησης που είχε γίνει στο υπό εξέταση αντίστοιχο δείγμα, από τη μελέτη Health Growth. Οι μεταβλητές αυτές συνδυάστηκαν με το φύλο για την δημιουργία του "Δείκτη αξιολόγησης κινδύνου παιδικής παχυσαρκίας - Childhood Obesity Risk Evaluation" (C.O.R.E.).

Το ακέραιο τμήμα των σχετικών λόγων, που δείχνουν τη σχέση ανάμεσα σε κάθε μία από τις μεταβλητές - συνιστώσες του δείκτη CORE και την παχυσαρκία, χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία του σχετικού συστήματος βαθμολόγησης, π.χ., το σκορ 2 και 3 έχει αποδοθεί στους σχετικούς λόγους 2,15 και 3,43 αντίστοιχα. Με βάση τα παραπάνω, αντίστοιχα σκορ αποδόθηκαν σε κάθε μεταβλητή που χρησιμοποιήθηκε στο δείκτη CORE. Έτσι στους πέντε παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία του δείκτη (φύλο, επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας, βάρος μητέρας πριν την εγκυμοσύνη, κάπνισμα μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ταχύτητα ανάπτυξης παιδιού) αποδόθηκαν σκορ με τιμές από 0 έως 4. Τα σκορ που αποδόθηκαν σε κάθε περίπτωση ήταν ενδεικτικά των τιμών των σχετικών λόγων των πιθανοτήτων, σε σχέση με την σημαντικότητά τους ως προς την παιδική παχυσαρκία. Το σκορ του δείκτη CORE ελήφθη με την άθροιση των βαθμολογιών των προαναφερθέντων συστατικών του και κυμαινόταν από 0 έως 11.

Υψηλότερες τιμές του δείκτη δείχνουν μεγαλύτερο κίνδυνο παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία (296, 302).

Για την ανάπτυξη του νέου δείκτη έγιναν πολλαπλές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις σε ένα υποσύνολο του δείγματος των 1753 παιδιών, δηλαδή σε 1550 παιδιά, των οποίων τα αποτελέσματα φαίνονται στον **Πίνακα 8**.

Πίνακας 8. Πολλαπλές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των εξεταζόμενων συνιστωσών του υπό κατασκευή δείκτη με την παχυσαρκία στο υποσύνολο του δείγματος (N=1550).

	Πολλαπλές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις		
	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ		
	Σ.Λ.	95% Δ.Ε.	P-value
Φύλο			
Κορίτσια	1,00		
Αγόρια	1,647	1,180-2,299	0,003
Ρυθμός ανάπτυξης κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής			
Φυσιολογική ανάπτυξη	1,00		
Καθυστερημένη ανάπτυξη	1,123	0,660-1,911	0,670
Γρήγορη ανάπτυξη	1,253	0,875-1,795	0,219
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης			
Όχι	1,00		
Ναι	1,500	1,005-2,238	0,047
Επίπεδο Εκπαίδευσης Μητέρας			
>12 έτη	1,00		
9 -12 έτη	1,477	1,001-2,180	0,050
<9 έτη	1,960	1,275-3,012	0,002
Βάρος μητέρας προ κύησης			
Φυσιολογικό Βάρος	1,00		
Ελλιποβαρής	0,520	0,222-1,221	0,133
Υπέρβαρη	2,588	1,748-3,830	<0,001
Παχύσαρκη	4,083	2,273-7,335	<0,001
FTO_rs9939609			

TT	1,00		
AA	1,778	1,117-2,829	0,015
AT	1,480	0,998-2,194	0,051
MGAT1_rs4285184			
AA	1,00		
AG	1,438	1,025-2,019	0,036
GG	0,970	0,491-1,917	0,930

Η βαθμολόγηση του δείκτη έγινε λαμβάνοντας υπόψη τους σχετικούς λόγους των συντελεστών ως προς την παχυσαρκία, ακολουθώντας τη λογική βαθμολόγησης του δείκτη CORE, όπως προαναφέρεται, και παρουσιάζεται στον **Πίνακα 9**. Το ελάχιστο πιθανό σκορ για κάποιο παιδί είναι το 0, ενώ το μέγιστο δυνατό σκορ είναι το 14.

Πίνακας 9. Βαθμολόγηση-σκοράρισμα του δείκτη GENE-CORE-ob στο υποσύνολο του δείγματος (N=1550).

GENE-CORE-ob Index Score	
Φύλο	
Κορίτσια	0
Αγόρια	2
Ρυθμός ανάπτυξης κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής	
Φυσιολογική ανάπτυξη	0
Καθυστερημένη ανάπτυξη	0
Γρήγορη ανάπτυξη	1
Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης	
Όχι	0
Ναι	2
Επίπεδο Εκπαίδευσης Μητέρας	
>12 έτη	0
9-12 έτη	1
<9 έτη	2
Βάρος μητέρας προ κύησης	
Φυσιολογικό Βάρος	0
Ελλιποβαρή	0
Υπέρβαρη	3
Παχύσαρκη	4

FTO_rs9939609	
TT	0
AA	2
AT	1
MGAT1_rs4285184	
AA	0
AG	1
GG	0

Για την εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας του δείκτη χρησιμοποιήθηκε το υπόλοιπο υποσύνολο του δείγματος, δηλαδή τα N=203 παιδιά που δεν συμπεριλήφθηκαν κατά τη φάση της ανάπτυξης του δείκτη.

Η μέση βαθμολογία, η τυπική απόκλιση, το διάστημα εμπιστοσύνης και η ελάχιστη και μέγιστη βαθμολογία για το υποσύνολο του δείγματος στο οποίο έγινε η ανάπτυξη του δείκτη αλλά και για το υποσύνολο στο οποίο έγινε η εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας του δείκτη, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 10**.

Πίνακας 10. Εφαρμογή δείκτη στα υποσύνολα του δείγματος που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του δείκτη (N=1550) και για την επαλήθευση του δείκτη (N=203).

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ						
N= 1550				N=203		
	Μέσος (T.A)	95% Δ.Ε	Ελάχιστη- Μέγιστη βαθμολογία	Μέσος (T.A)	95% Δ.Ε	Ελάχιστη- Μέγιστη βαθμολογία
GENE- CORE-ob index	4,2652 (2,16761)	4,1572- 4,3732	0-12	4,5320 (2,32138)	4,2108- 4,8533	0-11

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι για κάθε μονάδα αύξησης του δείκτη GENE-CORE-ob το βρέφος έχει 16.3% οριακά στατιστικά σημαντικά αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσει παχυσαρκία στην ηλικία των 9-12 ετών (p-value = 0,086), όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 11**.

Πίνακας 11. Συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας του δείκτη GENE-CORE-ob με την παχυσαρκία (N=203).

	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ		
	Σχετικός Λόγος	95% Δ.Ε	P-value
GENE-CORE-ob index	1,163	0,979-1,372	0,086

Με σκοπό την πιο έγκυρη και εύκολη αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης του υπό μελέτη φαινοτύπου, το σκορ του δείκτη χωρίστηκε σε τρία τριτημόρια, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 12**. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε απλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση ώστε να συσχετιστούν τα τριτημόρια αυτά με την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας για τον δείκτη GENE-CORE-ob (**Πίνακας 13**).

Πίνακας 12. Τριτημόρια του δείκτη GENE-CORE-ob με βάση τη βαθμολογία στο υποσύνολο του δείγματος (N=203).

	Κατωφλική τιμή GENE-CORE-ob Index
1^ο με 2^ο Τριτημόριο	3,0000
2^ο με 3^ο Τριτημόριο	5,0000

Το 1^ο Τριτημόριο του δείγματος είχε βαθμολογία έως 3, ενώ το 3^ο τριτημόριο είχε βαθμολογία πάνω από 5.

Πίνακας 13. Απλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των ευρεθέντων τριτημορίων του δείκτη με την παχυσαρκία στο υποσύνολο του δείγματος (N=203).

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ			
GENE-CORE-ob index	Αδρός Σ.Λ	95% Δ.Ε	P-value

1 ^ο τριτημόριο (σکور <3)	1,00		
2 ^ο τριτημόριο (σکور 3-5)	1,370	0,454-4,137	0,576
3 ^ο τριτημόριο (σکور >5)	2,589	0,953-7,035	0,062

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 13**, τα αποτελέσματα του δείκτη GENE CORE-ob φαίνεται να είναι οριακά στατιστικά σημαντικά όταν το παιδί σκοράρει περισσότερο από 5 βαθμούς (3ο τριτημόριο), με p-value=0,062.

Τέλος, υπολογίστηκε πως ο δείκτης GENE-CORE-ob παρουσιάζει ευαισθησία 65,4% και ειδικότητα 56,5% σχετικά με το φαινότυπο της παχυσαρκίας στα παιδιά ηλικίας 9-13 ετών, όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 14**.

Πίνακας 14. Εκτίμηση ευαισθησίας και ειδικότητας του δείκτη GENE-CORE-ob (N=203).

	Ευαισθησία	Ειδικότητα
GENE-CORE-ob index	65,4%	56,5%

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για τη δημιουργία του δείκτη GENE-CORE-ob που εκτιμά την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία λήφθηκαν υπόψη το φύλο του παιδιού καθώς και συγκεκριμένες περιγεννητικές και κοινωνικοδημογραφικές παράμετροι καθώς και δύο διαφορετικού γονότυποι.

Πιο συγκεκριμένα, οι περιγεννητικοί παράγοντες αφορούν το βάρος της μητέρας προ κύησης, το αν η μητέρα κάπνιζε κατά τη διάρκεια της κύησης και το ρυθμό ανάπτυξης του παιδιού κατά τη βρεφική ηλικία. Οι κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν αφορούν το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας ενώ εκτιμήθηκαν και οι γονότυποι του πολυμορφισμού rs9939609 του γονιδίου FTO και του πολυμορφισμού rs4285184 του γονιδίου MGAT1. Οι προαναφερόμενες συνιστώσες εκτός των δύο γονιδίων βασίζονται στην κατασκευή του προϋπάρχοντος δείκτη CORE. Στα πλαίσια της δημιουργίας του δείκτη CORE, έγινε συλλογή και επεξεργασία στοιχείων από τα οποία προέκυψαν σημαντικά δεδομένα.

Αναφορικά με τα πρώτα γενικότερα δεδομένα, ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας στο σύνολο του δείγματός της παρούσας μελέτης εκτιμήθηκε 30,1% και 11,2% αντίστοιχα, με την κατανομή ανάμεσα στα δύο φύλα να είναι 30,7% και 13,1% αντίστοιχα στα αγόρια και 29,4% και 9,2% αντίστοιχα στα κορίτσια, με την ποσοστιαία διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,029$). Οι εκτιμήσεις αυτές βρίσκονται σε συμφωνία με τα έως τώρα δεδομένα για τον ελληνικό χώρο, όπως αυτά παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Πιο συγκεκριμένα, μια από τις πιο πρόσφατες και αντιπροσωπευτικές μελέτες με ελληνικά δεδομένα για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα των 10-12 ετών εκτιμά τα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας στο 29,5% και 10,8% αντίστοιχα, με 29,5% το ποσοστό υπέρβαρου και στα δύο φύλα και 9% και 13,1% τα ποσοστά παχυσαρκίας σε κορίτσια και αγόρια αντίστοιχα (55). Υψηλότερα ποσοστά υπέρβαρου (37,7% για τα κορίτσια και 44,4% για τα αγόρια) αλλά παρόμοια ποσοστά παχυσαρκίας (9,7% για τα κορίτσια και 11,2% για τα αγόρια) υπολόγισε για την Ελλάδα ακόμα μια πρόσφατη Ευρωπαϊκή μελέτη στην ίδια ηλικιακή ομάδα (59).

Κατά τις αναλύσεις για τη δημιουργία του δείκτη C.O.R.E. βρέθηκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ της παχυσαρκίας και βασικών περιγεννητικών και κοινωνικοδημογραφικών παραγόντων (302), οι οποίοι έχουν συσχετιστεί ισχυρά στη βιβλιογραφία με την εμφάνιση του συγκεκριμένου κλινικού φαινοτύπου (βάρος μητέρας προ κύησης (232-241), κάπνισμα κατά την κύηση (250-254), ρυθμός ανάπτυξης βρέφους (233, 259-262), επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας (171)).

Αναφορικά με τους γονότυπους που έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία, μελέτες δείχνουν πως ο πολυμορφισμός rs9939609 του γονιδίου FTO συσχετίζεται με έως και 31% μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση παχυσαρκίας (130). Ο πολυμορφισμός rs4285184 του γονιδίου MGAT1 έχει επίσης συσχετιστεί και αυτός με υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος στα παιδιά (142). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα υπάρχοντα ευρήματα. Αναλυτικότερα, τα αποτελέσματα απλών λογαριθμιστικών παλινδρομήσεων έδειξαν ότι από τους 11 εξεταζόμενους μονογονιδιακούς πολυμορφισμούς, ο rs9939609 του γονιδίου FTO και ο rs4285184 του γονιδίου MGAT1 συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση παχυσαρκίας στο υπό μελέτη δείγμα. Πιο συγκεκριμένα, έπειτα από και πολλαπλές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις, εκτιμήθηκε πως ο γονότυπος AA για τον πολυμορφισμό rs9939609 του γονιδίου FTO αυξάνει την πιθανότητα για εμφάνιση παχυσαρκίας κατά 77,8% (Δ.Ε. 95% 1,117-2,829, $p=0,016$) ενώ ο γονότυπος AT κατά 48% (Δ.Ε. 95% 0,998-2,194, $p=0,051$), με την τελευταία συσχέτιση να είναι οριακά στατιστικά σημαντική. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αλλά και με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, το γονίδιο FTO και συγκεκριμένα το SNP rs9939609 δεν έχει συσχετιστεί με το φύλο (303). Παράλληλα, ο δεύτερος συσχετιζόμενος γονότυπος AG για τον πολυμορφισμό rs4285184 του γονιδίου MGAT1 φαίνεται πως αυξάνει την πιθανότητα κατά 43,8% (Δ.Ε. 95% 1,025-2,019, $p=0,036$).

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή ασφαλώς εμπίπτει σε ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, ο παράγοντας του ρυθμού ανάπτυξης του βρέφους κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής συμπεριλήφθηκε ως παράμετρος στο σχηματισμό του δείκτη, παρά το γεγονός ότι η συσχέτισή του με το φαινότυπο της παχυσαρκίας στα πλαίσια των πολλαπλών λογαριθμιστικών παλινδρομήσεων δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,219$). Η πρωτοβουλία αυτή στηρίζεται στα ευρήματα της ισχύουσας βιβλιογραφίας πως ο παράγοντας αυτός έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας και επίσης είχε συμπεριληφθεί στον προϋπάρχων δείκτη CORE, εξέλιξη του οποίου είναι ο δείκτης GENE-CORE-ob. Παράλληλα, οι παράγοντες «επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας μεταξύ 9-12 ετών» και «γονότυπος AT του πολυμορφισμού FTO_rs9939609» συμπεριλήφθησαν στους βαθμολογίσιμους παράγοντες του δείκτη, καθώς η συσχέτισή τους με την παχυσαρκία στις πολλαπλές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις ήταν οριακά στατιστικά σημαντική ($p=0,050$ και $p=0,051$ αντίστοιχα). Αναφορικά με τη συσχέτιση του δείκτη με την παχυσαρκία, αυτή εκτιμήθηκε οριακά στατιστικά σημαντική ($p=0,086$), πιθανότατα λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας του δείκτη ($N=203$). Επιπρόσθετα, τα στοιχεία τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του δείκτη προέρχονται από μια συγχρονική μελέτη με

αναδρομική συλλογή συγκεκριμένων περιγεννητικών στοιχείων και ταυτόχρονα ο δείκτης δημιουργήθηκε με σκοπό να έχει προγνωστική αξία. Ιδανικά και λαμβάνοντας υπόψη το σφάλμα ανάκλησης που προκύπτει κατά την αναδρομική περιγραφή δεδομένων/πληροφοριών, θα ήταν προτιμότερο τα στοιχεία να προέρχονταν από προοπτική μελέτη. Εκτός όμως από περιορισμούς, η παρούσα διατριβή διαθέτει και συγκεκριμένα πλεονεκτήματα. Το δείγμα της μελέτης ήταν σχετικά μεγάλο (N=1753) και αντιπροσωπευτικό από τέσσερις διαφορετικές περιοχές της Ελλάδος. Παράλληλα, ακολουθήθηκε συγκεκριμένο πρωτόκολλο κατά τη διάρκεια της μελέτης για τη συλλογή και την επεξεργασία των αποτελεσμάτων και, στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση για μεγαλύτερη αξιοπιστία των συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων του δείκτη και της παχσαρκίας.

Στην υπάρχουσα μέχρι στιγμής βιβλιογραφία, ποικίλοι δείκτες έχουν κατασκευαστεί με σκοπό να εκτιμήσουν τη διατροφική ποιότητα ή την πιθανότητα για εμφάνιση ορισμένων κλινικών φαινοτύπων. Η χρησιμότητα αυτών είναι αδιαμφισβήτητη καθώς αποτελούν έναν εύκολο και πρακτικό τρόπο εκτίμησης των συγκεκριμένων παραμέτρων τόσο από τους επιστήμονες υγείας όσο και από τον γενικό πληθυσμό. Λίγοι είναι αυτοί που λαμβάνουν όμως υπόψη κοινωνικοδημογραφικά στοιχεία, ενώ δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κανένας δείκτης που να συμπεριλαμβάνει γενετικά δεδομένα (304). Σε αντίθεση με τους προϋπάρχοντες δείκτες που εκτιμούν παροντικές συσχετίσεις, ο δείκτης CORE καθώς και ο νέος δείκτης GENE-CORE-ob μπορεί να έχει προγνωστική αξία, προβλέποντας την πιθανότητα για εμφάνιση παχσαρκίας σχεδόν 10 χρόνια μετά, δηλαδή όταν το παιδί θα είναι στην ηλικία των 9-13 ετών. Ασφαλώς, θα ήταν καλό να ακολουθήσουν επόμενες μελέτες με σκοπό την επαλήθευση του δείκτη σε μεγαλύτερο δείγμα του παιδικού πληθυσμού και σε μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laron Z. Increasing incidence of childhood obesity. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1 Suppl 3:443-7.
2. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obes Rev* 2008;9(5):474-88.
3. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J* 2005;4:24.
4. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
5. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, Mei Z, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000(314):1-27.
6. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76-85.
7. Flodmark CE, Lissau I, Moreno LA, Pietrobelli A, Widhalm K. New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(10):1189-96.
8. Pietrobelli A, Rugolotto S, Cristofaro PD, Malavolti M. Pediatric obesity: looking into treatment. *Nutrients* 2009;1(2):197-209.
9. Antal M, Peter S, Biro L, Nagy K, Regoly-Merei A, Arato G, Szabo C, Martos E. Prevalence of underweight, overweight and obesity on the basis of body mass index and body fat percentage in Hungarian schoolchildren: representative survey in metropolitan elementary schools. *Ann Nutr Metab* 2009;54(3):171-6.
10. Heo M, Wylie-Rosett J, Pietrobelli A, Kabat GC, Rohan TE, Faith MS. US pediatric population-level associations of DXA-measured percentage of body fat with four BMI metrics with cutoffs. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(1):60-8.
11. Albuquerque D NC, Samouda H, Manco L. Assessment of obesity and abdominal obesity among Portuguese children. *Acta Med Port* 2012;25(3):169-73.
12. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, Bembien DA. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60(5):709-23.
13. Silva DR, Ribeiro AS, Pavao FH, Ronque ER, Avelar A, Silva AM, Cyrino ES. Validity of the methods to assess body fat in children and adolescents using multi-compartment

- models as the reference method: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59(5):475-86.
14. Bucher BS, Ferrarini A, Weber N, Bullo M, Bianchetti MG, Simonetti GD. Primary hypertension in childhood. *Curr Hypertens Rep* 2013;15(5):444-52.
 15. Tompuri TT, Lakka TA, Hakulinen M, Lindi V, Laaksonen DE, Kilpelainen TO, Jaaskelainen J, Lakka HM, Laitinen T. Assessment of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry, bioimpedance analysis and anthropometrics in children: the Physical Activity and Nutrition in Children study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013.
 16. Orta Duarte M, Flores Ruelas Y, Lopez-Alcaraz F, del Toro-Equihua M, Sanchez-Ramirez CA. Correlation between percentage of body fat measured by the Slaughter equation and bio impedance analysis technique in Mexican schoolchildren. *Nutr Hosp* 2014;29(1):88-93.
 17. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA* 2012;307(5):483-90.
 18. Flores LS, Gaya AR, Petersen RD, Gaya A. Trends of underweight, overweight, and obesity in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89(5):456-61.
 19. Gabriel CG, Corso AC, Caldeira GV, Gimeno SG, Schmitz Bde A, de Vasconcelos Fde A. Overweight and obesity related factors in schoolchildren in Santa Catarina State, Brazil. *Arch Latinoam Nutr* 2010;60(4):332-9.
 20. Misra A, Shah P, Goel K, Hazra DK, Gupta R, Seth P, Tallikoti P, Mohan I, Bhargava R, Bajaj S, et al. The high burden of obesity and abdominal obesity in urban Indian schoolchildren: a multicentric study of 38,296 children. *Ann Nutr Metab* 2011;58(3):203-11.
 21. O'Dea JA, Chiang H, Peralta LR. Socioeconomic patterns of overweight, obesity but not thinness persist from childhood to adolescence in a 6-year longitudinal cohort of Australian schoolchildren from 2007 to 2012. *BMC Public Health* 2014;14:222.
 22. Badi MA, Garcia-Triana BE, Suarez-Martinez R. Overweight/obesity and hypertension in schoolchildren aged 6-16 years, Aden Governorate, Yemen, 2009. *East Mediterr Health J* 2012;18(7):718-22.
 23. Boukthir S, Essaddam L, Mazigh Mrad S, Ben Hassine L, Gannouni S, Nessib F, Bouaziz A, Brini I, Sammoud A, Bouyahia O, et al. Prevalence and risk factors of overweight and obesity in elementary schoolchildren in the metropolitan region of Tunis, Tunisia. *Tunis Med* 2011;89(1):50-4.

24. Abril V, Manuel-y-keenoy B, Sola R, Garcia JL, Nessier C, Rojas R, Donoso S, Arija V. Prevalence of overweight and obesity among 6-to 9-year-old school children in Cuenca, Ecuador: relationship with physical activity, poverty, and eating habits. *Food Nutr Bull* 2013;34(4):388-401.
25. van Stralen MM, te Velde SJ, van Nassau F, Brug J, Grammatikaki E, Maes L, De Bourdeaudhuij I, Verbestel V, Galcheva S, Iotova V, et al. Weight status of European preschool children and associations with family demographics and energy balance-related behaviours: a pooled analysis of six European studies. *Obes Rev* 2012;13 Suppl 1:29-41.
26. Moraesus L, Lissner L, Sjoberg A. Stable prevalence of obesity in Swedish schoolchildren from 2008 to 2013 but widening socio-economic gap in girls. *Acta Paediatr* 2014;103(12):1277-84.
27. Sjoberg A, Moraesus L, Yngve A, Poortvliet E, Al-Ansari U, Lissner L. Overweight and obesity in a representative sample of schoolchildren - exploring the urban-rural gradient in Sweden. *Obes Rev* 2011;12(5):305-14.
28. Pearson S, Hansen B, Sorensen TI, Baker JL. Overweight and obesity trends in Copenhagen schoolchildren from 2002 to 2007. *Acta Paediatr* 2010;99(11):1675-8.
29. Khasnutdinova SL, Grijbovski AM. Prevalence of stunting, underweight, overweight and obesity in adolescents in Velsk district, north-west Russia: a cross-sectional study using both international and Russian growth references. *Public Health* 2010;124(7):392-7.
30. Conrad D, Capewell S. Associations between deprivation and rates of childhood overweight and obesity in England, 2007-2010: an ecological study. *BMJ Open* 2012;2(2):e000463.
31. Wojtyla-Buciora P, Stawinska-Witoszynska B, Klimberg A, Wojtyla A, Gozdziwska M, Wojtyla K, Piatek J, Wojtyla C, Sygit M, Ignys I, et al. Nutrition-related health behaviours and prevalence of overweight and obesity among Polish children and adolescents. *Ann Agric Environ Med* 2013;20(2):332-40.
32. Mazur A, Klimek K, Telega G, Filip R, Malecka-Tendera E. Ten-year secular trend of overweight and obesity in school children in south-eastern Poland. *Ann Agric Environ Med* 2014;21(3):634-8.
33. Sigmundova D, Sigmund E, Hamrik Z, Kalman M. Trends of overweight and obesity, physical activity and sedentary behaviour in Czech schoolchildren: HBSC study. *Eur J Public Health* 2014;24(2):210-5.
34. Herzig M, Dossegger A, Mader U, Kriemler S, Wunderlin T, Grize L, Brug J, Manios Y, Braun-Fahrlander C, Bringolf-Isler B. Differences in weight status and energy-balance

- related behaviors among schoolchildren in German-speaking Switzerland compared to seven countries in Europe. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9:139.
35. Pedrosa C, Correia F, Seabra D, Oliveira BM, Simoes-Pereira C, Vaz-de-Almeida MD. Prevalence of overweight and obesity among 7-9-year-old children in Aveiro, Portugal: comparison between IOTF and CDC references. *Public Health Nutr* 2011;14(1):14-9.
 36. Parrino C, Rossetti P, Baratta R, La Spina N, La Delfa L, Squatrito S, Vigneri R, Frittitta L. Secular trends in the prevalence of overweight and obesity in Sicilian schoolchildren aged 11-13 years during the last decade. *PLoS One* 2012;7(4):e34551.
 37. Vazquez FL, Diaz O, Pomar C. Prevalence of overweight and obesity among preadolescent schoolchildren in Galicia, Spain. *Child Care Health Dev* 2010;36(3):392-5.
 38. Martinez-Vizcaino V, Solera Martinez M, Notario Pacheco B, Sanchez Lopez M, Garcia-Prieto JC, Torrijos Nino C, Arias Palencia N, Salcedo Aguilar F, Rodriguez-Artalejo F. Trends in excess of weight, underweight and adiposity among Spanish children from 2004 to 2010: the Cuenca Study. *Public Health Nutr* 2012;15(12):2170-4.
 39. Decelis A, Fox K, Jago R. Prevalence of obesity among 10-11-year-old Maltese children using four established standards. *Pediatr Obes* 2013;8(5):e54-8.
 40. Hyska J, Mersini E, Mone I, Burazeri G. Prevalence and demographic correlates of overweight and obesity among children in a transitional southeastern European population. *J Community Health* 2014;39(5):828-34.
 41. Fuiano N, Rapa A, Monzani A, Pietrobelli A, Diddi G, Limosani A, Bona G. Prevalence and risk factors for overweight and obesity in a population of Italian schoolchildren: a longitudinal study. *J Endocrinol Invest* 2008;31(11):979-84.
 42. Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanou D. 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.
 43. Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanos I. Epidemiological survey for the prevalence of overweight and abdominal obesity in Greek adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(7):1718-22.
 44. Angelopoulos PD, Milionis HJ, Moschonis G, Manios Y. Relations between obesity and hypertension: preliminary data from a cross-sectional study in primary schoolchildren: the children study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(10):1226-34.

45. Tokmakidis SP, Kasambalis A, Christodoulos AD. Fitness levels of Greek primary schoolchildren in relationship to overweight and obesity. *Eur J Pediatr* 2006;165(12):867-74.
46. Papadimitriou A, Kounadi D, Konstantinidou M, Xepapadaki P, Nicolaidou P. Prevalence of obesity in elementary schoolchildren living in Northeast Attica, Greece. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(7):1113-7.
47. Manios Y, Angelopoulos PD, Kourlaba G, Kolotourou M, Grammatikaki E, Cook TL, Bouloubasi Z, Kafatos AG. Prevalence of obesity and body mass index correlates in a representative sample of Cretan school children. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(2):135-41.
48. Panagiotakos DB, Papadimitriou A, Anthracopoulos MB, Konstantinidou M, Antonogeorgos G, Fretzayas A, Priftis KN. Birthweight, breast-feeding, parental weight and prevalence of obesity in schoolchildren aged 10-12 years, in Greece; the Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens (PANACEA) study. *Pediatr Int* 2008;50(4):563-8.
49. Mihas C, Mariolis A, Manios Y, Naska A, Panagiotakos D, Arapaki A, Alevizos A, Mariolis-Sapsakos T, Tountas Y. Overweight/obesity and factors associated with body mass index during adolescence: the VYRONAS study. *Acta Paediatr* 2009;98(3):495-500.
50. Moschonis G, Tanagra S, Vandorou A, Kyriakou AE, Dede V, Siatitsa PE, Koumpitski A, Androutsos O, Grammatikaki E, Kantilafti M, et al. Social, economic and demographic correlates of overweight and obesity in primary-school children: preliminary data from the Healthy Growth Study. *Public Health Nutr* 2010;13(10A):1693-700.
51. Mavrakanas TA, Konsoula G, Patsonis I, Merkouris BP. Childhood obesity and elevated blood pressure in a rural population of northern Greece. *Rural Remote Health* 2009;9(2):1150.
52. Tambalis KD, Panagiotakos DB, Sidossis LS. Greek children living in rural areas are heavier but fitter compared to their urban counterparts: a comparative, time-series (1997-2008) analysis. *J Rural Health* 2011;27(3):270-7.
53. Cassimos D, Sidiropoulos H, Batzios S, Balodima V, Christoforidis A. Sociodemographic and dietary risk factors for excess weight in a greek pediatric population living in Kavala, Northern Greece. *Nutr Clin Pract* 2011;26(2):186-91.

54. Michalopoulou M, Gourgoulis V, Kourtessis T, Kambas A, Dimitrou M, Gretziou H. Step counts and body mass index among 9-14 years old greek schoolchildren. *J Sports Sci Med* 2011;10(1):215-21.
55. Farajian P, Panagiotakos DB, Risvas G, Karasouli K, Bountziouka V, Voutzourakis N, Zampelas A. Socio-economic and demographic determinants of childhood obesity prevalence in Greece: the GRECO (Greek Childhood Obesity) study. *Public Health Nutr* 2013;16(2):240-7.
56. Jelastopulu E, Kallianezos P, Merikoulias G, Alexopoulos EC, Sapountzi-Krepia D. Prevalence and risk factors of excess weight in school children in West Greece. *Nurs Health Sci* 2012;14(3):372-80.
57. Kyriazis I, Rekleiti M, Saridi M, Beliotis E, Toska A, Souliotis K, Wozniak G. Prevalence of obesity in children aged 6-12 years in Greece: nutritional behaviour and physical activity. *Arch Med Sci* 2012;8(5):859-64.
58. Athanasopoulos DT, Garopoulou AI, Dragoumanos VP. Childhood obesity and associated factors in a rural Greek island. *Rural Remote Health* 2011;11(4):1641.
59. Brug J, van Stralen MM, Te Velde SJ, Chinapaw MJ, De Bourdeaudhuij I, Lien N, Bere E, Maskini V, Singh AS, Maes L, et al. Differences in weight status and energy-balance related behaviors among schoolchildren across Europe: the ENERGY-project. *PLoS One* 2012;7(4):e34742.
60. Kollias A, Skliros E, Stergiou GS, Leotsakos N, Saridi M, Garifallos D. Obesity and associated cardiovascular risk factors among schoolchildren in Greece: a cross-sectional study and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(11-12):929-38.
61. Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(1):23-7.
62. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(4):276-83.
63. Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(6):1363-73, ix.
64. Oliveira FL, Patin RV, Escrivao MA. Atherosclerosis prevention and treatment in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(4):513-28.
65. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(15):1309-19.

66. Huynh Q, Blizzard L, Sharman J, Magnussen C, Schmidt M, Dwyer T, Venn A. Relative contributions of adiposity in childhood and adulthood to vascular health of young adults. *Atherosclerosis* 2013;228(1):259-64.
67. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122(1):198-208.
68. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
69. Flynn J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1059-66.
70. Flynn JT. Adiposity, the sympathetic nervous system, and childhood primary hypertension. *Hypertension* 2013;62(4):689-90.
71. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25):3171-80.
72. Su TC, Liao CC, Chien KL, Hsu SH, Sung FC. An overweight or obese status in childhood predicts subclinical atherosclerosis and prehypertension/hypertension in young adults. *J Atheroscler Thromb* 2014;21(11):1170-82.
73. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation* 2013;128(3):217-24.
74. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365(20):1876-85.
75. Armstrong KR, Cote AT, Devlin AM, Harris KC. Childhood obesity, arterial stiffness, and prevalence and treatment of hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014;16(11):339.
76. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5189-98.
77. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care* 2005;28(3):638-44.
78. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, Tracy R, Jacobs DR, Jr. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors,

- inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005;111(15):1985-91.
79. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr* 2008;152(2):177-84.
 80. Goran MI, Bergman RN, Cruz ML, Watanabe R. Insulin resistance and associated compensatory responses in african-american and Hispanic children. *Diabetes Care* 2002;25(12):2184-90.
 81. Whincup PH, Gilg JA, Papacosta O, Seymour C, Miller GJ, Alberti KG, Cook DG. Early evidence of ethnic differences in cardiovascular risk: cross sectional comparison of British South Asian and white children. *BMJ* 2002;324(7338):635.
 82. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50(11):2444-50.
 83. Buzzetti R, Petrone A, Caiazzo AM, Alemanno I, Zavarella S, Capizzi M, Mein CA, Osborn JA, Vania A, di Mario U. PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity. *Pediatr Res* 2005;57(1):138-40.
 84. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005;54(1):275-83.
 85. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3):e290-6.
 86. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007;30(9):2287-92.
 87. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, Ness AR, Dunger DB. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004;47(6):1064-70.
 88. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(5):375-94.
 89. Deivanayagam S, Mohammed BS, Vitola BE, Naguib GH, Keshen TH, Kirk EP, Klein S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):257-62.

90. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T, Esposito A, Scifo P, Ntali G, Costantino F, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291(4):E697-703.
91. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2534-40.
92. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006;29(7):1599-604.
93. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003;362(9388):951-7.
94. Steffen LM, Jacobs DR, Jr., Murtaugh MA, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *Am J Epidemiol* 2003;158(3):243-50.
95. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD005105.
96. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafilopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, Chrousos GP, Sidossis LS. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 2005;54(11):1472-9.
97. Bell LM, Watts K, Siafarikas A, Thompson A, Ratnam N, Bulsara M, Finn J, O'Driscoll G, Green DJ, Jones TW, et al. Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4230-5.
98. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
99. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:123-40.
100. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008;152(2):160-4.

101. Weiss R. Childhood metabolic syndrome: must we define it to deal with it? *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S171-6.
102. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents - criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr* 2009;1(1):20.
103. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):821-7.
104. Laurson KR, Welk GJ, Eisenmann JC. Diagnostic performance of BMI percentiles to identify adolescents with metabolic syndrome. *Pediatrics* 2014;133(2):e330-8.
105. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;9:48.
106. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(4):371-7.
107. Owens S, Galloway R. Childhood obesity and the metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16(9):436.
108. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
109. May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics* 2012;129(6):1035-41.
110. Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 2005;164(11):705-7.
111. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297(24):2716-24.
112. Liese AD, D'Agostino RB, Jr., Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, Loots B, Linder B, Marcovina S, Rodriguez B, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006;118(4):1510-8.
113. Rotteveel J, Belksma EJ, Renders CM, Hirasing RA, Delemarre-Van de Waal HA. Type 2 diabetes in children in the Netherlands: the need for diagnostic protocols. *Eur J Endocrinol* 2007;157(2):175-80.

114. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes* 2013;4(6):270-81.
115. Van Name M, Santoro N. Type 2 diabetes mellitus in pediatrics: a new challenge. *World J Pediatr* 2013;9(4):293-9.
116. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013;131(2):364-82.
117. Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:6-28.
118. Kotanidou EP, Grammatikopoulou MG, Spiliotis BE, Kanaka-Gantenbein C, Tsigga M, Galli-Tsinopoulou A. Ten-year obesity and overweight prevalence in Greek children: a systematic review and meta-analysis of 2001-2010 data. *Hormones (Athens)* 2013;12(4):537-49.
119. Yu Z HS, Chu J, Xu Z, Zhu C, Guo X. Trends in overweight and obesity among children and adolescents in China from 1981 to 2010: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(12).
120. Franco M, Sanz B, Otero L, Dominguez-Vila A, Caballero B. Prevention of childhood obesity in Spain: a focus on policies outside the health sector. *SESPAS report 2010. Gac Sanit* 2010;24 Suppl 1:49-55.
121. Papandreou C, Mourad TA, Jildeh C, Abdeen Z, Philalithis A, Tzanakis N. Obesity in Mediterranean region (1997-2007): a systematic review. *Obes Rev* 2008;9(5):389-99.
122. Isganaitis E, Lustig RH. Fast food, central nervous system insulin resistance, and obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(12):2451-62.
123. Jianghong Liu P, RN, Angelina Zhang, BSN, and Linda Li, BA. Sleep duration and overweight/obesity in children: implication for pediatric nursing. *J Spec Pediatr Nurs* 2012;19(3):193-204.
124. Caprio S, Daniels SR, Drewnowski A, Kaufman FR, Palinkas LA, Rosenbloom AL, Schwimmer JB. Influence of race, ethnicity, and culture on childhood obesity: implications for prevention and treatment. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(12):2566-77.
125. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375(9727):1737-48.
126. Joseph A. Skelton M, MS, Megan B. Irby, MS, Joseph Grzywacz, PhD, and Gary, Miller P. Etiologies of Obesity in Children: Nature and Nurture. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(6):1333-54.

127. Frayling TM, TN, Weedon MN. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316(5826):889-94.
128. Graff M, Ngwa JS, Workalemahu T, Homuth G, Schipf S, Teumer A, Volzke H, Wallaschofski H, Abecasis GR, Edward L, et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Hum Mol Genet* 2013;22(17):3597-607.
129. Liu C, Mou S, Cai Y. FTO gene variant and risk of overweight and obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(11):e82133.
130. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med* 2011;9:71.
131. Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao YL, Yang YG. FTO and obesity: mechanisms of association. *Current diabetes reports* 2014;14(5):486.
132. Wang H, Dong S, Xu H, Qian J, Yang J. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39(5):5691-8.
133. Zhou D, Liu H, Zhou M, Wang S, Zhang J, Liao L, He F. Common variant (rs9939609) in the FTO gene is associated with metabolic syndrome. *Mol Biol Rep* 2012;39(6):6555-61.
134. Hertel JK, Johansson S, Sonestedt E, Jonsson A, Lie RT, Platou CG, Nilsson PM, Rukh G, Midthjell K, Hveem K, et al. FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP studies. *Diabetes* 2011;60(5):1637-44.
135. Liu C, Mou S, Pan C. The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8):e71901.
136. Tanaka T, Ngwa JS, van Rooij FJ, Zillikens MC, Wojczynski MK, Frazier-Wood AC, Houston DK, Kanoni S, Lemaitre RN, Luan J, et al. Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1395-402.
137. McCaffery JM, Papandonatos GD, Peter I, Huggins GS, Raynor HA, Delahanty LM, Cheskin LJ, Balasubramanyam A, Wagenknecht LE, Wing RR. Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1477-86.

138. Kilpelainen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, Demerath E, Ahmad T, Mora S, Kaakinen M, Sandholt CH, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med* 2011;8(11):e1001116.
139. Ahmad S, Rukh G, Varga TV, Ali A, Kurbasic A, Shungin D, Ericson U, Koivula RW, Chu AY, Rose LM, et al. Gene x physical activity interactions in obesity: combined analysis of 111,421 individuals of European ancestry. *PLoS Genet* 2013;9(7):e1003607.
140. Scaglioni S, Arrizza C, Vecchi F, Tedeschi S. Determinants of children's eating behavior. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6 Suppl):2006S-11S.
141. Yen CL, Stone SJ, Cases S, Zhou P, Farese RV, Jr. Identification of a gene encoding MGAT1, a monoacylglycerol acyltransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(13):8512-7.
142. Jacobsson JA R-AM, Risérus U, Moschonis G, Koumpitski A, Chrousos GP, Lannfelt L, Marcus C, Gyllensten U, Schiöth HB, Fredriksson R. Genetic variants near the MGAT1 gene are associated with body weight, BMI and fatty acid metabolism among adults and children. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(1):119-29.
143. Johansson A, Marroni F, Hayward C, Franklin CS, Kirichenko AV, Jonasson I, Hicks AA, Vitart V, Isaacs A, Axenovich T, et al. Linkage and genome-wide association analysis of obesity-related phenotypes: association of weight with the MGAT1 gene. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(4):803-8.
144. Zhou G, Bao ZQ, Dixon JE. Components of a new human protein kinase signal transduction pathway. *J Biol Chem* 1995;270(21):12665-9.
145. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001;47(3):141-50.
146. Rask-Andersen M, Jacobsson JA, Moschonis G, Ek AE, Chrousos GP, Marcus C, Manios Y, Fredriksson R, Schiöth HB. The MAP2K5-linked SNP rs2241423 is associated with BMI and obesity in two cohorts of Swedish and Greek children. *BMC Med Genet* 2012;13:36.
147. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, Lango Allen H, Lindgren CM, Luan J, Magi R, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42(11):937-48.

148. Dorajoo R, Blakemore AI, Sim X, Ong RT, Ng DP, Seielstad M, Wong TY, Saw SM, Froguel P, Liu J, et al. Replication of 13 obesity loci among Singaporean Chinese, Malay and Asian-Indian populations. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(1):159-63.
149. Wen W, Cho YS, Zheng W, Dorajoo R, Kato N, Qi L, Chen CH, Delahanty RJ, Okada Y, Tabara Y, et al. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nat Genet* 2012;44(3):307-11.
150. Mei H, Chen W, Jiang F, He J, Srinivasan S, Smith EN, Schork N, Murray S, Berenson GS. Longitudinal replication studies of GWAS risk SNPs influencing body mass index over the course of childhood and adulthood. *PLoS One* 2012;7(2):e31470.
151. Spoonamore J, Weiwer M, Wei J, Guichard B, Ross NT, Masson K, Silkworth W, Dandapani S, Munoz B, Palmer M, et al. Screen for Inhibitors of STK33 Kinase Activity. 2010.
152. Azoitei N, Hoffmann CM, Ellegast JM, Ball CR, Obermayer K, Gossele U, Koch B, Faber K, Genze F, Schrader M, et al. Targeting of KRAS mutant tumors by HSP90 inhibitors involves degradation of STK33. *J Exp Med* 2012;209(4):697-711.
153. Rask-Andersen M, Moschonis G, Chrousos GP, Marcus C, Dedoussis GV, Fredriksson R, Schiöth HB. The STK33-linked SNP rs4929949 is associated with obesity and BMI in two independent cohorts of Swedish and Greek children. *PLoS One* 2013;8(8):e71353.
154. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, Berndt SI, Elliott AL, Jackson AU, Lamina C, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009;41(1):25-34.
155. Jurvansuu J, Zhao Y, Leung DS, Boulaire J, Yu YH, Ahmed S, Wang S. Transmembrane protein 18 enhances the tropism of neural stem cells for glioma cells. *Cancer Res* 2008;68(12):4614-22.
156. Almen MS, Jacobsson JA, Shaik JH, Olszewski PK, Cedernaes J, Alsio J, Sreedharan S, Levine AS, Fredriksson R, Marcus C, et al. The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children. *BMC Med Genet* 2010;11:58.
157. Rouskas K, Kouvatsi A, Paletas K, Papazoglou D, Tsapas A, Lobbens S, Vatin V, Durand E, Labruno Y, Delplanque J, et al. Common variants in FTO, MC4R, TMEM18, PRL, AIF1, and PCSK1 show evidence of association with adult obesity in the Greek population. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(2):389-95.

158. Pei YF, Zhang L, Liu Y, Li J, Shen H, Liu YZ, Tian Q, He H, Wu S, Ran S, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies novel susceptibility loci for obesity. *Hum Mol Genet* 2014;23(3):820-30.
159. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, et al. Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J Hum Genet* 2009;54(12):727-31.
160. Xi B, Takeuchi F, Meirhaeghe A, Kato N, Chambers JC, Morris AP, Cho YS, Zhang W, Mohlke KL, Kooner JS, et al. Associations of genetic variants in/near body mass index-associated genes with type 2 diabetes: a systematic meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(5):702-10.
161. Ntalla I, Panoutsopoulou K, Vlachou P, Southam L, William Rayner N, Zeggini E, Dedoussis GV. Replication of established common genetic variants for adult BMI and childhood obesity in Greek adolescents: the TEENAGE study. *Ann Hum Genet* 2013;77(3):268-74.
162. Rask-Andersen M, Jacobsson JA, Moschonis G, Chavan RA, Sikder MA, Allzen E, Alsio J, Chrousos GP, Manios Y, Fredriksson R, et al. Association of TMEM18 variants with BMI and waist circumference in children and correlation of mRNA expression in the PFC with body weight in rats. *Eur J Hum Genet* 2012;20(2):192-7.
163. Leon-Mimila P, Villamil-Ramirez H, Villalobos-Comparan M, Villarreal-Molina T, Romero-Hidalgo S, Lopez-Contreras B, Gutierrez-Vidal R, Vega-Badillo J, Jacobo-Albavera L, Posadas-Romeros C, et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in mexican children and adults. *PLoS One* 2013;8(8):e70640.
164. Wang J, Mei H, Chen W, Jiang Y, Sun W, Li F, Fu Q, Jiang F. Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(4):542-7.
165. Zhao J, Bradfield JP, Zhang H, Sleiman PM, Kim CE, Glessner JT, Deliard S, Thomas KA, Frackelton EC, Li M, et al. Role of BMI-associated loci identified in GWAS meta-analyses in the context of common childhood obesity in European Americans. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(12):2436-9.
166. Sandholt CH, Vestmar MA, Bille DS, Borglykke A, Almind K, Hansen L, Sandbaek A, Lauritzen T, Witte D, Jorgensen T, et al. Studies of metabolic phenotypic correlates of 15 obesity associated gene variants. *PLoS One* 2011;6(9):e23531.

167. den Hoed M, Ekelund U, Brage S, Grontved A, Zhao JH, Sharp SJ, Ong KK, Wareham NJ, Loos RJ. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. *Diabetes* 2010;59(11):2980-8.
168. Klimentidis YC, Chen GB, Lopez-Alarcon M, Harris JJ, Duarte CW, Fernandez JR. Associations of obesity genes with obesity-related outcomes in multiethnic children. *Arch Med Res* 2011;42(6):509-14.
169. Scherag A, Dina C, Hinney A, Vatin V, Scherag S, Vogel CI, Muller TD, Grallert H, Wichmann HE, Balkau B, et al. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and german study groups. *PLoS Genet* 2010;6(4):e1000916.
170. Kalnina I, Zaharenko L, Vaivade I, Rovite V, Nikitina-Zake L, Peculis R, Fridmanis D, Geldnere K, Jacobsson JA, Almen MS, et al. Polymorphisms in FTO and near TMEM18 associate with type 2 diabetes and predispose to younger age at diagnosis of diabetes. *Gene* 2013;527(2):462-8.
171. Brug J vSM, Te Velde SJ, Chinapaw MJ, De Bourdeaudhuij I, Lien N, Bere E, Maskini V, Singh AS, Maes L, Moreno L, Jan N, Kovacs E, Lobstein T, Manios Y. Differences in weight status and energy-balance related behaviors among schoolchildren across Europe: the ENERGY-project. *Plos One* 2012;7(4).
172. Moreno LA, Rodriguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(3):336-41.
173. Krebs-Smith SM, Guenther PM, Subar AF, Kirkpatrick SI, Dodd KW. Americans do not meet federal dietary recommendations. *J Nutr* 2010;140(10):1832-8.
174. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):274-88.
175. Ambrosini GL, Emmett PM, Northstone K, Howe LD, Tilling K, Jebb SA. Identification of a dietary pattern prospectively associated with increased adiposity during childhood and adolescence. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(10):1299-305.
176. Johnson L, Mander AP, Jones LR, Emmett PM, Jebb SA. Energy-dense, low-fiber, high-fat dietary pattern is associated with increased fatness in childhood. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):846-54.
177. Cockcroft JE, Durkin M, Masding C, Cade JE. Fruit and vegetable intakes in a sample of pre-school children participating in the 'Five for All' project in Bradford. *Public Health Nutr* 2005;8(7):861-9.

178. Fox MK, Pac S, Devaney B, Jankowski L. Feeding infants and toddlers study: What foods are infants and toddlers eating? *J Am Diet Assoc* 2004;104(1 Suppl 1):s22-30.
179. Yannakoulia M, Ntalla I, Papoutsakis C, Farmaki AE, GV D. Consumption of vegetables, cooked meals, and eating dinner is negatively associated with overweight status in children. *J Pediatr* 2010;157(8):815-20.
180. Chung AE, Skinner AC, Steiner MJ, Perrin EM. Physical activity and BMI in a nationally representative sample of children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51(2):122-9.
181. Marshall SJ, Biddle SJ, Gorely T, Cameron N, Murdey I. Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(10):1238-46.
182. Marshall SJ, Gorely T, Biddle SJ. A descriptive epidemiology of screen-based media use in youth: a review and critique. *J Adolesc* 2006;29(3):333-49.
183. Kollias A SE, Stergiou GS, Leotsakos N, Saridi M, Garifallos D. Obesity and associated cardiovascular risk factors among schoolchildren in Greece: a cross-sectional study and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(11-12):929-38.
184. Papandreou D, Malindretos P, Rousso I. Risk factors for childhood obesity in a Greek paediatric population. *Public Health Nutr* 2010;13(10):1535-9.
185. Lagiou A, Parava M. Correlates of childhood obesity in Athens, Greece. *Public Health Nutr* 2008;11(9):940-5.
186. Halford JC, Gillespie J, Brown V, Pontin EE, Dovey TM. Effect of television advertisements for foods on food consumption in children. *Appetite* 2004;42(2):221-5.
187. Boyland EJ, Halford JC. Television advertising and branding. Effects on eating behaviour and food preferences in children. *Appetite* 2013;62:236-41.
188. A Must EB, and LG Bandini. Modifiable risk factors in relation to changes in BMI and fatness:

what have we learned from prospective studies of school-aged children? *Int J Obes (Lond)* 2009;33(7):705–15.

189. Drewnowski A, Mennella JA, Johnson SL, Bellisle F. Sweetness and food preference. *J Nutr* 2012;142(6):1142S-8S.
190. Ventura AK, Mennella JA. Innate and learned preferences for sweet taste during childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(4):379-84.
191. Reed DR, Knaapila A. Genetics of taste and smell: poisons and pleasures. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010;94:213-40.

192. Tepper BJ, White EA, Koelliker Y, Lanzara C, d'Adamo P, Gasparini P. Genetic variation in taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil and its relationship to taste perception and food selection. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:126-39.
193. Wardle J, Cooke L. Genetic and environmental determinants of children's food preferences. *Br J Nutr* 2008;99 Suppl 1:S15-21.
194. Turnbull B, Matisoo-Smith E. Taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil predicts acceptance of bitter-tasting spinach in 3-6-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1101-5.
195. Blossfeld I, Collins A, Boland S, Baixauli R, Kiely M, Delahunty C. Relationships between acceptance of sour taste and fruit intakes in 18-month-old infants. *Br J Nutr* 2007;98(5):1084-91.
196. Drewnowski A. Sensory control of energy density at different life stages. *Proc Nutr Soc* 2000;59(2):239-44.
197. Gibson EL, Wardle J. Energy density predicts preferences for fruit and vegetables in 4-year-old children. *Appetite* 2003;41(1):97-8.
198. Albar SA, Alwan NA, Evans CE, Cade JE. Is there an association between food portion size and BMI among British adolescents? *Br J Nutr* 2014;112(5):841-51.
199. Pourshahidi LK, Kerr MA, McCaffrey TA, Livingstone MB. Influencing and modifying children's energy intake: the role of portion size and energy density. *Proc Nutr Soc* 2014;73(3):397-406.
200. DiSantis KI, Birch LL, Davey A, Serrano EL, Zhang J, Bruton Y, Fisher JO. Plate size and children's appetite: effects of larger dishware on self-served portions and intake. *Pediatrics* 2013;131(5):e1451-8.
201. Breen FM, Plomin R, Wardle J. Heritability of food preferences in young children. *Physiol Behav* 2006;88(4-5):443-7.
202. Manios Y, Moschonis G, Grammatikaki E, Anastasiadou A, Liarigkovinos T. Determinants of childhood obesity and association with maternal perceptions of their children's weight status: the "GENESIS" study. *J Am Diet Assoc* 2010;110(10):1527-31.
203. McLoone P, Morrison DS. Risk of child obesity from parental obesity: analysis of repeat national cross-sectional surveys. *Eur J Public Health* 2014;24(2):186-90.
204. Keane E, Layte R, Harrington J, Kearney PM, Perry IJ. Measured parental weight status and familial socio-economic status correlates with childhood overweight and obesity at age 9. *PLoS One* 2012;7(8):e43503.

205. Manios Y, Kondaki K, Kourlaba G, Vasilopoulou E, Grammatikaki E. Maternal perceptions of their child's weight status: the GENESIS study. *Public Health Nutr* 2009;12(8):1099-105.
206. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(2):275-84.
207. Lundahl A, Kidwell KM, Nelson TD. Parental underestimates of child weight: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(3):e689-703.
208. Adamo KB, Brett KE. Parental perceptions and childhood dietary quality. *Matern Child Health J* 2014;18(4):978-95.
209. Regber S, Novak M, Eiben G, Bammann K, De Henauw S, Fernandez-Alvira JM, Gwozdz W, Kourides Y, Moreno LA, Molnar D, et al. Parental perceptions of and concerns about child's body weight in eight European countries--the IDEFICS study. *Pediatr Obes* 2013;8(2):118-29.
210. Arcan C, Hannan PJ, Fulkerson JA, Himes JH, Rock BH, Smyth M, Story M. Associations of home food availability, dietary intake, screen time and physical activity with BMI in young American-Indian children. *Public Health Nutr* 2013;16(1):146-55.
211. Stabler ME, Cottrell L, Lilly C. Linking parent perceptions of children's weight to early coronary risk factors: results from the CARDIAC Project. *Rural Remote Health* 2014;14:2719.
212. Rodgers RF, Paxton SJ, Massey R, Campbell KJ, Wertheim EH, Skouteris H, Gibbons K. Maternal feeding practices predict weight gain and obesogenic eating behaviors in young children: a prospective study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013;10:24.
213. Jansen PW, Roza SJ, Jaddoe VW, Mackenbach JD, Raat H, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: results from the population-based Generation R Study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2012;9:130.
214. Cardel M, Willig AL, Dulin-Keita A, Casazza K, Beasley TM, Fernandez JR. Parental feeding practices and socioeconomic status are associated with child adiposity in a multi-ethnic sample of children. *Appetite* 2012;58(1):347-53.
215. Farajian P, Panagiotakos DB, Risvas G, Malisova O, Zampelas A. Hierarchical analysis of dietary, lifestyle and family environment risk factors for childhood obesity: the GRECO study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(10):1107-12.
216. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, et al. Role of dietary factors and food habits in the

- development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(6):662-9.
217. Boles RE, Scharf C, Filigno SS, Saelens BE, Stark LJ. Differences in home food and activity environments between obese and healthy weight families of preschool children. *J Nutr Educ Behav* 2013;45(3):222-31.
 218. Wang L, Dalton WT, 3rd, Schetzina KE, Fulton-Robinson H, Holt N, Ho AL, Tudiver F, Wu T. Home food environment, dietary intake, and weight among overweight and obese children in Southern Appalachia. *South Med J* 2013;106(10):550-7.
 219. Couch SC, Glanz K, Zhou C, Sallis JF, Saelens BE. Home food environment in relation to children's diet quality and weight status. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(10):1569-79 e1.
 220. Van Lippevelde W, te Velde SJ, Verloigne M, De Bourdeaudhuij I, Manios Y, Bere E, Jan N, Fernandez-Alvira JM, Chinapaw MJ, Bringolf-Isler B, et al. Associations between home- and family-related factors and fruit juice and soft drink intake among 10- to 12-year old children. The ENERGY project. *Appetite* 2013;61(1):59-65.
 221. Verloigne M, Van Lippevelde W, Maes L, Brug J, De Bourdeaudhuij I. Family- and school-based correlates of energy balance-related behaviours in 10-12-year-old children: a systematic review within the ENERGY (European Energy balance Research to prevent excessive weight Gain among Youth) project. *Public Health Nutr* 2012;15(8):1380-95.
 222. Miller LJ, Joyce S, Carter S, Yun G. Associations between childhood obesity and the availability of food outlets in the local environment: a retrospective cross-sectional study. *Am J Health Promot* 2014;28(6):e137-45.
 223. Gilliland JA, Rangel CY, Healy MA, Tucker P, Loebach JE, Hess PM, He M, Irwin JD, Wilk P. Linking childhood obesity to the built environment: a multi-level analysis of home and school neighbourhood factors associated with body mass index. *Can J Public Health* 2012;103(9 Suppl 3):eS15-21.
 224. Hassapidou M, Papadopoulou SK, Frossinis A, Kaklamanos I, Tzotzas T. Sociodemographic, ethnic and dietary factors associated with childhood obesity in Thessaloniki, Northern Greece. *Hormones (Athens)* 2009;8(1):53-9.
 225. Wu YP, Reiter-Purtill J, Zeller MH. The role of social support for promoting quality of life among persistently obese adolescents: importance of support in schools. *J Sch Health* 2014;84(2):99-105.
 226. Ratanachu-ek S, Mounгноi P. The effect of teacher education on the prevalence of obesity in kindergarten children. *J Med Assoc Thai* 2008;91 Suppl 3:S152-6.

227. Masse LC, de Niet-Fitzgerald JE, Watts AW, Naylor PJ, Saewyc EM. Associations between the school food environment, student consumption and body mass index of Canadian adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014;11(1):29.
228. Fox MK, Dodd AH, Wilson A, Gleason PM. Association between school food environment and practices and body mass index of US public school children. *J Am Diet Assoc* 2009;109(2 Suppl):S108-17.
229. Tang X, Ohri-Vachaspati P, Abbott JK, Aggarwal R, Tulloch DL, Lloyd K, Yedidia MJ. Associations between Food Environment around Schools and Professionally Measured Weight Status for Middle and High School Students. *Child Obes* 2014;10(6):511-7.
230. Alviola PAt, Nayga RM, Jr., Thomsen MR, Danforth D, Smartt J. The effect of fast-food restaurants on childhood obesity: a school level analysis. *Econ Hum Biol* 2014;12:110-9.
231. IoM. Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines. 2009.
232. Tie HT, Xia YY, Zeng YS, Zhang Y, Dai CL, Guo JJ, Zhao Y. Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(2):247-57.
233. Rhee KE, Phelan S, McCaffery J. Early determinants of obesity: genetic, epigenetic, and in utero influences. *Int J Pediatr* 2012;2012:463850.
234. Mamun AA, O'Callaghan M, Callaway L, Williams G, Najman J, Lawlor DA. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation* 2009;119(13):1720-7.
235. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *J Pediatr* 2014;165(3):509-15.
236. Sridhar SB, Darbinian J, Ehrlich SF, Markman MA, Gunderson EP, Ferrara A, Hedderson MM. Maternal gestational weight gain and offspring risk for childhood overweight or obesity. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(3):259 e1-8.
237. Robinson CA, Cohen AK, Rehkopf DH, Deardorff J, Ritchie L, Jayaweera RT, Coyle JR, Abrams B. Pregnancy and post-delivery maternal weight changes and overweight in preschool children. *Prev Med* 2014;60:77-82.
238. Li N, Liu E, Guo J, Pan L, Li B, Wang P, Liu J, Wang Y, Liu G, Hu G. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on offspring overweight in early infancy. *PLoS One* 2013;8(10):e77809.

239. Dello Russo M, Ahrens W, De Vriendt T, Marild S, Molnar D, Moreno LA, Reeske A, Veidebaum T, Kourides YA, Barba G, et al. Gestational weight gain and adiposity, fat distribution, metabolic profile, and blood pressure in offspring: the IDEFICS project. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(7):914-9.
240. Josefson JL, Hoffmann JA, Metzger BE. Excessive weight gain in women with a normal pre-pregnancy BMI is associated with increased neonatal adiposity. *Pediatr Obes* 2013;8(2):e33-6.
241. Ensenauer R, Chmitorz A, Riedel C, Fenske N, Hauner H, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R. Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(4):505-12.
242. Nehring I, Chmitorz A, Reulen H, von Kries R, Ensenauer R. Gestational diabetes predicts the risk of childhood overweight and abdominal circumference independent of maternal obesity. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013;30(12):1449-56.
243. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, Erenbourg A, Ronfani L, Maso G, Multicentre Study Group on Mode of Delivery in Friuli Venezia G. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC pregnancy and childbirth* 2014;14:23.
244. Page KA, Romero A, Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus, maternal obesity, and adiposity in offspring. *The Journal of pediatrics* 2014;164(4):807-10.
245. Chandler-Laney PC, Bush NC, Granger WM, Rouse DJ, Mancuso MS, Gower BA. Overweight status and intrauterine exposure to gestational diabetes are associated with children's metabolic health. *Pediatric obesity* 2012;7(1):44-52.
246. Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:541308.
247. Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, Prior E, Logan KM, Hyde MJ, Modi N. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2011;54(8):1957-66.
248. Florath I, Kohler M, Weck MN, Brandt S, Rothenbacher D, Schottker B, Moss A, Gottmann P, Wabitsch M, Brenner H. Association of pre- and post-natal parental

- smoking with offspring body mass index: an 8-year follow-up of a birth cohort. *Pediatric obesity* 2014;9(2):121-34.
249. Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS, Kremers SP, Stafleu A, Stehouwer CD, Prins MH, Penders J, Thijs C. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatric obesity* 2014;9(1):e14-25.
 250. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: meta-analysis. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2010;52(1):94-9.
 251. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Archives of disease in childhood* 2012;97(12):1019-26.
 252. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity* 2008;32(2):201-10.
 253. Riedel C, Schonberger K, Yang S, Koshy G, Chen YC, Gopinath B, Ziebarth S, von Kries R. Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking--a meta-analysis. *International journal of epidemiology* 2014;43(5):1593-606.
 254. Cupul-Uicab LA, Skjaerven R, Haug K, Melve KK, Engel SM, Longnecker MP. In utero exposure to maternal tobacco smoke and subsequent obesity, hypertension, and gestational diabetes among women in the MoBa cohort. *Environmental health perspectives* 2012;120(3):355-60.
 255. Simmons R. Perinatal programming of obesity. *Semin Perinatol* 2008;32(5):371-4.
 256. Zhao Y, Wang SF, Mu M, Sheng J. Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2012;171(12):1737-46.
 257. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, Guo XR. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011;12(7):525-42.
 258. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007;165(8):849-57.
 259. Sacco MR, de Castro NP, Euclides VL, Souza JM, Rondo PH. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(11):1147-53.

260. McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD, Ben-Shlomo Y. Birth weight; postnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: evidence from the Barry Caerphilly Growth Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):907-13.
261. Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(10):1274-82.
262. Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetiere P, Charles MA. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1760-8.
263. Ong KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(1):30-4.
264. Thiering E, Bruske I, Kratzsch J, Hoffmann B, Herbarth O, von Berg A, Schaaf B, Wichmann HE, Heinrich J. Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children. *J Hypertens* 2012;30(6):1114-21.
265. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2014;14(1):1267.
266. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(10):1247-56.
267. Oddy WH, Mori TA, Huang RC, Marsh JA, Pennell CE, Chivers PT, Hands BP, Jacoby P, Rzehak P, Koletzko BV, et al. Early infant feeding and adiposity risk: from infancy to adulthood. *Ann Nutr Metab* 2014;64(3-4):262-70.
268. Vehapoglu A, Yazici M, Demir AD, Turkmen S, Nursoy M, Ozkaya E. Early infant feeding practice and childhood obesity: the relation of breast-feeding and timing of solid food introduction with childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(11-12):1181-7.
269. Cope MB, Allison DB. Critical review of the World Health Organization's (WHO) 2007 report on 'evidence of the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analysis' with respect to obesity. *Obes Rev* 2008;9(6):594-605.
270. Lefebvre CM, John RM. The effect of breastfeeding on childhood overweight and obesity: a systematic review of the literature. *J Am Assoc Nurse Pract* 2014;26(7):386-401.
271. McCrory C, Layte R. Breastfeeding and risk of overweight and obesity at nine-years of age. *Soc Sci Med* 2012;75(2):323-30.

272. Robinson S, Fall C. Infant nutrition and later health: a review of current evidence. *Nutrients* 2012;4(8):859-74.
273. Li R, Fein SB, Grummer-Strawn LM. Do infants fed from bottles lack self-regulation of milk intake compared with directly breastfed infants? *Pediatrics* 2010;125(6):e1386-93.
274. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95(10):1103-8.
275. Feskanich D, Rockett HR, Colditz GA. Modifying the Healthy Eating Index to assess diet quality in children and adolescents. *J Am Diet Assoc* 2004;104(9):1375-83.
276. Manios Y, Kourlaba G, Kondaki K, Grammatikaki E, Birbilis M, Oikonomou E, Roma-Giannikou E. Diet quality of preschoolers in Greece based on the Healthy Eating Index: the GENESIS study. *J Am Diet Assoc* 2009;109(4):616-23.
277. Hurley KM, Oberlander SE, Merry BC, Wroblewski MM, Klassen AC, Black MM. The healthy eating index and youth healthy eating index are unique, nonredundant measures of diet quality among low-income, African American adolescents. *J Nutr* 2009;139(2):359-64.
278. Kranz S, Siega-Riz AM, Herring AH. Changes in diet quality of American preschoolers between 1977 and 1998. *Am J Public Health* 2004;94(9):1525-30.
279. Kranz S, Hartman T, Siega-Riz AM, Herring AH. A diet quality index for American preschoolers based on current dietary intake recommendations and an indicator of energy balance. *J Am Diet Assoc* 2006;106(10):1594-604.
280. Cheng G, Gerlach S, Libuda L, Kranz S, Gunther AL, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Buyken AE. Diet quality in childhood is prospectively associated with the timing of puberty but not with body composition at puberty onset. *J Nutr* 2010;140(1):95-102.
281. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, Garcia A, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004;7(7):931-5.
282. Lazarou C, Panagiotakos DB, Matalas AL. Physical activity mediates the protective effect of the Mediterranean diet on children's obesity status: The CYKIDS study. *Nutrition* 2010;26(1):61-7.
283. Kontogianni MD, Farmaki AE, Vidra N, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Associations between lifestyle patterns and body mass index in a sample of Greek children and adolescents. *J Am Diet Assoc* 2010;110(2):215-21.

284. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, Koinaki S, Belogianni K, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr* 2008;138(10):1951-6.
285. Lazarou C, Kalavana T. Urbanization influences dietary habits of Cypriot children: the CYKIDS study. *Int J Public Health* 2009;54(2):69-77.
286. Lazarou C, Panagiotakos DB, Spanoudis G, Matalas AL. E-KINDEX: a dietary screening tool to assess children's obesogenic dietary habits. *J Am Coll Nutr* 2011;30(2):100-12.
287. Lazarou C, Panagiotakos DB, Matalas AL. Foods E-KINDEX: a dietary index associated with reduced blood pressure levels among young children: the CYKIDS study. *J Am Diet Assoc* 2009;109(6):1070-5.
288. Kosti RI, Panagiotakos DB, Mariolis A, Zampelas A, Athanasopoulos P, Tountas Y. The Diet-Lifestyle Index evaluating the quality of eating and lifestyle behaviours in relation to the prevalence of overweight/obesity in adolescents. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60 Suppl 3:34-47.
289. Manios Y KG, Grammatikaki E, Androutsos O, Moschonis G, Roma-Giannikou E. Development of a diet-lifestyle quality index for young children and its relation to obesity: the Preschoolers Diet-Lifestyle Index. *Public Health Nutr* 2010;13(12):2000-9.
290. Manios Y, Moschonis G, Papandreou C, Politidou E, Naoumi A, Peppas D, Mavrogianni C, Lionis C, Chrousos GP. Revised Healthy Lifestyle-Diet Index and associations with obesity and iron deficiency in schoolchildren: The Healthy Growth Study. *J Hum Nutr Diet* 2015;28 Suppl 2:50-8.
291. Manios Y, Kourlaba G, Grammatikaki E, Koubitski A, Siatitsa PE, Vandorou A, Kyriakou K, Dede V, Moschonis G. Development of a lifestyle-diet quality index for primary schoolchildren and its relation to insulin resistance: the Healthy Lifestyle-Diet Index. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(12):1399-406.
292. Wardle J, Guthrie CA, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(7):963-70.
293. Van Strien T, Frijters JE, Bergers GP, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders* 1986;5(2):295-315.
294. Sleddens EF, Kremers SP, Thijs C. The children's eating behaviour questionnaire: factorial validity and association with Body Mass Index in Dutch children aged 6-7. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008;5:49.

295. Viana V, Sinde S, Saxton JC. Children's Eating Behaviour Questionnaire: associations with BMI in Portuguese children. *Br J Nutr* 2008;100(2):445-50.
296. Manios Y, Birbilis M, Moschonis G, Birbilis G, Mougios V, Lionis C, Chrousos GP. Childhood Obesity Risk Evaluation based on perinatal factors and family sociodemographic characteristics: CORE index. *Eur J Pediatr* 2013;172(4):551-5.
297. Craigie AM, Lake AA, Kelly SA, Adamson AJ, Mathers JC. Tracking of obesity-related behaviours from childhood to adulthood: A systematic review. *Maturitas* 2011;70(3):266-84.
298. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj* 2007;335(7612):194.
299. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
300. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
301. WHO Child Growth Standards: Growth velocity based on weight, length and head circumference: Methods and development. . WHO Multicentre Growth Reference Study Group, Geneva 2009.
302. Birbilis M MG, Mougios V, Manios Y; Healthy Growth Study' group. Obesity in adolescence is associated with perinatal risk factors, parental BMI and sociodemographic characteristics. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(1):115-21.
303. Labayen I RJ, Ortega FB, Gottrand F, Huybrechts I, Dallongeville J, Widhalm K, Ferrari M, Buyken A, Kersting M, Moschonis G, Turck D, Gómez S, Sjostrom M, Meirhaeghe A, Moreno LA. Body size at birth modifies the effect of fat mass and obesity associated (FTO) rs9939609 polymorphism on adiposity in adolescents: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) study. *Br J Nutr* 2012;107(10):1498-504.
304. Lazarou C, PK N. Use of dietary indexes among children in developed countries. *Adv Nutr* 2011;2(4):295-303.