

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

Κατεύθυνση Κλινικής Διαιτολογίας

Διπλωματική εργασία: Αξιολόγηση κλινικών δεικτών υγείας σε μαθητικό πληθυσμό της Κρήτης



Μπουλούμπαση Ζωή

Τριμελής Επιτροπή

Μανιός. Γ

Δημητριάδης. Γ

Ματάλα. Α

Αθήνα 2006

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α΄

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Παθογενετικοί μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη
- Επιδημιολογία – Σύγχρονες τάσεις
- Κριτήρια ελέγχου εκδήλωσης Σακχαρώδη Διαβήτη
- τύπου 2 στα παιδιά

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

- Παράγοντες κινδύνου αντίστασης στην ινσουλίνη
- *Ηλικία*
- *Φύλο*
- *Εθνικότητα /Φυλή*
- *Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη*
- *Ενδομήτρια ανάπτυξη και χαμηλό βάρος γέννησης*
- *Παχυσαρκία*
- *Διατροφή*
- *Φυσική δραστηριότητα*
- *Πρόωρη αδρεναρχή (ΡΑ) ή Σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)*
- *Λεπτίνη*
- *C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)*
- *Μητρικός θηλασμός*
- Προγράμματα παρέμβασης και συστάσεις για την πρόληψη
- και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντίστασης στην
- ινσουλίνη στα παιδιά

ΜΕΡΟΣ Β΄

- ΣΚΟΠΟΣ
- ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ
- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
- ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΜΕΡΟΣ Γ΄

- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
- ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

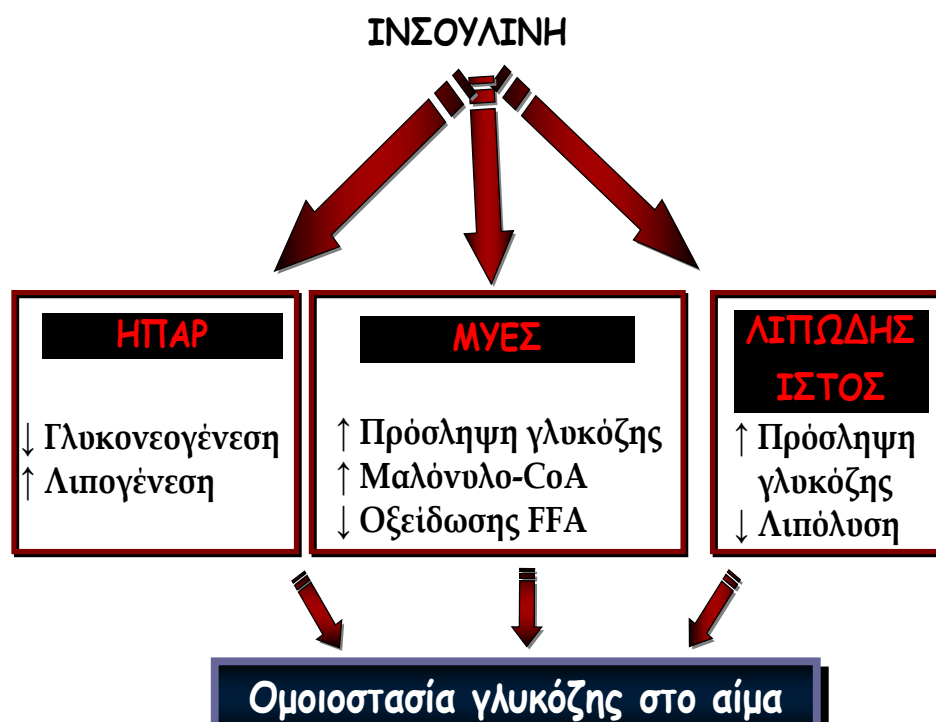
Ο σύγχρονος τρόπος ζωής με κύρια χαρακτηριστικά τη δυτικού τύπου διαίτα και την καθιστική ζωή σε συνδυασμό με την αδιαμφισβήτητη επίδραση της γενετικής προδιάθεσης καθώς και άλλων επιδράσεων που ξεκινούν ήδη από την ενδομήτρια ζωή του ανθρώπου έχουν οδηγήσει στην εμφάνιση νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων στην παιδική και εφηβική ηλικία που μέχρι πριν λίγα χρόνια μπορούσε κανείς να παρατηρήσει μόνο σε ενήλικα άτομα. Ένα τέτοια παράδειγμα παθολογικής κατάστασης που εμφανίζεται ολοένα και συχνότερα σήμερα στα παιδιά είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή η παθολογική διαταραχή ωστόσο φαίνεται να αποτελεί τον κύριο αιτιοπαθοφυσιολογικό μηχανισμό εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2) ήδη από την παιδική ηλικία. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 θεωρείται εδώ και πολλά χρόνια νόσημα που εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε ενήλικα άτομα. Ωστόσο, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, περιστατικά εμφάνισης της νόσου αναφέρονται πλέον και σε παιδιά. Η σημασία της διερεύνησης των παιδιών με αντίσταση στην ινσουλίνη και των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνισή της έγκειται στο γεγονός ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί αδιαμφισβήτητα τον "μεσολαβητή" για το πέρασμα από τη φυσιολογική ομοιοστασία της γλυκόζης στη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι το κύριο χαρακτηριστικό της προδιαβητικής φάσης και αποτελεί αδιαμφισβήτητα τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης της νόσου σε παιδιά και ενήλικες αφού σε ασθενείς με έκδηλη τη νόσο παρατηρείται τόσο βλάβη στη δράση της ινσουλίνης όσο και μειωμένος ρυθμός έκκρισης τα οποία αποτελούν ταυτόχρονα και δείκτες εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης.

Παθογενετικοί μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά

Η ινσουλίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία των ενεργειακών πρώτων υλών του οργανισμού τροποποιώντας το μεταβολισμό τους μέσω της δράσης της σε τρεις κυρίως ιστούς: στο ήπαρ, στους μυς και στο λιπώδη ιστό. Στους ιστούς αυτούς η ινσουλίνη συμβάλλει στην αποθήκευση των ενεργειακών πρώτων υλών (αναβολισμός) ενώ αναστέλλει την αποδόμηση και την απελευθέρωση αυτών που έχουν ήδη εναποθηκευτεί (καταβολισμός). Στο ήπαρ, η ινσουλίνη μειώνει την παραγωγή γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση ενώ ταυτόχρονα διεγείρει τη λιπογένεση αυξάνοντας τη σύνθεση των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών που μεταφέρουν τα τριγλυκερίδια στο λιπώδη ιστό για εναποθήκευση ενώ αναστέλλει την λιπόλυση (οξείδωση λιπαρών οξέων). Ο κύριος ρόλος της ινσουλίνης έγκειται

στην ενεργοποίηση της πρόσληψης της γλυκόζης από τους μυς και το λιπώδη ιστό και την απομάκρυνσή της από την κυκλοφορία μέσω του μεταφορέα γλυκόζης (GLUT 4). Η γλυκόζη που προσλαμβάνεται από τους μυς αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της εξαρτώμενης από την ινσουλίνη κατανάλωσης γλυκόζης. Στο λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη προάγει την εναποθήκευση του λίπους μέσω της διέγερσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης που είναι υπεύθυνη για την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε λιπαρά οξέα τα οποία εισέρχονται με τη σειρά τους στα λιποκύτταρα όπου και αποθηκεύονται με τη μορφή τριγλυκεριδίων. Επιπλέον, η εναποθήκευση του λίπους προάγεται και από την αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από τα λιποκύτταρα μέσω της αύξησης της α-φωσφορικής γλυκερόλης (υπόστρωμα εστεροποίησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων προς τριγλυκερίδια). Τέλος, η ινσουλίνη απενεργοποιεί την ορμονοευαίσθητη λιπάση στο λιπώδη ιστό καταστέλλοντας έτσι τη λιπόλυση. Έτσι, η ινσουλίνη ρυθμίζει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης με δύο τρόπους: 1) μείωση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και άρα της συγκέντρωσης των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων στο αίμα (μείωση του cyclic-AMP και απενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής και ορμονοευαίσθητης λιπάσης) και 2) μείωση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων στους μυς μέσω της αύξησης του μαλόνυλο-CoA. Το αποτέλεσμα από τις δύο αυτές δράσεις στους μυς και το λιπώδη ιστό είναι η καλύτερη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στους μυς αφού συνολικά μειώνονται τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στο αίμα τα οποία σύμφωνα με τον κύκλο του Randle ανταγωνίζονται τη γλυκόζη και εμποδίζουν τη χρησιμοποίησή της στο σώμα. Οι σημαντικότερες φυσιολογικές δράσεις της ινσουλίνης απεικονίζονται στο Σχήμα 1.

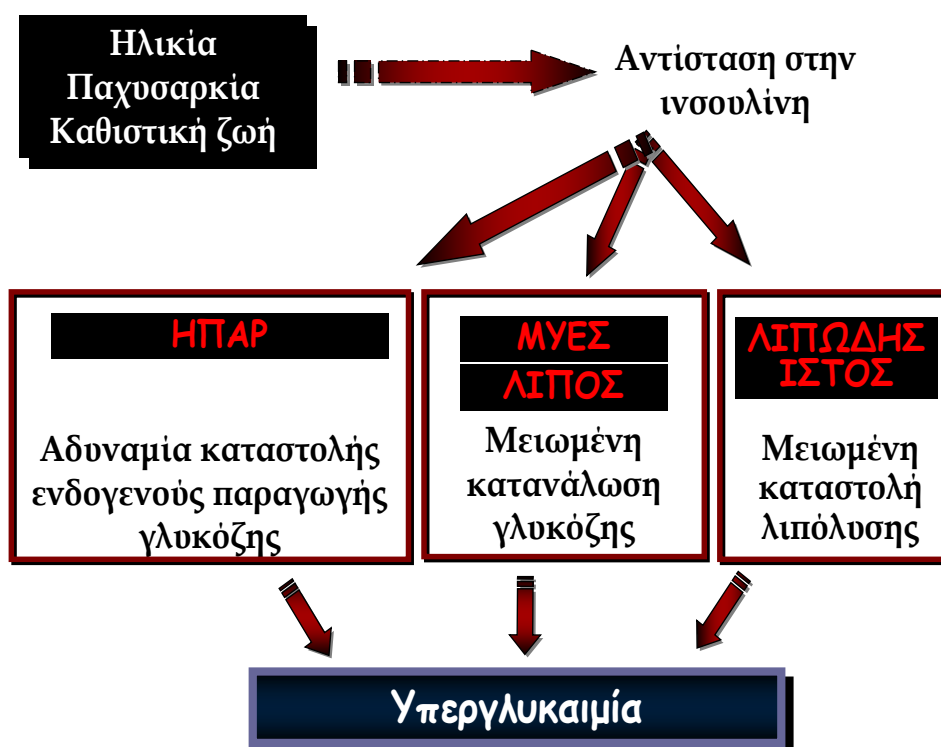
Σχήμα 1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ



Κατά συνέπεια, η αντίσταση στην ινσουλίνη που έχει ως αποτέλεσμα είτε τη μειωμένη δράση της ινσουλίνης στο αίμα είτε τα χαμηλά επίπεδά της στην κυκλοφορία λόγω μειωμένης έκκρισής της και η οποία μπορεί να προκληθεί από μια σειρά παραγόντων που θα εξετασθούν αναλυτικά στη συνέχεια (ηλικία, καθιστική ζωή, παχυσαρκία και κυρίως η συσσώρευση λίπους στην κοιλιά κλπ) οδηγεί σε αντιστροφή όλων των παραπάνω διαδικασιών με κυριότερη συνέπεια την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (σχήμα 2). Η υπεργλυκαιμία εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα 3 κυρίως διαδικασιών: α) μειωμένη δράση της ινσουλίνης (συσσώρευση τριακυλογλυκερών στους μυς που σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη), β) αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ και γ) βλάβη στην έκκριση της ινσουλίνης. Υπεύθυνη για αυτές τις συνέπειες είναι η αυξημένη συγκέντρωση λιπαρών οξέων στο αίμα και τους ιστούς που οι ερευνητές ονομάζουν **λιποτοξικότητα** (τοξική δράση του λίπους πάνω στα κύτταρα και σε ιστούς στόχους όπως μυς και ήπαρ). Από τη στιγμή που η ινσουλίνη αδυνατεί λόγω της ινσουλινοαντοχής να παίξει το ρόλο της που είναι η απενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής και ορμονοευαίσθητης λιπάσης και η μείωση των επιπέδων λιπαρών οξέων στο αίμα, τότε ο λιπώδης ιστός χάνει τη ρυθμιστική του δράση εκθέτοντας όλους τους ιστούς σε μια χρόνια αυξημένη συγκέντρωση μη-εστεροποιημένων λιπαρών οξέων και τριακυλογλυκερολών. Η κύρια αιτία αύξηση της συγκέντρωσης λίπους στους μυς είναι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία αφού το κοιλιακό λίπος είναι το πιο ευαίσθητο στη λιπόλυση. Όπως προαναφέρθηκε αποτέλεσμα όλων των παραπάνω πορειών είναι η υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, και τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης ασκούν και αυτά με τη σειρά τους τοξική δράση (**γλυκοτοξικότητα**) προκαλώντας βλάβη στους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς και τα παγκρεατικά κύτταρα και οδηγώντας είτε σε μειωμένη δράση της ινσουλίνης (βλάβη στο σύστημα μεταφοράς της γλυκόζης και των GLUT 4) είτε σε μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης (η υπεργλυκαιμία μειώνει την ευαισθησία των β-κυττάρων στο να ανταποκριθούν στη γλυκόζη ή ενδέχεται να προκαλεί οξειδωτικό στρες προκαλώντας έτσι κυτταρική βλάβη). Συμπερασματικά, η λιποτοξικότητα και γλυκοτοξικότητα ενδέχεται να παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της υπεργλυκαιμίας, του μεταβολικού συνδρόμου και του ΣΔ τύπου 2. Το αποτέλεσμα αυτών των μεταβολικών διαταραχών είναι η ινσουλινοαντίσταση και η βλάβη στην έκκριση της ινσουλίνης που οδηγούν σε μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς, αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και αύξηση της λιπόλυσης προκαλώντας υπεργλυκαιμία-λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Αν η υπεργλυκαιμία και η υπερλιπιδαιμία δεν διορθωθούν έγκαιρα με θεραπεία, η έκθεση των ιστών στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων θα προκαλέσουν δευτερογενών τοξική βλάβη στα κύτταρα και τους περιφερικούς ιστούς επιδεινώνοντας τη λειτουργία τους ενώ αν η κατάσταση παραμείνει, οι βλάβες μπορεί να είναι

μη αναστρέψιμες γεγονόδες που θα οδηγήσει στο πέρασμα από τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη στην κλινική εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Dimitriadis. G, 2005).

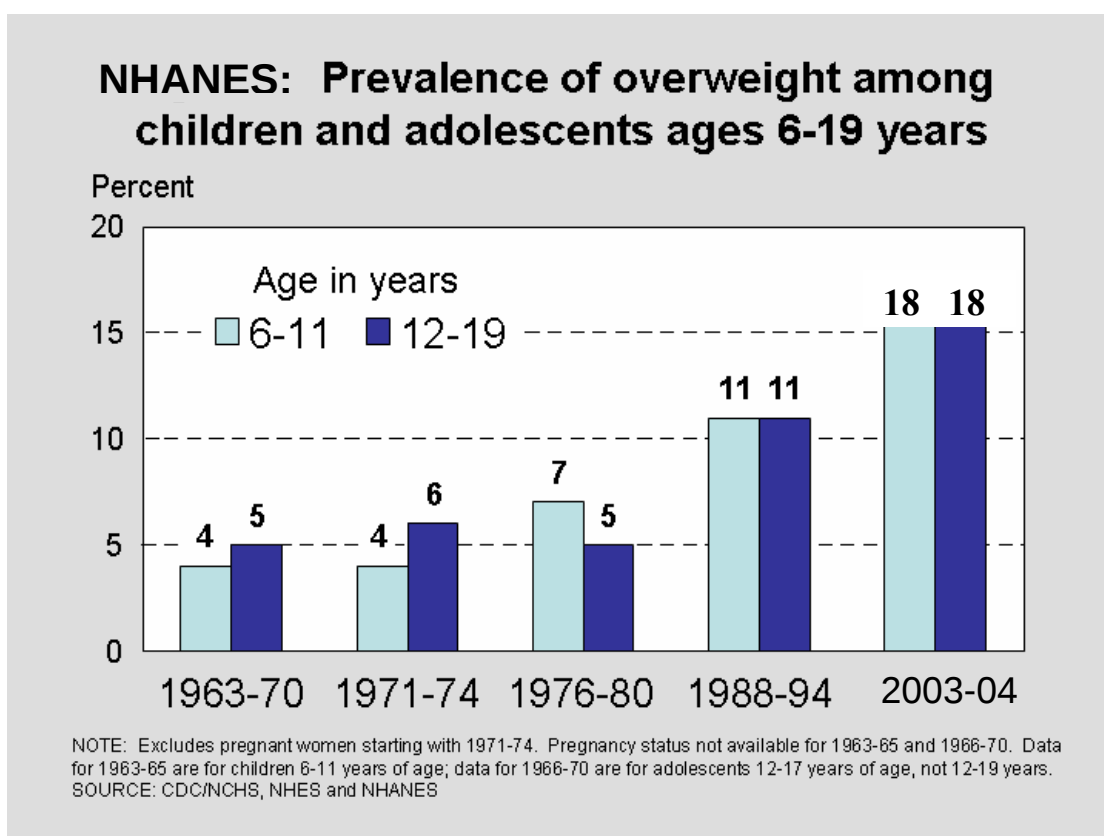
Σχήμα 2 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ



Επιδημιολογία – Σύγχρονες τάσεις

Ο περιορισμένος όγκος πληροφοριών σχετικά με την επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά οφείλεται στη σχετικά πρόσφατη αναγνώριση της σημαντικότητας της κατάστασης αλλά διάγνωση της νόσου στη συγκεκριμένη ηλικία. Αν και η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στους ενήλικες τείνει να λάβει επιδημικές διαστάσεις, ωστόσο, σύμφωνα με το **CDC** (Center for Disease Control and Prevention) και όσον αφορά σε παιδιά και εφήβους, δεν υπάρχουν ακόμα επίσημα διαθέσιμα αντιπροσωπευτικά στοιχεία που να δίνουν πληροφορίες για την τάση που επικρατεί παγκοσμίως ή για τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου ή σχετιζόμενων παθολογικών καταστάσεων (αντίσταση στην ινσουλίνη) στη συγκεκριμένη ηλικία. Σύμφωνα με αναφορά του το CDC επισημαίνει τα ακόλουθα:

- ❖ οι επιστήμονες υγείας διαπιστώνουν ολοένα και περισσότερα παιδιά με ΣΔ τύπου 2 ενώ η εκδήλωση της νόσου σε αυτή την ηλικία ήδη αποτελεί ένα μεγάλο και αυξανόμενο πρόβλημα στις Ηνωμένες Πολιτείες
- ❖ στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στα παιδιά έχει βρεθεί μόνο για τους Pima Indians (1)
- ❖ κύρια αιτία εκδήλωσης της νόσου στα παιδιά αποτελεί η αντίσταση στην ινσουλίνη
- ❖ εκτιμάται ότι τα ποσοστά ινσουλινοαντοχής στα παιδιά ακολουθούν τα αυξημένα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας παγκοσμίως (156,157)
- ❖ η αύξηση του ποσοστού παχυσαρκίας και τα χαμηλά επίπεδα άσκησης καθώς και η έκθεση σε υπεργλυκαιμία κατά την ενδομήτρια ζωή ενδέχεται να είναι οι σημαντικότερες αιτίες αύξησης του ΣΔ τύπου 2 στα παιδιά (156,157)



Πρόσφατες πληροφορίες σχετικά με επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται από τη μελέτη NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) που συμπεριέλαβε στη μελέτη της ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα 2,867 παιδιών ηλικίας 12-19 ετών του Αμερικάνικου πληθυσμού και παρατήρησε ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου **ανά 1000** παιδιά και εφήβους είναι **4.5**. Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institutes of Health, NIH) διαπιστώνει αύξηση κατά 54% των περιπτώσεων διαβήτη σε παιδιά ηλικίας 10-19 ετών στη

νοτιοδυτική Αμερική (στατιστικά σημαντική αύξηση από το 1988 έως το 1996) αύξηση που αντιστοιχεί σε συχνότητα 5,1% (1, 155, 158). Τέλος, άλλες μελέτες επισημαίνουν ότι στο Οχάϊο ο ΣΔ τύπου 2 στα παιδιά υπολογίζετε να αποτελεί το 33% όλων των περιπτώσεων διαβήτη με αύξηση της συχνότητας από 0.7 ανά 100.000 παιδιά το 1982 σε 7.2 ανά 100.000 το 1994 (1).

Η έλλειψη πρόσφατων επιδημιολογικών στοιχείων από ελληνικές ή διεθνείς μελέτες σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη σε παιδιά οφείλεται στο ότι το φαινόμενο αυτό είναι αρκετά πρόσφατο στην ηλικία αυτή και ότι τα παιδιά είναι μια πολύ ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα που δύσκολα υποβάλλεται σε διαδικασίες ανίχνευσης αυτής της παθολογικής κατάστασης όπως είναι η λήψη αίματος ή η χρήση πιο περίπλοκων μεθόδων όπως η δια στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.

Κριτήρια ελέγχου εκδήλωσης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (American Diabetes Association, ADA) προτείνει τα ακόλουθα (1):

1. Κριτήρια

A. Αυξημένο βάρος (Δείκτης Μάζας Σώματος $>85^{\circ}$ εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο, βάρος για το ύψος $> 85^{\circ}$ εκατοστημόριο ή βάρος $> 120\%$ του ιδανικού βάρους για το ύψος

Και

B. Δύο από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Οικογενειακό ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (πρώτου ή δευτέρου βαθμού συγγένεια)
- Φυλή/Εθνικότητα (American Indian, African-American, Hispanic, Asian /Pacific Islander)
- Ενδείξεις ινσουλινοαντίστασης ή παρουσία καταστάσεων που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση όπως π.χ μελανίζουσα ακάνθωση, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

2. Ηλικία έναρξης ελέγχου: 10 ετών ή στην έναρξη της εφηβείας ή όταν η εφηβεία εμφανιστεί σε μικρότερη ηλικία

3. Συχνότητα ελέγχου: κάθε δύο χρόνια

4. Μέθοδος ελέγχου: προτιμάται η γλυκόζη νηστείας

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους

Ηλικία και έναρξη της εφηβείας

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η έναρξη της εφηβείας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά (6,7,8,9,10,11). Η ινσουλινοευαισθησία στην ηλικία αυτή μειώνεται έως και 30% με αποτέλεσμα να αυξάνεται αντιρροπιστικά η εκκρινόμενη ινσουλίνη. Οι αλλαγές που παρουσιάζονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εφηβείας καθώς και οι παράγοντες που επηρεάζουν τις αλλαγές αυτές δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Όλα τα παιδιά γίνονται πιο «ινσουλινοαντιστεκόμενα» στην εφηβεία έτσι ώστε η αντίσταση στην ινσουλίνη να εμφανίζεται σαν ένα φυσιολογικό παροδικό στάδιο στα πλαίσια της φυσιολογικής ανάπτυξης του παιδιού.

Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται σε μια περίοδο όπου το σύστημα των ορμονών των παιδιών υφίσταται σημαντικές αλλαγές. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες διαπιστώνουν ότι οι ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν στον άξονα αυξητική ορμόνη (Growth Hormone, GH)/ινσουλινοαυξητικού παράγοντα (Insulin Growth Factor I, IGF-1) ενδέχεται να αποτελούν την πρωταρχική αιτία εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην ηλικία αυτή. Τα επίπεδα των ορμονών αυτών έχουν βρεθεί να είναι υψηλότερα σε παιδιά εφηβικής ηλικίας σε σχέση με τα παιδιά προεφηβικής ηλικίας ή με ενήλικες, ενώ η ινσουλινοαντίσταση στους εφήβους έχει συσχετιστεί θετικά με τα επίπεδα του IGF-1 αλλά και της αυξητικής ορμόνης στο αίμα. Σε μια κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχε ένας πολύ μεγάλος αριθμός παιδιών, και σύμφωνα με τα στάδια σεξουαλικής ωρίμανσης κατά Tanner η ευαισθησία στην ινσουλίνη βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην έναρξη της εφηβείας (στάδια T1 και T2), παρέμεινε σταθερή στα στάδια T3 και T4 ενώ επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα στο στάδιο T5 (6). Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τα στάδια T1 και T2 και η επαναφορά της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε φυσιολογικά επίπεδα στο τέλος του σταδίου T5 δεν σχετίστηκε με αλλαγές στο δείκτη μάζας σώματος ή με το πάχος δερματικών πτυχών και άρα οι αλλαγές στη σύσταση σώματος δεν εξηγούν την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της εφηβείας.

Φύλο

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση επισημαίνεται ότι τα κορίτσια εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με τα αγόρια (6,12,13,14,15). Κλινικές μελέτες δείχνουν είτε ανεξάρτητη επίδραση του φύλου στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης είτε συσχέτιση του φύλου με τη σύσταση σώματος η οποία διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα δύο φύλα (στα κορίτσια παρατηρείται αυξημένη λιπώδης μάζα). Και στις δύο περιπτώσεις, διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία αναφέρονται και μελέτες που δεν διαπιστώνουν στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στη διαφορά του φύλου και την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά (15).

Εθνικότητα / Φυλή

Το μεγαλύτερο μέρος των βιβλιογραφικών αναφορών καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε διαφορετικές εθνικότητες ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης (16,17,18,19,20). Οι μελέτες που έχουν γίνει σε παιδιά για το θέμα αυτό είναι αρκετές και πολύ καλά σχεδιασμένες. Πιο συγκεκριμένα, επισημαίνεται ότι οι λαοί που εμφανίζουν συχνότερα ινσουλινοαντίσταση είναι οι εξής: Αφρικανο-Αμερικάνοι, Ασιάτες (κυρίως οι Pima Indians), Ισπανο-Αμερικάνοι, Αμερικανο-Ινδοί και οι λαοί στα νησιά του Ειρηνικού. Όσον αφορά στη φυλετική διάκριση, κλινικές μελέτες σε παιδιά δείχνουν ότι οι μαύροι λαοί είναι πιο ινσουλινοαντιστεκόμενοι και υπερινσουλιναιμικοί σε σύγκριση με τους λευκούς λαούς. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η σύγκριση εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης σε δείγμα μαύρων Αμερικανών εφήβων (από Αφρική, *African-American*) και λευκών Αμερικανών εφήβων (από Μεξικό ή Ισπανία *American-White*). Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, και κατόπιν προσαρμογής με όλους τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ) παρατηρείται μείωση της ινσουλινοευαισθησίας κατά 20% και αύξηση της εκκρινόμενης ινσουλίνης στους μαύρους έναντι στους λευκούς εφήβους.

Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη

Με τον όρο οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη εννοούνται οι περιπτώσεις εκείνες που είτε η μητέρα είτε ο πατέρας είτε και οι δύο γονείς του παιδιού εμφανίζουν ανεξάρτητα από τον τύπο σακχαρώδη διαβήτη (είτε τύπου 1, είτε τύπου 2, είτε διαβήτη κύησης η μητέρα). Κλινικές μελέτες που υπέβαλλαν εφήβους με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, διαπίστωσαν ότι η ομάδα των παιδιών αυτών εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα, μειωμένη ινσουλινοευαισθησία και ινσουλινοαντίσταση ανεξάρτητα όμως από το βάρος, το ποσοστό σωματικού λίπους και το δείκτη μάζας σώματος ή άλλους

παράγοντες όπως φυσική δραστηριότητα (21-39). Επισημαίνουν δηλαδή μια ανεξάρτητη θετική δράση ανάμεσα στο οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά. Επιπλέον, σε κλινικές μελέτες έχει επισημανθεί ότι τα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκουν στο χαμηλότερο ταταρτημόριο ως προς την ικανότητα έκκρισης της ινσουλίνης και της διαθεσιμότητας της γλυκόζης σε κύτταρα και ιστούς.

Ο προβληματισμός (31) που δημιουργείται στο θέμα αυτό αφορά στο γιατί αυτά τα παιδιά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη και πιο συγκεκριμένα στο αν αυτή η μετάδοση της διαταραχής αυτή από τη διαβητική μητέρα στο παιδί υπόκειται είτε σε γενετικούς παράγοντες είτε στην έκθεση του παιδιού σε ένα υπεργλυκαιμικό και υπερινσουλιναιμικό ενδομήτριο περιβάλλον. Ως προς τη δεύτερη επεξήγηση, πλήθος μελετών επισημαίνουν ότι το παιδί διαβητικής μητέρας λόγω έκθεσης σε υψηλά επίπεδα ινσουλίνης κινδυνεύει να γεννηθεί **LGA** (λόγω αναβολικής δράσης της ινσουλίνης) ενώ λόγω αυξημένων επιπέδων γλυκόζης ο οργανισμός του υπόκειται σε μεταβολικές διαταραχές προκειμένου να ανταποκριθεί που θα το ακολουθούν στη μετέπειτα ζωή του. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα παιδιά διαβητικής μητέρας έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη σε σχέση με τα παιδιά εκείνα που η μητέρα τους είναι υγιής κυρίως γιατί γεννιούνται μακροσωμικά, με αυξημένο σωματικό βάρος (>4,000g) και μέγεθος για το ύψος και την ηλικία τους αντίστοιχα (Large for Gestational Age, LGA). Κατά συνέπεια, τα παιδιά που γεννιούνται LGA και προέρχονται από διαβητική μητέρα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στην παιδική ηλικία σε σύγκριση με τα παιδιά που γεννιούνται φυσιολογικά (Appropriate for Gestational Age). Μελέτες επισημαίνουν ότι σε παιδιά που γεννιούνται LGA, ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπάρχει ανεξάρτητα από το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη ή παχυσαρκίας. Όμοια με τη διαβητική μητέρα και η μητέρα με αυξημένο σωματικό βάρος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης κινδυνεύει να γεννήσει παιδί LGA με αυξημένο κίνδυνο και αυτό εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη (36,37).

Ενδομήτρια ανάπτυξη και χαμηλό βάρος γέννησης (<2,500g)

Κλινικές μελέτες επισημαίνουν ότι το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που πιστεύεται ότι οφείλεται σε ένα είδος «προγραμματισμού» του νεογνού που γίνεται κατά την ενδομήτρια ζωή. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, που στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως “Thrifty phenotype hypothesis”, οι ερευνητές επισημαίνουν ότι κατά τη διάρκεια και λόγω υποσιτισμού ή κακοσιτισμού της μητέρας στην εγκυμοσύνη, το έμβρυο αναπτύσσει έντονες μεταβολικές προσαρμογές από τις οποίες από την μια μεριά επωφελείται βραχυπρόθεσμα προκειμένου να διατηρηθεί στη ζωή, ωστόσο, οι αλλαγές

αυτές γίνονται μόνιμες, διαρκούν σε όλη τη ζωή και είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη μακροπρόθεσμα. Τέτοιες αλλαγές περιλαμβάνουν την ανάπτυξη μεγαλύτερης αποθηκευτικής ικανότητας λίπους στο σώμα, έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος, βλάβη στη δράση της ινσουλίνης καθώς και αλλαγές στην ευαισθησία και την έκκριση της ινσουλίνης (40).

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον προκαλούν τα συμπεράσματα κλινικών μελετών που διερεύνησαν την παραπάνω υπόθεση σε βρέφη που γεννήθηκαν μικρά και με χαμηλό βάρος γέννησης (SGA, Small for Gestational Age). Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, το νεογνό μπορεί να γεννιέται μικρόσωμο και αδύνατο όμως έχει “μάθει” και “προγραμματιστεί” να διατηρεί αυξημένο το υποδόριο λίπος ενώ το χαμηλό βάρος γέννησης οφείλεται στην απώλεια μυϊκής μάζας και στο χαμηλό κοιλιακό λίπος (40-49). Αυτό σημαίνει ότι τα παιδιά αυτά είναι προγραμματισμένα να αποθηκεύουν λίπος ήδη από την ενδομήτρια ζωή τους. Ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας αναφέρει ότι εξαιτίας της ανάπτυξης τέτοιων προσαρμογών, αυτή η ομάδα παιδιών κινδυνεύει περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη ομάδα να εμφανίσει ινσουλινοαντίσταση μερικά χρόνια αργότερα μόνο όταν αυξήσουν γρήγορα και απότομα το σωματικό τους βάρος μέσα στα επόμενα χρόνια (40-49). Στις μελέτες αυτές, η σχέση ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και το χαμηλό βάρος γέννησης έπαυε να είναι ισχυρή όταν γινόταν προσαρμογή με το παρόν βάρος των παιδιών αυτών. Η αύξηση του βάρους σε αυτήν την περίπτωση θα οφείλεται σε περιβαλλοντικούς πλέον παράγοντες που σχετίζονται με την κακή διατροφή και τη χαμηλή φυσική δραστηριότητα. Εκτός από τις περιπτώσεις αυτές, αυξημένο κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης εμφανίζουν και τα παιδιά εκείνα που γεννήθηκαν SGA αλλά ακολούθησαν ταχεία ανάπτυξη (catch-up growth) μέσα στα επόμενα χρόνια (39).

Ενώ οι παραπάνω μελέτες συσχετίζουν το χαμηλό βάρος γέννησης με την ινσουλινοαντίσταση σε συνδυασμό με την απότομη αύξηση του βάρους λίγα χρόνια αργότερα, ωστόσο, βρέθηκαν και κάποιες μεγάλες κλινικές μελέτες που επισημαίνουν ανεξάρτητη θετική σχέση ανάμεσα στο χαμηλό βάρος γέννησης και στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά ανεξάρτητα δηλαδή από το παρόν σωματικό τους βάρος. Πιο συγκεκριμένα, στις μελέτες αυτές το χαμηλό βάρος γέννησης θεωρείται ανεξάρτητος ισχυρός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης αφού έχει βρεθεί να συσχετίζεται αρνητικά με την ινσουλινοευαισθησία και θετικά με την υπερινσουλιναιμία.

Παχυσαρκία

Σύμφωνα με το CDC (2000, Πίνακες ανάπτυξης), υπέρβαρο είναι το παιδί εκείνο με δείκτη μάζας σώματος πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο με βάση την ηλικία και το φύλο, ενώ κίνδυνο να γίνει υπέρβαρο εμφανίζει το παιδί με δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 85^{ου} και 95^{ου}

εκατοστημορίου (50). Πολλές κλινικές μελέτες επισημαίνουν σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ινσουλινοαντίστασης σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους. Η σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη έχει μελετηθεί αρκετά και οι ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα αντίστασης στην ινσουλίνη και έχει συσχετισθεί με μείωση της ινσουλινοευαισθησίας όχι μόνο σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά (51,52,53,54,55,56). Η βιβλιογραφία επισημαίνει ότι τα παιδιά εκείνα που περνούν από τη φάση της φυσιολογικής ανοχής στη γλυκόζη στην φάση της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη είναι αυτά που εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας παγκοσμίως (57).

Πολλές είναι οι κλινικές μελέτες που υπέβαλλαν νέους εφήβους σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και διαπίστωσαν ότι τα παχύσαρκα παιδιά είναι εκείνα που εμφανίζουν πιο συχνά διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη αλλά και ινσουλινοαντίσταση εκφρασμένη από υπερινσουλιναίμία, μεταγευματική υπεργλυκαιμία καθώς και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας (58,59,60,61,62,63). Σε αυτά τα παιδιά, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα με αποτέλεσμα, όσο πιο σοβαρή είναι η παχυσαρκία τόσο να αυξάνεται τελικά ο κίνδυνος κλινικής εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ακόμα και στην παιδική ηλικία.

Ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας αναφέρει ότι όλοι σχεδόν οι ανθρωπομετρικοί δείκτες σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση σε παιδιά (64,65,66,67,68,69,70,71,72,73). Πιο συγκεκριμένα, κλινικές μελέτες επισημαίνουν ανεξάρτητη θετική συσχέτιση ανάμεσα σε κάθε έναν από τους δείκτες που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση του σωματικού βάρους όπως δείκτης μάζας σώματος (64), πάχος δερματικών πτυχών (65), περίμετρος βραχίονα (66), περιφέρεια μέσης (67,68,69,70), συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα και ποσοστό συνολικού σωματικού λίπους με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους (71,72,73). Μελετώντας τη βιβλιογραφία παρατηρείται ότι η περιφέρεια μέσης είναι ένας δείκτης που χρησιμοποιείται πολύ συχνά στη μελέτη της συσχέτισης της παχυσαρκίας με την ινσουλινοαντίσταση και μάλιστα θεωρείται ότι αποτελεί ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο, ισχυρό και εύκολο στη χρήση εργαλείο αξιολόγησης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο πληθυσμό παιδιών παρέχοντας ταυτόχρονα σημαντική αξιοπιστία.

Ωστόσο, στη βιβλιογραφία βρέθηκαν και κάποιες κλινικές μελέτες οι οποίες επισημαίνουν ότι κάποιοι ανθρωπομετρικοί δείκτες μπορούν και εκτιμούν συγκεκριμένους δείκτες ινσουλινοευαισθησίας και αντίστασης στην ινσουλίνη όπως είναι το κοιλιακό λίπος έναντι του ποσοστού συνολικού σωματικού λίπους (71,72,73). Συγκεκριμένα, μια κλινική μελέτη διερεύνησε την επίδραση του ολικού και του κοιλιακού σωματικού λίπους στην δράση και την έκκριση της ινσουλίνης σε παιδιά ηλικίας άνω των 10-12 ετών (71). Οι μελετητές

διαπίστωσαν ότι το ολικό σωματικό λίπος αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα που επηρεάζει τον δείκτη ινσουλινοευσαισθησίας (αρνητική σχέση) σε αντίθεση με το κοιλιακό λίπος που φαίνεται να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ινσουλίνη νηστείας (θετική σχέση). Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης εμφανίζει πραγματικά ενδιαφέρον πρώτον για τι τα διαφορετικά διαμερίσματα στο σώμα επικοινωνούν στενά και σχετίζονται σημαντικά το ένα με το άλλο με συνέπεια να είναι εξαιρετικά δύσκολο να διαπιστώσει κανείς την ανεξάρτητη επίδραση το ενός από το άλλο και δεύτερον αν αναλογιστεί κανείς την μέχρι τώρα αδιαφιλονίκητη αντίληψη ότι το κοιλιακό λίπος είναι αυτό που σχετίζεται πιο ισχυρά με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη σε παιδιά και ενήλικες. Σε αντίθεση με την παραπάνω έρευνα, μια άλλη κλινική μελέτη που έγινε σε παιδιά επισημαίνεται ότι τόσο το ολικό σωματικό λίπος όσο και η συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα σχετίζονται ανεξάρτητα και θετικά με την ινσουλίνη νηστείας και αρνητικά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη (72).

Ένα μέρος των κλινικών μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία επιχειρώντας να συσχετίσουν την παχυσαρκία με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη σε παιδιά προτείνουν πιθανούς μηχανισμούς που να εξηγούν τη σχέση ανάμεσα σε αυτές τις δύο καταστάσεις. Ειδικότερα, δύο είναι οι κύριοι πιθανοί μηχανισμοί που συναντιούνται συχνότερα στη βιβλιογραφία: α) η επίδραση της αυξημένης απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free Fatty Acids, FFA) στο αίμα από το λιπώδη ιστό και της συγκέντρωσης των ενδοκυτταρικών τριγλυκεριδίων στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε ήπαρ και μυς και β) η επίδραση της απελευθέρωσης φλεγμονωδών παραγόντων από το λιπώδη ιστό στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Όσον αφορά στον πρώτο μηχανισμό, είναι πλέον γνωστό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σχετίζονται με την παχυσαρκία και τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο πλάσμα. Τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα προκαλούν βλάβη στην δράση της ινσουλίνης (πιο συγκεκριμένα στη μετάδοση του σήματος για την ινσουλίνη) μέσω μεταβολών στη μεταφορά ή/και φωσφορυλίωση της γλυκόζης αλλά και της σύνθεσης του γλυκογόνου ενδοκυτταρικά (74). Ειδικότερα, σε κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι τα αυξημένα FFA στο αίμα μπορεί να προκαλέσουν βλάβες σε τρία επίπεδα: είτε στο επίπεδο της μεταφοράς της γλυκόζης, είτε στο επίπεδο της φωσφορυλίωσής της ενδοκυτταρικά είτε τέλος σε επίπεδο γλυκογονοσύνθεσης. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από τα υψηλά FFA στο αίμα οφείλεται κυρίως σε βλάβη στο επίπεδο μεταφοράς της γλυκόζης. Σε αυτό το επίπεδο, τα υψηλά FFA μέσα στο κύτταρο μειώνουν τη δράση του ενζύμου πρωτεϊνική κινάση PI 3 η οποία σχετίζεται με το υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης IRS-1. η αντίδραση αυτή οφείλεται στην αυξημένη φωσφορυλίωση και άρα απενεργοποίηση του IRS-1 με αποτέλεσμα να μην μπορεί με τη σειρά του να ενεργοποιήσει την πρωτεϊνική κινάση PI 3 η οποία αποτελεί τον κύριο ρυθμιστικό παράγοντα στην μετατόπιση του μεταφορέα της γλυκόζης

GLUT-4. Αυτή η σειρά των αντιδράσεων έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη μεταφορά της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα.

Πάνω στην ίδια πορεία ενδέχεται να βασίζεται και ο μηχανισμός που εξηγεί τη σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και την αντίσταση στην ινσουλίνη αφού τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια φαίνεται ότι αντανακλούν τη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα (75,76). Κλινικές μελέτες που να διερευνούν τέτοιες συσχετίσεις σε ενήλικες συναντιόνται συχνά στη βιβλιογραφία. Αντίθετα, ο αριθμός τέτοιων κλινικών μελετών όπως είναι αναμενόμενο σε παιδιά και εφήβους είναι περιορισμένος. Επιπλέον, η αυξημένη απελευθέρωση μη-εστεροποιημένων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, η συσσώρευση των τριακυλογλυκερολών στο ήπαρ και ο αυξημένος ρυθμός οξειδωσής τους στο ήπαρ προκαλούν αύξηση της συγκέντρωσης του ακέτυλο-CoA, το οποίο αναστέλλει τη δράση της πυροσταφυλικής δευδρογενάσης και ενεργοποιεί τη δράση της φωσφοφρουκτοκινάσης-1 αυξάνοντας το λόγο NADH/NAD^+ και διεγείροντας τη γλυκονεογένεση. Έτσι, τα αυξημένα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα στην κυκλοφορία προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ όχι μόνο αυξάνοντας τη γλυκονεογένεση αλλά και παρεμποδίζοντας την καταστολή της γλυκογονόλυσης από την ινσουλίνη (77).

Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί στη βιβλιογραφία αφορά στη δράση του λιπώδους ιστού σε ένα άλλο επίπεδο ως εκκριτικό όργανο που διατηρεί και εκκρίνει έναν σημαντικό αριθμό πεπτιδίων και κυτοκινών στην κυκλοφορία. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η παχυσαρκία σχετίζεται με χρόνια υποκλίνουσα φλεγμονή (50,78). Στην παχυσαρκία, η ισορροπία ανάμεσα στη φυσιολογική έκκριση διαφόρων παραγόντων όπως οι κυτοκίνες παύει να υφίσταται με αποτέλεσμα μεγάλα λιποκύτταρα να παράγουν μεγάλο αριθμό προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ $\text{TNF-}\alpha$, IL-6) και λιγότερα πεπτίδια όπως η αντιπονεκτίνη. Όμοια, κλινικές μελέτες επισημαίνουν ότι τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σε παιδιά με αντίσταση στην ινσουλίνη είναι χαμηλά. Επίσης, αυξημένα επίπεδα IL-6 έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα CRP ενώ και οι δύο αυτοί παράγοντες σχετίζονται θετικά με το βαθμό παχυσαρκίας σε παιδιά. Έτσι, σύμφωνα με την θεωρία αυτή, η φλεγμονή μπορεί να είναι το σημείο κλειδί που συνδέει την παχυσαρκία με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Διατροφή

Ένα μεγάλο μέρος της διεθνούς βιβλιογραφίας συσχετίζει το σύγχρονο μοντέλο διατροφής δυτικού τύπου (πλούσιου σε κορεσμένα λιπαρά και χαμηλό σε φυτικές ίνες) με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στους ενήλικες. Ο αριθμός τέτοιων κλινικών μελετών στους ενήλικες είναι μεγάλος με αποτέλεσμα να μπορούν ενδεχομένως να βγουν κάποια πολύ σημαντικά συμπεράσματα. Αντίθετα, δεν συμβαίνει το ίδιο στα παιδιά και στους εφήβους. Η διεξαγωγή κλινικών μελετών που να συσχετίζουν συγκεκριμένα διατροφικά μοντέλα ή πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης είναι δύσκολη αφού όπως έχουμε ήδη αναφέρει η υποβολή αυτής της ευαίσθητης ηλικιακής ομάδας σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης προκειμένου να ελεγχθεί ο βαθμός ινσουλινοευαισθησίας δεν είναι εύκολα εφαρμόσιμη. Πιο συγκεκριμένα, στους ενήλικες, το μοντέλο διατροφής που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη χαρακτηρίζεται από α) αυξημένη πρόσληψη ολικού και κυρίως κορεσμένου λίπους μεταβάλλοντας τη σύνθεση των λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών και των σκελετικών μυών προκαλώντας μείωση της ινσουλινοευαισθησίας (79,80) και β) χαμηλή κατανάλωση φυτικών ινών (81,82) και τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη αυξάνοντας σημαντικά τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης προκαλώντας υπερινσουλιναίμια (83,84).

Αν και τα συμπεράσματα σχετικά με την ανεξάρτητη επίδραση της διατροφής στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτά στους ενήλικες, ωστόσο, δεν υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μελετών που θα μπορούσε να στηρίξει και να αυξήσει την ισχύ των παραπάνω συμπερασμάτων για τους λόγους που έχουν ήδη αναφερθεί και παραπάνω. Παρόλα αυτά, στην παρούσα εργασία συγκεντρώθηκαν όλες οι μελέτες εκείνες που επιχείρησαν να συσχετίσουν τη διατροφή των παιδιών με τον κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη κατόπιν προσαρμογής με άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως το βάρος, το φύλο, η φυλή και το στάδιο σεξουαλικής ωρίμανσης κατά Tanner. Ειδικότερα, βρέθηκαν κάποιες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που αναφέρουν αρνητική συσχέτιση των φυτικών ινών (κατανάλωση προϊόντων ολικής αλέσεως) και του γλυκαιμικού δείκτη με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες και κυρίως από το σωματικό βάρος (85,86). Αντίθετα, δεν βρέθηκε κάποια βιβλιογραφική ανασκόπηση που να μελετά τη σχέση ανάμεσα στην πρόσληψη ολικού ή κορεσμένου λίπους στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα στα παιδιά. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα των παραπάνω ανασκοπήσεων, η κατανάλωση φυτικών ινών σε νεαρούς εφήβους σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας σε παιδιά ηλικίας 7 ετών (85) καθώς και με τα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης σε εφήβους ηλικίας 18 ετών (86).

Η επίδραση της διατροφής στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά μελετήθηκε και σε επίπεδο κλινικών μελετών. Στις μελέτες αυτές μια διατροφή πλούσια σε λίπος φάνηκε να μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την απομάκρυνση της ινσουλίνης από την κυκλοφορία κατά τη διάρκεια υπερινσουλιναιμικού/ευγλυκαιμικού clamp ενώ σχετίστηκε με αυξημένο ρυθμό έκκρισης της ινσουλίνης κατά το υπεργλυκαιμικό clamp ή τη χρήση της μεθόδου FSIVGTT. Συγκεκριμένα, πέντε κλινικές μελέτες βρέθηκαν να συσχετίζουν τη διατροφή με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (87,88,89,90,91). Όσον αφορά στην κατανάλωση λίπους, μια κλινική μελέτη των *Weigensberg et al* που έγινε σε παιδιά αναφέρει ότι η ομάδα των παιδιών που κατανάλωνε λίπος πάνω από τη συνιστώμενη ποσότητα (AMDR, Acceptable Macronutrient Distribution Range) εμφάνισε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (87). Όμοια, σε μια άλλη κλινική μελέτη των *Sunehag et al*, η κατανάλωση δίαιτας υψηλής σε λίπος σε παιδιά ηλικίας 8 ετών (στάδιο I κατά Tanner) είχε σαν αποτέλεσμα την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που οφειλόταν κυρίως στην προκαλούμενη από το λίπος γλυκονεογένεση στο ήπαρ (88) που όμως δεν παρατηρήθηκε στα μεγαλύτερα παιδιά. Αντίθετα, στην ίδια μελέτη, η αντικατάσταση της δίαιτας υψηλής σε λίπος/χαμηλής σε υδατάνθρακες με μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος/υψηλή σε υδατάνθρακες σε νεαρούς εφήβους ηλικίας 14,5 ετών (στάδιο IV–V κατά Tanner) οδήγησε στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας κάτι όπως που δεν παρατηρήθηκε στα παιδιά στην προεφηβική ηλικία. Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη Όμοια με τα παραπάνω είναι και τα αποτελέσματα μιας ακόμα κλινικής μελέτης σε παιδιά ηλικίας 10 ετών, στην οποία ο λόγος λίπος/υδατάνθρακες στη διατροφή σχετίστηκε αρνητικά με δείκτες όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη (89). Στο μηχανισμό που εξηγεί γιατί μια δίαιτα υψηλή σε λίπος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη ενδέχεται να εμπλέκεται ο ρόλος του λίπους στην προσφορά υποστρωμάτων για γλυκονεογένεση όπως γλυκερόλη, πυροσταφυλικό κα (88).

Σχετικά με την ανεξάρτητη επίδραση της κατανάλωσης φυτικών ινών, η μελέτη των *Steffen et al* επισήμανε αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας σε παιδιά ηλικίας 13 και 15 ετών με την αυξανόμενη κατανάλωση προϊόντων ολικής αλέσεως πλούσια σε φυτικές ίνες (90). Αν και η συσχέτιση αυτή ήταν πιο ισχυρή στα παιδιά με το χαμηλότερο βάρος, ωστόσο, η σχέση παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά την προσαρμογή στο μοντέλο της ανάλυσης ως προς τον παράγοντα σωματικό βάρος, γεγονός που υποδηλώνει την ανεξάρτητη σχέση ανάμεσα στην πρόσληψη φυτικών ινών και την μείωση του κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά. Όμοια με τα παραπάνω συμπεράσματα είναι και τα αποτελέσματα μιας άλλης κλινικής μελέτης που διαπίστωσε ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών καθώς και μια διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες σχετίζεται θετικά με τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας ενώ η κατανάλωση λαχανικών μειώνει την ταχεία ανταπόκριση της ινσουλίνης στην κυκλοφορία (91).

Θα πρέπει ωστόσο να επισημανθούν ορισμένοι μεθοδολογικοί προβληματισμοί ως προς τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τη σχέση φυτικών ινών και ινσουλινοαντίστασης λαμβάνοντας υπόψη πρώτον ότι η κατανάλωση φυτικών ινών ενδέχεται να αποτελεί μέρος ενός γενικότερου υγιεινού τρόπου ζωής και δεύτερον ότι στα τρόφιμα όπου εμπεριέχονται οι φυτικές ίνες μπορεί συνεργηστικά να επιδρούν ωφέλιμα και άλλα συστατικά όπως φυτοχημικά, βιταμίνη Ε, μαγνήσιο κλπ (85).

Φυσική δραστηριότητα

Στους ενήλικες, έχει ήδη διαπιστωθεί από πλήθος κλινικών και επιδημιολογικών μελετών ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και θετικά με την ινσουλινοευαισθησία (92,93). Ωστόσο, στα παιδιά και στους εφήβους δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία από μεγάλο αριθμό ερευνών που να σχετίζουν τη φυσική δραστηριότητα με τη ευαισθησία της ινσουλίνης. Στη παρούσα εργασία, παρουσιάζονται όλες οι κλινικές μελέτες που έχουν γίνει για την συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα και που έχουν δείξει ανεξάρτητη στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη φυσική δραστηριότητα και την μείωση του κινδύνου ινσουλινοαντίστασης έπειτα από προσαρμογή στο πολυπαραγοντικό μοντέλο με όλους τους άλλους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το θέμα (94,95,96,97,98,99,100). Στις μελέτες αυτές, η αξιολόγηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας περιλάμβανε διάφορες μεθόδους όπως παρέμβαση σε ομάδες ασθενών-μαρτύρων με την εφαρμογή εντατικού προπονητικού προγράμματος στο χώρο του σχολείου (94,95), χρήση επιταχυνσιογράφου (96), χρήση ερωτηματολογίου αξιολόγησης του βαθμού ενασχόλησης με φυσικές δραστηριότητες (Kriska questionnaire) (97,98), ωρών ενασχόλησης με κάποια δραστηριότητα ανά εβδομάδα (TIME) (99) και αριθμού δραστηριοτήτων ανά εβδομάδα (ACT) (99) που έκαναν τα παιδιά κατά τη διάρκεια ενός χρόνου υπό τη μορφή συνέντευξης και μέτρηση ενεργειακής κατανάλωσης (TEE) με τη μέθοδο του διπλά επισημασμένου νερού (DLW) σε συνδυασμό με τη μέτρηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού (RMR) και τη χρήση του PAL (99).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών παρατηρείται ανεξάρτητη θετική συσχέτιση ανάμεσα στη φυσική δραστηριότητα και τη βελτίωση όλων των δεικτών εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά. Ωστόσο, φαίνεται ότι και το είδος των μελετών παίζει σημαντικό ρόλο στη διεξαγωγή συμπερασμάτων και φαίνεται ότι δεν έχουν όλες οι μέθοδοι αξιολόγησης του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας την ίδια ανεξάρτητη επίδραση στη μείωση του κινδύνου ινσουλινοαντίστασης.

Πιο συγκεκριμένα, οι *Bunt et al* επισήμαναν σε μια μελέτη διασταύρωσης ότι καμιά μεταβλητή φυσικής δραστηριότητας δεν έχει ανεξάρτητη επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία των παιδιών κατόπιν προσαρμογής του μοντέλου με ανθρωπομετρικούς δείκτες και με το φύλο (99). Αντίθετα, η ίδια μακροχρόνια μελέτη έδειξε ότι ο αριθμός δραστηριοτήτων εβδομαδιαία σχετίζεται θετικά και ανεξάρτητα με τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας αφού φάνηκε ότι τα παιδιά με τη σημαντικότερη μείωση στον αριθμό δραστηριοτήτων (**ACT**) ανάμεσα στην ηλικία των 5 και 10 ετών εμφανίζουν τη σημαντικότερη μείωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη ανεξάρτητα με το παρόν βάρος ή τη μεταβολή του βάρους στο διάστημα αυτό. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη ούτε η χρήση **PAL** ούτε ο μέσος όρος ωρών ενασχόλησης με κάποια φυσική δραστηριότητα ανά εβδομάδα (**TIME**) δεν συσχετίστηκε με την ευαισθησία στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από το βάρος ή το φύλο.

Πέρα από την θετική επίδραση της άσκησης στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη στην παιδική και εφηβική ηλικία αναφέρεται στη βιβλιογραφία και η σχέση ανάμεσα στη φυσική κατάσταση και τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας στην ηλικία αυτή (97,98,101). Η αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης στις μελέτες αυτές έγινε με την υποβολή των παιδιών σε ειδικό πρόγραμμα άσκησης ειδικό για παιδιά πάνω σε σταθερό ποδήλατο και μετρήθηκε η καρδιοαναπνευστική ικανότητα και αντοχή των παιδιών με τον υπολογισμό της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2max}) με εργοσπειρόμετρο. Ωστόσο, κοινό συμπέρασμα όλων των σχετικών κλινικών μελετών είναι ότι η φυσική κατάσταση δεν συσχετίζεται με τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες όπως φύλο, στάδια ωρίμανσης κατά Tanner, βάρος, λιπώδης μάζα και άλιπη μάζα σώματος (96,97,100).

Ολοκληρώνοντας την αναφορά στις μελέτες που συσχετίζουν τη φυσική δραστηριότητα με τη μείωση του κινδύνου ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά θα πρέπει να αναφερθούν κάποιοι πιθανοί προτεινόμενοι μηχανισμοί που εξηγούν την παραπάνω συσχέτιση. Ωστόσο, δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες στην ηλικία αυτή με σκοπό να μελετήσουν τους μηχανισμούς δράσης της άσκησης στη δράση της ινσουλίνης. Έτσι οι μηχανισμοί που θα προταθούν στη συνέχεια προέρχονται από μελέτες σε ενήλικες αφού για τα παιδιά τα στοιχεία είναι ανεπαρκή. Οι μηχανισμοί μέσα από τους οποίους η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες (π χ μείωση σωματικού βάρους) εντοπίζονται κυρίως στους μυς και περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πορείες (102,103):

1. βελτίωση της οξειδωτικής ικανότητας και δράσης των σκελετικών μυών. Οι σκελετικοί μύες μεσολαβούν καθοριστικά στην προκαλούμενη από την ινσουλίνη μεταφορά, διάθεση και πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα και τους ιστούς. Μελέτες επισημαίνουν ότι η δράση της ινσουλίνης μπορεί να σχετίζεται με την οξειδωτική ικανότητα των μυών καθώς η αερόβια

άσκηση βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη και τη δράση ορισμένων οξειδωτικών ενζύμων στους μύες αυξάνοντας την οξείδωση και το μεταβολισμό της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα

2. αυξημένη σύνθεση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών και mRNAs που αυξάνουν ακόμα περισσότερο την οξειδωτική ικανότητα των μυών.

3. αύξηση της έκφρασης γονιδίων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση σημάτων για σύνθεση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών και μεταφορέων γλυκόζης στους μύς

4. αύξηση της έκφρασης γονιδίων για τον μεταφορέα γλυκόζης (GLUT4) στους μύες. Μελέτες αναφέρουν ότι η εμφανιζόμενη με την πάροδο της ηλικίας μείωση της δράσης στην ινσουλίνη ενδέχεται κατά ένα μέρος να οφείλεται και στην μείωση του αριθμού των GLUT4 στους μύες. Εδώ φαίνεται ότι ωφέλιμη δράση της άσκησης έγκειται στην αύξηση του αριθμού των μεταφορέων γλυκόζης στους μύς

5. αύξηση της προκαλούμενης από την ινσουλίνη μεταφοράς ή/και φωσφορυλίωσης της γλυκόζης καθώς και της σύνθεσης γλυκογόνου μέσα στα κύτταρα (αυξημένη οξείδωση της γλυκόζης αλλά και χρήση της μη οξειδωμένης γλυκόζης ενδοκυτταρικά)

Άλλοι παράγοντες με πιθανή ανεξάρτητη δράση στην αντίσταση στην ινσουλίνη

Όσον αφορά στην επίδραση αυτών των παραγόντων είτε οι κλινικές μελέτες δεν κατέληξαν σε κάποιο ξεκάθαρο συμπέρασμα είτε δεν υπάρχει ακόμα επαρκής όγκος σχετικών ερευνών με βάση τις οποίες θα μπορούσαν οι μελετητές να στηρίξουν τα ευρήματά τους.

α) Πρόωρη αδρεναρχή (PA) ή Σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Η πρόωρη αδρεναρχή (PA) χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων από αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια πριν την ηλικία των 8 ετών στα κορίτσια και πριν την ηλικία των 9 ετών στα αγόρια. Η κατάσταση αυτή παρατηρείται πολύ συχνά στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια σε μια αναλογία 10:1. Αυξημένο σωματικό, υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη έχει παρουσιαστεί σε κορίτσια με PA τα οποία κινδυνεύουν να εμφανίσουν PCOS αργότερα ως γυναίκες. Τόσο οι γυναίκες με PCOS όσο και τα κορίτσια με PA εμφανίζουν διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων καθώς και μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (106,109,110,111). Ωστόσο, πολλές μελέτες εκφράζουν τον προβληματισμό για το αν η υπερινσουλιναιμία που μπορεί να οφείλεται σε αυξημένο σωματικό βάρος ευθύνεται για την εμφάνιση PA ή αν η PA ευθύνεται για τη μείωση της ινσουλिन ευαισθησίας στα παιδιά αυτά (104,105,107,108).

Ο προβληματισμός αυτός βασίζεται σε δύο κυρίως υποθέσεις: α) ότι τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και IGF-1 μπορούν να ενεργοποιήσουν από μόνα τους την παραγωγή ανδρογόνων

(104,105) και β) ότι τα ανδρογόνα μπορούν άμεσα να μειώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (107,108). Επιπλέον, οι παραπάνω υποθέσεις περιπλέκονται ακόμα περισσότερο στην περίπτωση που συνυπάρχει παχυσαρκία αφού σε μελέτες που συμμετείχαν παχύσαρκα άτομα η υπερινσουλιναμία και η διαταραχή στην έκκριση ανδρογόνων συνδέθηκαν παθογεννητικά (109). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω καθώς και το ότι οι περισσότερες κλινικές μελέτες που υπάρχουν για το θέμα αυτό έχουν γίνει σε παχύσαρκα παιδιά και νεαρούς εφήβους, δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή κάποιου ισχυρού συμπεράσματος που να επισημαίνει την ανεξάρτητη επίδραση της PA ή του συνδρόμου PCOS στην αύξηση του κινδύνου ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά. Μόνο σε μια μελέτη των *Denburg et al* φάνηκε ότι η παρουσία PA σε αγόρια προεφηβικής ηλικίας σχετίστηκε με μείωση της ινσουλινοευαισθησίας ανεξάρτητα από την παχυσαρκία (106).

β) Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται από τα λιποκύτταρα και συμμετέχει μεταξύ άλλων στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής κατανάλωσης. Υψηλά επίπεδα λεπτίνης έχουν παρατηρηθεί σε παχύσαρκα παιδιά διαπιστώνοντας ένα είδος αντίστασης στην λεπτίνη στην ομάδα αυτή των ατόμων. Πέρα από την παχυσαρκία, η λεπτίνη στους ενήλικες έχει συσχετιστεί σε αρκετές μελέτες και με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος και την παχυσαρκία. Όσον αφορά στα παιδιά, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να διερευνούν τέτοια συσχέτιση. Στην παρούσα εργασία, βρέθηκαν κάποιες κλινικές μελέτες που έγιναν σε παιδιά και επισήμαναν την επίδραση των αυξημένων επιπέδων λεπτίνης στο αίμα στην εμφάνιση υπερινσουλιναμίας και ινσουλινοαντίστασης ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου και κυρίως το σωματικό βάρος με μηχανισμούς που δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί (112,113,114). Για τη διεξαγωγή ισχυρών συμπερασμάτων πάνω στο θέμα αυτό κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διεξαγωγή και άλλων παρόμοιων σχετικών μελετών.

γ) C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η μέτρηση της συγκέντρωσης CRP στο αίμα επιβάλλεται σε καταστάσεις διάγνωσης και ελέγχου οξέων αλλά και χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες διαπιστώνουν συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη συγκέντρωση CRP και τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στους ενήλικες. Όμοια στους ενήλικες η συγκέντρωση CRP στο πλάσμα έχει συσχετιστεί και με αυξημένο σωματικό βάρος και παχυσαρκία καθώς και με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα σε φάση νηστείας. Σε κάποιες μελέτες φαίνεται ότι η συγκέντρωση CRP στο αίμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης ανεξάρτητα από την παχυσαρκία ενώ σε κάποιες άλλες αυτή η ανεξάρτητη δράση δεν μπορεί να διαπιστωθεί

(115,116). Στα παιδιά, τα δεδομένα είναι περιορισμένα και τα συμπεράσματα αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα και ενώ στη μελέτη των Shea et al η αυξημένη CRP σχετίστηκε ανεξάρτητα με αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας (115), ωστόσο κάτι τέτοιο δεν βρέθηκε σε μια άλλη κλινική μελέτη των Lambert et al στην οποία η σχέση ανάμεσα στην CRP και τη ινσουλίνη νηστείας δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική μετά την προσαρμογή του μοντέλου ως προς τον συγχυτικό παράγοντα βάρος (116). Ωστόσο, οι λίγες κλινικές μελέτες που έχουν γίνει βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην CRP, τη φλεγμονή, την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση αφού στα παιδιά αποκλείονται άλλοι συγχυτικοί παράγοντες όπως αρθρίτιδα, βρογχίτιδα, αθηροσκλήρωση και άλλες ασθένειες. Χρειάζονται ωστόσο περαιτέρω μελέτες για το σκοπό αυτό.

δ) Μητρικός θηλασμός

Το τελευταίο τρίμηνο της κύησης όπως και οι πρώτοι μήνες ζωής του νεογνού είναι οι πιο σημαντικές περίοδοι για την νοητική και σωματική ανάπτυξή του καθώς και για το μεταβολισμό του. Μελέτες επισημαίνουν ότι τα παιδιά που θήλασαν τους πρώτους μήνες ζωής εμφανίζουν στην μετέπειτα ζωή τους χαμηλότερο σωματικό βάρος για την ηλικία τους σε σχέση με τα παιδιά που έλαβαν υποκατάστατα μητρικού γάλατος (117). Ο μητρικός θηλασμός φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά (117). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι ο θηλασμός καλύπτει πιο ισορροπημένα τις ενεργειακές και θρεπτικές απαιτήσεις του βρέφους κατά τη διάρκεια μιας περιόδου πολύ σημαντικής για την ανάπτυξή του σε αντίθεση με τη σίτιση με υποκατάστατα που ενδέχεται να οδηγεί σε υπερκατανάλωση ενέργειας με επακόλουθο την αύξηση του βάρους. Επιπλέον, από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες φαίνεται ότι τα παιδιά που λάμβαναν υποκατάστατα τους πρώτους μήνες ζωής εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην ηλικία αυτή (117,118). Η διαπίστωση αυτή μπορεί να εξηγεί την θετική συσχέτιση ανάμεσα στο μητρικό θηλασμό και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης. Τέλος, σε μία κλινική μελέτη που έγινε σε παιδιά κάτω των 2 ετών, οι ερευνητές συσχέτισαν το είδος σίτισης τους πρώτους μήνες ζωής με συγκεκριμένους δείκτες ινσουλινοαντίστασης όπως είναι το είδος της σύστασης των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών σε λιπαρά οξέα. Συγκεκριμένα, μελέτες υποστηρίζουν ότι η σύσταση των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών στις στους σκελετικού μύες σχετίζεται θετικά με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης (119). Ειδικότερα, στη μελέτη αυτή, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι στα παιδιά που είχαν σιτιστεί αποκλειστικά με μητρικό γάλα τους πρώτους μήνες της ζωής τους, βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου και DHA στις μεμβράνες των

σκελετικών μυών τους καθώς και χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε σχέση με τα παιδιά που είχαν λάβει υποκατάστατα.

Προγράμματα παρέμβασης και συστάσεις για την πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά

Η πρόληψη και η μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά περιλαμβάνει τρία κύρια στάδια (120):

- A) αναγνώριση και εντοπισμός των παιδιών που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη
- B) σχεδιασμός και εφαρμογή προγραμμάτων παρέμβασης στα σχολεία σχετικά με τη διατροφή και τη φυσική δραστηριότητα
- Γ) μακροχρόνιος έλεγχος και παρακολούθηση

A. Τα κριτήρια και τα εργαλεία ελέγχου και εντοπισμού των παιδιών που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αντίσταση στην ινσουλίνη αναφέρθηκαν στην αρχή της εργασίας αυτής όπως ακριβώς έχουν συσταθεί από το ADA (βλέπε ενότητα 3).

B. Σε αντίθεση με τους ενήλικες, στα παιδιά δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες παρέμβασης με σκοπό τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη. Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας αναφέρεται στην εφαρμογή προγραμμάτων με σκοπό την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στα παιδιά και δευτερευόντως τη μείωση έμμεσα του κινδύνου εμφάνισης άλλων παραγόντων κινδύνου όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη. Το CDC επισημαίνει ότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες (υποβολή δείγματος σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη) παρέμβασης σε παιδιά όπως στους ενήλικες με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της τροποποίησης της συμπεριφοράς στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Κατά συνέπεια, η προσπάθεια αυτή τη στιγμή να μειωθεί ο κίνδυνος ινσουλινοαντίστασης βασίζεται κατά κύριο λόγο στην προώθηση και εφαρμογή προγραμμάτων αντιμετώπισης της παιδικής παχυσαρκίας. Στη βιβλιογραφία εντοπίστηκαν δύο μόνο κλινικές μελέτες που είχαν σκοπό να διερευνήσουν άμεσα την επίδραση προγράμματος παρέμβασης βελτίωσης της φυσικής κατάστασης σε δείκτες ινσουλινοαντίστασης (121,122). Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, η ομάδα των παιδιών που συμμετείχε στο πρόγραμμα αυτό βελτίωσε δείκτες όπως τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης σε φάση νηστείας.

Στο ερώτημα λοιπόν που τίθεται για το αν η αντίσταση στην ινσουλίνη στα παιδιά είναι δυνατό να προληφθεί, οι επίσημοι οργανισμοί δηλώνουν ότι η πρόληψη είναι εφικτή και μπορεί

να επιτευχθεί με επιτυχία μέσα από την προώθηση προγραμμάτων αγωγής υγείας (ADA, CDC). Τέτοια προγράμματα εστιάζουν είτε κυρίως στην τροποποίηση συμπεριφορών υγείας που σχετίζονται με τη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (123,124,125,126,127,128). Ουσιαστικά πρόκειται για προγράμματα αντιμετώπισης της παιδικής παχυσαρκίας αφού δεν έχουν διατυπωθεί επίσημες συστάσεις ειδικά για την πρόληψη τέτοιων παθολογικών καταστάσεων. Οι συστάσεις αυτές αφορούν είτε σε φυσιολογικά παιδιά, είτε σε παιδιά που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είτε τέλος σε παιδιά που έχουν ήδη εμφανίσει αντίσταση στην ινσουλίνη με τη διαφορά ότι οι συστάσεις και η παρέμβαση στην περίπτωση αυτή είναι πιο επιθετικές μέσα στα πλαίσια πια της θεραπευτικής αντιμετώπισης του προβλήματος. Ακόμα όμως και σε αυτήν την περίπτωση (στα παιδιά δηλαδή που έχουν ήδη εμφανίσει κλινικά σημεία αντίστασης στην ινσουλίνη), ο ADA υποστηρίζει ότι δεν θα πρέπει να δίνονται στα παιδιά αυτά συστάσεις όμοιες με εκείνες των ενηλίκων αφού δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για μια τέτοια προσέγγιση.

Όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο ADA, υπεύθυνοι για την εφαρμογή προγραμμάτων πρωτογενούς πρόληψης είναι οι επαγγελματίες υγείας (σύμβουλοι υγείας, διατροφολόγοι, ιατροί, νοσηλεύτες και όσοι εργάζονται στην κοινότητα). Η ομάδα αυτή των επαγγελματιών υγείας έχουν την υποχρέωση να προωθούν και να ενθαρρύνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής των παιδιών με έμφαση στη διαχείριση του βάρους και στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (129,130). Όσον αφορά στη διατροφική εκπαίδευση των παιδιών οι συμβουλές θα πρέπει να παρέχονται από ειδικούς επαγγελματίες υγείας με βαθιά γνώση πάνω σε θέματα διατροφής αλλά και τη φυσιολογία της ανάπτυξης των παιδιών στην ηλικία αυτή. Η πιο αποτελεσματική διατροφική προσέγγιση εστιάζει στο συνδυασμό άσκησης και σωστής διατροφής. Εξατομικευμένες συστάσεις, συμβουλές και προγράμματα διατροφής και άσκησης θα πρέπει να παρέχονται σε κάθε περίπτωση κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης των προτιμήσεων αλλά και του τρόπου ζωής (απασχόληση, ώρα και τόπος κατανάλωσης των γευμάτων κλπ) κάθε παιδιού. Σύμφωνα με τον ADA η μείωση του βάρους δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να επιτυγχάνεται μέσω της χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής ή υποθερμιδικής δίαιτας για γρήγορη απώλεια.

Γ. Τα παιδιά που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη θα πρέπει να ελέγχονται κάθε δύο χρόνια (ADA). Για τα φυσιολογικά παιδιά η διατήρηση ενός φυσιολογικού για το ύψος και την ηλικία τους βάρους σε συνδυασμό με σωστή διατροφή και αυξημένη φυσική δραστηριότητα είναι τα σημεία κλειδιά σε επίπεδο μακροχρόνιας παρακολούθησης και ελέγχου (follow-up).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της ανεξάρτητης επίδρασης των σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και νεαρούς εφήβους.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1. Μελέτη πληθυσμού

Δειγματοληψία

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη από το Νοέμβριο του 2004 μέχρι το Δεκέμβριο του 2004. Ο υπό μελέτη πληθυσμός περιλάμβανε μαθητές δημοτικών σχολείων 11 ετών (5^{ης} τάξης), οι οποίοι ζούσαν στο Ηράκλειο της Κρήτης. Το Ηράκλειο είναι η μεγαλύτερη πόλη της Κρήτης (130.914 κάτοικοι). Μολαταύτα, επειδή στην μελέτη συμμετείχαν μόνο εθελοντές και καθώς δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες για τα παιδιά που αρνήθηκαν να συμμετάσχουν, ίσως και να υπάρχει ένα συστηματικό σφάλμα επιλογής του δείγματος. Το σχετικά μεγάλο όμως ποσοστό συμμετοχής στην παρούσα μελέτη διασφαλίζει, μέχρι ενός σημείου, την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος ως προς τον πληθυσμό. Από τα 692 παιδιά της 5^{ης} τάξης του δημοτικού, τα οποία ήταν εγγεγραμμένα στα επιλεγμένα σχολεία, τελικώς στοιχεία ελήφθησαν από 495 υποκείμενα (264 κορίτσια και 231 αγόρια), των οποίων οι γονείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής ύστερα από σχετική ενημέρωσή τους για το αντικείμενο και τις μεθόδους της μελέτης και την υπογραφή αντίστοιχης δήλωσης (Ποσοστό συμμετοχής: 73%). Από τους 495 μαθητές για τους σκοπούς της παρούσας έρευνας επιλεχθήκαν οι 213 για τους οποίους υπήρχαν στοιχεία για την γλυκόζη και την ινσουλίνη νηστείας καθώς και τις εξεταζόμενες σχετικές με το θέμα μεταβλητές.

Ο υπό μελέτη πληθυσμός επιλέχθηκε από είκοσι δημοτικά σχολεία με τη μέθοδο της πολλαπλής διαστρωμάτωσης. Τα σχολεία αυτά επιλέχθηκαν αφού ελήφθησαν υπόψη τα διαθέσιμα στοιχεία του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και του Εθνικού Στατιστικού Κέντρου της Ελλάδας, σε μια προσπάθεια να ληφθεί αντιπροσωπευτικό δείγμα από το γενικό πληθυσμό.

Για να αποφευχθούν τυχόν ηθικά προβλήματα όλα τα παιδιά κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Έγκριση για την διεξαγωγή της παρούσας μελέτης δόθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου της Αθήνας και από το Ελληνικό Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων.

Σύλλογή Στοιχείων

Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια πρωινών επισκέψεων στα δημοτικά σχολεία μεταξύ τις 8:30πμ και τις 1μμ. Το ανώτερο είκοσι μαθητές εξεταζόντουσαν κάθε μέρα από ομάδα ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού. Τα στοιχεία αυτά αφορούσαν ανθρωπομετρικούς, βιοχημικούς και συμπεριφορικούς δείκτες. Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια παρακάτω.

2. Μετρήσεις

Μέθοδοι προσδιορισμού αντίστασης στην ινσουλίνη

Στα διεθνή κλινικά πρωτόκολλα οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι προσδιορισμού αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά είναι οι ακόλουθες:

- **Ευγλυκαιμικό-υπερινσουλιναιμικό πλατώ (euglycemic-hyperinsulinemic clamp):** μετράει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη (insulin sensitivity) καθώς και την ικανότητα και το ρυθμό απομάκρυνσης της ινσουλίνης από την κυκλοφορία (insulin clearance) μετά από αυξημένη ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης στο αίμα και ταυτόχρονη έγχυση γλυκόζης ώστε τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα να διατηρούνται στα 100mg/dl
- **Υπεργλυκαιμικό-ινσουλιναιμικό πλατώ (hyperglycemic-insulinemic clamp):** μετράει την ικανότητα και το ρυθμό έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας (πρώτη και δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης)
- **Δια στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)**
- **Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Intravenous Glucose Tolerance Test, IVGTT) ή Συχνή δειγματοληψία ενδοφλέβιας δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test, FSIVGTT)**
- **Γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας (fasting glucose and fasting insulin)**
- **Δείκτες που προκύπτουν από εξισώσεις με τη χρήση τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας**
- **HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment):** αποτελεί δείκτη ινσουλिनoαντίστασης και υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση: $(\text{fasting insulin in } \mu\text{U/mL} \times \text{fasting glucose in mmol/l}) / 22.5$
- **QUICK(Quantitative Insulin Sensitivity Check Index):** αποτελεί δείκτη ινσουλινoευαισθησίας και υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση: $1 / \log \text{fasting insulin in } \mu\text{U/mL} + \log \text{glucose in mg/dl}$

- **FGIR** (*Fasting Glucose to Insulin Ratio*) : αποτελεί δείκτη ινσουλινοευαισθησίας και υπολογίζεται από την
ακόλουθη εξίσωση: $\text{fasting insulin in } \mu\text{U/mL} / \text{fasting glucose in mg/dl}$
- **HOMA-B%**: αποτελεί δείκτη λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος και υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση: $20 \times \text{fasting insulin in mU/l} / (\text{fasting glucose in mmol/l} - 3.5)$
- **The fasting C-peptide-to-insulin molar ratio**: αποτελεί δείκτη απομάκρυνσης (πέραςμα) της ινσουλίνης από το ήπαρ και άρα έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας και υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση: $\text{fasting C-peptide in ng/mL} / \text{fasting insulin in } \mu\text{U/mL}$
- **Συγκέντρωση ενδοκυτταρικών τριγλυκεριδίων** (*Intramyocellular Triglycerides Content, IMTC*) με τη μέθοδο H-magnetic resonance spectroscopy (H-MRS): έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αντίστασης στην ινσουλίνη

Στις περισσότερες κλινικές μελέτες που έχουν γίνει με σκοπό τη διερεύνηση της ινσουλινοαντίστασης τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά το ευγλυκαιμικό /υπεργλυκαιμικό - υπερινσουλιναϊμικό clamp θεωρείται η χρυσή μέθοδος αφού εμφανίζει την πιο μεγάλη αξιοπιστία και εγκυρότητα από όλες τις μεθόδους. Εξίσου αξιόπιστες θεωρούνται και οι μέθοδοι **OGTT, FSIVGTT ή IVGTT**. Ωστόσο, επειδή οι μέθοδοι αυτές είναι χρονοβόρες, απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και έχουν πολύ υψηλό κόστος, οι ερευνητές επιχείρησαν να ελέγξουν και την αξιοπιστία και την εγκυρότητα και άλλων μεθόδων που θα μπορούσαν πιο εύκολα να χρησιμοποιηθούν σε επιδημιολογικές μελέτες όπου ο εξεταζόμενος πληθυσμός είναι αρκετά μεγάλος και η διεξαγωγή περίπλοκων μετρήσεων και διαδικασιών σε κάποιο εργαστήριο δεν είναι εφικτή. Τέτοιες μέθοδοι είναι η δειγματοληψία γλυκόζης και ινσουλίνης σε συνθήκες νηστείας και η δημιουργία εξισώσεων που προκύπτουν από αυτές τις τιμές (HOMA-IR, QUICKI και FGIR). Οι δείκτες αυτοί έχουν χρησιμοποιηθεί σε πάνω από 500 επιδημιολογικές μελέτες ενώ η αξιοπιστία και η εγκυρότητά τους έχουν ελεγχθεί σε πολλές μελέτες για τον ενήλικο πληθυσμό (142). Αντίθετα, έλεγχος αξιοπιστίας και εγκυρότητας των δεικτών αυτών στα παιδιά δεν έχει ευρέως πραγματοποιηθεί. Συγκεκριμένα, στη βιβλιογραφία βρέθηκαν μόνο 4 μελέτες στις οποίες οι ερευνητές συγκρίνανε την αξιοπιστία και την εγκυρότητα αυτών των δεικτών με το *ευγλυκαιμικό clamp* και τις μεθόδους **OGTT** και **FSIVGTT** ως μεθόδους αναφοράς (gold standards) για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά και καταλήξαν στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- ο Ισχυρή συσχέτιση παρατηρείται ανάμεσα στους δείκτες **HOMA-IR, QUICKI, FGIR**, την **ινσουλίνη νηστείας** και την **IS_{ευγλυκαιμικού clamp}** ($r=-0.51$, $r=0.69$, $r=0.86$, $r=0.79$ $p<0.05$ αντίστοιχα) (5)
- ο Ισχυρή συσχέτιση παρατηρείται ανάμεσα στους δείκτες **HOMA-IR, QUICKI, FGIR (Vuguin)**, την **ινσουλίνη νηστείας** και την **IS_{FSIVGTT}** ($r=-0.89$, $r=0.90$, $r=0.91$, $r=-0.76$ $p<0.01$ αντίστοιχα) (3)
- ο Ο δείκτης QUICKI συσχετίζεται πιο ισχυρά με την **SI_{clamp}** σε σύγκριση με τον δείκτη HOMA ($p<0.004$) (143) (με τη λογαριθμική μετατροπή ομαλοποιείται η κατανομή του HOMA)
- ο Ισχυρή συσχέτιση παρατηρείται ανάμεσα στους δείκτες **QUICKI, FGIR** και την **IS_{OGTT}** ($r=0.82$, $r=0.82$ $p<0.05$ αντίστοιχα) (144)

Βιβλιογραφικές αναφορές έχουν ορίσει κάποιες οριακές τιμές για τους εξεταζόμενους δείκτες πάνω ή κάτω από τις οποίες τα παιδιά έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ινσουλινοαντίσταση. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι τα όρια αυτά δεν έχουν οριστεί από επίσημους διεθνείς οργανισμούς και ότι δεν υπάρχει ακόμα ομόφωνη συμφωνία για τον προσδιορισμό κατωφλικών τιμών για τους δείκτες εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά (2). Μάλιστα, για την ινσουλίνη νηστείας δεν βρέθηκαν μελέτες που να αναφέρουν κάποια τιμή πάνω από την οποία τα παιδιά κινδυνεύουν να εμφανίσουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι τιμές που έχουν αναφερθεί σε μεμονωμένες μελέτες για κάθε έναν δείκτη είναι οι ακόλουθες:

Cut-off points για ινσουλινοαντίσταση στα παιδιά

- **Γλυκόζη νηστείας $\geq 110\text{mg/dl}$:** Σύμφωνα με τον ορισμό του ATP III για το μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά (145)
- **Ινσουλίνη νηστείας $>20\ \mu\text{U/mL}$:** τιμή που χρησιμοποιείται στο νοσοκομείο Παίδων Αγλαΐα Κυριακού
- **Ινσουλίνη νηστείας $>25\ \mu\text{U/mL}$:** οριακή τιμή που δίνει το εργαστήριο όπου έγιναν οι αναλύσεις και η Βιοιατρική (μόνο για τους ενήλικες)
- ***HOMA-IR* >3 :** στη συγκεκριμένη μελέτη επιλέχθηκε η τιμή αυτή γιατί η χαμηλότερη τιμή στο 95^ο ποσοστημόριο της κατανομής HOMA είναι 3 στα άτομα με φυσιολογικό βάρος (4). Οι μελέτες συμφωνούν ότι μια τιμή κοντά στο 3 είναι ενδεικτική για τα παιδιά (146)
- ***HOMA-IR* >4 :** συμπεράσματα προοπτικών μελετών έδειξε ότι παιδιά με *HOMA* > 4 είναι αδύνατο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (147)
- ***QUICKI* <0.35 :** στη συγκεκριμένη μελέτη επιλέχθηκε η τιμή αυτή γιατί 1) η χαμηλότερη τιμή στο 95^ο ποσοστημόριο της κατανομής *QUICKI* είναι 0.35 στα άτομα με φυσιολογικό βάρος και 2) τα άτομα με *QUICKI* <0.35 εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και HOMA σε σχέση με τα άτομα με *QUICKI* >0.35 (148)
- ***FGIR* <7 :**στη μελέτη αυτή που έγινε σε κορίτσια με πρόωρη αδρεναρχή βρέθηκε ότι για τιμή <7 ο δείκτης εμφάνιζε την πιο υψηλή ευαισθησία (87%) και ειδικότητα (89%) και τα κορίτσια στην τιμή αυτή είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και ΔΜΣ σε σχέση με τα κορίτσια με *FGIR* >7 (144, 14

Συμπεριφοριστικοί δείκτες

Φυσική Δραστηριότητα

Η αποτίμηση της μέτριας προς υψηλής έντασης φυσικής δραστηριότητας (Moderate to vigorous physical activity (MVPA) έγινε με τυποποιημένης συνέντευξης για τη φυσική δραστηριότητα, βασισμένη σε ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από τους μαθητές της 5^{ης} Δημοτικού μαζί με την παρουσία ενός μέλους της ερευνητικής ομάδας. Τα υποκείμενα ανέφεραν το χρόνο που αφιέρωσαν σε διάφορες φυσικές δραστηριότητες σε δύο καθημερινές μέρες και μία ημέρα του Σαββατοκύριακου. Η εγκυρότητα του ερωτηματολογίου εκτείνεται από $r=0.715$ σε $r=0.815$ για τις τρεις μέρες και η αξιοπιστία της εξέτασης-επανεξέτασης του ερωτηματολογίου ήταν $r=0.64$ (150). Από τα παιδιά ζητήθηκε να αναφέρουν όλες τις δραστηριότητες που έκαναν είτε μόνα τους ή με φίλους ή με την επίβλεψη ενός γυμναστή. Οι ώρες/ εβδομάδα που το παιδί αφιέρωσε σε μέτριας έντασης άσκηση (όπως μπαλέτο/ χορός, ιπασία, ποδηλασία, και κωπηλασία), σε υψηλής έντασης άσκηση (όπως καλαθοσφαίριση/ ποδόσφαιρο/ χειροσφαίριση, κολύμπι, σκι, γυμναστική και κωπηλασία με κανό) και σε πολύ υψηλής έντασης άσκηση (όπως πρωταθλητισμός και δρόμος μεγάλων αποστάσεων-αντοχής) αποτελούν την οργανωμένη μέτρια προς υψηλή έντασης φυσική δραστηριότητα (OMVPA) και περιλαμβάνει μόνο τις δραστηριότητες εκείνες εκτός σχολείου, που εκτελούνται κάτω από την επίβλεψη ενός γυμναστή σε τακτική εβδομαδιαία βάση, συνήθως σε κάποιο γυμναστήριο. Έρευνες έχουν δείξει ότι η οργανωμένη φυσική δραστηριότητα είναι περισσότερο ακριβής από την ολική, λόγω της μειωμένης προκατάληψης της ανάκλησης από τα παιδιά (151).

Διαιτητική Πρόληψη

Η ημερήσια τυπική κατανάλωση τροφίμων έγινε με τη μέθοδο της ανάκλησης 24ώρου για τρεις συνεχόμενες ημέρες (152). Η συλλογή δεδομένων σχετικά με τη διατροφή των παιδιών έγινε μέσω συνέντευξης από κατάλληλα εκπαιδευμένο διαιτολόγο με το κάθε παιδί ξεχωριστά. Η εκπαίδευση των διαιτολόγων έγινε ομαδικά ώστε να μην υπάρχουν μεγάλες διαφορές εκτίμησης μεταξύ τους (inter-observer variation). Κατά τη διάρκεια της ανάκλησης χρησιμοποιήθηκαν προπλάσματα τροφίμων, φωτογραφίες συνηθισμένων ελληνικών φαγητών καθώς και μεζούρες οικιακής χρήσης (κούπες, κουταλάκια του γλυκού και της σούπας) ώστε η συλλογή των πληροφοριών να είναι όσο πιο ακριβής γίνεται σχετικά με τον τύπο και την ποσότητα των τροφίμων και των ροφημάτων που καταναλώθηκαν τις προηγούμενες ημέρες. Επίσης, ζητήθηκε από τα παιδιά να πληροφορήσουν τον ερευνητή αν κατά την άποψή τους η μέρα της ανάκλησης ήταν μια τυπική μέρα ως προς τις διατροφικές τους συνήθειες. Στο τέλος κάθε ανάκλησης, ο ερευνητής επιθεωρούσε την συλλογή των διαιτητικών πληροφοριών με τον

μαθητή, ώστε να διευκρινίσει τις καταχωρήσεις, τις ποσότητες και πιθανώς κάποια τρόφιμα που ξεχάστηκαν. Η αξιολόγηση των ανακλήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Nutritionist V diet analysis software (First Databank, San Bruno, CA), το οποίο ήταν σε μεγάλο βαθμό διορθωμένο να περιλαμβάνει ελληνικές παραδοσιακές συνταγές, όπως περιγράφονται στους Πίνακες Συνθέσεως Τροφίμων και Συνθέσεων Ελληνικών Μαγειρεμένων Φαγητών και Πιάτων (153). Ακόμη, η βάση δεδομένων τροφίμων εμπλουτίστηκε από διατροφικές πληροφορίες για επεξεργασμένα τρόφιμα. Η συλλογή τέτοιων πληροφοριών έγινε από ανεξάρτητα ερευνητικά ινστιτούτα, εταιρίες τροφίμων, καθώς και από εθνικές και διεθνείς αλυσίδες καταστημάτων πρόχειρου φαγητού.

Ανθρωπομετρήσεις

Βάρος

Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca), με ακρίβεια ± 100 gr. Οι ηλεκτρονικοί ζυγοί αν και θεωρούνται λιγότερο ακριβείς και αξιόπιστοι από τους ζυγούς με τη δοκό ισορροπίας, είναι ελαφρύτεροι, φορητοί και ευκολότεροι στη χρήση. Κατά τη μέτρηση του βάρους, ο ζυγός τοποθετήθηκε σε μια σταθερή και επίπεδη επιφάνεια και ο εξεταζόμενος βγάζει τα παπούτσια του, φορά ελαφρύ ρουχισμό και στέκεται ακίνητος στο κέντρο της πλατφόρμας του ζυγού και κοιτάζει μπροστά χωρίς να στηρίζεται κάπου. Εκτός από τη καταγραφή του σωματικού βάρους κατά τη ζύγιση, έγινε καταγραφή και του ρουχισμού του εξεταζόμενου καθώς και η ώρα ζύγισης. Το βάρος του σώματος πρέπει να καταγράφεται στο πλησιέστερο 0,1kg και η παρουσία οιδήματος αν αυτή είναι ορατή ή εάν δηλωθεί από τον εξεταζόμενο πρέπει να καταγράφεται.

Αξιολόγηση του βάρους

Σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση του βάρους ενός εξεταζόμενου για την ηλικία του, γενικά όταν ένα παιδί ή έφηβος κατατάσσεται ως προς το βάρος του μεταξύ 10^{ου} και 90^{ου} εκατοστημορίου, θεωρείται ότι η ανάπτυξή του είναι φυσιολογική. Αντίθετα, όταν κατατάσσεται χαμηλότερα από το 5^ο ή 3^ο εκατοστημόριο βάρους-ηλικίας ή υψηλότερα από το 95^ο ή 97^ο εκατοστημόριο το βάρος του θεωρείται χαμηλό ή υψηλό αντίστοιχα (159).

Ύψος

Το ύψος των εξεταζόμενων μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους, στο πλησιέστερο 0,5 cm με την χρήση ενός αναστημόμετρου του εμπορίου (154).

Αξιολόγηση του ύψους

Σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση του ύψους των παιδιών σε αυτήν την ηλικία, γενικά όταν ένα παιδί ή έφηβος κατατάσσεται ως προς το ύψος του μεταξύ 10^{ου} και 90^{ου} εκατοστημορίου, θεωρείται ότι το ύψος του είναι φυσιολογικό και δεν συντρέχει λόγος ανησυχίας ή αιτία παρέμβασης. Αντίθετα όταν ο εξεταζόμενος κατατάσσεται χαμηλότερα από το 5^ο ή 3^ο εκατοστημόριο ύψους-ηλικίας, το ανάστημα του θεωρείται χαμηλό.

Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) τους υπολογίστηκε διαιρώντας το βάρος (Kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m²). Αν και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) χρησιμοποιείται ευρύτατα στους ενήλικες ως δείκτης αξιολόγησης της παχυσαρκίας, η χρήση του στα παιδιά και τους εφήβους παρουσιάζει ορισμένα προβλήματα, κυρίως στο κατά πόσο αυτός σχετίζεται με τη λιπώδη μάζα σώματος.

Αξιολόγηση ΔΜΣ

Οι καμπύλες ΔΜΣ-ηλικίας που διαμορφώθηκαν από την ομάδα του Cole χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Περιφέρεια μέσης

Για τη μέτρηση της περιφέρειας μέσης ο εξεταζόμενος στέκεται όρθιος με την κοιλιά χαλαρή, τα πόδια ενωμένα και τα χέρια στο πλάι. Η μέτρηση πραγματοποιείται με μια μη ελαστική ταινία η οποία τοποθετείται γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης, δηλαδή μεταξύ της τελευταίας πλευράς και πάνω από το επίπεδο του ομφαλού. Η ταινία πρέπει να τοποθετείται σε παράλληλο επίπεδο και η μέτρηση να πραγματοποιείται στο τέλος μιας φυσιολογικής εκπνοής. Οι τιμές καταγράφονται στο πλησιέστερο 0,1 cm. Στη περίπτωση παχύσαρκων ατόμων στα οποία δεν είναι εμφανής η στενότερη περιοχή της μέσης, η μέτρηση πραγματοποιείται κατά προσέγγιση στη περιοχή του ομφαλού εξασφαλίζοντας όσο είναι δυνατό η τοποθέτηση της ταινίας να είναι παράλληλη με το έδαφος.

Αξιολόγηση περιφέρειας μέσης

Σε επιδημιολογικές μελέτες παιδιών και εφήβων ηλικίας 5-17 ετών έχει βρεθεί ότι η συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή περιοχή, όπως αυτή αξιολογήθηκε με μετρήσεις της περιφέρειας μέσης, σχετίζεται με υπερινσουλιναμία και μη φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ. Σχετικά με την εγκυρότητα των μετρήσεων ως προς την εκτίμηση της κεντρικής κατανομής του λίπους στο σώμα, η περιφέρεια μέσης παιδιών έχει συσχετιστεί ισχυρά με το υποδόριο και το ενδο-κοιλιακό λίπος από μετρήσεις με αξονική τομογραφία. Επίσης η αυξημένη περιφέρεια μέσης κατά την παιδική ηλικία φαίνεται ότι εξακολουθεί να υφίσταται και κατά τη διάρκεια της ενηλίκου ζωής. Αν και σε αρκετές χώρες έχουν διαμορφωθεί εκατοστιαίες καμπύλες περιφέρειας μέσης σε παιδιά, δεν υπάρχουν αποδεκτά όρια που να κατηγοριοποιούν τα παιδιά σε εκείνα με αυξημένο ή μη κίνδυνο υγείας. Ωστόσο οι μετρήσεις περιφέρειας μέσης μπορούν να χρησιμεύσουν στη κλινική πράξη για την αξιολόγηση της πορείας ενός προγράμματος ελέγχου του βάρους σε παιδιά ή εφήβους και στην αξιολόγηση της κατανομής του σωματικού λίπους.

Περιφέρεια ισχίου

Για τη μέτρηση της περιφέρειας ισχίου χρησιμοποιείται μια μη ελαστική ταινία που τοποθετείται γύρω από τη περιοχή των γλουτών σε επίπεδο που εξασφαλίζεται ότι μετράται η μέγιστη περιφέρεια του ισχίου. Ο εξεταζόμενος πρέπει να στέκεται όρθιος και ο εξεταστής πρέπει να βρίσκεται στα πλάγια του, για να εξασφαλίσει ότι η ταινία έχει τοποθετηθεί σε παράλληλο επίπεδο και ότι μετράται η μέγιστη περιφέρεια του ισχίου. Η μέτρηση καταγράφεται στο πλησιέστερο 0,1 cm.

Λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίο (Waist to Hip Ratio, WHR)

Το πηλίκο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου είναι άλλος ένας δείκτης προσδιορισμού του κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο για την εμφάνιση παθήσεων που σχετίζονται με τη παχυσαρκία, εξαιτίας της κεντρικής κατανομής του σωματικού λίπους. Ωστόσο, αυτή η μέτρηση δεν έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σε παιδιά.

Βιοχημικοί δείκτες

Οι βιοχημικοί δείκτες που εξετάστηκαν είναι οι εξής:

- Ολική χοληστερόλη (mg/dL)
- LDL-χοληστερόλη (mg/dL)
- HDL-χοληστερόλη (mg/dL)
- Λόγος LDL/HDL
- Τριγλυκερίδια (mg/dL)
- Γλυκόζη (mg/dL)
- Ινσουλίνη (μU/ml)

Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS (Chicago, IL) 11.0 για Windows. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν σαν Μέση Τιμή $\pm$ Τυπική Απόκλιση (Μέσος $\pm$ Τ.Α), καθώς και σαν Διάμεσος με το 25^ο και 75^ο ποσοστημόριο, για τις μη κανονικά κατανεμόμενες μεταβλητές, αντίστοιχα.

Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκαν το χ^2 και Fisher's exact test. Για τη σύγκριση των τιμών μια συνεχούς μεταβλητής στα επίπεδα μια ποιοτικής με δυο κατηγορίες χρησιμοποιήθηκαν ο παραμετρικός έλεγχος Students' t- test και ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney test. Τα δεδομένα μοντελοποιήθηκαν με γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (linear regression analysis). Λογαριθμικοί μετασχηματισμοί έγιναν στις μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή προκειμένου να διεξαχθεί η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05.

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση με βάση το Medline και χρήση στοιχείων από διεθνείς οργανισμούς όπως το CDC (Center for Disease Control and Prevention), ADA (American Dietetic Association), AHA (American Heart Association) κλπ. Επιλέχθηκαν για την ανάλυση ανασκοπήσεις, επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας άνω των 10 αφού η ηλικιακή αυτή ομάδα αποτελεί σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη (βλ κριτήρια διάγνωσης από ADA). Δεν βρέθηκε σημαντικός αριθμός μελετών που να διερευνούν την επίδραση παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά. Ιδιαίτερη δυσκολία υπήρξε στην εύρεση κλινικών μελετών για το θέμα αυτό σε παιδιά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα ποσοστά αγοριών και κοριτσιών που απαρτίζουν το δείγμα καθώς και τα ποσοστά των παιδιών με φυσιολογικό βάρος και των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ανά φύλο. Παρατηρείται ότι τα αγόρια είναι πιο υπέρβαρα και παχύσαρκα σε σχέση με τα κορίτσια, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 1: Ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ανά φύλο

	Αγόρια	Κορίτσια	Σύνολο
Αριθμός παιδιών	n	n	n
	95	118	213
Ποσοστά	%	%	p-value
Φυσιολογικά	40.7	54.1	0.134
Υπέρβαρα + Παχύσαρκα	59.3	45.9	0.167

Στους Πίνακες 2, 3 και 4 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά (μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις ή ο διάμεσος με το 25^ο και 75^ο ποσοστημόριο) του δείγματος για τους ανθρωπομετρικούς, βιοχημικούς και συμπεριφοριστικούς δείκτες αντίστοιχα ανά φύλο.

Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανά φύλο για τα ανθρωπομετρικά δεδομένα περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2. Συγκεκριμένα, αναφέρονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές τους αποκλίσεις για το βάρος, το ύψος, το δείκτη μάζας σώματος, την περιφέρεια μέσης και το λόγο περιφέρειας μέσης προς γλουτούς (WHR) των παιδιών ανά φύλο. Δεν επισημαίνεται καμία σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα όσον αφορά στο βάρος, το ύψος και τον ΔΜΣ με εξαίρεση την περιφέρεια μέσης ($p=0,001$) και τον WHR ($p<0,001$) όπου τα αγόρια εμφανίζουν στατιστικά υψηλότερη τιμή σε σχέση με τα κορίτσια.

Πίνακας 2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά για ανθρωπομετρικούς δείκτες ανά φύλο

	Αγόρια	Κορίτσια	p-value
	Μέση τιμή ± ΤΑ	Μέση τιμή ± ΤΑ	
Βάρος (κιλά)	44,4 ± 9,7	42,2 ± 10,3	0,112
Ύψος (cm)	143 ± 6,1	143,5 ± 6,9	0,216
ΔΜΣ (κιλά/m ²)	21,4 ± 3,8	20,3 ± 4,0	0,068
Περιφέρεια μέσης (cm)	72 ± 9,8	68,3 ± 10,1	<0,05
Περιφέρεια μέσης προς γλουτούς (WHR)	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	< 0,001

Τα αποτελέσματα για τους βιοχημικούς δείκτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Σημαντική διαφορά ανάμεσα σε αγόρια και κορίτσια βρέθηκε μόνο για τα τριγλυκερίδια ($p=0,007$) και τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης FGIR ($p=0,013$). Συγκεκριμένα, τα κορίτσια εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σχέση με τα αγόρια σε αντίθεση με τον δείκτη FGIR που βρέθηκε να είναι υψηλότερος στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε για τους υπόλοιπους βιοχημικούς δείκτες ανάμεσα στα δύο φύλα.

Πίνακας 3. Περιγραφικά χαρακτηριστικά για βιοχημικούς δείκτες ανά φύλο

	Αγόρια			Κορίτσια			P-value
	Διάμεσος	25ο	75ο	Διάμεσος	25ο	75ο	
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	160	136,4	178	156	139	181	0.112
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	50,4	43,8	56,0	50,7	43,9	57,6	0.784
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	90,2	75,2	116	89,7	72,5	112	0.978
LDL / HDL	1,80	1,50	2,30	1,80	1,50	2,30	0.966
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	55,5	40,4	78,0	66,6	51,0	90,5	0.007
Γλυκόζη (mg/dL)	60,0	57,0	69,8	63,0	58,0	70,1	0.919
Ινσουλίνη (mikroU/ml)	5,10	3,40	7,60	6,30	4,40	8,70	0.003
HOMA	0,80	0,50	1,30	1,00	0,70	1,30	0.097
QUICKI	0,43	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0.097
FGIR	13,3	8,8	19,2	10,1	7,30	15,8	0.013

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα περιγραφικά χαρακτηριστικά για τη διατροφή και τη φυσική δραστηριότητα των παιδιών ανά φύλο. Στα αγόρια, η πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεϊνών, συνολικού λίπους, MUFA, PUFA και SFA εμφανίζεται 45,3%, 15%, 41,8%, 19,5%, 4,46% και 14,4% αντίστοιχα επί της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Στα κορίτσια, η πρόσληψη

υδατανθράκων, πρωτεϊνών, συνολικού λίπους, MUFA, PUFA και SFA εμφανίζεται 43,3%, 16,3%, 45%, 20,9%, 4,9% και 16% αντίστοιχα επί της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Όσον αφορά σε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων μόνο η ενεργειακή πρόσληψη και η κατανάλωση υδατανθράκων και φυτικών ινών εμφανίζονται στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια ($p=0,028$, $p=0,009$ και $p=0,014$ αντίστοιχα). Αντίθετα, η πρόσληψη πρωτεϊνών, λίπους, χοληστερόλης, μονοακόρεστων, πολυακόρεστων και κορεσμένων λιπαρών οξέων δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα δύο φύλα ($p=0,062$, $p=0,184$, $p=0,442$, $p=0,097$, $p=0,698$, και $p=0,371$ αντίστοιχα). Τέλος, τα αγόρια ασκούνται κατά μέσο όρο 2,7 ώρες την εβδομάδα και τα κορίτσια 1,7 ώρες την εβδομάδα ενώ η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική με τα αγόρια να ασκούνται περισσότερο σε σχέση με τα κορίτσια ($p=0,003$).

Πίνακας 4. Περιγραφικά χαρακτηριστικά για συμπεριφοριστικούς δείκτες ανά φύλο

	Αγόρια			Κορίτσια			<i>P-value</i>
	Διάμεσος	25ο	75ο	Διάμεσος	25ο	75ο	
Ενέργεια (kcal)	1707	1434	1912	1520	1342	1814	0.028
Υδατάνθρακες (%)	43,6	41,8	43,8	41,9	40,2	44,9	0.009
Πρωτεΐνες (%)	15,1	15,7	15,2	16,2	14,9	15,5	0.062
Ολικό λίπος (%)	41,3	42,5	42,9	41,9	38,7	44,9	0.840
Μονοακόρεστα (%)	21,5	20,6	23,5	21,0	17,3	21,4	0.917
Πολυακόρεστα (%)	4,2	4,1	4,6	4,9	4,0	5,0	0.394
Κορεσμένα (%)	15,6	13,9	16,5	16,0	14,8	16,8	0.619
Φυτικές ίνες (%)	12,0	9,5	16,1	10,1	7,9	14,5	0.003
	Μέση τιμή $\pm$ ΤΑ			Μέση τιμή $\pm$ ΤΑ			
MVPA (ώρες/εβδ)	2.7 $\pm$ 2.8			1.7 $\pm$ 2.7			0.003

Στους Πίνακες 5, 6 και 7 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά (μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις ή διάμεσος με το 25^ο και 75^ο ποσοστημόριο) του δείγματος για τους ανθρωπομετρικούς, βιοχημικούς και συμπεριφοριστικούς δείκτες αντίστοιχα ανά κατηγορία σωματικού βάρους με βάση τους πίνακες του Cole. Επισημαίνεται ότι τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σε δύο κύριες κατηγορίες (φυσιολογικό βάρος και υπέρβαρα και παχύσαρκα μαζί).

Όσον αφορά στους ανθρωπομετρικούς δείκτες (Πίνακας 5), η περιφέρεια μέσης και ο WHR ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά σε σχέση με αυτά με φυσιολογικό βάρος ($p<0,001$).

Πίνακας 5. Περιγραφικά χαρακτηριστικά για ανθρωπομετρικούς δείκτες ανά κατηγορία σωματικού βάρους

	Φυσιολογικά	Υπέρβαρα / Παχύσαρκα	
	Μέση τιμή ± ΤΑ	Μέση τιμή ± ΤΑ	P-value
Βάρος (κιλά)	34,8 ± 4,8	50,6 ± 7,8	< 0.001
Ύψος (cm)	142 ± 6,1	143 ± 6,8	0.161
ΔΜΣ (κιλά/μ²)	17,5 ± 3,1	23,7 ± 4,3	< 0.001
Περιφέρεια μέσης (cm)	62,0 ± 5,2	77,3 ± 7,9	< 0.001
Περιφέρεια μέσης προς γλουτούς	0,8 ± 0,0	0,9 ± 0,1	< 0.001

Καμία σημαντική διαφορά δεν διαπιστώθηκε την ολική χοληστερόλη, την LDL, την HDL, το λόγο LDL/HDL, τα TG και τη γλυκόζη ανάμεσα στις δύο κατηγορίες με εξαίρεση τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και ινσουλινοευαισθησίας (Πίνακας 6). Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη νηστείας και ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά σε σχέση με του φυσιολογικού βάρους (6,9 έναντι 4,3 και 1,0 έναντι 0,7 αντίστοιχα, $p < 0,001$). Αντίθετα, οι δείκτες ινσουλινοευαισθησίας QUICKI και FGIR ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότεροι στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά έναντι των παιδιών με φυσιολογικό βάρος (0,39 έναντι 0,43 και 8,8 έναντι 15,1 αντίστοιχα, $p < 0,001$).

Πίνακας 6. Περιγραφικά χαρακτηριστικά για βιοχημικούς δείκτες ανά κατηγορία σωματικού βάρους

	Φυσιολογικά			Υπέρβαρα / Παχύσαρκα			
	Διάμεσος	25ο	75ο	Διάμεσος	25ο	75ο	p-value
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	156,1	137,2	177,3	160,4	138,4	184,1	0.318
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	51,0	42,3	57,1	50,1	43,9	56,2	0.655
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	89,8	71,4	111,3	91,0	76,5	119,5	0.525
LDL / HDL	1,70	1,40	2,20	1,80	1,50	2,40	0.296
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	57,5	45,0	78,7	66,0	49,6	90,4	0.151
Γλυκόζη (mg/dL)	62,2	58,0	69,0	63,4	58,7	70,2	0.470
Ινσουλίνη (mikroU/ml)	4,30	3,10	6,20	6,90	5,20	10,0	< 0.001
HOMA	0,70	0,50	1,00	1,10	1,00	1,70	< 0.001
QUICKI	0,43	0,40	0,40	0,39	0,40	0,40	< 0.001
FGIR	15,1	10,4	21,4	8,80	6,20	13,0	< 0.001

Τέλος, στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τους συμπεριφοριστικούς δείκτες ανά κατηγορία βάρους όπου δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική διαφορά όσον αφορά στην ενεργειακή πρόσληψη και στην πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών με εξαίρεση την κατανάλωση φυτικών ινών (11,7γρ στα φυσιολογικού βάρους έναντι 11,3γρ στα υπέρβαρα και παχύσαρκα, $p<0.001$) αλλά ούτε και αναφορικά με τη φυσική δραστηριότητα των παιδιών ($p=0,960$).

Πίνακας 7. Περιγραφικά χαρακτηριστικά για συμπεριφοριστικούς δείκτες ανά κατηγορία σωματικού βάρους

	Φυσιολογικά			Υπέρβαρα / Παχύσαρκα			p-value
	Διάμεσος	25ο	75ο	Διάμεσος	25ο	75ο	
Ενέργεια (kcal)	1631	1380	1900	1587	1335	1854	0.354
Υδατάνθρακες (%)	42,6	40,6	45,7	42,8	42,8	45,5	0.799
Πρωτεΐνες (%)	15,4	15,3	14,9	15,1	15,7	15,5	0.881
Ολικό λίπος (%)	42,0	44,2	44,2	42,1	40,2	42,0	0.093
Μονοακόρεστα (%)	21,7	21,0	20,5	22,6	20,0	23,6	0.136
Πολυακόρεστα (%)	4,70	4,20	4,80	4,40	4,20	4,70	0.892
Κορεσμένα (%)	15,6	14,8	16,5	15,1	13,3	16,4	0.542
Φυτικές ίνες (%)	11,7	5,5	14,7	11,3	8,3	15,4	<0.001
	Μέση τιμή ± ΤΑ			Μέση τιμή ± ΤΑ			
MVPA (ώρες/εβδ)	2,2 ± 3,1			2,0 ± 2,4			0.960

Τέλος, στους πίνακες 8 και 9 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά για τους δείκτες IR ανάλογα με το βάρος γέννησης και το αν υπάρχει ή όχι οικογενειακό ιστορικό ΣΔ αντίστοιχα. Ειδικότερα, αν και στα παιδιά με χαμηλό βάρος γέννησης (<2.5 κιλά) τα επίπεδα ινσουλίνης και ο δείκτης HOMA είναι πιο αυξημένα και ο FGIR χαμηλότερος σε σχέση με τα παιδιά με φυσιολογικό βάρος γέννησης (2,5-4,0 κιλά) ωστόσο οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (Πίνακας 11).

Πίνακας 8. Διαφορές στους δείκτες IR και IS ανάμεσα στα παιδιά χαμηλό (<2,5 κιλά) και υψηλό βάρος γέννησης (>4,0 κιλά) και τα παιδιά με φυσιολογικό βάρος (2,5-4,0 κιλά)

	<2,5 κιλά			2,5-4,0 κιλά			>4,0 κιλά		
	Διάμεσος	25ο	75ο	Διάμεσος	25ο	75ο	Διάμεσο	25ο	75ο
<i>Γλυκόζη (mg/dL)</i>	65,0	60,3	68,5	64,0	58,2	71,0	63,4	60,0	68,5
<i>Ινσουλίνη (mikroU/ml)</i>	7,2	5,1	10,5	5,8	3,7	8,5	6,1	3,7	7,9
<i>HOMA</i>	1,1	0,8	1,6	1,0	0,6	1,4	0,9	0,6	1,2
<i>QUICKI</i>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	,4	0,4	0,4	0,4
<i>FGIR</i>	9,1	6,0	13,0	10,5	7,6	17,3	11,2	7,1	15,9

Όμοια, αν και τα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη έχουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και HOMA και χαμηλότερα επίπεδα FGIR και QUICKI ωστόσο ούτε αυτές οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας 9. Διαφορές στους δείκτες IR και IS ανάμεσα στα παιδιά με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ και χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔ

	Με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ			Χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔ		
	Διάμεσος	25ο	75ο	Διάμεσος	25ο	75ο
<i>Γλυκόζη (mg/dL)</i>	62	56	72	62	58	70
<i>Ινσουλίνη (mikroU/ml)</i>	6,1	3,4	7,6	5,8	4,4	8,7
<i>HOMA</i>	1,1	0,5	1,3	0,8	0,7	1,3
<i>QUICKI</i>	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4
<i>FGIR</i>	10,5	8,8	19,2	13	7,3	15,8

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις μεταξύ των σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου ινσουλινοαντίστασης και των δεικτών προσδιορισμού ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά κατόπιν ανάλυσης πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Ως εξαρτημένες μεταβλητές ορίστηκαν οι δείκτες HOMA, FGIR, QUICKI, ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας ενώ οι ανεξάρτητες μεταβλητές ήταν η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ ή η περιφέρεια μέσης (επειδή αυτές οι δύο μεταβλητές συσχετίζονται ισχυρά στο μοντέλο παλινδρόμησης περιλαμβάνονταν η μία από τις δύο), το οικογενειακό ιστορικό, το βάρος γέννησης, η διατροφική πρόσληψη ενέργειας, ολικού λίπους και φυτικών ινών και η φυσική δραστηριότητα των παιδιών. Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης βοήθησε στην αποφυγή της συγχυτικής επίδρασης των παραγόντων κινδύνου. Στον πίνακα παρουσιάζονται οι συσχετίσεις μόνο για τον ΔΜΣ αι όχι για την περιφέρεια μέσης γιατί όταν συμπεριλήφθηκε η περιφέρεια μέσης στο μοντέλο παλινδρόμησης έδωσε τις ίδιες ακριβώς σημαντικές συσχετίσεις με τις ίδιες ανεξάρτητες μεταβλητές.

Πίνακας 10. Ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και των δεικτών αντίστασης (IR) ή ευαισθησίας στην ινσουλίνη (IS)

	HOMA	FGIR	QUICKI	Ινσουλίνη	Γλυκόζη
	β±SE	β±SE	β±SE	β±SE	β±SE
Ηλικία	-0.06±0.07	0.032±0.13	0.024± 0.025	-0.09±0.14	0.004±0.2
ΔΜΣ	0.03 ±0.005†	-0.08±0.01†	-0.01±0.002 †	0.07±0.01 †	0.03±0.02
Φύλο					
Αγόρια	αναφορά	αναφορά	αναφορά	αναφορά	αναφορά
Κορίτσια	0.14±0.04*	- 0.32±0.9 †	- 0.06±0.02*	0.32±0.09 †	0.28±0.14*
Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ					
Όχι	αναφορά	αναφορά	αναφορά	αναφορά	αναφορά
Ναι	0.05±0.5	-0.08±0.1	-0.02±0.02	0.01±0.1	0.61±0.15
Βάρος γέννησης	-2.4*10-7 ±	5.4*10-6±	9.2*109±	9.2*109±	2.4*10-7 ±
Ενέργεια	0.4*10-2	0.1*10-6	2.1*10-6	2.1*10-6	0.4*10-2
	0.12±0.87	-0.08±0.18	-0.05±0.034	0.18±0.18	-0.17±0.29

Διαιτητική πρόσληψη λίπους	0.003 ±0.005*	- 0.001 ±0.001*	- 5,2*10 ⁻⁴ ±2,3*10 ⁻⁴ †	0.001 ±0.001*	1,8*10 ⁻² 5±10 ⁻²
Φυτικές ίνες	0.001±0.004	0.008±0.008	0.0004 ±0.001	0.002±0.008	0.009±0.01
Άσκηση	0.001±0.007	6.5*10 ⁴ ±0.0 1	2.60*10 ⁴ ±0.003	0.001±0.01	0.008±0.02

* p-value <0.05 † p-value <0.001

Λαμβάνοντας υπόψη την ανάλυση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, η ηλικία των παιδιών δεν φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με κάποιον από τους δείκτες ευαισθησίας ή αντίστασης στην ινσουλίνη (Πίνακας 10).

Σε αντίθεση με την ηλικία, το φύλο φάνηκε να είναι πολύ σημαντικό στον κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη αφού συσχετίστηκε θετικά με την ινσουλίνη, τη γλυκόζη και τον δείκτη HOMA ($p<0.001$) και αρνητικά με τον δείκτη FGIR και QUICKI ($p=<0.001$) (Πίνακας 10).

Όσον αφορά στο οικογενειακό ιστορικό δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη σε συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού και των εξεταζόμενων δεικτών (Πίνακας 10). Όμοια, ούτε το βάρος γέννησης των παιδιών συσχετίστηκε σημαντικά με κάποιον από τους δείκτες αντίστασης ή ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Πίνακας 10).

Αντίθετα, τόσο ο ΔΜΣ όσο και η περιφέρεια μέσης σχετίστηκαν σημαντικά με τους δείκτες (IR) και (IS) (Πίνακας 10).

Στον Πίνακα 10 επιπλέον περιγράφονται οι συσχετίσεις μεταξύ κάποιων συμπεριφοριστικών δεικτών και των δεικτών εκτίμησης της ευαισθησίας ή αντίστασης στην ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρείται ανάμεσα στην διαιτητική πρόσληψη ολικού λίπους και την ινσουλίνη και τον HOMA και αρνητική συσχέτιση με τους δείκτες IS QUICKI και FGIR ενώ καμία συσχέτιση δεν παρατηρείται ανάμεσα στην πρόσληψη φυτικών ινών ή τη φυσική δραστηριότητα των παιδιών και τις εξαρτημένες μεταβλητές.

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται τα ποσοστά των παιδιών που εμφανίζουν IR σύμφωνα με τις οριακές τιμές που έχουν οριστεί από τη βιβλιογραφία για τους εξεταζόμενους δείκτες. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά των παιδιών που εμφανίζουν IR με βάση την ινσουλίνη $>20\mu\text{U/ml}$ και ινσουλίνη $>25\mu\text{U/ml}$ είναι 1,6% και 1,1% αντίστοιχα ενώ το 1,1% των παιδιών εμφανίζει IR με βάση τη γλυκόζη νηστείας $\geq 110\text{mg/dl}$. Αναφορικά με τον δείκτη HOMA τα ποσοστά των παιδιών με IR είναι 3,2%, και 1,1% για οριακές τιμές $\text{HOMA}>3$ και $\text{HOMA}>4$ αντίστοιχα.

Τέλος, τα ποσοστά των παιδιών με IR είναι 12,4%, και 17,2% για QUICKI <0,35 και FGIR < 7 αντίστοιχα.

Πίνακας 11. Ποσοστά παιδιών με αντίσταση στην ινσουλίνη σύμφωνα με τις οριακές τιμές για κάθε έναν από τους εξεταζόμενους δείκτες

	n	%
Οριακές τιμές		
Γλυκόζη ≥ 110 mg/dl	2	1,1
Ινσουλίνη >20 μ U/ml	3	1,6
Ινσουλίνη >25 μ U/ml	2	1,1
FGIR <7	32	17,2
QUICKI <0.35	23	12,4
HOMA >3	6	3,2
HOMA >4	2	1,1

Στον πίνακα 12 αναφέρονται πόσα από τα παιδιά που εμφανίζουν IR με βάση τις παραπάνω οριακές τιμές για κάθε δείκτη είναι υπέρβαρα/παχύσαρκα ή φυσιολογικού σωματικού βάρους. Και τα δύο παιδιά με γλυκόζη ≥ 110 mg/dl καθώς και τα δύο στα τρία παιδιά με ινσουλίνη >20 είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Οι σημαντικότερες διαφορές εντοπίζονται για τους δείκτες HOMA>3, FGIR<7 και QUICKI<0,35 όπου τα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ήταν 83,3% (5 στα 6 παιδιά), 87,5 (28 στα 32 παιδιά) και 87% (20 στα 23 παιδιά) αντίστοιχα.

Πίνακας 12. Ποσοστά παιδιών με αντίσταση στην ινσουλίνη σύμφωνα με τις οριακές τιμές για κάθε έναν από τους εξεταζόμενους δείκτες και ανά κατηγορία σωματικού βάρους

	Φυσιολογικό βάρος		Υπέρβαρα / Παχύσαρκα		
Οριακές τιμές	n	%	n	%	p-value
Γλυκόζη ≥ 110 mg/dl	0	0	2	100,0	0,096
Ινσουλίνη >20 μ U/ml	1	33,3	2	66,7	0,184

Ινσουλίνη >25 µU/ml	1	50,0	1	50,0	0,987
FGIR <7	4	12,5	28	87,5	<0,001
QUICKI <0.35	3	13,0	20	87,0	<0,001
HOMA >3	1	16,6	5	83,3	<0.05
HOMA >4	1	50,0	1	50,0	0,875

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάλυση των περιγραφικών χαρακτηριστικών για τους ανθρωπομετρικούς δείκτες ανά φύλο έδειξε ότι τα αγόρια και τα κορίτσια δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στο βάρος και το ύψος και αυτό είναι σε συμφωνία με άλλες μελέτες (160, 161) αλλά και σε αντίθεση με κάποιες άλλες όπου η διαφορά στο βάρος ή το ύψος μεταξύ αγοριών και κοριτσιών παρατηρείται στατιστικά σημαντική (162,163,164). Σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα εντοπίστηκαν μόνο για την περιφέρεια μέσης και τον λόγο WHR όπου τα αγόρια εμφανίζουν υψηλότερες τιμές σε σχέση με τα κορίτσια σύμφωνα και με άλλες μελέτες. (165,166).

Όσον αφορά στα ποσοστά παχυσαρκίας ανά φύλο ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό που φτάνει το 59,3% και 45,9% παρατηρείται στα αγόρια και τα κορίτσια αντίστοιχα, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Αυτή η διαπίστωση έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες που επισημαίνουν σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα και που οφείλεται στην επιθυμία των κοριτσιών να διατηρούν ένα πιο αδύνατο σώμα και να ακολουθούν πιο περιοριστικές δίαιτες (167,168,169). Ωστόσο, το ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών που βρέθηκε στη μελέτη κρίνεται ιδιαίτερα υψηλό, ωστόσο έρχεται σε συμφωνία και με άλλες μελέτες όπου παρατηρούνται επίσης υψηλά ποσοστά ωστόσο όχι τόσο υψηλά όσο σε αυτή εδώ τη μελέτη (170,171,172,173,174). Αυξημένα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών παρατηρούνται στην Ελλάδα τα τελευταία 20 χρόνια (175,176,177). Υψηλά ποσοστά υπέρβαρων παιδιών έχουν αναφερθεί και από άλλες πρόσφατες ελληνικές μελέτες (31.0% για τα αγόρια and 22.3% για τα κορίτσια) (178,179) καθώς και από μελέτες που διεξήχθησαν σε αναπτυγμένες χώρες (21.0% για τα αγόρια and 23% για τα κορίτσια) ωστόσο τα ποσοστά στην παρούσα μελέτη είναι πολύ υψηλότερα. Τα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας ενδέχεται να οφείλονται στα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας των παιδιών και όχι στην αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη αφού αυτή δεν ξεπερνάει τη συνιστώμενη ενεργειακή πρόσληψη για αυτή την ηλικία.

Αναφορικά με τους κλινικούς δείκτες (βιοχημικούς δείκτες, την ινσουλίνη και τους δείκτες HOMA, FGIR και QUICKI) καμία σημαντική διαφορά δεν διαπιστώθηκε ανάμεσα στα δύο φύλα με εξαίρεση τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, την ινσουλίνη και τον δείκτη FGIR. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη ήταν αυξημένη στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια σύμφωνα και με άλλες μελέτες (6,12,13,14,15) ενώ υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων βρέθηκαν στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια που συμφωνεί με άλλες διεθνείς μελέτες (180) αλλά έρχεται σε αντίθεση με τα συμπεράσματα μελετών που έγιναν σε ελληνικό μαθητικό πληθυσμό όπου τα κορίτσια εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σχέση με τα αγόρια (160,162).

Όσον αφορά στη διαιτητική πρόσληψη, η κατανάλωση υδατανθράκων εμφανίζεται μειωμένη και η πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους αυξημένη και στα δύο φύλα σε σχέση με τις αντίστοιχες διεθνείς συστάσεις για παιδιά όπως ορίζονται από την American Heart Association (45-55% για τους υδατάνθρακες, 25-35% για το ολικό λίπος και 10% για το κορεσμένο λίπος επί της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) (181). Η τελευταία διαπίστωση είναι σύμφωνη και με πρόσφατη αναφορά του American Dietetic Association όπου διαπιστώνεται ότι το 68% των παιδιών στις Ηνωμένες Πολιτείες εμφανίζει υψηλή πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους σε σχέση με τις συνιστώμενες προσλήψεις ενώ το συμπέρασμα αυτό συμφωνεί και με τα συμπεράσματα ελληνικών μελετών (182).

Αναφορικά με την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των δύο φύλων για την πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών, στην παρούσα μελέτη παρατηρείται ότι τα αγόρια καταναλώνουν περισσότερη ενέργεια, υδατάνθρακες και φυτικές ίνες έναντι των κοριτσιών. Τα συμπεράσματα αυτά είναι σύμφωνα και με άλλες μελέτες που έγιναν σε ελληνικό πληθυσμό ηλικίας 10-11 ετών και που διαπίστωσαν ότι η ενεργειακή πρόσληψη αλλά και η πρόσληψη υδατανθράκων (175) και φυτικών ινών εμφανίζεται στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (Hassapidou 182).

Τέλος, τα αγόρια παρατηρείται ότι ασκούνται περισσότερο από τα κορίτσια γεγονός που επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες. (160,162,18-23). Ωστόσο, τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας των παιδιών είναι σημαντικά μειωμένα σε σχέση με τις επίσημες συστάσεις για την ηλικία αυτή (12) και σε σχέση και με άλλες μελέτες που διεξήχθησαν στην Ελλάδα (13, Τουρκία, Βόλος) καθώς και σε άλλες αναπτυγμένες χώρες (14-16). Ωστόσο, στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφερθούν κάποιοι μεθοδολογικοί περιορισμοί όσον αφορά στον τρόπο εκτίμησης της φυσικής δραστηριότητας που ενδέχεται να εξηγούν τα παραπάνω ευρήματα. Κατά την ανάλυση του ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας παρατηρήθηκε ότι στο ερωτηματολόγιο κατά κύριο λόγο συμπεριλαμβανόντουσαν μόνο οι οργανωμένες δραστηριότητες των παιδιών ενώ καθημερινές δραστηριότητες όπως περπάτημα από το σχολείο ή το φροντιστήριο στο σπίτι και αντίστροφα, τρέξιμο ή γυμναστική τις ώρες του σχολείου, ανεβοκατέβασμα σκάλας, παιχνίδι στην αυλή ή την παιδική χαρά κλπ σπάνια καταγράφονταν. Το σφάλμα αυτό δεν αφορά στο εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε (έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες ελληνικές μελέτες και έχει καταγράψει πολύ υψηλότερα επίπεδα άσκησης των παιδιών) αλλά στον τρόπο διεξαγωγής της συνέντευξης και την ελλιπή καταγραφή από μέρους των συνεντευκτών που πιθανό να οδήγησε σε υποεκτίμηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Επιπλέον, επισημαίνεται ότι η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου πραγματοποιήθηκε κατά τη χειμερινή περίοδο όπου οι δυνατότητες των

παιδιών για αυξημένη δραστηριότητα σε υπαίθρους χώρους μειώνονται σημαντικά γεγονόσ που πιθανό να εξηγεί και αυτό τα χαμηλά επίπεδα άσκησης των παιδιών (183-192).

Η ανάλυση των περιγραφικών χαρακτηριστικών ανά κατηγορία βάρους έδειξε ότι τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερους δείκτες ινσουλινοαντίστασης (IR) και χαμηλότερους τους δείκτες ινσουλινοευαισθησίας (IS) σε σχέση με τα παιδιά φυσιολογικού σωματικού βάρους. Πολλές είναι και οι κλινικές μελέτες που συμφωνούν με τα παραπάνω αποτελέσματα ότι δηλαδή τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είναι εκείνα που εμφανίζουν πιο συχνά αυξημένους τους δείκτες IR(ινσουλίνη νηστείας και HOMA) και μειωμένους τους δείκτες IS (FGIR και QUICKI) (58,59,60,61,62,63).

Όσον αφορά στους συμπεριφοριστικούς παράγοντες, οι μελέτες δείχνουν ότι τα παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά εμφανίζουν υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας, ολικού και κορεσμένου λίπους ενώ η κατανάλωση διαιτητικών ινών στα παιδιά αυτά είναι μειωμένη (131-135). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανά κατηγορία βάρους όσον αφορά στην πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών με εξαίρεση την κατανάλωση διαιτητικών ινών που εμφανίστηκε χαμηλότερη στα υπέρβαρα σε σχέση με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη που έγινε σε ελληνικό μαθητικό πληθυσμό όπου δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διατροφική πρόσληψη μεταξύ υπέρβαρων παιδιών και παιδιών με φυσιολογικό βάρος (193).

Τέλος, αν και το μεγαλύτερο μέρος των μελετών υποστηρίζει ότι τα παιδιά με αυξημένο σωματικό βάρος εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με τους συνομηλίκους τους με φυσιολογικό βάρος (136-141), ωστόσο στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας δεν διέφεραν σημαντικά ανά κατηγορία σωματικού βάρους. Σε αντίθεση όμως με τις παραπάνω μελέτες, το συμπέρασμα της παρούσας μελέτης είναι σύμφωνο και με άλλες πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες δεν διαπιστωθήκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο κατηγορίες παιδιών για τη συγκεκριμένη μεταβλητή (160, 194).

Για τη διερεύνηση της ανεξάρτητης επίδρασης συγκεκριμένων ανθρωπομετρικών, βιοχημικών και συμπεριφοριστικών παραγόντων στον κίνδυνο εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά πραγματοποιήθηκε πολλαπλή ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένες μεταβλητές τους δείκτες HOMA, QUICKI, FGIR, γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας και ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ ή την περιφέρεια μέσης, το βάρος γέννησης, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, τη διατροφή και την άσκηση των παιδιών.

Πιο συγκεκριμένα και σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η ηλικία και συγκεκριμένα η έναρξη της εφηβείας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά (6,7,8,9,10,11) αφού αποτελεί μια περίοδο όπου το σύστημα των ορμονών των παιδιών υφίσταται σημαντικές αλλαγές. Σε αντίθεση με τα παραπάνω

ευρήματα εμφανίζονται τα αποτελέσματα στην παρούσα ανάλυση όπου η ηλικία μεταξύ 10 και 12 ετών που ενδεχομένως σηματοδοτεί και την έναρξη της εφηβείας για ένα μεγάλο αριθμό παιδιών δεν φάνηκε να επιδρά σημαντικά στον κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι στις μελέτες εκείνες όπου η ηλικία συσχετιζόταν με την αντίσταση στην ινσουλίνη η ανάλυση γινόταν με βάση τα στάδια κατά Tanner που αποτελεί τον πιο αξιόπιστο τρόπο ορισμού έναρξης της ήβης και της σεξουαλικής ωρίμανσης. Ωστόσο, στην παρούσα έρευνα δεν έγινε προσδιορισμός και έλεγχος συσχέτισης των σταδίων κατά Tanner με τους δείκτες αντίστασης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη γεγονός που αποτελεί έναν σημαντικό περιορισμό της μελέτης και ενδεχομένως να δικαιολογεί την απουσία εύρεσης συσχέτισης της ινσουλινοαντίστασης με την ηλικία και την έναρξη της εφηβείας.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου αντίστασης στην ινσουλίνη φαίνεται ότι είναι το φύλο. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση επισημαίνεται ότι τα κορίτσια εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με τα αγόρια ανεξάρτητα από το ποσοστό λίπους στο σώμα (6,12,13,14,15). Όμοια, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση του φύλου με κάποιους δείκτες αντίστασης ή ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, τα κορίτσια εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, γλυκόζης και HOMA καθώς και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (χαμηλότερο FGIR) σε σχέση με τα αγόρια. Θα πρέπει ωστόσο στο σημείο αυτό να επισημανθεί ένας ακόμα περιορισμός της μελέτης που σχετίζεται με τον προσδιορισμό του ποσοστού λίπους στο σώμα. Από τις μελέτες φαίνεται πλέον ότι ο κύριος μηχανισμός που ενδέχεται να εμπλέκεται και να εξηγεί την αυξημένη ινσουλινοαντίσταση στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια είναι το αυξημένο ποσοστό λίπους στο σώμα των κοριτσιών. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη για την εκτίμηση του σωματικού λίπους χρησιμοποιήθηκε μόνο η περιφέρεια μέσης που αν και χρησιμοποιείται ευρέως σε τέτοιου τύπου μελέτες στα παιδιά, ωστόσο δεν έχει την ίδια ισχυρή αξιοπιστία και εγκυρότητα σε σχέση με άλλες "χρυσές" μεθόδους όπως π.χ DEXA ή δερματικές πτυχές προκειμένου για έναν πιο ακριβή προσδιορισμό του σωματικού λίπους.

Όσον αφορά στο οικογενειακό ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), κλινικές μελέτες που υπέβαλλαν νεαρούς εφήβους με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, διαπίστωσαν ότι η ομάδα των παιδιών αυτών εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας στο πλάσμα και αυξημένη ινσουλινοαντίσταση (υψηλό HOMA) ανεξάρτητα από το φύλο, το σωματικό βάρος, το δείκτη μάζας σώματος ή άλλους παράγοντες όπως η φυσική δραστηριότητα (21-39). Επισημαίνουν δηλαδή μια ανεξάρτητη θετική δράση ανάμεσα στο οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική συσχέτιση

ανάμεσα στο οικογενειακό ιστορικό ΣΔ και τους δείκτες HOMA, QUICKI, FGIR, ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας.

Πολλές κλινικές μελέτες επισημαίνουν σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ινσουλινοαντίστασης σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία αποτελεί μάλλον τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αντίστασης στην ινσουλίνη σε παιδιά (51,52,53,54,55,56). Στις μελέτες αυτές, τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά εμφάνιζαν πιο συχνά ινσουλινοαντίσταση (υψηλό HOMA-IR), μειωμένη ινσουλινοευαισθησία (χαμηλό QUICKI) και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας (58,59,60,61,62,63) σε σχέση με τα παιδιά με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Επιπλέον, φαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία ότι όλοι οι ανθρωπομετρικοί δείκτες έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά (64,65,66,67,68,69,70,71,72,73) μεταξύ των οποίων και το σωματικό βάρος, ο ΔΜΣ και η περιφέρεια μέσης που χρησιμοποιήθηκαν και στην παρούσα μελέτη. Όμοια με τα συμπεράσματα των παραπάνω ερευνών είναι και αυτά της παρούσας μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, τόσο ο ΔΜΣ όσο και η περιφέρεια μέσης (μόνο η μία από τις δύο αυτές ανεξάρτητες μεταβλητές χρησιμοποιούνταν στο μοντέλο της παλινδρόμησης κάθε φορά) σχετίστηκαν θετικά με την ινσουλίνη νηστείας και τον δείκτη HOMA-IR και αρνητικά με τους δείκτες QUICKI και FGIR. Η γλυκόζη νηστείας δεν συσχετίστηκε με καμία από τις εξαρτημένες μεταβλητές.

Σε αντίθεση με την παχυσαρκία και το ρόλο της στον κίνδυνο εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης σε παιδική ηλικία, η επίδραση της διατροφής ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης δεν έχει ευρέως μελετηθεί στα παιδιά και ο αριθμός κλινικών μελετών που υποστηρίζουν τη συσχέτιση αυτή είναι πολύ περιορισμένος για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Ωστόσο, οι λίγες κλινικές μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη πρόσληψη ολικού λίπους στη διατροφή σχετίζεται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη ακόμα και στα παιδιά αφού το λίπος συμμετέχει σημαντικά στην προσφορά υποστρωμάτων για γλυκονεογένεση όπως γλυκερόλη, πυροσταφυλικό κα (87,88,89,90,91). Στις μελέτες αυτές μια διατροφή πλούσια σε λίπος φάνηκε να μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την απομάκρυνση της ινσουλίνης από την κυκλοφορία κατά τη διάρκεια υπερινσουλιναϊμικού/ευγλυκαιμικού clamp ενώ σχετίστηκε με αυξημένο ρυθμό έκκρισης της ινσουλίνης κατά το υπεργλυκαιμικό clamp. Όμοια με τα παραπάνω συμπεράσματα είναι και τα αποτελέσματα που προκύπτουν σε αυτή τη μελέτη. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη ολικού λίπους και τους δείκτες που εκφράζουν αντίσταση στην ινσουλίνη όπως ινσουλίνη νηστείας και ο δείκτης HOMA ενώ όσο αυξανόταν η πρόσληψη λίπους η ινσουλινοευαισθησία των παιδιών μειωνόταν

με εμφανή την αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη διαιτητική πρόσληψη λίπους και τους δείκτες FGIR και QUICKI.

Σχετικά με την ανεξάρτητη επίδραση της κατανάλωσης φυτικών ινών, ο Steffen και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι τα παιδιά που κατανάλωναν τις περισσότερες μερίδες προϊόντων ολικής αλέσεως εμφάνιζαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας και υψηλότερη ινσουλινοευαισθησία σε σχέση με τα παιδιά με τη μικρότερη κατανάλωση φυτικών ινών (90). Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, στην παρούσα μελέτη η κατανάλωση φυτικών ινών δεν συσχετίστηκε σημαντικά με κανέναν δείκτη αντίστασης ή ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Ολοκληρώνοντας το κομμάτι της επίδρασης της διατροφής στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά είναι σημαντικό να επισημανθούν κάποιοι μεθοδολογικοί περιορισμοί. Οι μελέτες εκείνες που συσχέτισαν την πρόσληψη λίπους και φυτικών ινών με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά είχαν χρησιμοποιήσει είτε τη δια στόματος (OGTT) ή ενδοφλέβια (IVGTT) δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη είτε το ευγλυκαιμικό ή υπεργλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp που θεωρούνται οι "χρυσές" μέθοδοι εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη και καμία δεν στηρίχτηκε μόνο στη χρήση τιμών που προήλθαν από δείγματα νηστείας. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη η συσχέτιση των παραπάνω μεταβλητών (προσλαμβανόμενου λίπους και φυτικές ίνες) με τους εξεταζόμενους δείκτες (HOMA-IR, QUICKI, FGIR) βασίστηκε μόνο στη χρήση εξισώσεων που προκύπτουν από τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. Ο περιορισμός αυτός μπορεί να εξηγεί και την απουσία συσχέτισης των φυτικών ινών με κάποιον από τους παραπάνω δείκτες σε αυτή τη μελέτη. Επιπλέον, αυτή η τελευταία έλλειψη συσχέτισης ενδέχεται να οφείλεται και σε έναν άλλο περιορισμό που σχετίζεται με τη δυσκολία αξιολόγησης και ποσοτικοποίησης των προσλαμβανόμενων φυτικών ινών από τη διατροφή αλλά και τον διαφορετικό ορισμό που χρησιμοποιείται από τις διάφορες μελέτες σχετικά με το ποιο τρόφιμο είναι πλούσιο ή φτωχό σε φυτικές ίνες. Και ενώ στη μελέτη του Steffen και των συνεργατών του ως τρόφιμο πλούσιο σε φυτικές ίνες ορίστηκε αυτό που εμπεριέχει $\geq 25\%$ ολικής αλέσεως άλευρα ή πίτουρο επί του βάρους του, στην παρούσα μελέτη δεν έγινε τέτοιος προσδιορισμός με αποτέλεσμα στην ανάλυση να συμπεριληφθούν και τρόφιμα χαμηλά σε φυτικές ίνες με βάση τον παραπάνω ορισμό.

Στους ενήλικες, έχει ήδη διαπιστωθεί από πλήθος κλινικών και επιδημιολογικών μελετών ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και θετικά με την ινσουλινοευαισθησία (92,93). Ωστόσο, στα παιδιά και στους εφήβους δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία από μεγάλο αριθμό ερευνών που να σχετίζουν τη φυσική δραστηριότητα με τη ευαισθησία της ινσουλίνης. Από τις κλινικές μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία

διαπιστώνεται ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στη φυσική δραστηριότητα και όλους τους δείκτες εκτίμησης της ευαισθησίας ή αντίστασης στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος ή τη συσσώρευση λίπους στην κοιλιά (94,95,96,97,98,99,100). Ωστόσο, στην παρούσα έρευνα καμία σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στη φυσική δραστηριότητα των παιδιών και τους δείκτες HOMA, QUICKI, FGIR, ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας. Η απουσία συσχέτισης μεταξύ των παραπάνω μεταβλητών ενδεχομένως να οφείλεται σε κάποιους από τους μεθοδολογικούς περιορισμούς και σφάλματα που έχουν ήδη αναφερθεί παραπάνω.

Σχετικά με το ποσοστό εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη με βάση τα cut offs για κάθε έναν από τους εξεταζόμενους δείκτες παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ των δεικτών. Συγκεκριμένα, ορίζοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη ως επίπεδα ινσουλίνης νηστείας $>20\mu\text{U/ml}$ ή γλυκόζης νηστείας $\geq 110\text{mg/dl}$ μόνο το 1,1% και 1,6% αντίστοιχα των παιδιών εμφανίζει ινσουλिनoαντοχή. Χρησιμοποιώντας την τιμή >3 για τον δείκτη HOMA το ποσοστό των παιδιών με αντίσταση στην ινσουλίνη είναι υψηλότερο και φτάνει το 3,2%. Σημαντικές διαφορές στα ποσοστά παρατηρούνται όταν χρησιμοποιούνται οι δείκτες FGIR και QUICKI για τον ορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη είναι πολύ υψηλότερα όταν χρησιμοποιούνται τα όρια $\text{FGIR}<7$ και $\text{QUICKI}<0.35$ σε σύγκριση με τους άλλους δείκτες φτάνοντας το 17,2% και 12,4% αντίστοιχα. Έτσι το ποσοστό των παιδιών με ινσουλινoαντίσταση που ανιχνεύεται με τους δείκτες HOMA, FGIR και QUICKI είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τα ποσοστά που εντοπίζονται χρησιμοποιώντας μόνο ινσουλίνη ή γλυκόζη νηστείας. Η μεγαλύτερη ανίχνευση περιπτώσεων ινσουλινoαντοχής με τους δείκτες αυτούς ενδεχομένως δικαιολογείται από το γεγονός ότι 1) με τον δείκτη QUICKI και την αντίστοιχη λογαριθμική μετατροπή που γίνεται στον τύπο ομαλοποιείται η κατανομή του HOMA η οποία αποτελεί και το μειονέκτημα του τελευταίου), 2) ο ινσουλινoευαίσθητος δείκτης FGIR εμπεριέχει και τη γλυκόζη και την ινσουλίνη νηστείας και 3) μελέτες διαπιστώνουν μεγαλύτερη αξιοπιστία, εγκυρότητα και ισχυρότερη συσχέτιση των δεικτών FGIR και QUICKI με την $\text{IS}_{\text{εγγλυκαιμικού clamp}}$ και την IS_{OGTT} σε σύγκριση με την ινσουλίνη νηστείας και τον HOMA (143, 144). Τέλος, το ποσοστό των παιδιών που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη βρέθηκε να είναι σημαντικά μεγαλύτερο στα υπέρβαρα και παχύσαρκα σύμφωνα σε σχέση με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους σύμφωνα εξάλλου και με τα συμπεράσματα πληθώρας επιδημιολογικών και κλινικών μελετών (64,65,66,67,68,69,70,71,72,73).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association (ADA), Type 2 Diabetes in Children and Adolescents, *Diabetes Care*, 2000, 23(3), 381-389
2. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallee C, Levy E, Lambert M, Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents, *Clin Chem*, 2003 Apr;49(4):644-9
3. Louise S. Conwell, MBBS, FRACP¹, Stewart G. Trost, PHD², Wendy J. Brown, PHD³ and Jennifer A. Batch, MBBS, FRACP, MD, Indexes of Insulin Resistance and Secretion in Obese Children and Adolescents, A validation study, *Diabetes Care*, 2004, 27:314-319
4. Mehmet Keskin, MD^{*}, Selim Kurtoglu, MD^{*}, Mustafa Kendirci, MD^{*}, M. Emre Atabek, MD^{*} and Cevat Yazici, MD, Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents, *Pediatrics*, 2005,115:e500-e503
5. GABRIEL I. UWAIFO, ERICA M. FALLON, JEFF CHIN, JANE ELBERG, SHAMIK J. PARIKH, JACK A. YANOVSKI, Indices of Insulin Action, Disposal, and Secretion Derived From Fasting Samples and Clamps in Normal Glucose-Tolerant Black and White Children, *Diabetes Care* 25:2081–2087, 2002
6. Moran A, Jacobs D, Steinberger J, Insulin Resistance during puberty, *Diabetes*, 1999, 48:2039-2044
7. Kaufmann FR, Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002, 15 S2:737-44
8. Arslanian S, Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors, *Horm Res*, 2002,57S1:19-28
9. Bhatia V, IAP National Task Force for Childhood Prevention of adult disease: Insulin Resistance and type 2 diabetes mellitus in childhood, *Indian Pediatrics*, 2004, 41:443-457
10. Cook JS, Hoffman RP, Stene MA, Hansen JR, Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty, *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77:725-730
11. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Impaired insulin action in puberty, *N Engl J Med*, 1986, 315:215-219
12. Pinhas H, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents, *J Pediatr*, 1996,128:608-15

13. Fagot CA, Pettit DJ, Engelgau MM, Buttwos NR, Geiss LS, Type 2 diabetes among North American children and adolescents:an epidemiologic review, *J Pediatr*, 2000,136:664-72
14. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH, Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children, *J Clin Endocrinol Metab*.1995, 80(1):172-8
15. Lambert M, Paradis G, Delvin EE, Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28:829-32
16. Bloomgarden ZT, Type 2 diabetes in the young, *Diabetes Care*, 2004,27,998
17. Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Hyperinsulinemia in African-american children:decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity, *Diabetes*, 2002, 51:3014-9
18. Arslanian S, Suprasongsin C, Insulin secretion and sensitivity in black versus white prepubertal healthy children, *J Clin Endocrinol Metab*, 1997,82:1923-27
19. 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
20. Preeyasombat C, Bacchetti P, Lazar AA, Lustig RH. Racial and etiopathologic dichotomies in insulin hypersecretion and resistance in obese children, *J Pediatr*, 2005,146(4):474-81
21. Matsumoto K, Sakamaki H, Izumino K, Increased insulin sensitivity and decreased insulin secretion in offspring of type 2 diabetic patients, *Metabolism*, 2000, 49:1219-23
22. Rosenbaum M, Nonas C, Horlick M, Fennoy I, Vargas I, Schachner H, Kringas P, Stanton K, Weil R; El Camino Diabetes Prevention Group. ,beta-Cell function and insulin sensitivity in early adolescence: association with body fatness and family history of type 2 diabetes mellitus, *J Clin Endocrinol Metab*,2004,89(11):5469-76
23. Srinivasan SR, Frontini MG, Berenson GS; Bogalusa Heart Study., Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*, 2003,52(4):443-50
24. Straczkowski M, Kowalska I, Stepień A, Dzienis-Straczkowska S, Szelachowska M, Kinalska I, Krukowska A, Konicka M. Insulin resistance in the first-degree relatives of persons with type 2 diabetes, *Med Sci Monit*, 2003, (5):CR186-90

25. Lattuada G, Costantino F, Caumo A, Scifo P, Ragogna F, De Cobelli F, Del Maschio A, Luzi L, Perseghin G., Reduced whole-body lipid oxidation is associated with insulin resistance, but not with intramyocellular lipid content in offspring of type 2 diabetic patients, *Diabetologia*, 2005, 48(4):741-7
26. Harder T, Kohlhoff R, Dörner G, Rohde W, Plagemann A., Perinatal 'programming' of insulin resistance in childhood: critical impact of neonatal insulin and low birth weight in a risk population, *Diabet Med*, 2001, 18(8):634-9
27. Saad RJ, Danadian K, Lewy V, Arslanian SA., Insulin resistance of puberty in African-American children: lack of a compensatory increase in insulin secretion, *Pediatr Diabetes*, 2002, 3(1):4-9
28. Arslanian SA, Bacha F, Saad R, Gungor N. Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. *Diabetes Care*, 2005, 28(1):115-9
29. Kostalova L, Leskova L, Kapellerova A, Strbak V. Body mass, plasma leptin, glucose, insulin and C-peptide in offspring of diabetic and non-diabetic mothers. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145(1):53-8
30. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR, Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome, *Diabetes Care*, 2004, 27(3):775-80
31. Dabelea D, Pettitt DJ., Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14(8):1085-91
32. McCarron P, Davey Smith G, Hattersley AT., Type 2 diabetes in grandparents and birth weight in offspring and grandchildren in the ALSPAC study. *J Epidemiol Community Health*, 2004, 58(6):517-22
33. Hunter WA, Cundy T, Rabone D, Hofman PL, Harris M, Regan F, Robinson E, Cutfield WS., Insulin sensitivity in the offspring of women with type 1 and type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2004, 27(5):1148-52
34. Weiss PA, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF, Seissler J, Borkenstein MH., Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes: evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors, *Diabetes Care*, 2000, 23(7):905-11
35. Forsbach-Sanchez G, Tamez-Perez HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and pregnancy. *Arch Med Res*, 2005, 36(3):291-9

36. 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
37. Kazumi T, Kawaguchi A, Yoshino G., Associations of middle-aged mother's but not father's body mass index with 18-year-old son's waist circumferences, birth weight, and serum hepatic enzyme levels, *Metabolism*. 2005 Apr;54(4):466-70
38. Yajnik CS., Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries, *J Nutr*,2004,134(1):205-10
39. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age, *J Clin Endocrinol Metab*,2002,87(10):4657-61
40. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease, *Proc Nutr Soc*. 2000 May;59(2):257-65
41. Hypponen E, Power C, Smith GD. Prenatal growth, BMI, and risk of type 2 diabetes by early midlife, *Diabetes Care*,2003,26(9):2512-7
42. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, Ness AR, Dunger DB; ALSPAC study team., 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
43. Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJ., Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes, *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3006-10
44. Bennett F, Watson-Brown C, Thame M, Wilks R, Osmond C, Hales N, Barker D, Forrester T., Shortness at birth is associated with insulin resistance in pre-pubertal Jamaican children., *Eur J Clin Nutr*,2002,56(6):506-11
45. Yajnik CS., The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease, *Obes Rev*,2002,3(3):217-24
46. Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI., Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis, *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2000,278(4):E700-6
47. Tanaka Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Ogawa Y, Uchiyama M. Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children, *Hypertens Res*,2005,28(6):529-36
48. Bazaes RA, Alegria A, Pittaluga E, Avila A, Iniguez G, Mericq V., Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children, *J Clin Endocrinol Metab*,2004,89(3):1267-72

49. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhawe S, Kellingray SD, Joglekar C. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both?, *Diabetes*,1999,48(12):2422-9
50. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*,2005,19(3):405-19
51. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S, Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth, *Diabetes Care*,2005,28(4):902-9
52. Caprio S, Insulin resistance in childhood obesity, *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002,15 Suppl 1:487-92
53. Pontiroli AE., Type 2 diabetes mellitus is becoming the most common type of diabetes in school children, *Acta Diabetol*,2004,41(3):85-90
54. Deckelbaum RJ, Williams CL., Childhood obesity: the health issue, *Obes Res*,2001,9 Suppl 4:239S-243S
55. Steinberger J, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism), Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism), *Circulation*,2003,107(10):1448-53
56. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlane WV, Bonadonna R, Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth, *Diabetes*, 2005,54(6):1735-43
57. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A, Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups,*Eur J Endocrinol*,2004,151(2):199-206
58. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M, Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel, *Int J Obes (Lond)*,2005,29(6):571-8
59. Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV., Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children, *Diabetologia*,1996,39(12):1489-97

60. Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S., Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children, *J Pediatr Endocrinol Metab*,2003,16(4):555-60
61. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Andler W., Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss, *Pediatrics*,2004,114(6):1569-73
62. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin KM, Heinze E, Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*,2004,28(2):307-13
63. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S, Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity, *N Engl J Med*,2002,346(11):802-10
64. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M, Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel, *Int J Obes (Lond)*,2005,29(6):571-8
65. Misra A, Basit A, Vikram NK, Sharma R, High prevalence of obesity and associated risk factors in urban children in India and Pakistan highlights immediate need to initiate primary prevention program for diabetes and coronary heart disease in schools, *Diabetes Res Clin Pract*,2005 Aug 17
66. Basit A, Hakeem R, Hydrie MZ, Ahmedani MY, Masood Q, Relationship among fatness, blood lipids, and insulin resistance in Pakistani children, *J Health Popul Nutr*,2005,23(1):34-43
67. Rodriguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Garagorri JM, Sarria A, Bueno M, Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects, *Int J Obes Relat Metab Disord*,2004,28 Suppl 3:S54-8
68. Tanaka Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Ogawa Y, Uchiyama M, Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children, *Hypertens Res*,2005,28(6):529-36
69. Hirschler V, Aranda C, Calcagno Mde L, Maccalini G, Jadzinsky M, Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med*,2005,159(8):740-4
70. Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, Rabbone I, Trifiro G, Falorni A, Guerraggio L, Peverelli P, Cuccarolo G, Bergamaschi G, Di Pietro M, Grezzani A, Waist circumference

- as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls, *Eur J Clin Nutr*,2003,57(4):566-72
71. Goran MI, Bergman RN, Gower BA, Influence of total vs. visceral fat on insulin action and secretion in African American and white children, *Obes Res*,2001 Aug;9(8):423-31
 72. Cruz ML, Bergman RN, Goran MI, Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes, *Diabetes Care*,2002,25(9):1631-6
 73. Goran MI, Ball GD, Cruz ML, Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents, *J Clin Endocrinol Metab*,2003,88(4):1417-27
 74. Storgaard H, Jensen CB, Bjornholm M, Song XM, Madsbad S, Zierath JR, Vaag AA, Dissociation between fat-induced in vivo insulin resistance and proximal insulin signaling in skeletal muscle in men at risk for type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*,2004,89(3):1301-11
 75. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M, Rothman DL, Shulman GI, Caprio S, Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity, *Diabetes*,2002,51(4):1022-7
 76. Goodpaster BH, Wolf D, skeletal muscle lipid accumulation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes,*Pediatr Diabetes*,2004,5(4):219-26
 77. dimitriadis
 78. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S, Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Engl J Med*,2004,350(23):2362-74
 79. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Folsom AR, Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa Women, *Diabetes Care*, 2001, 24:1528-1535,
 80. Harding AH, Sargeant LA, Welch A, Oakes S, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham JN, Fat consumption and HbA 1c levels, *Diabetes Care*, 2001, 24:1911-1916
 81. Ylonen K, Saloranta C, Kronberg-Kippila C, Groop L, Aro A, Virtanen SM, Associations of dietary fiber with glucose metabolism in nondiabetic relatives of subjects with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2003, 26:1979-1985
 82. Fung T, Hu FB, Pereira MA, Liu S, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Whole-grain intake and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in men, *Am J Clin Nutr*, 2002, 76(3):535-540
 83. Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJ, Kendall CW, La Vecchia C, Glycemic index in chronic disease: a review, *Eur J Clin Nutr*, 2002, 56(11): 1049-71

84. Pawlak DB, Bryson JM, Denyer GS, Brand-Miller jc, High glycemic index starch promotes hypersecretion of insulin and higher body fat in rats without affecting insulin sensitivity, *Journal of Nutrition*, 2001, 131:99-104
85. Murtaugh MA, Jacobs DR Jr, Jacob B, Steffen LM, Marquart L, Epidemiological support for the protection of whole grains against diabetes, *Proc Nutr Soc*, 2003, 62(1):143-9
86. Slyper AH, The pediatric obesity epidemic: causes and controversies, *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89(6):2540-7
87. Weigensberg MJ, Ball GD, Shaibi GQ, Cruz ML, Gower BA, Goran MI, Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children, *Obes Res*, 2005, 13(9):1630-7
88. Sunehag AL, Toffolo G, Treuth MS, Butte NF, Cobelli C, Bier DM, Haymond MW, Effects of dietary macronutrient content on glucose metabolism in children, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(11):5168-78
89. Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J, Hyperinsulinemia in african-american children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity, *Diabetes*, 2002, 51(10):3014-9
90. 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
91. Lindquist CH, Gower BA, Goran MI, Role of dietary factors in ethnic differences in early risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes, *Am J Clin Nutr*, 2000 Mar; 71(3):725-32
92. Kevin RS, Vittone J, Bigelow M, Proctor D, Rizza R, Coenen-Schimke J, Nair K, Imact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity, *Diabetes*, 2003, 52:1888-1896
93. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley D, Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity, *Diabetes*, 2003, 52:2191-2197
94. Ahn CW, Song YD, Nam JH, Kim DM, Woo SO, Park SW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee JH, Lee HC, Huh KB, Insulin sensitivity in physically fit and unfit children of parents with Type 2 diabetes, *Diabet Med*, 2004, 21(1):59-63
95. Carrel AL, Clark RR, Peterson SE, Nemeth BA, Sullivan J, Allen DB, Improvement of fitness, body composition, and insulin sensitivity in overweight children in a school-based exercise program: a randomized, controlled study, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2005, 159(10):963-8

96. Brage S, Wedderkopp N, Ekelund U, Franks PW, Wareham NJ, Andersen LB, Froberg K, Objectively measured physical activity correlates with indices of insulin resistance in Danish children. The European Youth Heart Study (EYHS), *Int J Obes Relat Metab Disord*,2004,28(11):1503-8
97. Ball GD, Shaibi GQ, Cruz ML, Watkins MP, Weigensberg MJ, Goran MI, Insulin sensitivity, cardiorespiratory fitness, and physical activity in overweight Hispanic youth, *Obes Res*,2004,12(1):77-85
98. Ku CY, Gower BA, Hunter GR, Goran MI, Racial differences in insulin secretion and sensitivity in prepubertal children: role of physical fitness and physical activity, *Obes Res*, 2000,8(7):506-15
99. Bunt JC, Salbe AD, Harper IT, Hanson RL, Tataranni PA, Weight, adiposity, and physical activity as determinants of an insulin sensitivity index in pima Indian children, *Diabetes Care*,2003,26(9):2524-30
- 100.Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR, Association of physical activity with insulin sensitivity in children, *Int J Obes Relat Metab Disord*,2002,26(10):1310-6
- 101.Gutin B, Islam S, Manos T, Cucuzzo N, Smith C, Stachura ME, Relation of percentage of body fat and maximal aerobic capacity to risk factors for atherosclerosis and diabetes in black and white seven- to eleven-year-old children, *J Pediatr*,1994,125(6 Pt 1):847-52
- 102.Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM, Nair KS, Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity, *Diabetes*,2003,52(8):1888-96
- 103.Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI, Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects, *N Engl J Med*,1996,335(18):1357-62
- 104.Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ 1986 Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*,62:904–910
- 105.Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE 1980 Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*,50:113–116
- 106.Denburg MR, Silfen ME, Manibo AM, Chin D, Levine LS, Ferin M, McMahon DJ, Go C, Oberfield SE, Insulin sensitivity and the insulin-like growth factor system in prepubertal boys with premature adrenarche, *J Clin Endocrinol Metab*,2002 Dec;87(12):5604-9

- 107.Dunaif A 1992 Insulin resistance and ovarian dysfunction, *The Endocrinologist* 2:248–260
- 108.Polderman KH, Gooren LJG, Asscheman H, Bakker A, Heine RJ 1994 Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*,79:265–271
109. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S, Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome, *J Pediatr*,2001,138(1):38-44
- 110.DiMartino-Nardi J, Pre- and postpuberal findings in premature adrenarche, *J Pediatr Endocrinol Metab*,2000;13 Suppl 5:1265-9
- 111.Bloomgarden ZT, Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy, *Diabetes Care*,2005,28(7):1821-30
- 112.Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR Jr, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR, Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children, *Obes Res*. 2003 Sep;11(9):1124-30
- 113.Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P, Suanes A, Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children, *Int J Obes Relat Metab Disord*,2003,27(1):13-8
- 114.Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID, Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents, *Int J Obes Relat Metab Disord*,2004,28(4):470-5
- 115.Shea S, Aymong E, Zybert P, Shamoon H, Tracy RP, Deckelbaum RJ, Basch CE, Obesity, fasting plasma insulin, and C-reactive protein levels in healthy children, *Obes Res*,2003,11(1):95-103
- 116.Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E, C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents, *Clin Chem*,2004,50(10):1762-8
- 117.Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH, Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians, *Lancet*,1997,350(9072):166-8
- 118.Young TK, Martens PJ, Taback SP, Sellers EA, Dean HJ, Cheang M, Flett B, Type 2 diabetes mellitus in children: prenatal and early infancy risk factors among native Canadians, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002,156(7):651-5
119. Baur LA, O'Connor J, Pan DA, Kriketos AD, Storlien LH, The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid: its relationship with the type of feeding and plasma glucose levels in young children, *Metabolism*,1998,47(1):106-12

- 120.Yensel CS, Preud'homme D, Curry DM, Childhood obesity and insulin-resistant syndrome, J Pediatr Nurs,2004,19(4):238-46
- 121.Carrel AL, Clark RR, Peterson SE, Nemeth BA, Sullivan J, Allen DB., Childhood obesity and insulin-resistant syndrome, J Pediatr Nurs,2004,19(4):238-4
122. Grey M, Berry D, Davidson M, Galasso P, Gustafson E, Melkus G, Preliminary testing of a program to prevent type 2 diabetes among high-risk youth, J Sch Health. 2004,74(1):10-5
- 123.Quarry-Horn JL, Evans BJ, Kerrigan JR, Type 2 diabetes mellitus in youth, J Sch Nurs,2003,19(4):195-203
- 124.Botero D, Wolfsdorf JI, Diabetes mellitus in children and adolescents, Arch Med Res,2005,36(3):281-90
- 125.Huang TT, Goran MI, Prevention of type 2 diabetes in young people: a theoretical perspective, Pediatr Diabetes,2003,4(1):38-56
- 126.Decsi T, Molnar D, Insulin resistance syndrome in children : pathophysiology and potential management strategies, Paediatr Drugs,2003,5(5):291-9
- 127.Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GD, Goran MI, Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification, Annu Rev Nutr,2005,25:435-68
128. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, Hergenroeder AC, Must A, Nixon PA, Pivarnik JM, Rowland T, Trost S, Trudeau F, Evidence based physical activity for school-age youth, J Pediatr,2005,146(6):732-7
- 129.American Diabetes Association, Type 2 diabetes in children and adolescents, Diabetes Care,2000,23,3:381
- 130.Gahagan S, Silverstein J; American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health; American Academy of Pediatrics Section on Endocrinology, Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children. American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health, Pediatrics, 2003,112(4):e328
- 131.Raynon HA, Jeffery RW, Tate DF, Wing RR, Relationship between changes in food group variety, dietary intake and weight during obesity treatment, Int J Obes Relat Metab Disord, 2004, Mar 23
132. Maffei C, Schutz Y, Grezzani A, Provera S, Piacentini G, Tato L, Meal-induced thermogenesis and obesity: Is a fat meal a risk actor for fat gain in children?, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(1):214-219

133. Crescenzo R, Samec S, Antic V, Rohner-Jeanrendaud F, Seydoux J, Montani JP, Dulloo AG, A role for suppressed thermogenesis favoring catch-up fat in the pathophysiology of catch-up growth, *Diabetes*, 2003, 52(5):1090-7
134. Liu S, Willet WC, Manson JE, Hu FB, Rosner B, Colditz G, Relation between changes in intake s if dietary fiber and grain products and changes in weight and development of obesity among middle-aged women, *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(5):920-927
135. Hanley AJ, Harris SB, Gittelsohn J, Wolever TM, Saksvig B, Zinman B, Overweight among children and adolescents in a Native Canadian community: prevalence and associated factors. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(3):693-700
136. Gray A, Smith C, Fitness, dietary intake and body mass index in urban Native American youth, *J Am Diet Assoc*, 2003, 103(9):1187-1191
137. Tremblay MS, Williams JD, Is the Canadian childhood obesity epidemic related to physical inactivity? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(9):1100-1105
138. Graf C, Koch B, Kretschmann-Kandel E, Falkowski G, Christ H, Coburger S, Lehmacher W, Bjarnason B, Platen P, Tokarski W, Predel HG, Correlation between BMI, leisure habits and motor abilities in childhood (CHILT-project), *Int J Relat Metab Disord*, 2004, 28(1):22-6
139. Moore LL, Gao Dd, Bradlee ML, Cupples LA, Sundarajan-Ramamurti A, Proctor MH, Hood MY, Singer MR, Ellison RC, Does early physical activity predict body fat change throughout childhood? *Prev Med*, 2003, 37(1):10-7
140. Salbe AD, Weyer C, Harper I, Lindsay RS, Ravussin E, Tataranni PA, Assessing risk factors for obesity between childhood and adolescence: II. Energy metabolism and physical activity, *Pediatrics*, 2002, 110(2 Pt 1):307-14
141. Ekelund U, Aman J, Yngve A, Renman C, Westerterp K, Sjostrom M, Physical activity but not energy expenditure is reduced in obese adolescents: a case-control study, *Am J Clin Nutr*, 2002, 76(5):935-41
142. TARA M. WALLACE, JONATHAN C. LEVY, DAVID R. MATTHEWS, Use and Abuse of HOMA Modeling, *Diabetes Care*, 2004, 27:1487–1495
143. ARIE KATZ, SRIDHAR S. NAMBI, KIEREN MATHER, ALAIN D. BARON, DEAN A. FOLLMANN, GAIL SULLIVAN, MICHAEL J. QUON, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 2402–2410
144. MIRIAM E. SILFEN†, ALEXANDRA M. MANIBO, DONALD J. MCMAHON, LENORE S. LEVINE, ALLISON R. MURPHY, AND SHARON E. OBERFIELD,

- Comparison of Simple Measures of Insulin Sensitivity in Young Girls with Premature Adrenarche: The Fasting Glucose to Insulin Ratio May Be a Simple and Useful Measure*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 2863–2868
145. EARL S. FORD, UMED A. AJANI, ALI H. MOKDAD, The Metabolic Syndrome and Concentrations of C-Reactive Protein Among U.S. Youth, *Diabetes Care*, 2005 28:878–881
 146. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Homeostatic model assesmet (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children, *J Physiol Biochem*, 2005, 61(2):381-8
 147. Reinehr T, W Andler, Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss, *Arch Dis Child*, 2004;89;419-422
 148. Hrebicek J, Janout V, Malinkikona J, Ludek C, Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(1), 144-147
 149. VUGUIN P, SAENGER P, DIMARTINO-NARDI J, Fasting Glucose Insulin Ratio: A Useful Measure of Insulin Resistance in Girls with Premature Adrenarche, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10):4618–4621
 150. Manios Y, Kafatos A, Markakis G. Physical activity in 6-year-old children: validation of two proxy reports, *Pediatric Exercise Science*, 1998; 10:176-188
 151. Telama R, Yang X, Viikari J, Valimaki I, Wanne O, Raitakari O. Physical activity from childhood to adulthood: a 21-year tracking study. *Am J Prev Med*, 2005, 28:267-73
 152. Farris R, Nicklas T. Characterizing children's eating behavior. In: Suskind RM SL, ed. *Textbook of pediatric nutrition*. 2 ed. New York: Raven Press, 1993:505-516
 153. Trichopoulou A. Food composition tables and composition of Greek cooked food and dishes. Athens, Greece: School of Public Health, 1992
 154. Lohman T, Roche A, Mastorell R. Anthropometric standardization reference manual: Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1991
 155. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM, Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective, *J Pediatr*, 2000 May;136(5):664-72
 156. Hedley, AA, Ogden, CL, Johnson, CL, Carroll, MD, Curtin, LR, Flegal, KM. Overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002, *JAMA*, 2004, 291:2847-50

157. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM, Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004, *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1549-55
158. Fagot-Campagna A, Burrows NR, Williamson DF, The public health epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents: a case study of American Indian adolescents in the Southwestern United States, *Clin Chim Acta*. 1999, 286(1-2):81-95
159. American Dietetic Association, The South Suburban Dietetic Association and Canada Do. Nutrition assessment of adults. Chapter 1. In: *Manual of clinical dietetics* (6th ed.), Chicago, Illinois, 2000
160. Haydar Sur, M.D., Ph.D., Maria Kolotourou, Maria Dimitriou, Bike Kocaoglu, Yasar Keskin, Osman Hayran, Yannis Manios,T, Biochemical and behavioral indices related to BMI in schoolchildren in urban Turkey, *Preventive Medicine*,2005, 41, 614–621
161. Michael B Zimmermann, Carolyn Guëbeli, Claudia Puñtener, and Luciano Molinari, Detection of overweight and obesity in a national sample of 6–12-y-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and Prevention and the International Obesity Task Force, *Am J Clin Nutr*, 2004;79:838–43
162. YANNIS MANIOS, NIKOS YIANNAKOURIS, CONSTANTINA PAPOUTSAKIS, GEORGE MOSCHONIS, FAIDON MAGKOS, KATERINA SKENDERI, ANTONIS ZAMPELAS, Behavioral and Physiological Indices Related to BMI in a Cohort of Primary Schoolchildren in Greece, *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN BIOLOGY*, 2004 16:639–647
163. A. Ramachandran C. Snehalatha, R. Vinitha, Megha Thayyil, C.K. Sathish Kumar, L. Sheeba, S. Joseph, V. Vijay, Prevalence of overweight in urban Indian adolescent school children, *Diabetes Research and Clinical Practice* 57,2002185–190
164. ROBERT S. LINDSAY, ROBERT L. HANSON, JANINE ROUMAIN, ERIC RAVUSSIN, WILLIAM C. KNOWLER, AND P. ANTONIO TATARANNI, Body Mass Index as a Measure of Adiposity in Children and Adolescents: Relationship to Adiposity by Dual Energy X-Ray Absorptiometry and to Cardiovascular Risk Factors, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 4061–4067
165. Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM, Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr*, 2005 Apr;164(4):216-22)

166. PT Katzmarzyk¹, Waist circumference percentiles for Canadian youth 11–18 y of age, *European Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 58, 1011–1015
167. AC Griffin, KM Younger, MA Flynn: Assessment of obesity and fear of fatness among inner-city Dublin schoolchildren in a one-year follow-up study. *Public Health Nutr* 2004, 7:729-35
168. K Lee, H Sohn, S Lee, J Lee: Weight and BMI over 6 years in Korean children: relationships to body image and weight loss efforts. *Obes Res* 2004, 12:1959-66
169. N Olvera, R Suminski, TG Power: Intergenerational perceptions of body image in hispanics: role of BMI, gender, and acculturation. *Obes Res* 2005, 13:1970-9
170. Y Wang, L Tussing, A Odoms-Young, C Braunschweig, B Flay, D Hedeker, D Hellison: Obesity prevention in low socioeconomic status urban African-american adolescents: study design and preliminary findings of the HEALTH-KIDS Study. *Eur J Clin Nutr* 2006, 60:92-103
171. SA Jebb, KL Rennie, TJ Cole: Prevalence of overweight and obesity among young people in Great Britain. *Public Health Nutr* 2004, 7:461-5
172. N Stettler, MR Elliott, MJ Kallan, SB Auerbach, SK Kumanyika: High prevalence of overweight among pediatric users of community health centers. *Pediatrics* 2005, 116:e381-8
173. KM Flegal: Epidemiologic aspects of overweight and obesity in the United States. *Physiol Behav* 2005, 86:599-602.
174. S Chinn, RJ Rona: Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British Children, 1974-94. *Bmj* 2001, 322:24-6
175. Y Manios, N Yiannakouris, C Papoutsakis, G Moschonis, F Magkos, K Skenderi, A Zampelas: Behavioral and physiological indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece. *Am J Hum Biol* 2004, 16:639-47
176. Y Manios, F Magkos, G Christakis, AG Kafatos: Twenty-year dynamics in adiposity and blood lipids of Greek children: regional differences in Crete persist. *Acta Paediatr* 2005, 94:859-65
177. Y Manios, F Magkos, G Christakis, AG Kafatos: Changing relationships of obesity and dyslipidemia in Greek children: 1982-2002. *Prev Med* 2005, 41:846-51
178. GE Krassas, T Tzotzas, C Tsametis, T Konstantinidis: Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki, Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001, 14 Suppl 5:1319-26

179. G Mamalakis, A Kafatos, Y Manios, T Anagnostopoulou, I Apostolaki: Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:765-71
180. Martha Nydia Ballesteros, Rosa Maria Cabrera, Maria del Socorro Saucedo, Dimple Aggarwal, Neil S. Shachter and Maria Luz Fernandez, High Intake of Saturated Fat and Early Occurrence of Specific Biomarkers May Explain the Prevalence of Chronic Disease in Northern Mexico. *J. Nutr*, 2005, 135: 70–73
181. SS Gidding, BA Dennison, LL Birch, SR Daniels, MW Gilman, AH Lichtenstein, KT Rattay, J Steinberger, N Stettler, L Van Horn: Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2005, 112:2061-75
182. E Roma-Giannikou, D Adamidis, M Gianniou, R Nikolara, N Matsaniotis: Nutritional survey in Greek children: nutrient intake. *Eur J Clin Nutr* 1997, 51:273-85
183. President's Council on Physical Fitness and Sports. Physical Activity for Children: Current Patterns and Guidelines; 2004 June. Report No.: Research Digest, Series 5, No. 2
184. Molnar D, Livingstone B. Physical activity in relation to overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000;159 Suppl 1:S45-55.
185. Physical Activity Levels Among Children Aged 9--13 Years, United States, 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003;52(33):785-788
186. Department of Health PA, Health Improvement and Prevention. At least five a week: Evidence on the impact of physical activity and its relationship to health; 2004
187. Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, Kalogeropoulos N, Andrikopoulos N. Adipose fat quality vs. quantity: relationships with children's serum lipid levels. *Prev Med* 2001;33(6):525-35
188. Manios Y, Kafatos A, Codrington C. Gender differences in physical activity and physical fitness in young children in Crete. *J Sports Med Phys Fitness* 1999;39(1):24-30
189. Sallis JF, Prochaska JJ, Taylor WC. A review of correlates of physical activity of children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(5):963-75
190. Kohl HW, 3rd, Hobbs KE. Development of physical activity behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 2):549-54
191. Mota J, Santos P, Guerra S, Ribeiro JC, Duarte JA. Patterns of daily physical activity during school days in children and adolescents. *Am J Hum Biol* 2003;15(4):547-53

192. Oliver M, Schofield G, McEvoy E. An integrated curriculum approach to increasing habitual physical activity in children: a feasibility study. *J Sch Health* 2006;76(2):74-9
193. (Manios Y, Kolotourou M, Moschonis G, Sur H, Keskin Y, Kocaoglu B, Hayran O, Macronutrient intake, physical activity, serum lipids and increased body weight in primary schoolchildren in Istanbul, *Pediatr Int*, 2005 Apr;47(2):159-66)
194. Treuth MS, Hou N, Young DR, Maynard LM, Accelerometry-measured activity or sedentary time and overweight in rural boys and girls, *Obes Res*, 2005 Sep;13(9):1606-14

