



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ &
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΑΛΛΗΛΕΠΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ

Α.Μ: 20309

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΕΛΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΙΡΗ

ΠΑΠΟΥΤΣΑΚΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

ΑΘΗΝΑ 2008

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οφείλω να ευχαριστήσω θερμά, τον καθηγητή μου, τον κ. Γεώργιο Δεδούση, για την καθοδήγηση, τις συμβουλές και παρατηρήσεις του, καθώς και την εμπιστοσύνη που έδειξε στην προσπάθειά μου, κατά την εκπόνηση της μελέτης αυτής. Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στη συντονίστρια της μελέτης, την Ιωάννα Ντάλλα, για την αστείρευτη υπομονή και επιμονή της, αλλά και συμπαράσταση που έδειξε, κατά την διεξαγωγή της παρέμβασης αλλά και τη συγγραφή αυτής. Τέλος, ευχαριστίες αξίζουν και στη συμφοιτήτριά μου, Ειρήνη Προύντζου, για τη συνεργασία της και κατά την έκβαση της παρέμβασης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
1.1 Ορισμοί παχυσαρκίας	9
1.1.1 Ορισμοί για ενήλικες	9
1.1.2 Ορισμοί επιπέδων βάρους για παιδιά και εφήβους	10
1.2 Διεθνής επιδημία της παιδικής παχυσαρκίας	13
1.2.1 Παγκόσμιο πλαίσιο	14
1.2.2 Γιατί η παχυσαρκία είναι τόσο επικρατής;	21
1.2.3 Διαφορές στην παχυσαρκία από δημογραφικά χαρακτηριστικά	22
1.2.4 Αυξανόμενη επίπτωση στην παιδική παχυσαρκία	25
1.3 Αιτίες της παιδικής παχυσαρκίας	27
1.3.1 Γενετικοί και περιγεννητικοί παράγοντες	27
1.3.2 Φυσική δραστηριότητα	29
1.3.3 Διατροφή	30
1.3.4 Οικογενειακοί παράγοντες	32
1.4 Επιπλοκές της παιδικής παχυσαρκίας	33
1.4.1. Παχυσαρκία και διαβήτης μεταξύ παιδιών και ενηλίκων	34
1.4.2. Παχυσαρκία και νόσος μη-αλκοολικού λιπώδους ήπατος μεταξύ παιδιών και ενηλίκων	35
1.4.3. Παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσος, και το μεταβολικό σύνδρομο	36
1.4.4. Λοιπές επιπλοκές της παχυσαρκίας	39
1.5 Το κεντρικό νευρικό σύστημα ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής	40
1.5.1. Το μοντέλο της ενεργειακής ομοιόστασης	40
1.5.2. Μηνύματα παχυσαρκίας: λεπτίνη και ινσουλίνη	41
1.5.3. Ενεργοποιητικά νευροπεπτίδια των μηνυμάτων παχυσαρκίας	42
1.6 Η γενετική της ανθρώπινης παχυσαρκίας	47
1.6.1. Αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής στην παχυσαρκία	48
1.6.2. Η πρόσφατη και η μελλοντική έρευνα για τα γονίδια της παχυσαρκίας	49
1.6.3. Το γονίδιο της αντιπονεκτίνης στην παχυσαρκία	52
1.6.3.1. Μηχανισμός δράσης	56
1.6.3.2. Η αντιπονεκτίνη στην παχυσαρκία και στην ινσουλινο-αντοχή	58
1.6.3.3. Η αντιπονεκτίνη στον διαβήτη τύπου 1	58

1.6.3.4. Η αντιπονεκτίνη στον διαβήτη τύπου 2	59
1.6.3.5. Μηχανισμός αντι-φλεγμονώδους δράσης	60
1.6.3.6. Αθηρωσκληρωτικές καρδιαγγειακές νόσοι	62
1.6.3.7. Υπέρταση	64
1.6.3.8. Δυσλιπιδαιμία	64
1.6.4. Παραλλαγές στο γονίδιο αντιπονεκτίνης στους ανθρώπους	64
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	70
2.1 Συμμετέχοντες	70
2.2 Μεθοδολογία έρευνας	71
2.3 Διατροφική αξιολόγηση	71
2.4 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας	72
2.5 Δημογραφικές πληροφορίες και κλινική αξιολόγηση	73
2.6 Ανθρωπομετρία και σύσταση σώματος	73
2.7 Λήψη δείγματος αίματος	74
2.8 Απομόνωση DNA	75
2.9 Βιοχημικές μετρήσεις	76
2.10 Στατιστικές μέθοδοι	76
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	78
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	82
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	91

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η παρούσα μελέτη έχει ως σκοπό τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των πολυμορφισμών +276G/T και -11391G/A του γονιδίου του *ADIPOQ*, των διατροφικών συνηθειών και της παιδικής παχυσαρκίας. **ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ:** Στην έρευνα έλαβαν μέρος συνολικά 991 παιδιά ελληνικής καταγωγής, ηλικίας $11,2 \pm 0,6$ έτη, που ήταν μαθητές 5^{ης} και 6^{ης} δημοτικού, από δημοτικά σχολεία στην περιοχή της Αττικής. Οι γονείς ή κηδεμόνες των ενδιαφερόμενων μαθητών υπέγραψαν ένα γραπτό συγκαταθετικό έντυπο, ενώ τα παιδιά που συμμετείχαν έδωσαν λεκτική σύμφωνη γνώμη. Πληροφορίες σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες και τη σωματική άσκηση, τις ανθρωπομετρικές μεταβλητές, προσωπικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, δημογραφικές πληροφορίες και δείγμα αίματος ελήφθησαν από τη μελέτη των συμμετεχόντων. Το ερευνητικό προσωπικό αποτελούσαν επαγγελματίες της διατροφής και παιδίατροι. Όλοι ήταν εκπαιδευμένοι και αξιολογημένοι για τεχνική αξιοπιστία σε όλες τις μετρήσεις, και ήταν διαθέσιμοι να βοηθήσουν τα παιδιά και τους γονείς/κηδεμόνες κατά τη διάρκεια συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων. Η λήψη του αίματος έγινε από τους παιδίατρους κι έπειτα ακολούθησε η απομόνωση του DNA και η τεχνική της PCR από την επιστημονική μας ομάδα, για την εξέταση των πολυμορφισμών. Επίσης, έγιναν και βιοχημικές αναλύσεις (γλυκόζη ορού, ολική χοληστερόλη, υψηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνη χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη, ινσουλίνη ορού). **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Τα επίπεδα αντιγονεκτίνης διέφεραν σημαντικά ανά στάδιο εφηβείας (προ-εφηβεία και εφηβεία), ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Επίσης, υπήρξε θετική συσχέτιση των επιπέδων αντιγονεκτίνης με την ηλικία και αρνητική με τον ΔΜΣ και την περιφέρεια μέσης. Σχετικά με τον +276G/T, η συχνότητα του αλληλόμορφου G βρέθηκε να είναι 0.713, ενώ εκείνη του αλληλόμορφου T 0.287. Όσον αφορά στον πολυμορφισμό -11391G/A, η συχνότητα του αλληλόμορφου G ήταν 0.900 και του A 0.100. Παρ' όλ' αυτά, η συγκέντρωση αντιγονεκτίνης ορού πριν και μετά τον έλεγχο για πιθανούς συμπαραγόντες (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, φυσική δραστηριότητα, και ολική ενεργειακή πρόσληψη) δεν διέφερε μεταξύ των παιδιών που ήταν ομόζυγα για το σύννηδες αλληλόμορφο και εκείνων που ήταν φορείς του σπάνιου αλληλόμορφου, τόσο στον +276G/T όσο και στον -11391G/A. Επίσης, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λίπους και της αλληλεπίδρασής τους με τον πολυμορφισμό +276G/T. Παρ' όλ' αυτά, όμως, φάνηκε ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε σημαντικά με την αλληλεπίδρασή τους με τον +276G/T, ενώ και τα δύο συσχετίζονταν σημαντικά με τα επίπεδα αντιγονεκτίνης πλάσματος. Πιο συγκεκριμένα υπήρξε μία σημαντική διαφορά στα επίπεδα αντιγονεκτίνης ορού μεταξύ των ομοζυγωτών για το αλληλόμορφο G και των φορέων για το T, όταν η πρόσληψη διαιτητικών ινών ήταν χαμηλή. Καμία διαφορά δεν εντοπίστηκε όταν η πρόσληψη διαιτητικών ινών ήταν μέτρια και υψηλή. Επιπλέον,

παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων αντιπονεκτίνης ορού και της πρόσληψης ινών στους ομοζυγώτες GG, ενώ καμία αντίστοιχη διαφορά δεν υπήρξε στους φορείς για το T. Σχετικά με τον πολυμορφισμό -11391G/A, δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με καμία από τις μελετούμενες διαιτητικές μεταβλητές. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα επίπεδα αντιπονεκτίνης που διέφεραν σημαντικά ανά στάδιο εφηβείας, συσχετίζονταν σημαντικά θετικά με την ηλικία και αρνητικά με τον ΔΜΣ, και την περιφέρεια μέσης. Μελετώντας τους πολυμορφισμούς +276G/T και -11391G/A δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ομοζυγωτών για το σύννηθες αλληλόμορφο και φορέων του σπάνιου αλληλόμορφου και για τους δύο μελετούμενους SNPs για τη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης ορού πριν και μετά τον έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, το στάδιο Tanner, BMI, περιφέρεια μέσης, της σωματικής άσκησης και της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Όσον αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ των μελετούμενων πολυμορφισμών και των διαιτητικών μεταβλητών, υπήρξε μόνο στην περίπτωση του +276G/T και μόνο με την πρόσληψη φυτικών ινών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μόνο μία δεκαετία πριν το πρόβλημα της παχυσαρκίας αποτελούσε δευτερεύον ζήτημα, το οποίο ανησυχούσε μόνο μερικούς ενδοκρινολόγους, των οποίων την περιέργεια είχαν εξάψει οι εκδηλώσεις αυτής της κατάστασης. Το βασικό τους μέλημα ήταν να επιχειρήσουν να προσδιορίσουν τη γενετική συνιστώσα της παχυσαρκίας που απορρέει σε μερικά παιδιά και ενήλικες που προσέλαβαν σημαντικό βάρος. Η κλινική αντιμετώπιση θεωρήθηκε απογοητευτική τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους γιατρούς□ οι σημαντικές βελτιώσεις που επιτεύχθηκαν στην απώλεια βάρους αναγνωρίστηκαν παγκοσμίως αλλά η συχνή αδυναμία των ασθενών να επιτύχουν και να διατηρήσουν μία αποτελεσματική απώλεια βάρους οδήγησε σε κλινική απογοήτευση και στην τάση να κατηγορηθεί το ίδιο το άτομο για έλλειψη θέλησης.

Τώρα όμως έχουμε μία εντελώς διαφορετική αντίληψη. Η παχυσαρκία είναι η ανησυχία των περισσότερων, αν όχι όλων, των κυβερνήσεων οι οποίες τώρα αποδέχονται την πολυπλοκότητά της και τη μεγάλη της επίδραση στη δημόσια υγεία. Το βασικό τους μέλημα τώρα κινείται ταχύτατα προς την κατεύθυνση της πρόληψης και όχι απλώς στη θεραπευτική αντιμετώπιση των συνεπειών της. Ο ιατρικός τομέας, ωστόσο, επεξεργάζεται σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο ποιοι είναι οι κυριότεροι μηχανισμοί που οδηγούν σε αύξηση βάρους και πως να προσδιορίσουν τον σύνθετο εντερο-νευρολογικό έλεγχο του ενεργειακού ισοζυγίου και τον μηχανισμό βιολογικής αντίστασης στην απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς¹.

Η παχυσαρκία των ενηλίκων σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένου υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπερλιπιδαιμία, υπερουριχαιμία, μερικές μορφές καρκίνου (κυρίως καρκίνος του παχέος εντέρου) και χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο στις γυναίκες. Επίσης, σχετίζεται απευθείας με θνησιμότητα κάθε αιτίας. Η θεραπεία της παχυσαρκίας στους ενήλικες είναι απογοητευτική για ασθενείς και γιατρούς και σπανίως επιτυγχάνει μακροχρόνια επιτυχία. Έτσι, η πρόληψη είναι η καλύτερη ελπίδα για μείωση του επιπολασμού αυτής της κατάστασης. Σε πολλούς παχύσαρκους ανθρώπους, οι ρίζες της διαταραχής αυτής μπορούν να εντοπιστούν πίσω στην παιδική ηλικία. Η παχυσαρκία τείνει να ‘παρακολουθεί’ καθ’ όλη τη διάρκεια της ζωής, εννοώντας ότι η παρουσία της σε οποιαδήποτε ηλικία θα αυξήσει τον κίνδυνο επικράτησης σε μεταγενέστερες ηλικίες. Αν και τα πιο παχύσαρκα βρέφη δεν θα παραμείνουν έτσι, είναι σε αυξημένο κίνδυνο να γίνουν παχύσαρκα παιδιά, τα οποία είναι με τη σειρά τους περισσότερο πιθανό να γίνουν παχύσαρκοι έφηβοι, οι οποίοι σε αυτή την περίπτωση πολύ πιθανό να παραμείνουν παχύσαρκοι και ως ενήλικες.

Η επικράτηση της παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου της ηλικίας στην οποία το παιδί γίνεται παχύσαρκο, τη σοβαρότητα της νόσου και την παρουσία της παχυσαρκίας σε τουλάχιστον ένα γονέα. Το υπερβάλλον βάρος σε ένα παιδί κάτω των τριών ετών δεν προμηνύει μελλοντική παχυσαρκία, εκτός και αν τουλάχιστον ένας γονέας είναι επίσης παχύσαρκος. Μετά την ηλικία των 3 ετών, ωστόσο η πιθανότητα η παχυσαρκία να επιμείνει στην ενήλικη ζωή αυξάνεται με την άνοδο της ηλικίας του

παιδιού και είναι υψηλότερη σε παιδιά με σοβαρή παχυσαρκία σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Αφού ένα παχύσαρκο παιδί φτάσει στην ηλικία των 6 ετών, η πιθανότητα να επιμείνει υπερβαίνει το 50%, και το 70-80% των παχύσαρκων εφήβων θα παραμείνουν έτσι και ως ενήλικες. Η παρουσία της παχυσαρκίας σε τουλάχιστον ένα γονέα αυξάνει τον κίνδυνο της επικράτησής της σε παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των πολυμορφισμών +276G/T και -11391G/A του γονιδίου του *ADIPOQ*, των διατροφικών συνηθειών και της παιδικής παχυσαρκίας. Συγκεκριμένα, ερευνήθηκε εάν οι πολυμορφισμοί επηρεάζουν διάφορους ανθρωπομετρικούς παράγοντες, εάν η υιοθέτηση ή μη διαφόρων διαιτητικών συνηθειών επηρεάζει τον ΔΜΣ καθώς και εάν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο πολυμορφισμών και των γευματικών συνηθειών που να επηρεάζει τον ΔΜΣ ή άλλους ανθρωπομετρικούς δείκτες. Επιμέρους σκοποί είναι επίσης η εκτίμηση της κατανομής των πολυμορφισμών στο δείγμα, τόσο στο σύνολο, όσο και κατά κατηγορία φύλου, και εν συνεχεία η σύγκριση όλων αυτών με άλλους πληθυσμούς που αναφέρονται στην βιβλιογραφία.

1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΗ ΥΠΕΡΒΑΡΟΥ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ²

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει απαραίτητα λιπίδια και μη απαραίτητα λιπίδια στη μορφή τριγλυκεριδίων (τριακυλογλυκερόλες) αποθηκευμένα σε κύτταρα του λιπώδους ιστού γνωστά ως *λιποκύτταρα*. Η παχυσαρκία γενικά ορίζεται ως υπερβάλλον σωματικό λίπος. Ο ορισμός του υπερβάλλοντος, ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρα οριοθετημένος. Η παχυσαρκία είναι ένα συνεχές χαρακτηριστικό χωρίς μία καθαρή διάκριση μεταξύ φυσιολογικού και μη φυσιολογικού. Επιπλέον, είναι δύσκολο να μετρήσεις άμεσα το σωματικό λίπος. Συνεπώς, η παχυσαρκία συχνά ορίζεται ως υπερβάλλον σωματικό βάρος παρά σαν υπερβάλλον λίπος. Σε επιδημιολογικές μελέτες, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογισμένος ως βάρος σε κιλά διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα χρησιμοποιείται για να εκφράσει το βάρος τροποποιημένο για το ύψος.

Το μετρημένο βάρος και ύψος είναι περισσότερο ακριβή από ότι τα αυτο-αναφερόμενα δεδομένα. Ο παράγοντας κόστος, ωστόσο, συχνά οδηγεί σε έρευνες και επιδημιολογικές μελέτες που δεν έρχονται σε επαφή με το άτομο, έτσι ώστε ύψος και βάρος να αυτο-αναφέρονται παρά να μετριοούνται. Μη ακριβής εκτιμήσεις ίσως να είναι το αποτέλεσμα επειδή οι ερωτώμενοι τείνουν να υπερτιμούν το ύψος τους και να υποτιμούν το βάρος τους. Η υπερτίμηση του ύψους αυξάνεται με την ηλικία και είναι μεγαλύτερη μεταξύ ανδρών από ότι σε γυναίκες. Η υποτίμηση του βάρους είναι μεγαλύτερη μεταξύ των γυναικών από ότι μεταξύ των ανδρών.

1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ²

Έχουν υπάρξει πολλοί ορισμοί για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία για τους ενήλικες. Το 1959 και το 1983 η Εταιρεία Ασφάλισης Ζωής Metropolitan παρήγαγε πίνακες, βασιζόμενη στην εμπειρία θνησιμότητας των κατόχων, που επιδεικνύουν το φάσμα των βαρών κατά ύψος και μέγεθος σκελετού, στα οποία το ποσοστό θνησιμότητας ήταν χαμηλότερο για τους κατόχους ηλικίας μεταξύ 25-59 ετών. Στο παρελθόν, το υπέρβαρο συχνά ορίστηκε ως ένα σωματικό βάρος που ήταν 20% ή περισσότερο, πάνω από το μέσο του φάσματος του βάρους για ένα μεσαίο μέγεθος σκελετού από αυτούς τους πίνακες του Metropolitan Life.

Μια ποικιλία ορισμών που χρησιμοποιούν το BMI, παρά τους πίνακες βάρους για ύψος, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Οι βαθμοί I, II και III της παχυσαρκίας, που ορίζονται από τις κατηγορίες ΔΜΣ 30-39,9 και 40 ή πάνω, για άνδρες και γυναίκες, προτάθηκαν από τον Garrow το 1981.

Η τιμή των 25 ήταν περίπου ισοδύναμο με το ανώτερο όριο του φάσματος του βάρους για μεγάλου μεγέθους σκελετούς στους πίνακες του Metropolitan Life το 1959. Ο Bray και μία πιο πρόσφατη (1995) έμπειρη επιτροπή του WHO επίσης χρησιμοποίησαν παρόμοιες κατατάξεις BMI. Το 1985, μία έμπειρη επιτροπή από τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών /WHO/ Πανεπιστήμιο Ην. Εθνών όρισαν την παχυσαρκία ως ένα BMI 30 ή περισσότερο για τους άνδρες και 28,6 ή περισσότερο για τις γυναίκες. Επίσης, το 1985, ένα ομόφωνο συνέδριο αμερικάνικων Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας υποστήριξαν έναν ορισμό για το υπέρβαρο ως ένα BMI 27,8 ή υψηλότερο για τους άνδρες και 27,3 ή υψηλότερο για τις γυναίκες βασισμένο στις διακυμάνσεις του αμερικάνικου πληθυσμού επειδή αυτές

οι τιμές ανταποκρίνονται σε περίπου 120% του μέσου των πινάκων φασμάτων του 1983 του Metropolitan Life.

Μία κατηγοριοποίηση παρόμοια με αυτή που πρότεινε ο Garrow, χρησιμοποιώντας διαφορετική ορολογία και με ένα επιπλέον όριο (cut-off point) ένα BMI 35, έγινε αποδεκτό ως μέρος της συμβουλευτικής του WHO στην παχυσαρκία το 1997. Η κατηγοριοποίηση του WHO όρισε το υπέρβαρο ως ένα BMI 30 ή μεγαλύτερο, παράλληλα με μερικές επιπλέον υποδιαιρέσεις. Παρόμοιοι ορισμοί προτάθηκαν από μία έμπειρη επιτροπή του NHLBI (Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος) στις Κλινικές Οδηγίες του NHLBI στον προσδιορισμό, αξιολόγηση και θεραπεία του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στους ενήλικες. *Πρόσφατα, το υγιές βάρος ορίστηκε ως ένα BMI από 18,5-24,9, το υπέρβαρο ως ένα BMI από 25-29,9 και η παχυσαρκία ως ένα BMI 30 ή μεγαλύτερο, από τις Αμερικάνικες Διαιτητικές Οδηγίες.*

Η ερμηνεία του BMI όσον αφορά σε % σωματικού λίπους και σε σύγκριση με το πρότυπο (standard) βάρος ποικίλλει ανά φύλο, ηλικία και άλλους παράγοντες. Εν μέρει εξαιτίας της χαμηλής μυικής και οστικής μάζας, οι γυναίκες χαρακτηρίζονται από ένα υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους από ότι οι άνδρες. Οι γυναίκες τείνουν να έχουν μία υψηλότερη αναλογία σωματικού λίπους που είναι αποθηκευμένο στον υποδόριο παρά στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Λόγω των διαφορών στη σωματική σύσταση ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, στο ίδιο BMI οι γυναίκες θα τείνουν να έχουν ένα σημαντικώς υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους από ότι οι άνδρες. Τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα θα τείνουν να έχουν ένα υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους απ' ότι οι νεότεροι άνθρωποι στο ίδιο BMI εξαιτίας των αλλαγών στη σύσταση σώματος με την ηλικία. Επιπλέον, μόνο εάν τα ίδια standards σωματικού βάρους (ή ορισμοί της παχυσαρκίας) θεωρηθούν ως κατάλληλα για άνδρες και γυναίκες τότε μία δεδομένη τιμή BMI έχει την ίδια ερμηνεία όσον αφορά στο σχετικό βάρος. Μία δεδομένη τιμή BMI ίσως να είναι αριθμητικά η ίδια για άνδρες και γυναίκες και για ανθρώπους διαφορετικών ηλικιών, αλλά ίσως να μην αντιπροσωπεύουν το ίδιο ποσοστό σωματικού λίπους, τον ίδιο βαθμό κινδύνου, ή ακόμη αναγκαστικά τον ίδιο βαθμού υπέρβαρου σχετικά με ένα standard βάρος.

1.1.2 ΟΡΙΣΜΟΙ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΑΡΟΥΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ²

Στα παιδιά η ορολογία για διαφορετικά επίπεδα βάρους ή BMI ποικίλλει σημαντικά. Οι ορολογίες *υπέρβαρο*, *παχυσαρκία* και *σε κίνδυνο για υπέρβαρο* μπορούν να βρεθούν στην βιβλιογραφία. Ακόμη και όταν χρησιμοποιείται ο ίδιος όρος (π.χ. υπέρβαρο) η σημασία αυτού του όρου ίσως να μην είναι η ίδια σε διαφορετικές χώρες ή μεταξύ των διαφόρων μελετών. Οποιαδήποτε ορολογία κι αν χρησιμοποιείται, οι ορισμοί γενικά βασίζονται στο βάρος και όχι στην παχυσαρκία αυτή καθ' εαυτή. Για τους ενήλικες, οι προσφάτως χρησιμοποιούμενοι ορισμοί του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας σχετίζονται με λειτουργικά αποτελέσματα θνησιμότητας και νοσηρότητας και βασίζονται σε καθορισμένες τιμές BMI που δεν ποικίλλουν με την ηλικία ή το φύλο. Στα παιδιά, δεν είναι ξεκάθαρο τι κριτήρια κινδύνου να χρησιμοποιήσουμε, κι έτσι δεν υπάρχουν καθορισμένες τιμές BMI, βασισμένες σε κίνδυνο, που να χρησιμοποιούνται για να οριστεί το υπέρβαρο. *Ως αποτέλεσμα, ένας*

στατιστικός ορισμός του υπέρβαρου που βασίζεται στα 85^ο και 95^ο εκατοστημόρια του εξειδικευμένου ανά φύλο BMI για την ηλικία σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό αναφοράς συχνά χρησιμοποιείται στην παιδική ηλικία.

Υπάρχουν πολλές σειρές δεδομένων αναφοράς για το BMI στην παιδική ηλικία και δεδομένα αναφοράς BMI χρησιμοποιούνται ή συστήνονται ως μέρος του ελέγχου της ανάπτυξης των παιδιών σε πολλές χώρες. Τα δεδομένα αναφοράς συνήθως βασίζονται σε αντιπροσωπευτικά δεδομένα από μία δεδομένη χώρα. Για παράδειγμα, αντιπροσωπευτικές έρευνες της Αγγλίας, Σκωτίας και Ουαλλίας χρησιμοποιήθηκαν για να ανπτυχθούν οι Αγγλικές αναφορές ανάπτυξης του 1990 για το βάρος, το ύψος, το BMI και την περίμετρο κεφαλιού. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι πίνακες ανάπτυξης του CDC (2000) αναπτύχθηκαν από 5 αντιπροσωπευτικές έρευνες σε εθνικό επίπεδο (the National Health Examination Surveys II and III in 1960, the National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES] I and II in 1970, and NHANES III, 1988-1994).

Οι πίνακες του CDC 2000 είναι αναθεωρημένες εκδόσεις των πινάκων ανάπτυξης του 1977 του Εθνικού Κέντρου Στατιστικών Υγείας. Αυτοί συμπεριλαμβάνουν, ειδικές για το φύλο, καμπύλες ανάπτυξης του BMI για την ηλικία, για ηλικίες 2-19 ετών. Εξαιτίας της παρατηρούμενης αύξησης στο βάρος των παιδιών μεταξύ των ετών 1988-1994, όλα τα δεδομένα βάρους από παιδιά ηλικιών 6 ετών και άνω, κατά τα έτη από το 1988 έως το 1994 αποκλείστηκαν από τους πίνακες του CDC 2000. Τον Απρίλιο του 2006, ο WHO δημοσίευσε πίνακες ανάπτυξης BMI ανά ηλικία, για παιδιά προσχολικής ηλικίας, από τη γέννηση έως 5 ετών. Οι πίνακες του WHO βασίζονται σε μία διαφορετική προσέγγιση. Δημιουργήθηκαν από υγιή, θηλάζοντα παιδιά από όλον τον κόσμο και σκοπεύουν να παρουσιάσουν ένα πρότυπο φυσιολογικής ανάπτυξης και όχι μια περιγραφική αναφορά. Ο WHO έχει χρησιμοποιήσει όρια (cut-off points) βασισμένα σε SD scores (z-scores), με το υπέρβαρο να ορίζεται ως μία τιμή BMI για την ηλικία μεγαλύτερη ή ίση με ένα z-score +2.

Σε αναφορές όπως στις αναφορές UK 1990, οι πίνακες ανάπτυξης του CDC 2000 και τα πρότυπα του WHO προορίζονται για κλινική χρήση στον έλεγχο ανάπτυξης των παιδιών. Η χρησιμοποίηση επιλεγμένων εκατοστημορίων ή z-scores σε αυτούς τους πίνακες για να οριστεί το υπέρβαρο ή η παχυσαρκία είναι ένας δευτερεύον σκοπός.

Υπάρχουν επίσης αρκετές σειρές δεδομένων αναφοράς BMI που έχουν συγκεκριμένα στόχο να ορίσουν το υπέρβαρο στην παιδική ηλικία και όχι να χρησιμοποιούνται για κλινικό έλεγχο προτύπων ανάπτυξης. Μία ευρέως χρησιμοποιούμενη σειρά τιμών BMI αποτελείται από ειδικά για το φύλο 85^ο και 95^ο εκατοστημόρια για κάθε ηλικία από 6-19 ετών βασισμένο σε δεδομένα από το NHANES I, 1971-1974, στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το 1995, μία έμπειρη επιτροπή του WHO συνέστησε τη χρήση αυτών των τιμών αναφοράς.

Το 2000, ο Cole και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ειδικά για το φύλο όρια BMI βασισμένες σε 6 αντιπροσωπευτικές σε εθνικό επίπεδο σειρές δεδομένων αναφοράς από Βραζιλία, Μεγάλη Βρετανία, Χονκ Κονγκ, Ολλανδία, Σιγκαπούρη και οι Ηνωμένες Πολιτείες. Τα αμερικάνικα δεδομένα ήταν τα ίδια με αυτά από τα οποία

προήλθαν οι πίνακες ανάπτυξης του CDC 2000. Αυτές οι τιμές, που συχνά αναφέρονται ως τα διεθνή όρια του Obesity Task Force, αντιπροσωπεύουν όρια επιλεγμένα ως τα εκατοστημόρια που ταιριάζουν στις τιμές τομής των ενηλίκων με BMI 25 και 30 στην ηλικία των 18 ετών. Τα διεθνή Obesity Task Force όρια δεν προορίζονταν ως κλινικοί ορισμοί, ούτε για να αντικαταστήσουν τα εθνικά δεδομένα αναφοράς, αλλά αναπτύχθηκαν για να παρέχουν μία συνήθη σειρά ορισμών, τις οποίες οι ερευνητές και οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής σε διαφορετικές χώρες θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν για περιγραφικούς και συγκριτικούς σκοπούς διεθνώς.

Έτσι υπάρχει μία πληθώρα διαφορετικών αναφορών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να οριστεί το υπέρβαρο ή η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία για τον υπολογισμό των εκτιμήσεων επιπολασμού. Υπάρχουν επίσης πολλά άρθρα που συγκρίνουν τη χρήση διαφορετικών ορισμών με τον ίδιο πληθυσμό. Όπως έχει δείχθει επανηλλειμένα, οι διάφοροι ορισμοί δεν δίνουν τα ίδια αποτελέσματα. Κάθε αναφορά δημιουργήθηκε χρησιμοποιώντας ελαφρώς διαφορετικά δεδομένα και βασίζεται σε διαφορετικές υποθέσεις.

Η επιλογή των ορίων μέσω του πληθυσμού αναφοράς εξαρτάται από το τι υποθέσεις έχουν γίνει. Έμπειρες επιτροπές στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν συστήσει τη χρησιμοποίηση ενός BMI για την ηλικία ίσο ή μεγαλύτερο του 95^{ου} εκατοστημορίου ενός συγκεκριμένου πληθυσμού αναφοράς για να ελεγχθεί το υπέρβαρο σε εφήβους και νεαρά παιδιά. Αυτές οι τιμές δεν σχεδιάστηκαν για να παρέχουν κλινικά σημεία τομής, αλλά για να χρησιμοποιηθούν ως τιμές ελέγχου.

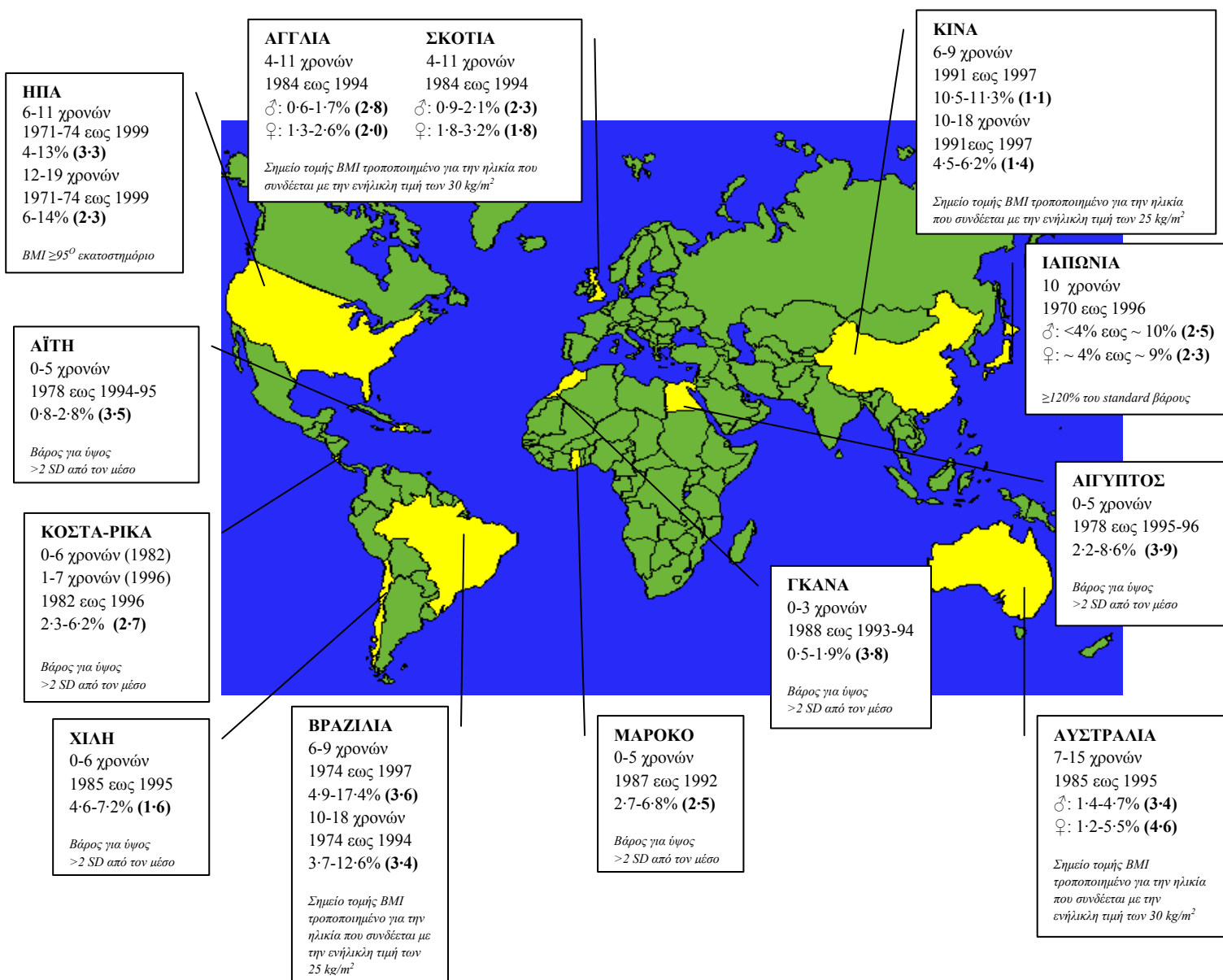
Η κατηγορία κίνδυνος για υπέρβαρο μερικές φορές αναφέρεται σε ένα παιδί το οποίο είναι σε κίνδυνο να γίνει υπέρβαρο στο μέλλον. Παρ' όλ' αυτά, αυτός δεν είναι ο πρωταρχικός σκοπός τού όρου. Η κατηγορία όπως ορίστηκε από τις έμπειρες επιτροπές προσδιοριζόταν για να αναγνωρίσει τα παιδιά που ίσως να είναι παχύσαρκα, με την έννοια της περίσσειας σωματικού λίπους, αλλά και ποιο θα έπρεπε να υποστεί ένα δεύτερο έλεγχο (όπως περιγράφηκε νωρίτερα) για να αξιολογηθεί εάν αυτά θα έπρεπε να προχωρήσουν σε μία εκ-των-βάθων αξιολόγηση. *Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το υπέρβαρο πρόσφατα ορίστηκε ως ένα BMI ίσο ή μεγαλύτερο από το 95^ο εκατοστημόριο στους πίνακες ανάπτυξης του CDC 2000, και σε κίνδυνο για υπέρβαρο ορίστηκε ως ένα BMI μεταξύ 85^{ου} και 95^{ου} εκατοστημορίου για παιδιά 2-19 ετών.*

Παρ' όλο που δεν υπάρχουν συνάδει συστάσεις για τον ορισμό του υπέρβαρου μεταξύ βρεφών καθώς και παιδιών που είναι κάτω από 2 ετών, διατροφικά προγράμματα, όπως το Special Supplemental Nutrition Program για γυναίκες, βρέφη και παιδιά, έχουν χρησιμοποιήσει το βάρος-για-μήκος προκειμένου να προσδιορίσουν το υπέρβαρο. Συνεπώς, το υπέρβαρο σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συχνά ορίζεται ως ίσο ή μεγαλύτερο του 95^{ου} εκατοστημορίου του βάρους για ύψος.

Όλοι αυτοί οι ορισμοί είναι στατιστικοί και οι τιμές εκατοστημορίων είναι εξειδικευμένοι για την ηλικία και το φύλο, έτσι συγκρίσεις ανά ομάδες ηλικίας ή φύλου θα πρέπει να γίνονται με προσοχή.

1.2 ΔΙΕΘΝΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ³

Οι ορισμοί του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στα παιδιά διαφέρουν μεταξύ των επιδημιολογικών μελετών, κάνοντας δύσκολες τις συγκρίσεις διασταυρούμενων δεδομένων επίπτωσης. Εντούτοις, αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει αλλαγή στην επίπτωση μέσα στους πληθυσμούς με την πάροδο του χρόνου, και τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων είναι εκπληκτικά. Τα ποσοστά έχουν αυξηθεί 2,3-3,3 φορές μέσα σε 25 έτη στις ΗΠΑ, 2,0-2,8 φορές μέσα σε 10 έτη στην Αγγλία και 3,9 φορές εντός 18 χρόνων στην Αίγυπτο (*σχήμα 1*). Η κατανομή του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) έχει αλλάξει σε μία διαστρεβλωμένη «μόδα», έτσι ώστε τα πιο βαριά παιδιά, με το μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές, να γίνονται ακόμη βαρύτερα. Η επιδημία αυτή έχει επηρεάσει ανθρώπους μίας ευρείας ηλικιακής ομάδας, των περισσότερων εθνικών ομάδων και κάθε κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, αν και μερικές φορές με δυσανάλογο τρόπο. Στις ΗΠΑ, η επίπτωση αυξήθηκε πάνω από 2 φορές πιο γρήγορα μεταξύ των ομάδων μειονοτήτων συγκρινόμενες με τις ομάδες λευκών, επιδεινώνοντας τις φυλετικο-εθνικές ανομοιότητες. Οι φτωχοί αστοί στις ανεπτυγμένες χώρες ίσως να είναι ιδιαίτερα «τρωτοί» εξαιτίας της φτωχής διαίτας και της περιορισμένης ευκαιρίας για φυσική δραστηριότητα. Αντίστροφα, η παιδική παχυσαρκία είναι πιο συχνή στα ανώτερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα των αναπτυσσόμενων εθνών, όπου η υπερβολική πρόσληψη τροφής και ο υποσιτισμός συνυπάρχουν, πιθανόν εξαιτίας της υιοθέτησης ενός ολοένα και πιο Δυτικού τρόπου ζωής.



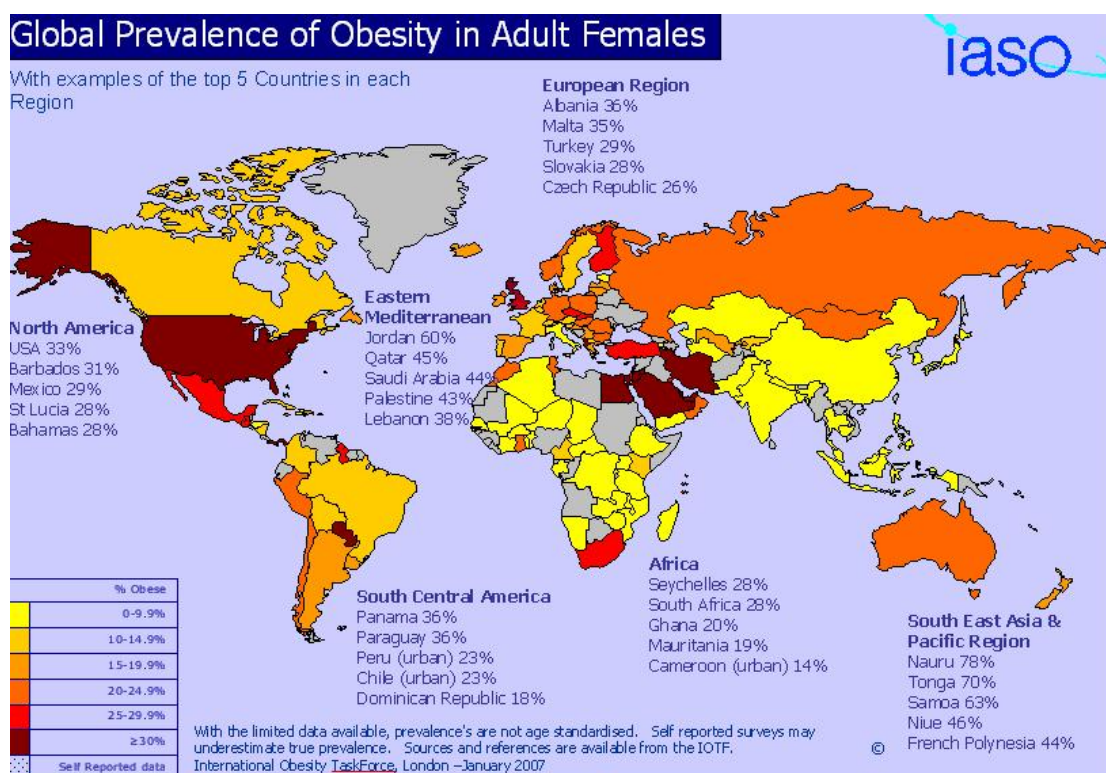
Σχήμα 1. Παγκόσμιες αυξήσεις στην επίπτωση της παιδικής παχυσαρκίας.

Οι παράγοντες αλλαγής απαριθμούνται με τα έντονα γράμματα για αυξήσεις στην επίπτωση επί συγκεκριμένων χρονικών στιγμών. Οι οριζοί του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας είναι με τα πλάγια γράμματα.

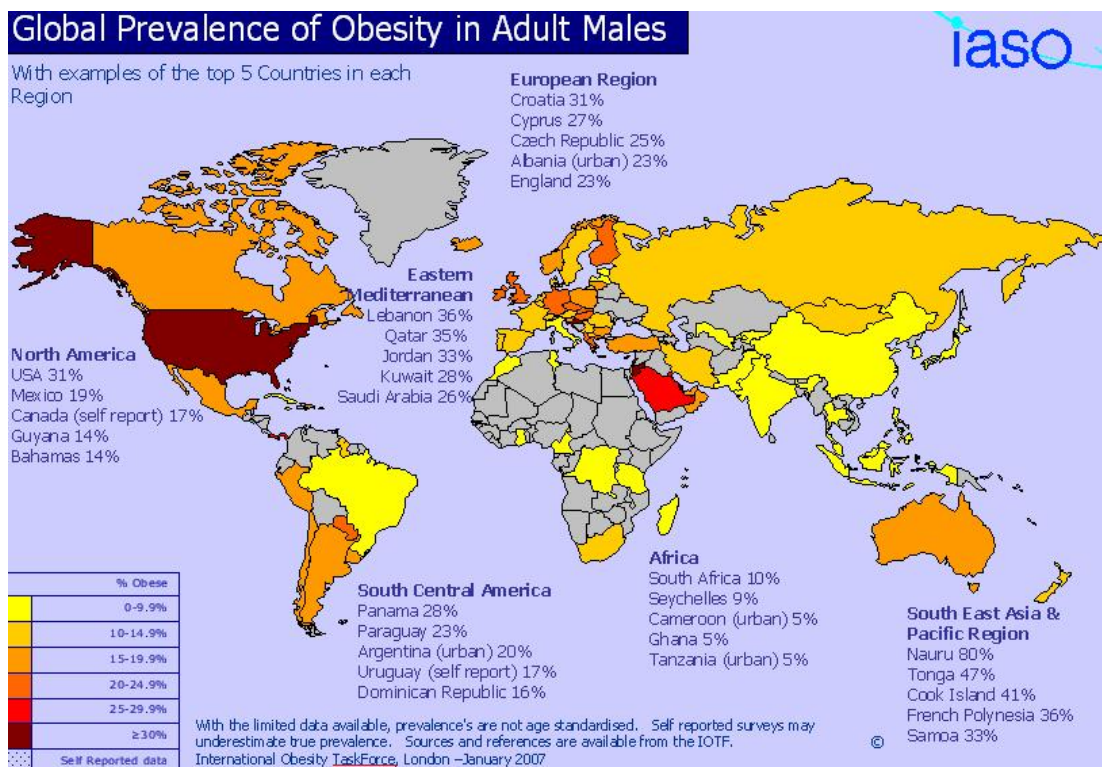
1.2.1 ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΠΛΑΙΣΙΟ²

Οι ΗΠΑ δεν είναι οι μόνες που παρουσιάζουν αυξήσεις στην επίπτωση της παχυσαρκίας. Παρόμοιες αυξήσεις έχουν αναφερθεί από έναν αριθμό άλλων χωρών και περιοχών ανά τον κόσμο. Για παράδειγμα, στην Αγγλία, η επίπτωση της παχυσαρκίας ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$) μεταξύ γυναικών ηλικίας 25-34 ετών αυξήθηκε από 12% σε 24% μέσα σε μόνο 9 χρόνια, μεταξύ 1993 και 2002. Στην Πορτογαλία, αυξήσεις στο υπέρβαρο μεταξύ παιδιών σχολικής ηλικίας επίσης έχουν βρεθεί. Οι λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες έχουν επίσης εμφανίσει αύξηση στην παχυσαρκία. Μεταξύ των παιδιών προσχολικής ηλικίας στις αστικές περιοχές της Κίνας, η επίπτωση της παχυσαρκίας αυξήθηκε από 1,5% το 1989 σε 12,6% το 1997.

Διαφορές στην επίπτωση της παχυσαρκίας μεταξύ χωρών στην Ευρώπη ή μεταξύ φυλετικο-εθνικών ομάδων στις ΗΠΑ τείνουν να εντοπίζονται περισσότερο στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Για παράδειγμα, στην Ευρώπη, ο πολυεθνικός έλεγχος του WHO, για τις τάσεις και τους παράγοντες στη μελέτη της καρδιαγγειακής νόσου, ο οποίος συγκέντρωσε δεδομένα από 39 περιοχές σε 18 χώρες, βρήκε ότι η επίπτωση της παχυσαρκίας ήταν παρόμοια για τους άνδρες σε όλες τις περιοχές. Για τις γυναίκες, παρ' όλ' αυτά, υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση μεταξύ των περιοχών, με υψηλότερες τιμές για τις γυναίκες από την Ανατολική Ευρώπη. Παρομοίως, στις ΗΠΑ, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση της παχυσαρκίας ανά φυλετικο-εθνική ομάδα για τις γυναίκες αλλά όχι για τους άνδρες, όπως φαίνεται στον πίνακα 6. Μεταξύ των εφήβων, το χρονικό διάστημα 1999-2004, στις ΗΠΑ, διαφορές ανά εθνικότητα υπάρχουν για αγόρια και κορίτσια (πίνακας 7).



Σχήμα 2. Παγκόσμιες αυξήσεις στην επίπτωση της παχυσαρκίας στις ενήλικες γυναίκες.



Σχήμα 3. Παγκόσμιες αυξήσεις στην επίπτωση της παχυσαρκίας στους ενήλικες άνδρες.

Παρατηρώντας τα σχήματα 2 & 3 καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι έχει υπάρξει μία παγκόσμια αύξηση στην παχυσαρκία μεταξύ ανθρώπων όλων των ηλικιών. Περίπου το 7% του υπάρχοντος παγκόσμιου πληθυσμού είναι παχύσαρκοι, ενώ 2 με 3 φορές περισσότεροι άνθρωποι είναι υπέρβαροι⁴. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στην Ελλάδα, με βάση τα δεδομένα της μελέτης Attica η οποία διεξήχθη κατά τα έτη 2001-2 σε ένα σύνολο 3042 ατόμων ηλικίας από 20 έως 89 ετών, το 53% των ανδρών ήταν υπέρβαροι ($\Delta\text{ΜΣ } 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) και το 20% ήταν παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ } 30+ \text{ kg/m}^2$), ενώ μεταξύ των γυναικών το 31% ήταν υπέρβαρες ($\Delta\text{ΜΣ } 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) και το 15% ήταν παχύσαρκες ($\Delta\text{ΜΣ } 30+ \text{ kg/m}^2$), γεγονός που όπως φαίνεται και από τον πίνακα 1 κατατάσσει τη χώρα μας στις πρώτες θέσεις μεταξύ των άλλων χωρών, με τα υψηλότερα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας.

				Males	Females	Combined	
				Overweight	Obesity	Overweight	Obesity
Country	Year of Data Collection	Survey Population	Age Category	% BMI 25-29.9	%BMI 30+	% BMI 25-29.9	%BMI 30+
Albania (urban)	2001	1120	25+	56.5		22.8	
Austria	2005/6			42.3	23.3	32.4	20.8
Belgium	94-7	21356	35-59	49.0	14.0	28.0	13.0
Bulgaria (urban)	1996	1600	25-64	47.1	19.8	30	21.4
Croatia	1995/97	5840	18-65	48.1	31.1	34.7	15.2
Cyprus	1999/2000	1019	25-64	46.0	26.6	34.3	23.7
Czech Republic	1997/8	3068	25+	48.5	24.7	31.4	26.2
Denmark (self report)	2001	7030	16+	40.1	11.8	26.9	12.5
England	2005	6339	16+	43.4	23.1	32.1	24.3
Estonia (self report)	2004	3033	16-64	32.0	13.7	25.7	14.9
Ethiopia	2000	6493	15-49			2.1	0.2
Fiji	1993	2573	18+	25	7	29	21
Finland	2000	n/a	30+		20.0		25.0
Fyrom	Pub 2001	838	20-65	47.9	14.4	35.1	19.3
France (self report)	2006	23747	15+	35.6	11.8	23.3	13
Germany	2002/3	3807	25+	52.9	22.5	35.6	23.3
Greece (ATTICA)	2001-2	3042	20-89	53.0	20.0	31.0	15.0
Hungary	1992-4	2559	18+	41.9	21.0	27.9	21.2
Iceland	1991-6	6178	18+	47.3	17.0	35.2	18.3
Ireland	1997-99	1379	18-64	46.3	20.1	32.5	15.9
Italy	2003	n/a	18+	42.1	9.3	25.8	8.7
Latvia	1997	2292	19-64	41.0	9.5	33.0	17.4
Lithuania (self report)	2002	n/a	20-64	41.2	16.2	26.6	15.8
Luxembourg	n/a	5206	16+	45.6	15.3	30.7	13.9
Malta	1984	n/a	25-64	46.0	22.0	32.0	35.0
Netherlands	1998-2002	3691	20-59	43.5	10.4	28.5	10.1
Poland	2002	n/a	18-94	39	19	29	20
Portugal	2003-5	5123	18-64	44.1	14.5	31.9	14.6
Romania*	1997	7547	25+		10.8		22.4
Russia	2000	9006	19-55	30.7	10.3	27.4	21.6
Scotland	2003	6675	16+	43.0	22.4	33.8	26.0
Slovenia (self report)	2001	9034	25-64	50.0	16.5	30.9	13.8
Spain	1990-2000	9885	25-60	45.0	13.4	32.2	15.8
Sweden (Goteborg)	2002	1032	25-64	43.5	14.8	26.6	11.0
Switzerland (urban)	2000-1	2482	35-74	45.9	14.1	27.6	10.4
USA	2003-2004	n/a	20+	39.7	31.1	28.6	33.2

Πίνακας 1. Συγκριτικός πίνακας για τα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας μεταξύ ενηλίκων ανδρών και γυναικών που επικρατούν σε διάφορες χώρες, όπως προκύπτουν από διάφορες επιδημιολογικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια.

Σε ένα από τα πιο ακραία παραδείγματα, ο επιπολασμός του υπέρβαρου διπλασιάστηκε μεταξύ παιδιών ηλικίας 6-11 ετών και τριπλασιάστηκε μεταξύ

εκείνων ηλικίας 12-17 ετών στις ΗΠΑ, μετά από σύγκριση της 2^{ης} Εθνικής Έρευνας Εξέτασης Υγείας και Διατροφής που διεξήχθη μεταξύ 1976 και 1980, και της πιο πρόσφατης έρευνας, που διεξήχθη το 1999 και 2000. Περίπου το 14-15% όλων των δεκαπεντάχρονων στις ΗΠΑ μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως *παχύσαρκοι*. Αφρικανο-αμερικανοί, Ισπανοί (κυρίως Μεξικάνοι και Πουερτορικανοί), Ινδιάνοι Pima, και άλλοι εγχώριοι Αμερικανοί έχουν μία ιδιαίτερα υψηλή προδιάθεση στη παχυσαρκία. Σύγκριση διασταυρούμενων δεδομένων από έρευνες, βασισμένες σε σχολεία, που διεξήχθησαν το 1997 και 1998 περιγράφοντας το μέγεθος σώματος μεταξύ εφήβων σε 13 Ευρωπαϊκές χώρες, στο Ισραήλ, και στις ΗΠΑ έδειξαν ότι οι ΗΠΑ, η Ιρλανδία, η Ελλάδα και η Πορτογαλία είχαν την υψηλότερη επίπτωση υπέρβαρου (**Πίνακας 2**)⁴.

Πίνακας 2. Επίπτωση των BMI $\geq 85^{\circ}$ και $\geq 95^{\circ}$ εκατοστημορίων 15χρονων εφήβων ανά φύλο

ΧΩΡΑ	ΑΓΟΡΙΑ (%)		ΚΟΡΙΤΣΙΑ (%)	
	$\geq 85^{\circ}$	$\geq 95^{\circ}$	$\geq 85^{\circ}$	$\geq 95^{\circ}$
Αυστρία	11.6	5.1	10.9	4.4
Βέλγιο	13.1	5.2	15.4	5.8
Τσεχία	8.1	1.9	9.3	3.5
Δανία	10.4	3.2	18.2	6.5
Φινλανδία	15.6	4.9	14.5	5.1
Γαλλία	9.8	2.7	12.8	4
Γερμανία	14.2	5.4	14.8	5.1
Ελλάδα	28.9	10.8	16.4	5.5
Ιρλανδία	19.3	2.8	14.2	4.7
Ισραήλ	20.1	6.8	16.4	6.2
Λιθουανία	5.2	0.8	8.1	2.1
Πορτογαλία	14.3	5.2	20.8	6.7
Σλοβακία	16.5	4.4	11.3	1.1
Σουηδία	12.3	4	12.3	3.4
Ηνωμένες Πολιτείες	28.2	13.9	31	15.1
ΣΥΝΟΛΟ	15	5.3	15.3	5.5

Μία επανεξέταση 21 ερευνών που διεξήχθησαν σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες υπέδειξε μία υψηλότερη επίπτωση υπέρβαρου στη Δυτική και Νότια Ευρώπη. Οι χώρες γύρω από τη Μεσόγειο έδειξαν ποσοστά επίπτωσης για υπέρβαρα παιδιά σε εύρος 20-40%, ενώ εκείνα στις βόρειες περιοχές έδειξαν χαμηλότερα ποσοστά, της τάξεως του 10-20%. Αξιολόγηση Αυστραλιανών παιδιών από έρευνες που διήρκεσαν μία δεκαετία επίσης έδειξαν μία αύξηση στο υπέρβαρο και την παχυσαρκία. Μέχρι το 1995 το 15% των αγοριών και 15,8% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα, και το 4,5% των αγοριών και το 5,3% των κοριτσιών κατηγοριοποιήθηκαν ως παχύσαρκα. Σε άλλους Ασιατικούς πληθυσμούς, Πολυνησιανοί, Μικρονησιανοί, Anurans και Maori είναι σε υψηλό κίνδυνο για παχυσαρκία. Υπάρχει επίσης μία τάση προς αύξηση της επίπτωσης του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας, καθώς επίσης και των μεταβολικών επιπλοκών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Περιοχές με την υψηλότερη επίπτωση υπέρβαρου ήταν □ η Μέση Ανατολή 7%, Βόρεια Αφρική 8%, και Λατινική Αμερική και Καραϊβική 4,5-7%⁴.

Μία μελέτη⁶ που διεξήγαγε μία ομάδα επιστημόνων από το νοσοκομείο Παίδων ‘Π. & Α. Κυριακού’ και αφορούσε παιδιά δημοτικών σχολείων της περιοχής

Αττικής έδειξε ότι το ποσοστό των παιδιών που βρέθηκαν υπέρβαρα ή παχύσαρκα είναι υψηλό. Μόνο το 67% των παιδιών είχαν βάρος μέσα στα φυσιολογικά όρια. Το ποσοστό των παιδιών με φυσιολογικό βάρος δεν διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων, παρατηρήθηκε όμως μεγαλύτερο ποσοστό υπέρβαρων κοριτσιών σε σχέση με τα αγόρια, ενώ το ποσοστό παχύσαρκων αγοριών ήταν μεγαλύτερο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι το υψηλότερο ποσοστό υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών παρατηρείται στην ηλικιακή ομάδα 7,6-10,5 χρόνων.

Ήδη, από το 1979, σε μελέτη των Δάκου-Βουτετάκη και συν, είχε επισημανθεί ότι τα παιδιά και οι έφηβοι του αστικού πληθυσμού της χώρας μας παρουσιάζουν σημαντικό ποσοστό παχυσαρκίας και γενικά αυξημένη λιπώδη μάζα σε σχέση με ανάλογες πληθυσμιακές ομάδες προηγμένων χωρών. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1982 στην Ελλάδα, αναφέρεται ότι ο μέσος ΔΜΣ των αγοριών και των κοριτσιών ξεπερνούσε την 90^η εκατοστιαία θέση των συνομιλήκων τους των ΗΠΑ, καθώς και ότι το ποσοστό περίπου 50% των παιδιών της Κρήτης μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως υπέρβαρα με βάση τα αμερικάνικα πρότυπα (standards). Μία σύγκριση των ευρημάτων της μελέτης του Παίδων 'Π. & Α. Κυριακού' με τη συχνότητα των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών στη Βρετανία, όπως αναφέρεται σε μελέτη που βασίζεται στα όρια που προτείνει η Διεθνής Ομάδα Έρευνας Παχυσαρκίας, δείχνει ότι το ποσοστό των υπέρβαρων Ελληνόπουλων είναι διπλάσιο και των παχύσαρκων τριπλάσιο συγκριτικά με τα συνομιλήκιά τους της Βρετανίας. Μία μελέτη των Σάββα και συν αναφέρει συχνότητα παχυσαρκίας μεταξύ των παιδιών και εφήβων της Κύπρου, αρκετά υψηλότερη συγκριτικά με τα παιδιά της Βρετανίας, αλλά χαμηλότερη συγκριτικά με τα Ελληνόπουλα⁶.

Πέρα από αυτές τις μελέτες, στην Ελλάδα 3 μεγάλες έρευνες έχουν εκτιμήσει τον επιπολασμό της παιδικής παχυσαρκίας.

1. Οι Μαμαλάκης και συν το 1992 σε δείγμα 1000 παιδιών ηλικίας 6 ετών στην Κρήτη, κατέγραψαν το 23,2% των αγοριών και το 28,8% των κοριτσιών ως υπέρβαρα και το 10,9% των αγοριών και 9,2% των κοριτσιών ως παχύσαρκα. Τα παιδιά αυτά επανεξετάστηκαν σε ηλικία 9 ετών όπου ο επιπολασμός του υπέρβαρου ήταν 18,9% για τα αγόρια και 18,1% για τα κορίτσια και ο επιπολασμός της παχυσαρκίας 4,9% για τα αγόρια και 4,5% για τα κορίτσια. Μία τρίτη μέτρηση έγινε στην ηλικία των 12 ετών όπου υπέρβαρα ήταν το 24% των αγοριών και το 19,2% των κοριτσιών και παχύσαρκα το 8,2% των αγοριών και το 5% των κοριτσιών. Στην έρευνα αυτή χρησιμοποιήθηκαν οι οριακές τιμές ΔΜΣ του CDC για την εκτίμηση της παχυσαρκίας⁷.
2. Οι Κρασσάς και συν το 2000-2001 μέτρησαν τον ΔΜΣ ~2500 παιδιών ηλικίας 6-17 ετών από την πόλη της Θεσσαλονίκης. Βάση των οριακών τιμών ΔΜΣ του IOTF τα υπέρβαρα παιδιά αποτελούσαν το 22,2% του δείγματος και το παχύσαρκα το 4,1%. Όσον αφορά τις ξεχωριστές ηλικιακές ομάδες, ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στα παιδιά δημοτικού (6-10 ετών) ήταν 25,3% και 5,6% αντίστοιχα, ενώ στους έφηβους (11-17 ετών) τα ποσοστά ήταν 19% και 2,6% αντίστοιχα. Έπειτα από διαχωρισμό του δείγματος ανάλογα με το φύλο βρέθηκε ότι το 25,9% των αγοριών και το 19,1% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα και το 5,1% των αγοριών και 3,2% των κοριτσιών ήταν παχύσαρκα⁸.

3. Τέλος, οι Καραγιάννης και συν εκτίμησαν τον επιπολασμό της παχυσαρκίας και του υπέρβαρου σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 4299 παιδιών ηλικίας 11-16 ετών από όλη την χώρα βασιζόμενοι σε αυτοδηλουμένα στοιχεία ύψους και βάρους. Βάση των οριακών τιμών ΔΜΣ του IOTF το 9,1% των κοριτσιών και το 21,7% των αγοριών που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν υπέρβαρα, ενώ το 1,2% των κοριτσιών και το 2,5% των αγοριών ήταν παχύσαρκα. Βάση των οριακών τιμών ΔΜΣ του CDC τα ποσοστά ήταν 8,1% και 18,8% τα υπέρβαρα κορίτσια και αγόρια αντίστοιχα και 1,7% και 5,8% τα παχύσαρκα κορίτσια και αγόρια αντίστοιχα ⁹.

Συγκριτικά με τα στοιχεία άλλων χωρών, φαίνεται ότι τα ελληνόπουλα, έχουν έναν από τους μεγαλύτερους επιπολασμούς υπέρβαρου στις δυτικές χώρες, ενώ ο επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι αντίστοιχος ή και χαμηλότερος σε σχέση με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες.

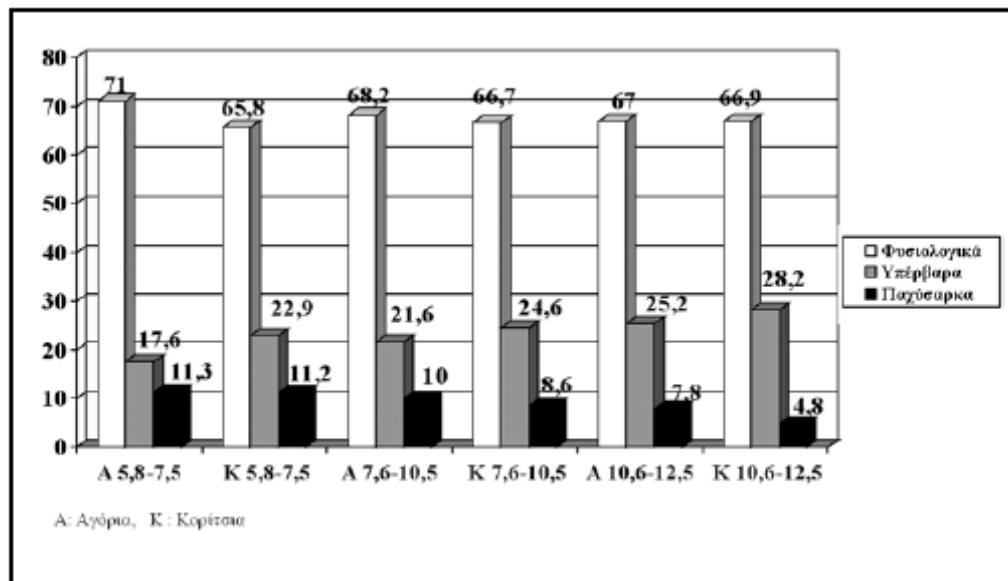
Πίνακας 3. Κατανομή υπέρβαρων και παχύσαρκων γονιών.(κλινική εργασία νοσοκομείου Παίδων ‘Π. & Α. Κυριακού’)

	Μητέρες	Πατέρες
ΔΜΣ < 25	67,4%	34,5%
25 ≤ ΔΜΣ ≤ 30	24,5%	52,8%
ΔΜΣ > 30	8,1%	12,7%

Πίνακας 4. Ποσοστό (%) υπέρβαρων (BMI 25) και παχύσαρκων (BMI 30) μαθητών ανά ομάδα ηλικίας από 5-13 ετών.(κλινική εργασία νοσοκομείου Παίδων ‘Π. & Α. Κυριακού’)

ΗΛΙΚΙΑ (ΧΡ)	ΟΡΙΟ ΔΜΣ ΥΠΕΡΒΑΡΩΝ		ΟΡΙΟ ΔΜΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ	
	Αγόρια	Κορίτσια	Αγόρια	Κορίτσια
5	17,4	17,1	19,3	19,2
5,5	17,5	17,2	19,5	19,3
6	17,6	17,3	19,8	19,7
6,5	17,7	17,5	20,2	20,1
7	17,9	17,8	20,6	20,5
7,5	18,2	18,0	21,1	21,0
8	18,4	18,3	21,6	21,6
8,5	18,8	18,7	22,2	22,2
9	19,1	19,1	22,8	22,8
9,5	19,5	19,5	23,4	23,5
10	19,8	19,9	24,0	24,1
10,5	20,2	20,3	24,6	24,8
11	20,6	20,7	25,1	25,4
11,5	20,9	21,2	25,6	26,1
12	21,2	21,7	26	26,7
12,5	21,6	22,1	26,4	27,2
13	21,9	22,6	26,8	27,8

Πίνακας 5. Ποσοστό φυσιολογικών, υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ανά ηλικιακή ομάδα .(κλινική εργασία νοσοκομείου Παίδων ‘Π. & Α. Κυριακού’)



Ο σημαντικότερος παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας είναι η παχυσαρκία των γονέων, όπως δείχνουν τα αποτελέσματα της μελέτης του Παίδων. Η σημαντική αύξηση κινδύνου παχυσαρκίας που εμφανίζουν τα παιδιά των παχύσαρκων γονέων, μπορεί να αποδοθεί τόσο σε γενετικούς, όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την επιλογή της καταναλισκόμενης τροφής, αναφορικά με την ποσότητα και την ποιότητα αυτής, καθώς και με τις διαιτητικές συνήθειες και τον τρόπο ζωής της οικογένειας.

Τα υπέρβαρα παιδιά γίνονται συνήθως υπέρβαροι έφηβοι και ενήλικες, και το υπερβάλλον βάρος στην ενήλικη ζωή είναι ένας σοβαρός κίνδυνος υγείας. Η παχυσαρκία σχετίζεται με την ανάπτυξη ενός αριθμού σοβαρών ιατρικών επιπλοκών και αυξημένης θνησιμότητας σε παιδιά και ενήλικες. Έτσι, ο έλεγχος τάσεων στην επικράτηση της παχυσαρκίας σε πληθυσμούς παγκοσμίως είναι σημαντικός για επιδημιολογική εκτίμηση.

1.2.2 ΓΙΑΤΙ Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΟΣΟ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣ⁴:

Ο άνθρωπος έχει εξελιχθεί υπό καταστάσεις stress στις οποίες ήταν επωφελές να μπορεί να αποθηκεύει λίπος. Η γενετική αυτή τάση να αποθηκεύουμε λίπος ως απόκριση στην ινσουλίνη, συνδυαζόμενη με τον σύγχρονο τρόπο ζωής που χαρακτηρίζεται από πολύ καθιστική δραστηριότητα και επεξεργασμένα φαγητά υψηλής θερμιδικής πυκνότητας, έχει συνεισφέρει στο πρόβλημα του υπερβάλλοντος βάρους.

Πολυάριθμοι γενετικοί δείκτες έχουν συνδεθεί με την παχυσαρκία και τις μεταβολικές της συνέπειες, όπως επίσης προσδιορίσιμες ορμονικές, συνδρομικές ή μοριακές γενετικές ανωμαλίες, μπορούν προς το παρόν να υπολογιστούν σε λιγότερο από το 5% των παχύσαρκων ατόμων.

1.2.3 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΑΠΟ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ²

Η επίπτωση του υπέρβαρου φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία. Κατά τα έτη 1999-2004, οι μεγαλύτεροι ενήλικες ήταν πιο πιθανό να είναι παχύσαρκοι από ότι οι νεαρότεροι ομόλογοί τους. Η μόνη εξαίρεση ήταν οι ενήλικες ηλικίας 80 ετών και άνω, οι οποίοι δεν ήταν σημαντικά διαφορετικοί από εκείνους ηλικίας 20-39 ετών. Μεταξύ των ενηλίκων αυτής της ηλικιακής ομάδας (20-39) το 26,8% ήταν παχύσαρκοι. Το 34,8% των ενηλίκων ηλικίας 40-59 ετών, το 35,2% εκείνων ηλικίας 60-79 ετών και το 17,3% των μεγαλύτερων ενηλίκων (≥ 80 ετών) ήταν παχύσαρκοι. Μεταξύ των παιδιών, η υψηλότερη επίπτωση υπέρβαρου ήταν μεταξύ παιδιών προσχολικής ηλικίας και εφήβων □ 11,5% των παιδιών προσχολικής ηλικίας (2-5 ετών), 16,8% των παιδιών σχολικής ηλικίας (6-11 ετών) και 16,5% των εφήβων (12-19 ετών) κατηγοριοποιήθηκαν ως υπέρβαροι.

Κατά το χρονικό διάστημα 1999-2004, υπήρχαν μεγάλες ανισότητες στην παχυσαρκία ανά φυλετικο-εθνική ομάδα μεταξύ γυναικών μικρότερων των 80 ετών (Πίνακας 6). Για παράδειγμα, περίπου 53% των μη Ισπανών μαύρων γυναικών ηλικίας 40-59 ετών ήταν παχύσαρκες σε σύγκριση με περίπου 36% των μη Ισπανών άσπρων γυναικών της ίδιας ηλικίας και 48% των Μεξικανών Αμερικάνων γυναικών. Παρ' όλ' αυτά, μεταξύ των ανδρών η επίπτωση της παχυσαρκίας δεν διέφερε ανά φυλετικο-εθνική ομάδα. Παρομοίως, φυλετικο-εθνικές διαφορές βρέθηκαν μεταξύ παιδιών σχολικής ηλικίας και εφήβων (Πίνακας 7). Η επίπτωση του υπέρβαρου σε Μεξικανο-αμερικανά αγόρια ηλικίας 6-11 ετών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από ότι στα μη Ισπανά λευκά και μη Ισπανά μαύρα αγόρια. Μεταξύ των κοριτσιών, μη Ισπανά μαύρα ήταν σημαντικά πιο πιθανό να είναι υπέρβαρα συγκρινόμενα με μη Ισπανά λευκά.

Πίνακας 6. Επίπτωση της παχυσαρκίας μεταξύ ενηλίκων ηλικίας 20 ετών και άνω ανά ηλικία και φυλή/εθνικότητα στις ΗΠΑ: 1999-2004

Φυλή-Εθνικότητα ^a									
Σύνολο				Μη-Ισπανά λευκά		Μη-Ισπανά μαύρα		Μεξικό	
Φύλο	Ηλικία ^b	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE
Όλοι	20+	31.0	.7	29.8	.8	41.4	1.1	34.2	1.4
	20-39	26.8	.8	24.4	1.0	38.1	1.9	29.4	1.9
	40-59	34.8	1.2	34.4	1.4	43.6	1.5	39.5	2.1
	60-79	35.2	1.0	35.0	1.1	45.9	2.3	36.2	1.8
	80+	17.3	1.3	17.4	1.4	25.9	4.7	11.9	4.7
Άνδρες	20+	28.8	.7	29.2	.9	30.0	1.5	28.9	1.4
	20-39	24.7	1.1	24.3	1.5	27.3	2.1	26.8	2.5
	40-59	32.2	1.3	32.8	1.6	32.5	1.8	31.5	2.5
	60-79	33.1	1.3	34.7	1.5	32.5	3.3	30.0	2.4
	80+	14.0	1.4	14.5	1.6	12.9	6.4	10.4	4.4
Γυναίκες	20+	33.2	1.0	30.5	1.1	50.6	1.6	39.8	2.0
	20-39	29.0	1.2	24.5	1.6	47.7	2.4	32.9	2.9
	40-59	37.4	1.6	35.9	1.9	53.1	2.2	47.9	2.7
	60-79	36.9	1.4	35.3	1.6	55.4	3.7	41.5	2.5
	80+	19.2	1.8	19.1	2.0	31.1	5.5	13.1	6.3

ΣΗΜΕΙΩΣΗ. Παχυσαρκία, BMI ≥ 30 ; National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004.

SE, standard error.

^a Καμία φυλετικο/εθνική διαφορά μεταξύ των ανδρών. Μεταξύ των γυναικών, οι μη Ισπανίδες μαύρες > Μεξικάνες (20-39 ετών και 60-79 ετών), οι μη Ισπανίδες λευκές < Μεξικάνες (40-59 ετών), οι μη Ισπανίδες

μαύρες > μη Ισπανίδες λευκές (20-39 ετών, 40-59 ετών και 60-79 ετών). Σημαντικότητα σε $P < .05$ με τη διόρθωση Bonferroni.

^b Μεταξύ και των ανδρών και των γυναικών, σημαντικές ηλικιακές διαφορές 40-59 ετών > 20-39 ετών και 60-79 ετών > 80+ ετών. Σημαντικότητα σε $P < .05$ με τη διόρθωση Bonferroni, χωρίς αναφορά στη φυλή/εθνικότητα.

Πίνακας 7. Επίπτωση του υπέρβαρου μεταξύ παιδιών ηλικίας 2-19 ετών ανά ηλικία και φυλή/εθνικότητα στις ΗΠΑ: 1999-2004

Φυλή-Εθνικότητα ^a									
Φύλο	Ηλικία ^b	Σύνολο		Μη-Ισπανά λευκά		Μη-Ισπανά μαύρα		Μεξικό	
		%	SE	%	SE	%	SE	%	SE
Όλοι	2-19	15.6	.6	13.9	.9	18.8	.6	19.7	.9
	2-5	11.5	1.0	9.6	1.3	10.3	1.2	15.3	2.1
	6-11	16.8	.9	14.9	1.3	20.5	1.2	22.1	1.4
	12-19	16.5	.8	15.0	1.1	21.3	.9	20.2	1.0
Ανδρες	2-19	16.4	.7	14.8	1.1	16.1	.8	22.7	.9
	2-5	11.8	1.2	9.9	1.7	8.6	1.5	17.5	2.3
	6-11	17.9	1.1	15.4	1.7	17.2	1.4	26.1	1.6
	12-19	17.2	.9	16.2	1.3	18.6	1.3	22.6	1.4
Γυναίκες	2-19	14.8	.8	13.0	1.1	21.6	.8	16.6	1.2
	2-5	11.3	1.3	9.4	1.7	12.0	1.8	13.2	2.8
	6-11	15.7	1.2	14.4	1.7	24.0	1.9	17.9	1.8
	12-19	15.7	1.1	13.6	1.6	24.2	1.3	17.7	1.4

ΣΗΜΕΙΩΣΗ. Σε κίνδυνο για το υπέρβαρο, BMI για την ηλικία 85^ο εκατοστημόριο: < 95^ο εκατοστημόριο; Υπέρβαρο, BMI για την ηλικία: $\geq 95^{\circ}$ εκατοστημόριο. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004.

SE, standard error.

^a Μεταξύ των αγοριών, σημαντικές φυλετικο/εθνικές διαφορές: Μεξικανοί > μη Ισπανοί λευκοί (6-11 ετών και 12-19 ετών), Μεξικανοί > μη Ισπανοί μαύροι (6-11 ετών). Μεταξύ των κοριτσιών, σημαντικές φυλετικο/εθνικές διαφορές: οι μη Ισπανίδες μαύρες > μη Ισπανίδες λευκές (6-11 ετών και 12-19 ετών). Σημαντικότητα σε $P < .05$ με τη διόρθωση Bonferroni.

^b Μεταξύ των αγοριών, σημαντικές ηλικιακές διαφορές: 6-11 ετών > 2-5 ετών και 12-19 ετών > 2-5 ετών. Μεταξύ των κοριτσιών, σημαντικές ηλικιακές διαφορές: 12-19 ετών > 2-5 ετών. Σημαντικότητα σε $P < .05$ με τη διόρθωση Bonferroni, χωρίς αναφορά στη φυλή/εθνικότητα.

Το μέγεθος σώματος συχνά σχετίζεται με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο. Παρ' όλ' αυτά, το μέγεθος και η κατεύθυνση της σχέσης τείνουν να διαφέρουν ανά επίπεδο οικονομικής ανάπτυξης, φύλο και εθνικότητα. Στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες, το υψηλότερο βάρος ίσως να συνδέεται με πλούτο και ευημερία, και ίσως να υπάρχει μία θετική συσχέτιση μεταξύ κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου και μεγέθους σώματος για άνδρες και γυναίκες.

Ιστορικά, σε πολλές περιπτώσεις, το μεγαλύτερο μέγεθος σώματος, συμπεριλαμβανομένου του ύψους, της αυξημένης μυϊκής μάζας και της αυξημένης λιπώδους μάζας, έχει συμβολίσει τη δύναμη, την κυριαρχία, τον πλούτο ή την υψηλή κοινωνική θέση. Για τους άνδρες στις ανεπτυγμένες χώρες, το ύψος σχετίζεται θετικά με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, αλλά το βάρος και το BMI τείνουν να σχετίζονται ελάχιστα, αν όχι καθόλου, με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο. Για τις γυναίκες στις ανεπτυγμένες χώρες, παρ' όλ' αυτά, το βάρος και το BMI έχουν μία δυνατή αντίστροφη συσχέτιση με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο. Το λεπτό σώμα που στο παρελθόν ίσως να αντανakλούσε οικονομική στέρηση, περιορισμένη πρόσβαση στο φαγητό ή την αναγκαιότητα για σκληρή φυσική δραστηριότητα, τώρα ίσως να απαιτεί κατανάλωση χρόνου, χρημάτων και προσπάθειας για να το κατορθώσει. Το εύρημα αρκετών μελετών ότι η παχυσαρκία είναι προγνωστική για

υποτυπώδη εκπαίδευση και μισθό για τις γυναίκες αλλά όχι για τους άνδρες ίσως να αντανakλά την πιο δυνατή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου κυρίως για τις γυναίκες παρά για τους άνδρες. Το βάρος φαίνεται να διαφέρει σημαντικά κυρίως ανά κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, φυλή και εθνικότητα για τις γυναίκες παρά για τους άνδρες, προτείνοντας ότι το σωματικό βάρος ίσως να σχετίζεται πιο στενά με κοινωνικούς και πολιτιστικούς ρόλους για τις γυναίκες από ότι για τους άνδρες.

Οι πίνακες 8 και 9 περιέχουν εκτιμήσεις της επίπτωσης της παχυσαρκίας μεταξύ ενηλίκων και του υπέρβαρου μεταξύ παιδιών ηλικίας 6-19 ετών κατά τα έτη 1999-2004 με βάση το λόγο φτώχειας-εισοδήματος (PIR), το λόγο εισοδήματος νοικοκυριού προς το κατώφλι φτώχειας. Το κατώφλι φτώχειας εξηγεί το μέγεθος της οικογένειας και τον πληθωρισμό. Το 2002, το κατώφλι φτώχειας για μία τετραμελής οικογένεια ήταν ανάμεσα στα \$18,000-19,000. Ένα PIR 130% είναι η οριακή τιμή για τροφική σφραγίδα συμμετοχής. Μία σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ PIR και της επίπτωσης της παχυσαρκίας βρέθηκε για μη Ισπανίδες λευκές γυναίκες, αλλά για τους άνδρες η μόνη συσχέτιση ήταν μία θετική σχέση μεταξύ PIR και παχυσαρκίας στους Μεξικανο-Αμερικανούς. Μεταξύ των παιδιών, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στο υπέρβαρο στα τρία επίπεδα PIR.

Πίνακας 8. Επίπτωση της παχυσαρκίας μεταξύ ενηλίκων ηλικίας 20 ετών και άνω ανά PIR και φυλή/εθνικότητα στις ΗΠΑ: 1999-2004

Φυλή-Εθνικότητα									
		Σύνολο		Μη-Ισπανά λευκά		Μη-Ισπανά μαύρα		Μεξικό	
Φύλο	PIR ^a	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE
Όλοι	Σύνολο	31.0	.7	29.8	.8	41.4	1.1	34.2	1.4
	PIR ≤ 130	33.9	1.0	33.4	1.4	40.6	1.8	34.5	2.2
	130<PIR<350	33.2	1.3	32.8	1.8	44.2	1.8	31.8	2.0
	PIR ≥ 350	27.6	1.0	26.8	1.0	39.1	1.8	39.8	2.3
Άνδρες	Σύνολο	28.8	.7	29.2	.9	30.0	1.5	28.9	1.4
	PIR ≤ 130	26.8	1.1	28.5	2.0	23.5	2.5	24.5	2.1
	130<PIR<350	30.5	1.3	31.5	2.0	32.3	2.6	29.9	2.4
	PIR ≥ 350	28.2	1.3	27.9	1.4	33.4	2.9	36.6	2.6
Γυναίκες	Σύνολο	33.2	1.0	30.5	1.1	50.6	1.6	39.8	2.0
	PIR ≤ 130	39.2	1.3	37.5	1.9	51.0	2.7	44.1	2.6
	130<PIR<350	35.8	1.6	34.1	2.1	54.6	2.4	33.8	2.6
	PIR ≥ 350	26.9	1.1	25.5	1.3	45.5	2.7	43.1	3.8

ΣΗΜΕΙΩΣΗ. Παχυσαρκία, BMI ≥ 30; National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004.

SE, standard error.

^a Σημαντική αντίστροφη τάση (P < .05) ανά PIR μεταξύ όλων των γυναικών και των μη Ισπανίδων λευκών γυναικών. Σημαντική θετική τάση (P < .05) μεταξύ των Μεξικανών ανδρών.

Πίνακας 9. Επίπτωση του υπέρβαρου μεταξύ παιδιών ηλικίας 6-19 ετών ανά PIR και φυλή/εθνικότητα στις ΗΠΑ: 1999-2004

		Φυλή-Εθνικότητα							
		Σύνολο		Μη-Ισπανά λευκά		Μη-Ισπανά μαύρα		Μεξικό	
Φύλο	PIR ^a	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE
Όλοι	Σύνολο	16.6	.7	15.0	1.0	20.9	.7	21.1	.9
	PIR ≤ 130	18.3	.9	16.6	1.6	20.4	1.0	21.4	1.4
	130<PIR<350	17.9	1.0	16.6	1.6	21.4	1.4	22.3	1.8
	PIR ≥ 350	13.0	1.2	12.3	1.4	23.2	1.5	17.5	2.7
Ανδρες	Σύνολο	17.5	.8	15.9	1.2	18.0	.9	24.2	.9
	PIR ≤ 130	18.8	1.3	17.1	2.4	18.0	1.4	24.4	1.8
	130<PIR<350	19.0	1.5	18.0	2.2	18.1	1.9	24.9	2.1
	PIR ≥ 350	14.4	1.6	13.7	1.8	19.7	2.6	20.2	3.6
Γυναίκες	Σύνολο	15.7	.9	14.0	1.2	24.1	.8	17.8	1.2
	PIR ≤ 130	17.8	1.4	16.1	2.5	22.9	1.7	18.1	1.6
	130<PIR<350	16.7	1.3	15.0	1.6	25.0	1.8	19.3	2.1
	PIR ≥ 350	11.5	1.4	10.9	1.7	26.8	3.4	15.5	2.9

ΣΗΜΕΙΩΣΗ. Υπέρβαρο, BMI για την ηλικία ≥ 95^ο εκατοστημόριο; National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004.

SE, standard error.

^a Σημαντική αντίστροφη τάση ($P < .05$) ανά PIR μεταξύ όλων των κοριτσιών και των μη Ισπανίδων λευκών κοριτσιών.

1.2.4 ΑΥΞΑΝΟΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ⁵

Η αύξηση στην επίπτωση παχυσαρκίας έχει παρατηρηθεί στις ΗΠΑ και διεθνώς από τα παιδιά προσχολικής ηλικίας έως την εφηβεία. Αυτές οι αυξήσεις σημειώθηκαν σε όλες τις φυλετικές και εθνικές ομάδες, αλλά κάποιες ομάδες επηρεάστηκαν περισσότερο από άλλες. Στις ΗΠΑ, τα δεδομένα του NHANES προσφέρουν ανησυχητικές στατιστικές που δείχνουν ουσιαστικές αυξήσεις στις επιπτώσεις του υπέρβαρου (που ορίζεται από το 85^ο έως το 95^ο εκατοστημόριο στις αναφορές ανάπτυξης βάρους για μήκος). Προς το παρόν, σχεδόν 8% των παιδιών ηλικίας 4 με 5 ετών στις ΗΠΑ είναι υπέρβαρα. Ενώ, γενικά, οι αυξήσεις στην επίπτωση ανά ολόκληρο τον παιδικό πληθυσμό, τα κορίτσια έχουν επηρεαστεί περισσότερο από ότι τα αγόρια. Μεταξύ των ερευνών NHANES I και II, μία περίοδος 20 ετών, η επίπτωση για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία σε νεαρά κορίτσια έχει αυξηθεί πάνω από 2 φορές, ενώ στα αγόρια αυξήθηκε λιγότερο, περίπου 25%. Παρ' όλ' αυτά, στα παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, και κυρίως στην εφηβεία, έχει υπάρξει περίπου ένας διπλασιασμός της επίπτωσης της παχυσαρκίας σε αγόρια όπως επίσης σε κορίτσια στις ΗΠΑ την ίδια χρονική περίοδο.

Διαφορές εθνικότητας είναι επίσης εμφανείς από ποικίλλες αυξήσεις ποσοστών. Για αγόρια και κορίτσια, το υπέρβαρο είναι υψηλότερο στα Μεξικανο-αμερικάνικα παιδιά, μέτρια μεταξύ μη Ισπανών μαύρων παιδιών και χαμηλότερο στα μη Ισπανά λευκά παιδιά. Εξετάζοντας τι μπορεί να οριστεί ως υπέρβαρη ομάδα στην παιδική ηλικία (πάνω από το 85^ο εκατοστημόριο), σχεδόν το 22% των παιδιών προσχολικής ηλικίας στις ΗΠΑ μπορεί να οριστεί ως υπέρβαρα και το 10% ως παχύσαρκα.

Στη μελέτη καρδιάς της Bogalusa στη Λουϊζιάνα, η επίπτωση του υπέρβαρου μεταξύ 5-24 ετών από τη διφυλετική κοινότητα αυξήθηκε περίπου 2 φορές μεταξύ

1973 και 1994. Ιδιαίτερης σημασίας είναι ότι οι ετήσιες αυξήσεις του σχετικού βάρους και της παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια του τελευταίου μέρους της μελέτης (1983 έως 1994) ήταν περίπου 50% μεγαλύτερες από αυτές μεταξύ 1973 και 1982. Επιπλέον, ανεξάρτητα από φυλετικές διαφορές, το χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο είναι άλλος ένας σημαντικός δείκτης που προμηνύει υψηλή επίπτωση υπέρβαρου και παχυσαρκίας στα παιδιά των ΗΠΑ.

Παρόμοιες ανησυχητικές τάσεις στην αυξανόμενη επίπτωση παχυσαρκίας καταγράφονται και σε άλλες βιομηχανοποιημένες περιοχές. Για παράδειγμα, στην Ιαπωνία η συχνότητα των παχύσαρκων παιδιών σχολικής ηλικίας μεταξύ των ηλικιών 6 και 14 ετών αυξήθηκε από 5% σε 10% και αυτή των υπερβολικά παχύσαρκων παιδιών από 1% σε 2% μεταξύ 1974 και 1993. Η παιδική παχυσαρκία δεν περιορίζεται στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Σε μία πρόσφατη επανεξέταση, οι De Onis και Blössner ανέφεραν ραγδαία αύξηση της επίπτωσης υπέρβαρου και παχυσαρκίας μεταξύ παιδιών προσχολικής ηλικίας στις ανεπτυγσόμενες χώρες. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι ότι συγκεκριμένες χώρες εμφάνισαν αυξημένα ποσοστά υπέρβαρου την ίδια στιγμή που αυξημένες συχνότητες υποσιτισμένων παιδιών είχαν επίσης μετρηθεί. Συγκεκριμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν Βόρεια Αφρική, όπου το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών ξεπερνούσε το 8% και των υποσιτισμένων παιδιών αναφέρθηκε στα 7%. Παρομοίως, στην Ανατολική Ασία το 4,3% των παιδιών προσχολικής ηλικίας ήταν υπέρβαρα και το 3,4% υποσιτισμένα. Στη Νότια Αμερική, όπου ο υποσιτισμός και το ελλιποβαρές ήταν κάποτε κυρίαρχα, το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών προσχολικής ηλικίας ήταν κοντά στο 5%, αλλά τα υποσιτισμένα παιδιά ήταν τώρα μόνο 1,8%. Σε ένα αριθμό χωρών (Αίγυπτος, Αργεντινή, Μαλάουι, Νιγηρία, Ουζμπεκιστάν, Περού, Κατάρ, Νότια Αφρική, Τζαμάϊκα), το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών ξεπερνάει αυτό των ΗΠΑ. Σε 38 χώρες, όπου λαϊκά δεδομένα είναι διαθέσιμα, 16 έδειξαν μία αυξητική τάση στην επίπτωση παχυσαρκίας με το χρόνο, 14 ήταν στάσιμα, και μόνο 8 έδειξαν μειωνόμενα ποσοστά στην επίπτωση παχυσαρκίας. Ποσοστά αύξησης φαίνεται να είναι περισσότερο σημαντικά σε χώρες της Βόρειας Αφρικής, όπως το Μαρόκο και η Αίγυπτος, όπως επίσης σε μερικές χώρες της Καραϊβικής και της Νότιας Αμερικής. Έτσι, η παχυσαρκία στα παιδιά δεν μπορεί πλέον να ταξινομηθεί μόνο ως ένα Δυτικό πρόβλημα □ τώρα διαμοιράζεται σε όλες σχεδόν τις βιομηχανοποιημένες περιοχές και πολλές αναπτυσσόμενες χώρες.

1.3 ΑΙΤΙΕΣ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ³

Ένα άτομο «κερδίζει» βάρος όταν η προσλαμβανόμενη ενέργεια υπερβαίνει την καταναλισκόμενη ενέργεια. Η προσλαμβανόμενη ενέργεια είναι η τροφή. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι, κατά μέσο όρο, τα παχύσαρκα παιδιά δεν καταναλώνουν ιδιαίτερα περισσότερες θερμίδες από ότι οι αδύνατοι συνομήλικοί τους. Η ενεργειακή κατανάλωση αποτελεί το βασικό μεταβολικό ρυθμό, τη θερμική επίδραση τροφής και δραστηριότητας. Η θερμική επίδραση της τροφής είναι η ενέργεια που απαιτείται για την απορρόφηση και πέψη των γευμάτων. Από αυτές τις μεταβλητές η δραστηριότητα είναι αυτή με τη λιγότερη επίδραση λόγω γενετικής κληρονομικότητας και γι' αυτό είναι η πιο επιρρεπής στο να αλλάξει. Από μέτρηση, οι 3.500 θερμίδες ισοδυναμούν με 450 gr □ έτσι, μία υπερβολική πρόσληψη μόνο 50-100 kcal ανά ημέρα θα οδηγήσει σε μία αύξηση βάρους 2.25-4,5 kg σε ένα χρόνο. Ως αποτέλεσμα, μία σχετικά μικρή ανισορροπία ανάμεσα στην προσλαμβανόμενη και την καταναλισκόμενη ενέργεια μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση βάρους με τον καιρό. Στην πραγματικότητα, τα περισσότερα παχύσαρκα παιδιά δείχνουν μία αργή αλλά σταθερή αύξηση βάρους μετά από αρκετά χρόνια.

Το σωματικό βάρος ελέγχεται από πολυάριθμους φυσιολογικούς μηχανισμούς που διατηρούν την ισορροπία μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης και ενεργειακής κατανάλωσης. Αυτά τα ρυθμιστικά συστήματα είναι ασυνήθιστα ακριβή υπό φυσιολογικές συνθήκες, π.χ. ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο μόνο 500 kJ (120 kcal) ανά ημέρα (περίπου μία μερίδα ανθρακούχου αναψυκτικού με ζάχαρη) θα παράγαγε μία αύξηση 50 kg στη μάζα σώματος μέσα σε 10 χρόνια. Έτσι, οποιοσδήποτε παράγοντας που αυξάνει την ενεργειακή πρόσληψη ή μειώνει την ενεργειακή κατανάλωση από μία ακόμη μικρότερη ποσότητα θα προκαλέσει παχυσαρκία μακροπρόθεσμα. Οι γενετικοί παράγοντες μπορεί να μην έχουν μία σημαντική επίδραση στην ατομική προδιάθεση □ παρ' όλ' αυτά, τα αυξανόμενα ποσοστά επίπτωσης μεταξύ γενετικά σταθερών πληθυσμών δείχνουν ότι περιβαλλοντικοί και, ίσως, περιγεννητικοί παράγοντες πρέπει να οδηγούν στην επιδημία της παιδικής παχυσαρκίας.

1.3.1. Γενετικοί και περιγεννητικοί παράγοντες

Το 1997, δύο υπερβολικά παχύσαρκα Πακιστανά παιδιά γονέων που είχαν συγγένεια εξ αίματος βρέθηκε να έχουν μία μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί για λεπτίνη, μία ορμόνη που φυσιολογικά παράγεται από τα λιποκύτταρα και εκκρίνεται ανάλογα με τη λιπώδη μάζα σώματος. Έκτοτε, πέντε γενετικές μεταλλάξεις που προκαλούν παχυσαρκία στους ανθρώπους έχουν ταυτοποιηθεί, και όλες παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία. Επιπρόσθετα, πολλά υποψήφια αλληλόμορφα, όπως εκείνα στη μεταβλητή νουκλεοτιδική και παράλληλα επαναλαμβανόμενη περιοχή του γονιδίου ινσουλίνης, που έχουν ανακαλυφθεί φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο για πρόωρη έναρξη της παχυσαρκίας. Πρόοδος έχει γίνει στη χαρτογράφηση του γενετικού τύπου των συνδρόμων Prader-Willi, Bardet-Biedl, Cohen, και Alstrom, αν και οι μοριακές αιτίες αυτών των συνδρόμων

παχυσαρκίας δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί. Μονογονιδιακά ελαττώματα, ωστόσο, είναι υπεύθυνα κατά ένα μικρό ποσοστό για την παχυσαρκία στους ανθρώπους. Πράγματι, η προδιάθεση στην παχυσαρκία φαίνεται να προκαλείται από μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ τουλάχιστον 250 γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία και, ίσως, περιγεννητικών παραγόντων.

Οι Whitaker και Dietz υποστήριξαν την υπόθεση ότι η υπερπρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ίσως να επηρεάσει τον κίνδυνο για παχυσαρκία καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η μητρική παχυσαρκία αυξάνει την μεταφορά των διατροφικών συστατικών διαμέσου του πλακούντα, επιφέροντας μόνιμες αλλαγές στην όρεξη, τη νευρο-ενδοκρινολογική λειτουργία, ή τον ενεργειακό μεταβολισμό. Αποτελέσματα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν μία άμεση σχέση μεταξύ μητρικής παχυσαρκίας, βάρους γέννησης, και παχυσαρκίας αργότερα στη ζωή □ παρ' όλ' αυτά, οι σχετικές συνεισφορές των κοινών γονιδίων της μητέρας έναντι ενδομητρικών παραγόντων είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν. Ευρήματα από μελέτες σε ζώα δείχνουν τις πιθανές μακροχρόνιες συνέπειες της μητρικής παχυσαρκίας αυτής καθαυτής- οι απόγονοι των θηλυκών ποντικών με παχυσαρκία προκαλούμενη από δίαιτα ήταν βαρύτεροι από τους απογόνους των ποντικών με τον ίδιο γονότυπο αλλά χωρίς παχυσαρκία. Οι επιπλοκές αυτών των ευρημάτων είναι τρομακτικές: η επιδημία της παχυσαρκίας θα μπορούσε να επισπευθεί μέσω διαδοχικών γενεών ανεξάρτητα από πολλούς γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Παρ' όλ' αυτά, ο υποσιτισμός σε σημαντικά στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης μπορεί επίσης να επιφέρει μόνιμες φυσιολογικές αλλαγές που καταλήγουν στην παχυσαρκία, όπως φαίνεται από μία ανάλυση της ολλανδικής έρευνα λιμού. Γι' αυτό το λόγο, η μεταφορά θρεπτικών συστατικών, όπως περιγράφεται από τον Porkin, θα μπορούσε να κατατάξει τα παιδιά στα αναπτυσσόμενα έθνη σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο παχυσαρκίας. Εν όψει αυτών των δυνατοτήτων, η κατάλληλη στιγμή για να εκκινήσει κανείς την πρόληψη κατά της παχυσαρκίας ίσως να είναι πριν από τη σύλληψη.

Τα παιδιά που θηλάστηκαν με μπουκάλι φαίνεται να είναι περισσότερο σε κίνδυνο για παχυσαρκία αργότερα στην παιδική ηλικία από ότι εκείνα που θηλάστηκαν από το στήθος. Η εξήγηση για το εύρημα αυτό θα μπορούσε να συνδέεται με μόνιμες φυσιολογικές αλλαγές που προκαλούνται από ορισμένους εγγενείς παράγοντες μοναδικούς στο ανθρώπινο γάλα ή με ψυχολογικούς παράγοντες, όπως η θέση ελέγχου κατά το ποσοστό σίτισης (μωρό εναντίον γονέα) ή προτίμηση γεύσης. Κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, ο ΔΜΣ φυσιολογικά μειώνεται μέχρι την ηλικία των 5-6 ετών, έπειτα αυξάνεται έως την εφηβεία. Η ηλικία στην οποία επέρχεται αυτό το ναδίρ του ΔΜΣ έχει οριστεί ως η ανάκρουση της παχυσαρκίας. Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν περιγράψει έναν αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία αργότερα στη ζωή σε άτομα που έχουν μια πρώιμη ανάκρουση παχυσαρκίας. Παρ' όλ' αυτά, η βιολογική σημασία και η προγνωστική αξία αυτής της συσχέτισης παραμένει ζήτημα διαμάχης.

1.3.2. Φυσική δραστηριότητα

Ένας τρόπος ζωής που χαρακτηρίζεται από έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και υπερβολική αδράνεια (ιδιαίτερα παρακολούθηση τηλεόρασης) ίσως προκαλέσει παχυσαρκία στα παιδιά. Ευρήματα μίας συγχρονικής μελέτης προτείνουν ότι τα παχύσαρκα παιδιά στη Νότια Καρολίνα ξοδεύουν λιγότερο χρόνο σε μέτρια και έντονη φυσική δραστηριότητα από ότι οι μη παχύσαρκοι συνομήλικοί τους, και σε μία διεθνώς αντιπροσωπευτική συγχρονική μελέτη στις ΗΠΑ, τα παιδιά που δεσμεύθηκαν στην λιγότερο έντονη φυσική δραστηριότητα ή στην περισσότερη παρακολούθηση τηλεόρασης έτειναν να είναι τα πιο υπέρβαρα. Μεταξύ των παιδιών από τη πόλη του Μεξικού, ο κίνδυνος παχυσαρκίας μειώθηκε κατά 10% για κάθε ώρα ανά ημέρα μέτριας προς έντονης φυσικής δραστηριότητας, και αυξήθηκε κατά 12% για κάθε ώρα ανά ημέρα παρακολούθησης τηλεόρασης. Επιπλέον, η φυσική δραστηριότητα συσχετίστηκε αντιστρόφως με την αλλαγή ΔΜΣ στα κορίτσια, και ο χρόνος παρακολούθησης τηλεόρασης ή βίντεο, καθώς και ο χρόνος που σπαταλούσαν παίζοντας βίντεο-παιχνίδια ή παιχνίδια στον υπολογιστή συσχετίστηκε άμεσα με αλλαγή ΔΜΣ και στα δύο φύλα. Επιπρόσθετα, χαμηλή αεροβική άσκηση προμηνύει αυξημένη παχυσαρκία στα μαύρα και στα λευκά παιδιά. Παρ' όλ' αυτά, όπως συνοψίζεται από τον Garrow και τους συνεργάτες του, υπάρχουν μερικά δεδομένα όσον αφορά στο πώς ποιοτικές πλευρές της φυσικής δραστηριότητας, όπως η συχνότητα και η αντοχή, επηρεάζουν τη σωματική σύσταση και τον κίνδυνο υγείας.

Η επίδραση της παρακολούθησης τηλεόρασης στον κίνδυνο παχυσαρκίας είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος. Η παρακολούθηση τηλεόρασης θεωρείται ότι προάγει την αύξηση βάρους όχι μόνο εκτοπίζοντας την φυσική δραστηριότητα, αλλά επίσης αυξάνοντας την ενεργειακή πρόσληψη. Τα παιδιά φαίνεται να καταναλώνουν παθητικά υπερβολικές ποσότητες τροφίμων υψηλής ενεργειακής πυκνότητας ενώ παρακολουθούν τηλεόραση. Επιπλέον, οι τηλεοπτικές διαφημίσεις θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τα διατροφικά πρότυπα σε άλλες στιγμές καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Παιδιά των ΗΠΑ και της Βρετανίας εκτέθηκαν σε περίπου δέκα διαφημίσεις τροφίμων ανά ώρα τηλεοπτικού χρόνου (που ανέρχονται σε χιλιάδες ετησίως), οι περισσότερες για fast-food, αναψυκτικά, γλυκά και δημητριακά πρωινού με προσθήκη ζάχαρης. Έκθεση σε διαφημίσεις 30 δευτερολέπτων αυξάνει την πιθανότητα ότι 3-5χρονα θα επιλέξουν αργότερα ένα διαφημιζόμενο φαγητό όταν τους παρουσιαστούν επιλογές. Εξάλλου, η παρακολούθηση τηλεόρασης κατά τη διάρκεια του γεύματος συσχετίζεται αντίστροφα με την κατανάλωση προϊόντων που τυπικά δεν διαφημίζονται, όπως φρούτα και λαχανικά. Σε μία πειραματική μελέτη από τον Robinson, οι μετρήσεις της παχυσαρκίας αυξήθηκαν σημαντικά μέσα σε ένα ακαδημαϊκό έτος σε παιδιά σε ένα σχολείο ελέγχου που συνέχισαν να παρακολουθούν τηλεόραση στους συνηθισμένους ρυθμούς, συγκριτικά με παιδιά σε ένα σχολείο παρέμβασης που μείωσαν την παρακολούθηση τηλεόρασης κατά περίπου 40%.

1.3.3. Διατροφή

Λίπος: οι απόψεις ποικίλουν όσον αφορά στην άριστη σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά των παιδιατρικών διαιτών, και το διαιτητικό λίπος είναι στο επίκεντρο των συζητήσεων. Επειδή το λίπος είναι το πιο ενεργειακά πυκνό μακροθρεπτικό συστατικό, υπερβολική πρόσληψη συχνά θεωρείται ότι προκαλεί αύξηση βάρους. Παρ' όλ' αυτά, η σχέση μεταξύ διαιτητικού λίπους και παχυσαρκίας έχει αμφισβητηθεί. Ευρήματα επιδημιολογικών μελετών δεν δείχνουν σταθερά μία συσχέτιση μεταξύ διαιτητικού λίπους και παχυσαρκίας σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Εξάλλου, η επίπτωση της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί σημαντικά, παρά μία εμφανή μείωση όσον αφορά στις ολικές θερμίδες που καταναλώθηκαν ως λίπος στη δίαιτα των παιδιών στις ΗΠΑ. Έτσι, η πιθανή επίδραση άλλων διαιτητικών παραγόντων στο σωματικό βάρος απαιτεί προσεχτική εξέταση.

Ο τύπος του διαιτητικού λίπους θα μπορούσε να είναι μεγαλύτερης σημαντικότητας από ότι η ολική κατανάλωση λίπους στην αιτιολογία των νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Οι δυσμενείς επιδράσεις του κορεσμένου λίπους στον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο είναι καλά τεκμηριωμένες. Η πρόσληψη μερικώς υδρογονωμένων (trans) λιπαρών, που συνήθως βρίσκονται σε προϊόντα εμπορίου αρτοποιίας και σε fast food, αυξάνει τον κίνδυνο και για καρδιαγγειακή νόσο και για διαβήτη τύπου 2 στους ενήλικες. Αντιθέτως, τα ακόρεστα λιπαρά από τα λαχανικά και θαλάσσιες πηγές μειώνουν τον κίνδυνο αυτών των ασθενειών.

Υδατάνθρακες: η μείωση του διαιτητικού λίπους που παρατηρήθηκε σε ένα επίπεδο πληθυσμού συνοδεύτηκε από μία αντισταθμιστική αύξηση στην κατανάλωση υδατανθράκων, κυρίως με τη μορφή εξευγενισμένων τροφίμων-π.χ., ψωμί, δημητριακά ετοιμα για κατανάλωση, πατάτες, αναψυκτικά, κέικς και μπισκότα. Τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη όπως αυτά παράγουν αρκετά μεγάλες αυξήσεις στις μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος και θα μπορούσαν να παίζουν ένα ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης. Κατανάλωση γευμάτων που αποτελούνται κυρίως από τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη επιφέρει μία σειρά ορμονικών γεγονότων που διεγείρουν την πείνα και προκαλούν υπερπρόσληψη τροφής στους εφήβους. Μία δίαιτα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη έχει συνδεθεί με κίνδυνο για κεντρική παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσο, και διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες. Εντούτοις, η σημασία του γλυκαιμικού δείκτη στην αιτιολογία της παχυσαρκίας και συγγενών νοσημάτων δεν έχει στηριχθεί με αποδείξεις σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές.

Τα σακχαρούχα αναψυκτικά έχουν γίνει αντικείμενο αρκετών μελετών, κατά ένα μέρος εξαιτίας της γρήγορης αύξησης στο ρυθμό κατανάλωσής τους από τα παιδιά. Αποτελέσματα μίας συγχρονικής μελέτης έδειξαν ότι η ολική ενεργειακή πρόσληψη ήταν περίπου 10% μεγαλύτερη μεταξύ παιδιών σχολικής ηλικίας που κατανάλωσαν αναψυκτικά από ότι εκείνα που δεν κατανάλωσαν. Επιπρόσθετα, ευρήματα μίας προοπτικής μελέτης παρατήρησης υπέδειξαν ένα 60% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της παχυσαρκίας σε παιδιά μεσαίου σχολείου για κάθε επιπλέον ημερήσια μερίδα, μετά από έλεγχο για τις επιδράσεις πιθανά συγχυτικών παραγόντων. Τα σακχαρούχα αναψυκτικά ίσως να προάγουν την ενεργειακή πρόσληψη και την υπερβολική πρόσληψη βάρους εξαιτίας του υψηλού γλυκαιμικού

δείκτη ή επειδή η προσαρμογή για θερμίδες που καταναλώνονται σε υγρή μορφή είναι λιγότερο ολοκληρωμένη από ότι για θερμίδες που καταναλώνονται σε στερεή μορφή. Αντιθέτως, το γάλα, ένα ποτό χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, φαίνεται να προστατεύει τους υπέρβαρους νεαρούς ενήλικες από το να γίνουν παχύσαρκοι.

Ενεργειακή πυκνότητα: όπως αναφέρθηκε από τον Rolls, η ενεργειακή πυκνότητα φαίνεται να επηρεάζει τον κορεσμό και την κατανάλωση τροφής, τουλάχιστον βραχυχρόνια. Οι ενήλικες κατανάλωσαν ουσιαστικά λιγότερη ενέργεια όταν σερβιρήστικαν δοκιμαστικά γεύματα με μία χαμηλή, παρά μία υψηλή, ενεργειακή πυκνότητα, ανεξάρτητα από το περιεχόμενο λίπους (25%, 35%, ή 45% της ολικής ενέργειας). Η ενεργειακή πυκνότητα των παιδιατρικών διαιτών είναι άμεσα συσχετισμένη όχι μόνο με το λίπος αλλά επίσης με μία ποικιλία αμυλούχων τροφίμων, συμπεριλαμβάνοντας δημητριακά πρωϊνού, ψωμί, και πατάτες.

Μέγεθος μερίδας: παρά τις διάχυτες εμπορικές τάσεις προς μεγάλες μερίδες, μικρή έρευνα έχει γίνει για τις επιδράσεις του μεγέθους μερίδας στην πρόσληψη τροφής. Σε μία μελέτη στην οποία σε παιδιά προσχολικής ηλικίας δόθηκαν μεσημεριανά που περιέχουν μικρές, μεσαίες, ή μεγάλες ποσότητες μακαρονιών και τυριού, και στην οποία μετρήθηκε η εθελοντική ενεργειακή κατανάλωση, τα νεαρότερα παιδιά (μέση ηλικία 3,6 έτη) έφαγαν την ίδια ποσότητα ανεξάρτητα από το μέγεθος μερίδας, ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά (5 ετών) κατανάλωσαν περισσότερη ενέργεια όταν δόθηκε μία μεγάλη παρά μία μικρή μερίδα. Αυτά τα ευρήματα προτείνουν ότι, όσο τα παιδιά μεγαλώνουν, ανταποκρίνονται λιγότερο στην εσωτερική πείνα και στις νύξεις κορεσμού και αντιδρούν περισσότερο στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα.

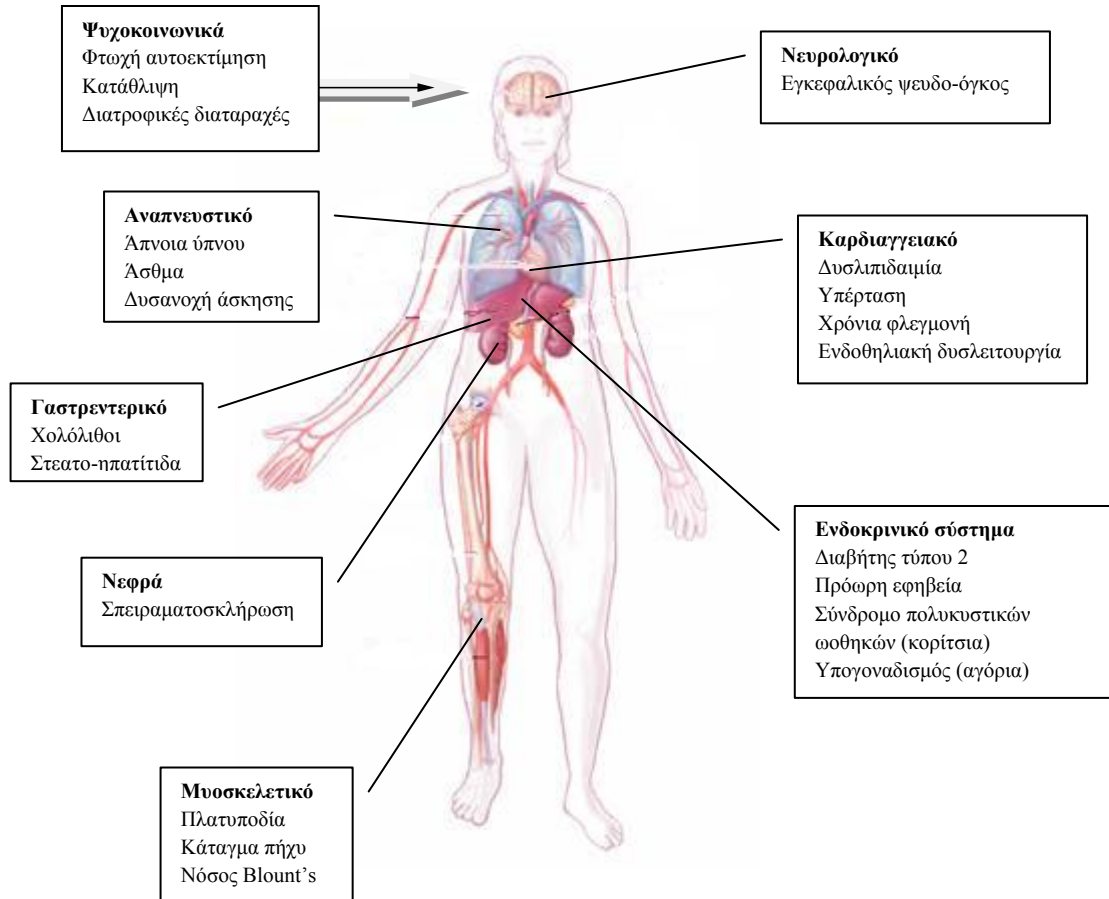
Fast food: η αύξηση της κατανάλωσης fast food, σε ανεπτυγμένα και αναπτυσσόμενα έθνη, ίσως να έχει ιδιαίτερη σχέση με την επιδημία της παιδικής παχυσαρκίας. Το fast food τυπικά περιλαμβάνει όλους τους πιθανά δυσμενής διαιτητικούς παράγοντες που περιγράφηκαν παραπάνω, συμπεριλαμβάνοντας κορεσμένα και trans λιπαρά, υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, υψηλή ενεργειακή πυκνότητα, και όλο και πιο μεγάλο μέγεθος μερίδας. Επιπροσθέτως, αυτά τα τρόφιμα τείνουν να είναι φτωχά σε φυτικές ίνες, μικροθρεπτικά συστατικά και αντιοξειδωτικά □ διαιτητικά συστατικά που επηρεάζουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και διαβήτη. Αποτελέσματα αρκετών μελετών προτείνουν μία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης fast food και της ολικής ενεργειακής πρόσληψης ή του σωματικού βάρους σε εφήβους και ενήλικες. Παρ' όλο που δεν υπάρχουν δεδομένα για τα fast food και την παχυσαρκία σε παιδιά, έφηβα κορίτσια που έφαγαν fast food 4 φορές την εβδομάδα ή περισσότερο κατανάλωσαν περίπου 770-1095 kJ (185-260 kcal) ανά ημέρα περισσότερο από εκείνα που δεν έφαγαν fast food. Ένα μεγάλο γεύμα fast food (διπλό cheeseburger, τηγανιτές πατάτες, αναψυκτικό, γλυκό) θα μπορούσε να περιέχει 9200 kJ (2200 kcal), τα οποία θα απαιτούσαν έναν ολόκληρο μααραθώνιο για να καούν, με βάση το ότι 350 kJ (85 kcal) καίγονται ανά μίλι.

1.3.4. Οικογενειακοί παράγοντες

Οι αλληλεπιδράσεις γονέα-παιδιού και το σπιτικό περιβάλλον μπορεί να επηρεάσουν συμπεριφορές που σχετίζονται με τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Η οικογενειακή ζωή έχει αλλάξει κατά πολύ τις τελευταίες δύο δεκαετίες, με τάσεις προς το φαγητό εκτός σπιτιού και τη μεγαλύτερη πρόσβαση στην τηλεόραση από ότι προηγουμένως. Τα παιδιά καταναλώνουν περισσότερη ενέργεια όταν τα γεύματα τρώγονται σε εστιατόρια από ότι στο σπίτι, πιθανόν επειδή τα εστιατόρια τείνουν να σερβίρουν μεγαλύτερες μερίδες ενεργειακά πυκνών φαγητών. Η τηλεόραση στο υπνοδωμάτιο αυξάνει την παρακολούθηση κατά 38 λεπτά την ημέρα. Αντίθετα, η κατανάλωση οικογενειακού δείπνου φαίνεται να μειώνει την παρακολούθηση τηλεόρασης και να βελτιώνει την ποιότητα της διαίτας (λιγότερα κορεσμένα και trans λιπαρά, λιγότερο τηγανιτό φαγητό, χαμηλότερη γλυκαιμική φόρτιση, περισσότερες φυτικές ίνες, λιγότερα αναψυκτικά, και περισσότερα φρούτα και λαχανικά). Επιπλέον, κοινωνική υποστήριξη από τους γονείς και άλλους συσχετίζεται ισχυρά με συμμετοχή στη φυσική δραστηριότητα. Εν όψει αυτών των αποτελεσμάτων-συνδέοντας ψυχοκοινωνικούς παράγοντες με συμπεριφορές διατροφής και φυσικής δραστηριότητας που επηρεάζουν την ενεργειακή ισορροπία- δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα παιδιά που υποφέρουν από παραμέληση, κατάθλιψη, ή άλλο παρόμοιο πρόβλημα είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο για παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και αργότερα στη ζωή.

1.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παιδική παχυσαρκία είναι μία πολυσυστηματική νόσος με πιθανές καταστροφικές συνέπειες (σχήμα 4)³. Αρκετές επιπλοκές απαιτούν ειδική προσοχή.



Σχήμα 4. Οι επιπλοκές της παιδικής παχυσαρκίας.

Όπως και στους ενήλικες, η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία προκαλεί υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, χρόνια φλεγμονή, αυξημένη τάση πήξης αίματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και υπερινσουλιναιμία. Αυτή η ομαδοποίηση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, γνωστή ως σύνδρομο ινσουλino-αντίστασης, έχει ταυτοποιηθεί ακόμη και σε παιδιά πολύ μικρής ηλικίας, 5 ετών. Μεταξύ εφήβων και νεαρών ενηλίκων που πέθαναν από τραυματικές αιτίες, η παρουσία παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου συσχετίστηκε με ασυμπτωματική στεφανιαία αθηροσκλήρωση, και οι βλάβες ήταν περισσότερο προχωρημένες στα παχύσαρκα άτομα. Επιπλέον, σε μία Βρετανική έρευνα, το υπέρβαρο στην παιδική ηλικία αύξησε τον κίνδυνο του θανάτου από ισχαιμική καρδιακή νόσο στην ενήλικη ζωή κατά δύο φορές μέσα σε 57 χρόνια.

1.4.1. Παχυσαρκία και διαβήτης μεταξύ παιδιών και ενηλίκων²

Μία ανησυχία είναι ο σοβαρός κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μεταξύ παιδιών και εφήβων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ των νέων αυτή η κατάσταση είναι πολύ χαμηλής επίπτωσης, που συμβαίνει κυρίως σε παιδιά με ένα ισχυρό οικογενειακό ιστορικό διαβήτη που είναι από συγκεκριμένες εθνικές ομάδες, τα οποία είναι σημαντικά παχύσαρκα με βάση τα πρότυπα (standards) των ενηλίκων, ή και τα δύο.

Ο Αμερικανικός Οργανισμός Διαβήτη συνιστά τον έλεγχο για διαβήτη σε παιδιά που είναι υπέρβαρα και έχουν επιπλέον δύο από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

1. Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τύπου 2,
2. Μέλος συγκεκριμένων φυλετικο-εθνικών ομάδων (Ινδιάνο-αμερικανοί, Αφρικανο-αμερικανοί, Ισπανο-αμερικανοί, Ασιάτες/Νησιώτες Νότιου Ειρηνικού), και
3. Σημάδια ινσουλινο-αντίστασης.

Οι πρώτες περιπτώσεις διαβήτη τύπου 2 μεταξύ παιδιών σημειώθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο και ήταν 8 κορίτσια, ηλικίας 9-16 ετών, Πακιστανικής, Ινδιάνικης, ή Αραβικής προέλευσης. Ήταν όλα υπέρβαρα και είχαν ένα οικογενειακό ιστορικό διαβήτη μέσα σε τουλάχιστον δύο γενιές. Συμπληρωτικά με αυτή την αναφορά, ο διαβήτης τύπου 2 επίσης παρατηρήθηκε μεταξύ 4 λευκών παιδιών στο Ηνωμένο Βασίλειο, καθώς και σε παχύσαρκα λευκά παιδιά από διάφορες άλλες χώρες. Πολλές από αυτές τις περιπτώσεις σημειώθηκαν σε παιδιά με πολύ υψηλούς ΔΜΣ, συχνά στο εύρος 35-40, όπου και θα μπορούσε να θεωρηθεί παχυσαρκία 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού σε ενήλικες. Πιο πρόσφατα, έγιναν διαθέσιμα πληθυσμιακά δεδομένα σχετικά με την επίπτωση του διαγνωσθέντος διαβήτη σε παιδιά και εφήβους της Αμερικής. Η έρευνα για τον Διαβήτη στην Μελέτη των Νέων εκτίμησε ποσοστά αργού επιπολασμού στα .18% και για τους δύο τύπους διαβήτη 1 και 2, αλλά έδειξε μεγάλου βαθμού μεταβλητότητα ανά ηλικία και φυλή. Μεταξύ των νεαρότερων παιδιών (ηλικίας, 0-9 ετών) ο διαβήτης τύπου 1 ήταν πολύ περισσότερο συνήθης σε όλες τις φυλές/εθνικότητες. Μεταξύ των εφήβων, οι περιπτώσεις διαβήτη τύπου 2 επαναπαρουσίασαν μία αυξανόμενη αναλογία περιπτώσεων διαβήτη, που κυμαίνονται από 6% μεταξύ των μη Ισπανών λευκών έως 22% (Ισπανοί), 33% (μαύροι), 40% (Ασιάτες-Νησιώτες Ειρηνικού), και 76% (νεαροί Ινδιάνο-αμερικανοί). Η τεράστια πλειψηφία εκείνων με διαβήτη τύπου 2 ($\geq 90\%$) σε όλες τις φυλετικές/εθνικές ομάδες ήταν υπέρβαροι.

Μεταξύ των ενηλίκων, η σχέση μεταξύ ΔΜΣ και διαβήτη τύπου 2 είναι ίσως ισχυρότερη από ότι με οποιαδήποτε άλλη επιπλοκή. Σε δύο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποίησαν αυτο-αναφερόμενα βάρος και ύψος, μία αύξηση στον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 ξεκίνησε να φαίνεται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα ΔΜΣ, αν και με βάρος εντός του φυσιολογικού εύρους, αλλά αυξάνεται πιο απότομα σε έναν ΔΜΣ μεγαλύτερο του 30. Επιπλέον, η πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής προσδίδει επιπρόσθετο κίνδυνο, ανεξάρτητα από το αρχικό σωματικό βάρος, ενισχύοντας τα οφέλη της σταθερότητας του βάρους. Τα πιο πρόσφατα

δεδομένα από το NHANES έδειξαν μία επίπτωση του διαβήτη στα 9.3% στον αμερικάνικο ενήλικο πληθυσμό, εκ των οποίων τα 2.8% είναι μη διαγνωσθέντα. Ένα επιπρόσθετο 26% έχει διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (ορισμένη ως γλυκόζη νηστείας πλάσματος σε επίπεδα από 5.6 έως <7.0 mmol/L). Όπως και στα παιδιά, πληθυσμοί μειονοτήτων είναι σε αυξημένο κίνδυνο συγκριτικά με τους μη Ισπανούς λευκούς. Στην περίπτωση των Ασιατών/Νησιωτών Ειρηνικού, αυξημένος κίνδυνος για διαβήτη σημειώνεται σε χαμηλότερα επίπεδα ΔΜΣ από ότι σε άλλους φυλετικούς/εθνικούς πληθυσμούς, πιθανόν εξαιτίας της τάσης για μία όλο ένα και πιο κεντρική κατανομή σωματικού λίπους.

Ο διαβήτης τύπου 2, αν και κάποτε ήταν σχεδόν άγνωστος στην εφηβεία, σήμερα αντιπροσωπεύει το ήμισυ όλων των νέων διαγνώσεων του διαβήτη σε μερικούς πληθυσμούς. Αυτή η κατάσταση σχεδόν αποκλειστικά αποδίδεται στην επιδημία της παιδικής παχυσαρκίας, αν και παράγοντες κληρονομικότητας και τρόπου ζωής επηρεάζουν τον ατομικό κίνδυνο. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, μία παιδιατρική κατάσταση, αποτελούμενη από δυσανοχή στη γλυκόζη και ινσουλινο-αντίσταση, φαίνεται να είναι κυρίαρχο φαινόμενο μεταξύ των σοβαρά παχύσαρκων παιδιών ανεξάρτητα από την εθνική ομάδα, ακόμη και πριν να έχουν εκπληρωθεί επίσης διαγνωστικά κριτήρια για τον διαβήτη. Η εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά αντιπροσωπεύει μία δυσοίωση εξέλιξη, εν όψει της μακροαγγειακής (καρδιακή νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο, ακρωτηριασμός άκρων) και μικροαγγειακής (νεφρική ανεπάρκεια, τύφλωση) ακολουθίας³.

1.4.2. Παχυσαρκία και νόσος μη-αλκοολικού λιπώδους ήπατος μεταξύ παιδιών και ενηλίκων²

Η νόσος του μη αλκοολικού λιπώδους ήπατος (NMAΛΗ) και η μη αλκοολική στεατο-ηπατίτιδα αναφέρονται σε νόσους στις οποίες η φυσιολογική αρχιτεκτονική του ήπατος καταστρέφεται από την παρουσία λίπους ή, στην περίπτωση της στεατο-ηπατίτιδας, από τη φλεγμονή και την βλάβη που προκαλεί το λίπος στο ηπατοκύτταρο που ίσως εξελιχθεί σε ίνωση και κίρρωση.

Δεν υπάρχουν καλά πληθυσμιακά δεδομένα για την επίπτωση της NMAΛΗ, αν και υπάρχουν υποκατάστατα. Μία πρόσφατη αναφορά έθεσε την εκτιμώμενη επίπτωση στο 3%-24%. Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, η επίπτωση της NMAΛΗ πιθανόν να υποαναφέρεται. Στην κλινική πράξη, μία αύξηση στα επίπεδα της ηπατικής τρανσαμινάσης, κυρίως της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, χωρίς άλλη ένδειξη για συγκεκριμένη ηπατική νόσο ή κατάχρηση αλκοόλ, συχνά θεωρείται υπονοούμενο για πιθανή NMAΛΗ, αλλά η διάγνωση παραμένει ιστολογική. Δεδομένα από τη NHANES III βρήκαν μία επίπτωση ανεξήγητων αυξήσεων των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης ορού στα 7.9%.

Η παχυσαρκία είναι ο πιο συνήθης παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την NMAΛΗ, με την πλειοψηφία των ασθενών με NMAΛΗ (69%-100% σε μία αναφορά) να είναι παχύσαρκοι. Μία μελέτη αυτοψίας βρήκε ότι το 18.5% των σημαντικά παχύσαρκων ασθενών αλλά μόνο το 2.7% των αδύνατων ασθενών είχε ιστολογικές αποδείξεις στεατοηπατίτιδας. Μία πολύ υψηλή επίπτωση σοβαρά

παχύσαρκων ασθενών που υπέστησαν βariatρική εγχείρηση έχουν αποδεδειγμένη NMAΛΗ ή μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μετά από εξέταση βιοψίας.

Παρόμοια με την επιδημιολογία του διαβήτη, τα άτομα Ασιατικής καταγωγής φαίνεται να είναι επιρρεπή σε ηπατική στεάτωση σε ένα σχετικά χαμηλότερο ΔΜΣ από ότι οι άλλοι φυλετικοί και εθνικοί πληθυσμοί. Οι ανεξήγητες αυξήσεις στα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης τείνουν να μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας. Η NMAΛΗ και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σχετίζονται με την κεντρική ή σπλαγχνική παχυσαρκία, και συνδέονται ισχυρά με την ινσουλινο-αντίσταση, τον διαβήτη τύπου 2, και άλλα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου. Ο διαβήτης σχετίζεται ισχυρά με τον κίνδυνο για NMAΛΗ, ανεξάρτητα από τον βαθμό παχυσαρκίας.

Η επίπτωση της NMAΛΗ στα παιδιά επίσης φαίνεται να αυξάνεται. Αν και η συνολική επίπτωση της κλινικά διαγνωσθείσας NMAΛΗ στους νέους πιστεύεται ότι είναι μικρή, μία μελέτη αυτοψίας εκτίμησε την παρουσία του λιπώδους ήπατος στο 10% των 2-19χρονων. Οι εκτιμήσεις της επίπτωσης της NMAΛΗ σε παχύσαρκα παιδιά κυμαίνονται από 22.5% έως 52.8%. Μία πρόσφατη μελέτη παχύσαρκων εφήβων (μέσο ΔΜΣ, 35.2 kg/m²), βασισμένη σε σχολεία, βρήκε ότι το 23% είχε ανεξήγητες αυξήσεις στο επίπεδο της αμινοτρανσφεράσης αλανίνης, με παρόμοια μεταβλητότητα ανά φύλο και εθνικότητα (αρσενικά > θηλυκά, Ισπανοί > λευκοί > μαύροι) με αυτή που αναφέρθηκε στους ενήλικες. Επίσης παρόμοια με τους ενήλικες, η NMAΛΗ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα παχυσαρκίας, ινσουλινο-αντίστασης, και διαβήτη.

1.4.3. Παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσος, και το μεταβολικό σύνδρομο²

Η παχυσαρκία θεωρείται ένας κύριος παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Αυτή μεσολαβείται, κατά ένα μέρος, μέσω παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία (ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων), και ινσουλινο-αντίσταση/διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης. Πιο πρόσφατα, έχει υπάρξει αυξανόμενο ενδιαφέρον για το ρόλο της φλεγμονής ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας που συνδέει την παχυσαρκία με την CVD. Πιο συγκεκριμένα, το μεταβολικά ενεργό λίπος που σχετίζεται με την σπλαγχνική παχυσαρκία πιστεύεται ότι παίζει ένα ρόλο στην παθογένεση.

Η συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και αυξανόμενων παραγόντων κινδύνου της CVD είναι ισχυρή. Τόσο ο αρχικός ΔΜΣ όσο και η αλλαγή του με την πάροδο του χρόνου προβλέπουν τον κίνδυνο ανάπτυξης CVD, και αυτή η συσχέτιση γίνεται φανερή τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Παρομοίως τόσο με την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 και τη NMAΛΗ, υπάρχουν φυλετικές/εθνικές διαφορές στη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και κινδύνου για CVD, όπως το ότι οι Αφρικανο-αμερικανοί ίσως να βρίσκονται σε λιγότερο κίνδυνο για έναν δεδομένο ΔΜΣ από ότι οι λευκοί, με τα άτομα Ασιατικής καταγωγής να διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο, πιθανόν εξαιτίας πληθυσμιακών διαφορών στην κατανομή σωματικού λίπους. Επιπρόσθετα στη συσχέτισή του με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η παχυσαρκία επίσης έχει βρεθεί να αυξάνει τον κίνδυνο συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας

ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνους όπως είναι η υπέρταση και ο διαβήτης, προτείνοντας έτσι ότι άλλοι μη μετρήσιμοι παράγοντες παίζουν ένα ρόλο. Η διεσταλμένη καρδιομυοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία ίσως να είναι, κατά ένα μέρος, υπεύθυνη για την αυξανόμενη επίπτωση του ανεξήγητου ξαφνικού θανάτου σε άτομα με σοβαρή παχυσαρκία.

Μία συσσωρευση παραγόντων κινδύνου συμπεριλαμβανομένου την κεντρική παχυσαρκία, τα χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού, την αυξημένη πίεση αίματος, και τη διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας είναι γνωστό ως μεταβολικό σύνδρομο και εξυπηρετεί ως μία ενωτική άρχη όσον αφορά στη σχέση μεταξύ ατομικών παραγόντων κινδύνου και παχυσαρκίας. Αν και η χρησιμότητα του μεταβολικού συνδρόμου ως ένα ξεχωριστό διαγνωστικό εργαλείο είναι αμφιλεγόμενη, είναι ξεκάθαρο ότι ένας αυξανόμενος αριθμός μεταβολικών και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου προδίδουν αυξανόμενο κίνδυνο για νοσηρότητα και θνησιμότητα στους ενήλικες. Με χρήση των ορισμών του Adult Treatment Panel III, τα δεδομένα του NHANES 1999-2000 έδειξαν ότι το 27% των αμερικανών ενηλίκων ηλικιών 20-74 ετών συνάντησε τα κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο.

Χρησιμοποιώντας τις οδηγίες του Adult Treatment Panel III που υιοθετήθηκαν για τους εφήβους, ανάλυση της έρευνας NHANES III (1988-1994) βρήκε μία ολική επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των εφήβων στα 4.2%, το οποίο αυξήθηκε στα 6.4% σε μία μελέτη χρησιμοποιώντας δεδομένα του NHANES 1999-2000. Και στις δύο έρευνες, περίπου το 30% των υπέρβαρων νέων ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 95^{\circ}$ εκατοστημόριο) κάλυψε τα κριτήρια των συγγραφέων για το μεταβολικό σύνδρομο (≥ 3 παράγοντες κινδύνου), συγκριτικά με το 7% των νέων μεταξύ των 85^{ου} και 95^{ου} εκατοστημορίων και λιγότερο από 1% των παιδιών με ένα $\Delta\text{ΜΣ}$ μικρότερο του 85^{ου} εκατοστημορίου, προτείνοντας τη χρησιμότητα του 95^{ου} εκατοστηνορίου ως ένα όριο για την αυξανόμενη πιθανότητα των κινδύνων που σχετίζονται με το υπέρβαρο. Συνεχιζόμενες διαχρονικές μελέτες θα έπρεπε να βοηθήσουν στο να καθοριστεί η προγνωστική σημαντικότητα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας για την νοσηρότητα και την θνησιμότητα των ενηλίκων.

Πίνακας 10. Ο νέος ορισμός του IDF (International Diabetes Federation) ¹⁰.

Σύμφωνα με τον νέο ορισμό του IDF, για ένα άτομο προκειμένου να οριστεί ότι έχει μεταβολικό σύνδρομο πρέπει να έχει:

Κεντρική παχυσαρκία (ορισμένη ως περιφέρεια μέσης $\geq 94\text{cm}$ για Ευρωπαίους άνδρες και $\geq 80\text{cm}$ για Ευρωπαίες γυναίκες, με τιμές συγκεκριμένες για την εθνικότητα για τις άλλες ομάδες)

Συν οποιουδήποτε 2 από τους ακόλουθους 4 παράγοντες:

- **Αυξημένα επίπεδα TG:** $\geq 150\text{ mg/dl}$ (1.7 mmol/L), ή **ειδική θεραπεία γι' αυτή τη λιπιδική ανωμαλία**
- **Μειωμένη HDL χοληστερόλη:** $<40\text{ mg/dl}$ (1.03 mmol/L^*) στους άνδρες και $<50\text{ mg/dl}$ (1.29 mmol/L^*) στις γυναίκες, ή **ειδική θεραπεία γι' αυτή τη λιπιδική ανωμαλία**
- **Αυξημένη πίεση αίματος:** συστολική ΠΑ ≥ 150 ή διαστολική ΠΑ $\geq 150\text{ mmHg}$, ή **θεραπεία ήδη διαγνωσθέντας υπέρτασης**
- **Αυξημένη γλυκόζη νηστείας πλάσματος (ΓΝΠ)** $\geq 100\text{ mg/dl}$ (5.6 mmol/L), ή **ήδη διαγνωσθέν διαβήτη τύπου 2**

Εάν είναι πάνω από 5.6 mmol/L ή 100 mg/dl , συνιστάται οπωσδήποτε OGTT αλλά δεν είναι αναγκαία για να οριστεί η παρουσία του συνδρόμου.

*οι τιμές αυτές έχουν αναθεωρηθεί από εκείνες που αρχικά παρουσιάστηκαν για τη διασφάλιση συνέπειας με τα όρια του ATP III.

Πίνακας 11. Τιμές περιφέρειας μέσης εξειδικευμένες ανά εθνικότητα ¹⁰.

ΧΩΡΑ/ ΕΘΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ	ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ
Ευρωποειδή* Στις ΗΠΑ, οι τιμές του ATP III είναι πιθανόν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούνται για κλινικούς σκοπούς	Άνδρες: $\geq 94\text{cm}$ Γυναίκες: $\geq 80\text{cm}$
Νότιοι Ασιάτες Βασισμένες σε ένα πληθυσμό από Κινέζους, Μαλαισιανούς και Ινδιάνους-Ασιάτες	Άνδρες: $\geq 90\text{cm}$ Γυναίκες: $\geq 80\text{cm}$
Κινέζοι	Άνδρες: $\geq 90\text{cm}$ Γυναίκες: $\geq 80\text{cm}$
Γιαπωνέζοι**	Άνδρες: $\geq 90\text{cm}$ Γυναίκες: $\geq 80\text{cm}$
Αμερικανοί Νότιων και Κεντρικών εθνικοτήτων	Χρήση συστάσεων Νότιων Ασιατών έως ότου περισσότερα εξειδικευμένα δεδομένα να είναι διαθέσιμα
Αφρικανοί κάτω από τη Σαχάρα	Χρήση Ευρωπαϊκών δεδομένων έως ότου περισσότερα εξειδικευμένα δεδομένα να είναι διαθέσιμα
Πληθυσμοί Δυτικής Μεσογείου και Μέσης Ανατολής (Αραβες)	Χρήση Ευρωπαϊκών δεδομένων έως ότου περισσότερα εξειδικευμένα δεδομένα να είναι διαθέσιμα

*σε μελλοντικές επιδημιολογικές μελέτες πληθυσμών Ευρωπαϊδούς προέλευσης, η επίπτωση θα έπρεπε να δίνεται χρησιμοποιώντας τόσο τα Ευρωπαϊκά όσο και τα Β. Αμερικανικά όρια προκειμένου να επιτραπούν καλύτερες συγκρίσεις.

**αρχικά διαφορετικές τιμές προτάθηκαν για τους Γιαπωνέζους αλλά νέα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση των τιμών που σημειώνονται παραπάνω.

Πίνακας 12. Τα κλινικά κριτήρια του WHO για το μεταβολικό σύνδρομο¹⁰.

Προκειμένου να γίνει μία διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου ο ασθενής πρέπει να παρουσιάζει δυσανοχή γλυκόζης, διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή διαβήτη και/ή ινσουλινο-αντίσταση, μαζί με 2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Διαταραγμένη ρύθμιση γλυκόζης ή διαβήτη
- Ινσουλινο-αντίσταση (κάτω από υπερινσουλιναϊκές ευγλυκαιμικές καταστάσεις)
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg
- Αυξημένα τριγλυκερίδια πλάσματος (≥ 1.7 mmol/L; 150mg/dl) και/ή χαμηλή HDL χοληστερόλη (< 0.9 mmol/L, 35mg/dl για τους άνδρες; < 1.0 mmol/L, 39mg/dl για τις γυναίκες)
- Κεντρική παχυσαρκία (άνδρες: λόγος μέσης προς γλουτών > 0.90 , γυναίκες: λόγος μέσης προς γλουτών > 0.85) και/ή BMI > 30 kg/m²
- Μικροαλβουμινουρία (ρυθμός έκκρισης αλβουμίνης μέσω των ούρων ≥ 20 g/min ή λόγος αλβουμίνη/κρεατινίνη ≥ 30 mg/g)

Πίνακας 13. Η κλινική ταυτοποίηση του μεταβολικού συνδρόμου μέσω του ATP III¹⁰.

Τρεις ή περισσότεροι από τους ακόλουθους πέντε παράγοντες κινδύνου:	
<i>Παράγοντας κινδύνου</i>	<i>Επίπεδο ορισμού</i>
Κεντρική παχυσαρκία • Άνδρες • Γυναίκες	Περιφέρεια μέσης > 102 cm (> 40 in) > 88 cm (> 35 in)
Τριγλυκερίδια	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)
HDL χοληστερόλη • Άνδρες • Γυναίκες	< 40 mg/dl (1.03 mmol/L) < 50 mg/dl (1.29 mmol/L)
Πίεση αίματος	$\geq 130/\geq 85$ mmHg
Γλυκόζη νηστείας	≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/L)

1.4.4. Λοιπές επιπλοκές της παχυσαρκίας³

Οι συχνές πνευμονικές επιπλοκές περιλαμβάνουν διαταραγμένη αναπνοή στον ύπνο (άπνοια ύπνου), άσθμα, και δυσανοχή στην άσκηση. Η ανάπτυξη άσθματος ή δυσανοχής στην άσκηση σε ένα παχύσαρκο παιδί μπορεί να περιορίσει τη φυσική δραστηριότητα και έτσι να προκαλέσει περισσότερη αύξηση βάρους. Επιπρόσθετα, σοβαρές ηπατικές, νεφρικές, μυοσκελετικές, και νευρολογικές επιπλοκές αναγνωρίζονται όλο και πιο πολύ. Ευρήματα πολλών μελετών υποδεικνύουν σημαντικές ψυχοκοινωνικές συνέπειες της παιδικής παχυσαρκίας. Τα παχύσαρκα παιδιά θεωρούνται από στερεότυπα ως μη υγιή, ακαδημαϊκώς αποτυχημένα, κοινωνικά βραδύνοια, ανθυγιεινά, και καθυστερημένα. Οι παροχές υπηρεσιών

υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη θεραπεία της παχυσαρκίας μοιράζονται αυτά τα αρνητικά στερεότυπα σε κάποιο βαθμό. Τα υπέρβαρα παιδιά ηλικίας 5 ετών μπορεί να αναπτύξουν μία αρνητική εικόνα για τον εαυτό τους, και οι παχύσαρκοι έφηβοι δείχνουν φθίνοντες βαθμούς αυτοπεποίθησης που σχετίζονται με θλίψη, μοναξιά, νευρικότητα, και υψηλού κινδύνου συμπεριφορές.

Ο κίνδυνος για επιπλοκές που σχετίζονται με την παχυσαρκία μπορεί να διαφέρει ανά εθνική καταγωγή και σαν αποτέλεσμα πολιτιστικών παραγόντων. Μαύροι και Ισπανοί νέοι στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο από ότι οι λευκοί συνομήλικοί τους. Η παχυσαρκία μόνο κατά ένα μέρος εξηγεί αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας, από τη στιγμή που η συγκέντρωση της ινσουλίνης ορού νηστείας και η επικράτηση του συνδρόμου ινσουλينو-αντίστασης παραμένουν πολύ υψηλότερα στη μειονότητα των νέων μετά από στατιστική προσαρμογή για τον ΔΜΣ ή την παχυσαρκία. Αντίθετα, δυσμενείς ψυχοκοινωνικές επιδράσεις είναι συχνά περισσότερο σοβαρές σε λευκά παιδιά, ιδιαιτέρως σε κορίτσια, από ότι σε άλλες εθνικές ομάδες.

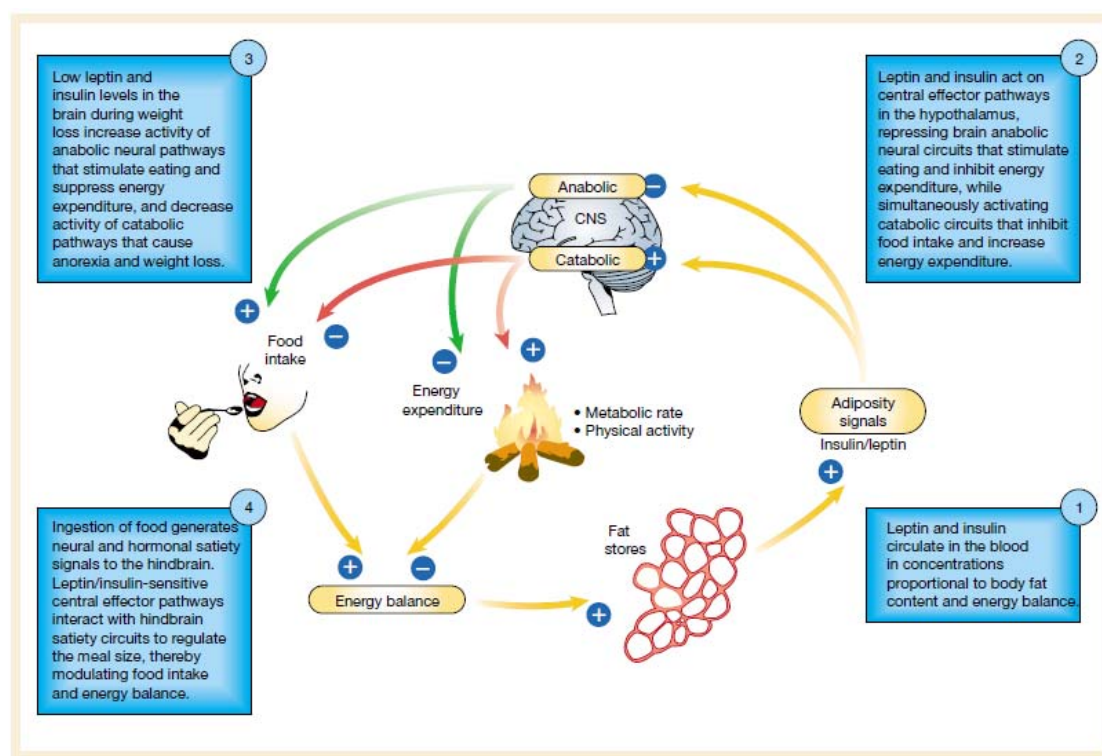
1.5 ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΥΘΜΙΖΕΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΡΟΦΗΣ¹¹

Παρά τις βραχυχρόνιες δυσαναλογίες στο ενεργειακό ισοζύγιο, οι περισσότεροι από εμάς επιτυγχάνουμε να ταιριάζουμε τη συσσωρευτική ενεργειακή πρόσληψη στην ενεργειακή κατανάλωση με μεγάλη ακρίβεια όταν η μέτρηση γίνεται μέσα σε μία χρονική περίοδο πολλών γευμάτων. Το φαινόμενο αυτό αντικατοπτρίζει μία ενεργή ρυθμιστική διαδικασία, που ορίζεται ως ενεργειακή ομοιόσταση, η οποία προάγει σταθερότητα στην ποσότητα της σωματικής ενέργειας που είναι αποθηκευμένη με τη μορφή του λίπους.

1.5.1 Το μοντέλο της ενεργειακής ομοιόστασης¹¹

Η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης (υπερφαγία) που προκαλείται από μία περίοδο νηστείας είναι ένα απλό μα συναρπαστικό παράδειγμα ρύθμισης της ενεργειακής πρόσληψης. Η επακόλουθη ανάκαμψη του χαμένου σωματικού βάρους στις αρχικές τιμές, που συνοδεύεται από τη σταδιακή επαναφορά της ενεργειακής πρόσληψης στα φυσιολογικά επίπεδα, είναι απόδειξη για μία ρυθμιστική διαδικασία που είναι και ακριβής και στέρεη. Για να εξηγήσει το φαινόμενο αυτό ο Kennedy το 1953 πρότεινε ότι ανασταλτικά μηνύματα που δημιουργούνται κατ' αναλογία των αποθηκών σωματικού λίπους δρούν στον εγκέφαλο για να μειώσουν την πρόσληψη τροφής. Έτσι, όταν η απώλεια βάρους που προκαλείται από θερμιδικό περιορισμό μειώνει το επίπεδο αυτών των ανασταλτικών μηνυμάτων, η πρόσληψη τροφής αυξάνεται μέχρις ότου να διορθωθεί το ενεργειακό έλλειμμα. Το μοντέλο αυτό, ωστόσο, δεν εξηγεί το πως ελέγχεται η ενεργειακή πρόσληψη κατά τη διάρκεια των ατομικών γευμάτων. Είκοσι χρόνια αργότερα, οι Gibbs και Smith πρότειναν ότι τα μηνύματα που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια ενός γεύματος (γνωστοί ως «παράγοντες κορεσμού»), συμπεριλαμβανομένου των πεπτιδίων που εκκρίνονται από την γαστρεντερική οδό, παρέχουν πληροφορίες στον εγκέφαλο που αναστέλλουν τη

διαδικασία της σίτισης και οδηγούν στον τερματισμό του γεύματος. Ένα μοντέλο που φαίνεται να ενωποιεί αυτές τις δύο υποθέσεις απεικονίζεται στο σχήμα 5.



Σχήμα 5. Μοντέλο που δείχνει πώς μία αλλαγή στο ποσοστό του σωματικού λίπους συνδέεται με αντισταθμιστικές αλλαγές στην πρόσληψη τροφής. Η λεπτίνη και η ινσουλίνη είναι μηνύματα του λιπώδους ιστού, που εκκρίνονται κατ' αναλογία του περιεχόμενου σωματικού λίπους, τα οποία δρουν στον υποθάλαμο για να διεγείρουν τις καταβολικές, ενώ αναστέλλουν τις αναβολικές, ενεργοποιητικές πορείες. Αυτές οι πορείες έχουν αντικρουόμενες επιδράσεις στο ενεργειακό ισοζύγιο (η διαφορά μεταξύ θερμίδων που καταναλώνονται και ενέργειας που ξοδεύεται) που με τη σειρά του καθορίζει την ποσότητα του καυσίμου του σώματος που είναι αποθηκευμένο ως λίπος.

1.5.2 Μηνύματα παχυσαρκίας: λεπτίνη και ινσουλίνη¹¹

Η παγκρεατική ορμόνη, ινσουλίνη, η οποία εισέρχεται στον εγκέφαλο από την κυκλοφορία και δρά εκεί για να μειώσει την ενεργειακή πρόσληψη, ήταν το πρώτο ορμονικό μήνυμα που φαίνεται να εμπλέκεται στη ρύθμιση του σωματικού βάρους από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η μετέπειτα ζωντανή απόδειξη ότι η βαθιά υπερφαγία και η παχυσαρκία των ob/ob ποντικών προέρχεται από αυτοσωμικές μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί για λεπτίνη, μία ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, παρέχοντας μία συναρπαστική απόδειξη ενός δεύτερου μηνύματος παχυσαρκίας. Μετέπειτα μελέτες απέδειξαν ότι και η ινσουλίνη και η λεπτίνη εκπληρώνουν τα κριτήρια που θα έπρεπε να καλύπτονται από οποιοδήποτε υπονήφιο μήνυμα παχυσαρκίας. Και οι δύο ορμόνες κυκλοφορούν σε επίπεδα αναλογικά με το περιεχόμενο σωματικό λίπος και εισέρχονται στο ΚΝΣ ανάλογα με το επίπεδό τους στο πλάσμα. Οι υποδοχείς λεπτίνης και ινσουλίνης εκφράζονται από νευρώνες του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ενεργειακή πρόσληψη, και η χορήγηση άλλου πεπτιδίου κατευθείαν μέσα στον εγκέφαλο μειώνει

την πρόσληψη τροφής, ενώ η ανεπάρκεια άλλης ορμόνης κάνει το αντίθετο. Μέχρι σήμερα, η ινσουλίνη και η λεπτίνη είναι τα μόνα μόρια που εκπληρώνουν αυτά τα κριτήρια.

1.5.3 Ενεργοποιητικά νευροπεπτίδια των μηνυμάτων παχυσαρκίας¹¹

Αρκετές διακεκριμένες υποθαλαμικές πορείες που περιέχουν νευροπεπτίδια έχουν εμφανιστεί ως υποψήφιοι μεσολαβητές στη δράση λεπτίνης και ινσουλίνης στο ΚΝΣ (πίνακας 14).

Πίνακας 14. Νευροπεπτίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης.

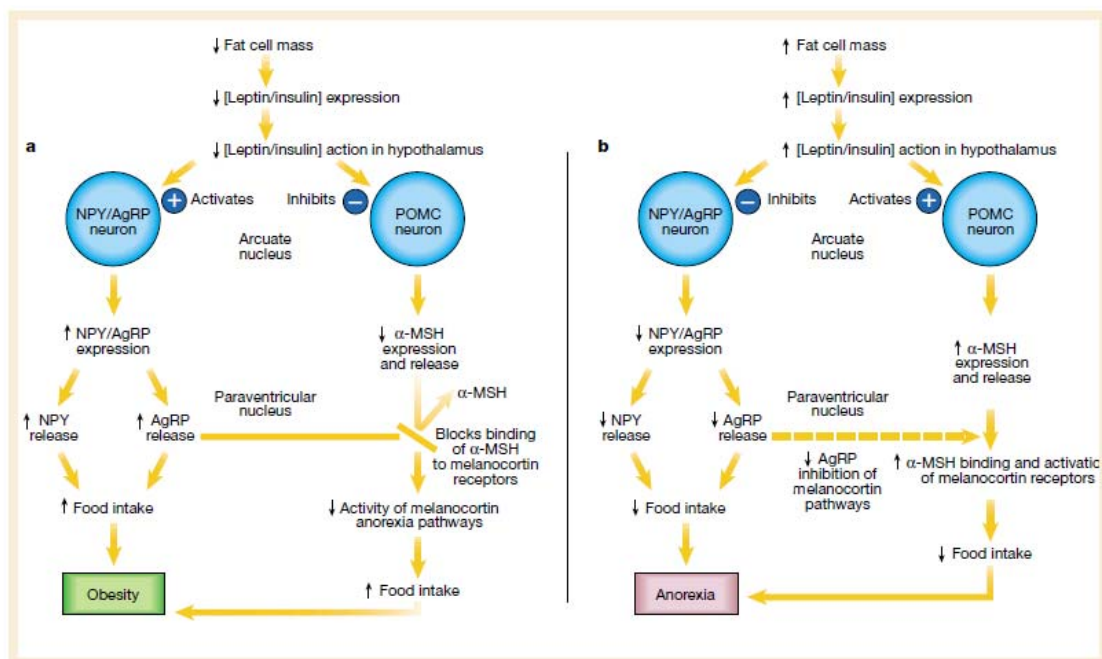
Molecule	Regulation by adiposity signals
Orexigenic	
NPY*	↓
AGRP*	↓
MCH	↓
Hypocretin 1 and 2/orexin A and B	↓
Galanin	?
Noradrenaline	?
Anorexigenic	
α-MSH*	↑
CRH*	↑
TRH*	↑
CART*	↑
IL-1β*	↑
Urocortin*	?
Glucagon-like peptide 1	?
Oxytocin	?
Neurotensin	?
Serotonin	?

Orexigenic refers to molecules that promote increased energy intake; anorexigenic implies the opposite. An asterisk designates documented, coordinated effects on both food intake and energy expenditure that promote a change in energy stores; arrows designate direction of effect exerted by one or both of the adiposity signals, leptin and insulin.

- Το νευροπεπτίδιο Y διεγείρει την πρόσληψη τροφής

Η βασικότερη μεταξύ των αναβολικών ενεργοποιητικών πορειών είναι ένα κύκλωμα που περιέχει το νευροπεπτίδιο Y (NPY). Έγχυση του NPY στις εγκεφαλικές κοιλίες ή απευθείας στον υποθάλαμο ποντικών δυναμικά διεγείρει την πρόσληψη τροφής και μειώνει την ενεργειακή κατανάλωση ενώ ταυτόχρονα παρακινούν λιπογονικά ένζυμα στο συκώτι και τον λευκό λιπώδη ιστό. Συνεπώς, συνεχής ή επαναλαμβανόμενη κεντρική έγχυση του NPY οδηγεί εύκολα σε παχυσαρκία. Επειδή η έκφραση του γονιδίου του NPY και η έκκριση του πεπτιδίου NPY στον υποθάλαμο αυξάνονται κατά τη διάρκεια ενεργούς εξάντλησης των αποθηκών σωματικού λίπους και/ή μειωμένης σηματοδότησης λεπτίνης/ινσουλίνης στον εγκέφαλο, το NPY καλύπτει τα κριτήρια για ένα μόριο αναβολικής σηματοδότησης. Επιπλέον, η λεπτίνη αναστέλλει την έκφραση του γονιδίου του NPY του τοξοειδούς πυρήνα και η γενετική απόπτωση του NPY μειώνει την υπερφαγία και την παχυσαρκία στα ob/ob ποντίκια, υποδεικνύοντας ότι η ολοκληρωτική ανταπόκριση στην ανεπάρκεια λεπτίνης απαιτεί τη σηματοδότηση του NPY (σχήμα 6α). Η υπερφαγική ανταπόκριση στον διαβήτη με

ινσουλινική ανεπάρκεια παρομοίως συνοδεύεται από αυξημένη υποθαλαμική σύνθεση και απελευθέρωση NPY, και αυτή η απάντηση παρεμποδίζεται από τη χορήγηση ινσουλίνης, είτε συστηματικά είτε απευθείας μέσα στον εγκέφαλο. Το εύρημα ότι τα ποντίκια που έχουν έλλειψη NPY (αλλά κατά τα άλλα είναι γενετικά φυσιολογικά) έχουν ανέπαφες απαντήσεις σίτισης, ωστόσο, εγείρει ερωτήματα σχετικά με την ανάγκη για NPY όταν τα επίπεδα λεπτίνης ή ινσουλίνης είναι φυσιολογικά. Εναλλακτικά, συγγενή απουσία ενός μεγάλου νευροπεπτιδίου όπως το NPY ίσως να προκαλεί αντισταθμιστικές αντιδράσεις που συγκαλύπτουν τις συνέπειες της έλλειψης.



Σχήμα 6. Ο ρόλος των νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα στη σηματοδότηση της παχυσαρκίας. **A.** Δραστηριότητα των λεπτινο-/ινσουλινο-ευαίσθητων πορειών της σηματοδότησης της παχυσαρκίας στον υποθάλαμο υπό καταστάσεις ανεπάρκειας λεπτίνης/ινσουλίνης. **B.** Η αυξημένη δράση της λεπτίνης/ινσουλίνης στον τοξοειδή πυρήνα αναστέλλει την αναβολική πορεία των NPY/AGRP και διεγείρει την καταβολική πορεία της POMC, με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη τροφής και την ανορεξία.

- Οι μελανοκορτίνες καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής

Τα υπονήφια μόρια καταβολικής ενεργοποιητικής σηματοδότησης έχουν ένα αντίθετο σύνολο χαρακτηριστικών. Οι μελανοκορτίνες όπως είναι η α -μελανοκυτταρο-διεγερτική ορμόνη (α -MSH), όπως επίσης η ορμόνη που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη (CRH), η ορμόνη που απελευθερώνει θυρεοτροπίνη (TRH), κοκαίνο- και αμφεταμινο-ρυθμιζόμενος μεταγραφάας (CART) και η ιντερλευκίνη-1 β είναι μεταξύ μίας αυξανόμενης λίστας πεπτιδίων που προάγουν αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Η νευρωνική σύνθεση αυτών των πεπτιδίων αυξάνεται ως απάντηση στην αυξημένη λιπιδική σηματοδότηση στον εγκέφαλο. Μεταξύ αυτών, το σύστημα της μελανοκορτίνης ξεχωρίζει ως αξιοσημείωτο τόσο για την πολυπλοκότητά του όσο και για τη σημασία του στην ενεργειακή ομοιόσταση.

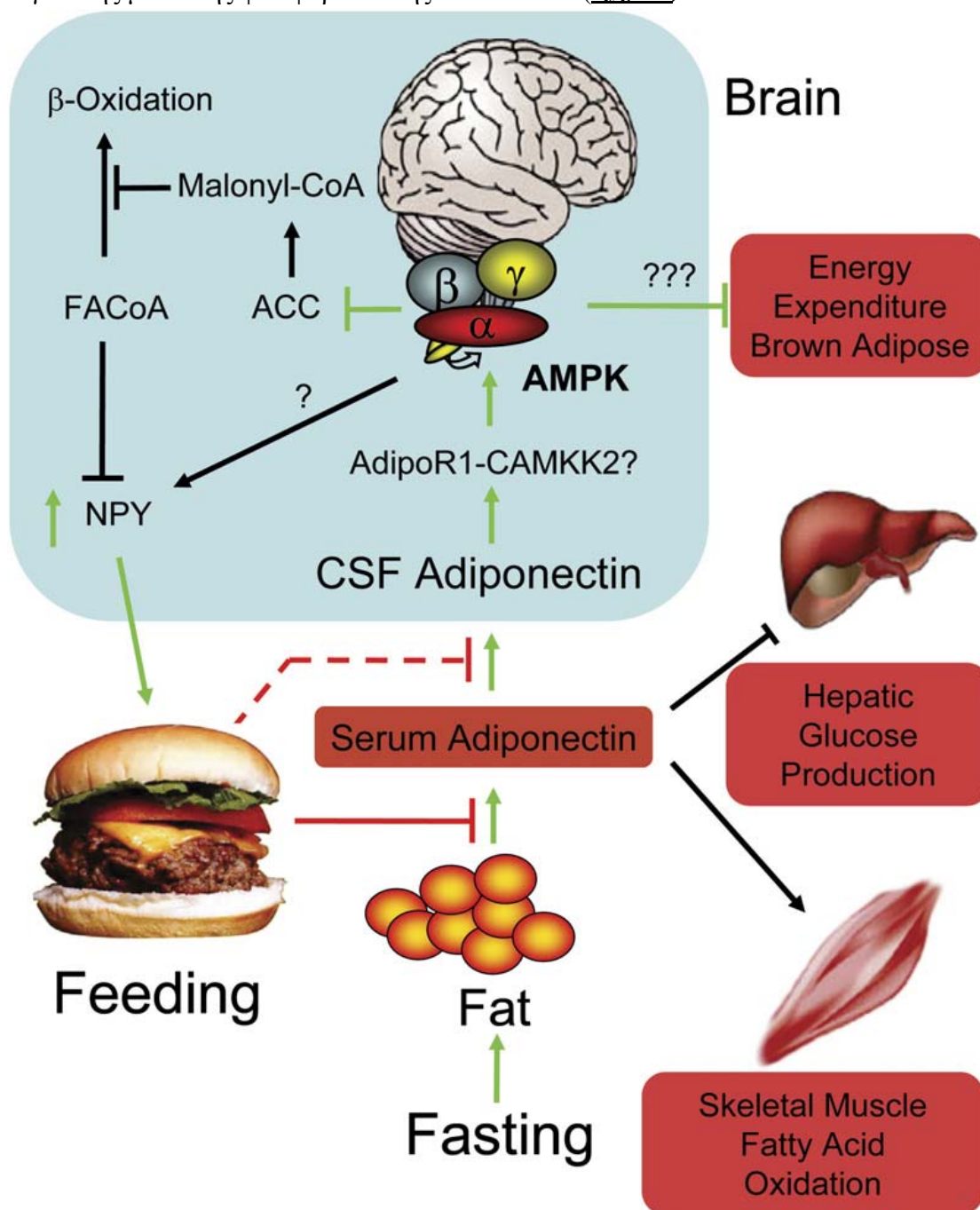
Οι μελανοκορτίνες είναι πεπτίδια (όπως η α -MSH) που έχουν διασπαστεί από το πρόδρομο μόριο της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC) και που ασκούν τις επιδράσεις τους δεσμευόμενα σε μέλη μίας οικογένειας υποδοχέων μελανοκορτίνης. Ένας ρόλος για τη σηματοδότηση της μελανοκορτίνης στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης πρώτα προέκυψε μετά την κλωνοποίηση των γονιδίων των υποδοχέων MC3 και MC4 και την επίδειξη ότι αυτά εκφράζονται κυρίως στον εγκέφαλο. Την ανακάλυψη αυτή ακολούθησε η απόδειξη ότι ένας συνθετικός αγωνιστής αυτών των υποδοχέων καταστέλλει την πρόσληψη τροφής, ενώ ένας συνθετικός ανταγωνιστής έχει το αντίθετο αποτέλεσμα. Επίσης, έλλειψη του πλήρους αριθμού των κεντρικών υποδοχέων MC4 προδιαθέτει για υπερφαγία και παθολογική αύξηση του σωματικού βάρους (*σχήμα 6b*).

Ο υποθάλαμος εντάσσει σήματα από το έντερο και τον λευκό λιπώδη ιστό που ρυθμίζουν την όρεξη καθώς και την ενεργειακή κατανάλωση και το μεταβολισμό μέσω συμπαθητικών εκροών στους μύες, στο λίπος και το ήπαρ. Αυτά τα μηνύματα απορρέουν από ορμόνες που εκκρίνονται στον λιπώδη ιστό (λεπτίνη, αντιπονεκτίνη, IL-6), στο έντερο (γκρελίνη, χολοκυστοκινίνη, πεπτίδιο YY), και το πάγκρεας (ινσουλίνη) όπως επίσης και διατροφικά σήματα όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, η γλυκόζη και τα βραχεία αλύσου αμινοξέα. Για παράδειγμα η λεπτίνη δρά κεντρικά στον υποθάλαμο για να καταστείλλει την όρεξη και να αυξήσει την ενεργειακή κατανάλωση στον σκελετικό μυ. Πράγματι, τρωκτικά και άνθρωποι με έλλειψη λεπτίνης ή του υποδοχέα της γίνονται παχύσαρκοι ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας αυτών των μηχανισμών. Θεραπεύοντας τρωκτικά με αντιπονεκτίνη επίσης αυξάνει τον μεταβολισμό γλυκόζης και λίπους στους μύες, μειώνει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, και οδηγεί σε βελτιώσεις στην ινσουλινο-ευαισθησία¹².

Τόσο η αντιπονεκτίνη όσο και η λεπτίνη δρουν μέσω των κυτταρο-επιφανειακών υποδοχέων τους (AdipoR1/2 και Ob-R, αντιστοίχως) για να ρυθμίσουν ένα κοινό ένζυμο το AMPK, το οποίο φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης. Η υποθαλαμική δραστηριότητα του AMPK αυξάνεται μετά από νηστεία και μειώνεται έπειτα από σίτιση. Οι επιδράσεις αυτές μεσολαβούνται από αλλαγές στις κυκλοφορούσες ορμόνες όπως ότι η λεπτίνη, η ινσουλίνη, και η γλυκόζη μειώνουν τη δραστηριότητα του AMPK ενώ η ορμόνη γκρελίνη που προέρχεται από το έντερο αυξάνει τη δραστηριότητα του AMPK. Η αναστολή του AMPK έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή των ορμονών που διεγείρουν την όρεξη, του νευροπεπτιδίου Y (NPY), και της πρωτεΐνης που σχετίζεται με την agouti, ενώ η ενεργοποίηση του AMPK αυξάνει την έκφρασή τους και επάγει τη σίτιση. Έτσι, η ισορροπία μεταξύ κορεσμού και σίτισης εξαρτάται από το εάν το AMPK εμποδίζεται ή ενεργοποιείται στον εγκέφαλο¹².

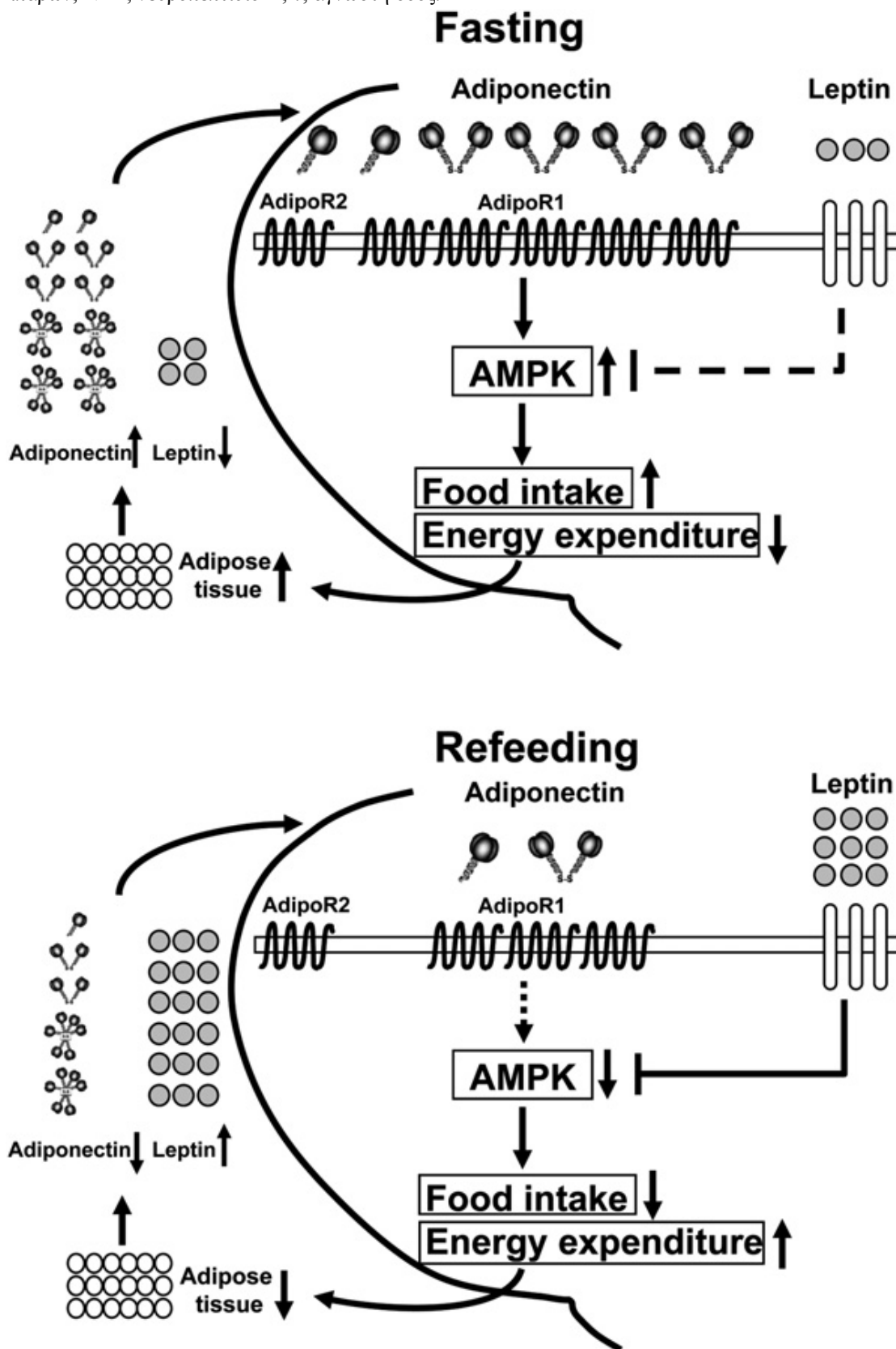
Συγκριτικά με τις κεντρικές επιδράσεις τους, μερικές ορμόνες όπως η λεπτίνη και ο ακτινοειδής νευροτροφικός παράγοντας δρουν διαφορετικά στους περιφερικούς ιστούς και διεγείρουν τη δραστηριότητα του AMPK. Οι διάφοροι μηχανισμοί σηματοδότησης που λειτουργούν μεταξύ του εγκεφάλου και των περιφερικών ιστών είναι μερικώς κατανοητοί, αλλά είναι γνωστό ότι η δραστηριότητα του AMPK

ρυθμίζεται από αλλαγές στα νουκλεοτίδια και είναι ομοιοπολικά ρυθμιζόμενο από την πρωτεϊνική φωσφατάση 2C και τουλάχιστον τρεις κινάσες, τις LKB1, CAMKK2, και TAK1, με την CAMKK2 πιο πιθανά κυρίαρχη στον εγκέφαλο. Στον σκελετικό μυ, η ενεργοποίηση του AMPK από την αντιπνεκτίνη, όπως και η λεπτίνη, διεγείρει την οξείδωση των λιπαρών οξέων μέσω της εξαρτώμενης από το AMPK φωσφορυλίωσης του ACC, η οποία με τη σειρά της μειώνει μηλόνυλο-CoA και αυξάνει τη μιτοχονδριακή β-οξείδωση, ενώ στο ήπαρ οδηγεί στην καταστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης μέσω της φωσφορυλίωσης του TORC2 (*σχήμα 7*)¹².



Σχήμα 7. Η νηστεία ενεργοποιεί την αυξημένη αντιπνεκτίνη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και την ενεργοποίηση του AMPK στον εγκέφαλο, το οποίο αυξάνει το NPY και επάγει τη σίτιση (πράσινα βέλη). Η σίτιση μειώνει την αντιπνεκτίνη και ελαττώνει την όρεξη (κόκκινα βέλη). Στην παχυσαρκία,

η ικανότητα να μειώνεται η αντιπονεκτίνη ως απάντηση στη σίτιση καταστέλλεται, παρεμποδίζοντας την απενεργοποίηση της όρεξης (διακεκομμένο κόκκινο βέλος). CAMKK2, Ca^{2+} /καλμοδουλινο-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση 2β; ACC, καρβοξυλάση ακετυλο-CoA; FAcCoA, ακυλο-CoA μακράς αλύσου λιπαρών; NPY, νευροπεπτίδιο Y; ?, άγνωστη οδός.



Σχήμα 8. Η αντιπονεκτίνη ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ομοιόσταση.

1.6 Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών (υπερπρόσληψη τροφής ή/και μείωση φυσικής δραστηριότητας) και κληρονομικών παραγόντων, όπως έχει δείχθει από πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν σε αρκετούς πληθυσμούς (δίδυμα που μεγάλωσαν μαζί ή χωριστά, υιοθετημένα παιδιά, πυρηνικές οικογένειες, κλπ □ Stunkard et al.1990). Από κλινική και φυσιολογική άποψη, η παχυσαρκία είναι μία πολύ ετερογενής νόσος. Η ανάπτυξή της κλασσικά συσχετίζεται με ενεργειακή ανισορροπία ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ ατομικής ευαισθησίας (εν μέρει γενετική □ Clement & Ferre, 2003) και τρόπων ζωής που ενθαρρύνουν την ενεργειακή πρόσληψη και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Πολυάριθμοι παράγοντες λαμβάνουν μέρος, συμπεριλαμβάνοντας το ρόλο περιβαλλοντικών, συμπεριφοριστικών και κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων σε άτομα με διαφορετικές φυσιολογικές ευαισθησίες. Μελέτες έχουν δείξει ότι το 30-80% της παραλλαγής του βάρους καθορίζεται από γενετικούς παράγοντες. (Bouchard, 1991 □ Carmelli et al. 1994)¹³.

Τα τελευταία χρόνια η μοριακή προσέγγιση στην παχυσαρκία έχει αναβαθμίσει την κατανόηση μερικών από τις αιτίες και τους μηχανισμούς αυτής της νόσου, με τελικό σκοπό την ανάπτυξη περισσότερων κατάλληλων μορφών θεραπείας. Πρόσφατα, η συνεισφορά των γενετικών παραγόντων στην παχυσαρκία μπορεί να συνοψιστεί ως εξής¹³:

- a) Σπάνιες μονές μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια εξηγούν, ολοκληρωτικά, την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (μονογονιδιακή παχυσαρκία). Αυτές οι μορφές παχυσαρκίας είναι σπάνιες, πολύ σοβαρές και γενικότερα ξεκινούν στην παιδική ηλικία (Farooqi & O'Rahilly, 2004),
- b) Αρκετές γενετικές παραλλαγές αλληλεπιδρούν με ένα «σε κίνδυνο» περιβάλλον (πολυγονιδιακή παχυσαρκία). Σε αυτή την περίπτωση κάθε γονίδιο ευαισθησίας, σε ατομικό επίπεδο, θα έχει μόνο μία μικρή επίδραση στο βάρος, και η συσσωρευτική συνεισφορά αυτών των γονιδίων θα γίνει σημαντική μόνο όταν υπάρξει μία αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες προδιαθέτοντας για τη φαινοτυπική τους έκφραση (υπερπρόσληψη τροφής, μείωση φυσικής δραστηριότητας). Αυτή η υπόθεση συνδέεται με τις συνήθειες παχυσαρκίας. Ο γενετικός κίνδυνος για παχυσαρκία θεωρείται ότι είναι ένα αποτέλεσμα συνηθισμένων αλληλόμορφων που παράγονται από τη νόσο (Lander, 1996). Ως συνέπεια, το ποσοστό παχυσαρκίας που οφείλεται σε αυτά τα αλληλόμορφα θα είναι υψηλό. Παρ' όλ' αυτά, ακόμα και οι κύριοι οπαδοί αυτής της υπόθεσης συμφωνούν ότι σε συγκεκριμένες περιστάσεις σπάνιες παραλλαγές αλληλομόρφων ίσως να αναμιγνύονται στη συνήθη παχυσαρκία. Εδώ, ο κίνδυνος για

συνήθη παχυσαρκία θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα ενός μεγάλου αριθμού γενετικών τόπων, καθένας με πολλαπλά αλληλόμορφα που προδιαθέτουν τη νόσο χαμηλής συχνότητας (Pritchard, 2001).

Καθένα από τα γονίδια της παχυσαρκίας πιθανόν να έχει μόνο μία μικρή συνεισφορά στο σωματικό βάρος, αλλά όλη μαζί η κληρονομούμενη ποικιλομορφία παίζει ένα μεγάλο ρόλο στον καθορισμό του πώς ένα άτομο ανταποκρίνεται στους περιβαλλοντικούς παράγοντες της δίαιτας και της φυσικής δραστηριότητας¹⁴.

Αν και όλοι οι άνθρωποι έχουν το ίδιο γενετικό υλικό, το γονιδίωμα κάθε ατόμου είναι ελαφρώς διαφορετικό: όταν συγκρίνουμε δύο οποιαδήποτε αντίγραφα της ίδιας έκτασης του γονιδιώματος, περίπου 1 σε κάθε 1200 βάσεις θα είναι διαφορετική [συνήθως ένας μονο-νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNPs)]. Οι περισσότεροι SNPs που αναγνωρίστηκαν συγκρίνοντας δύο χρωμοσώματα είναι συνήθεις και κατανέμονται σε όλο τον κόσμο: το 90% τέτοιων SNPs θα παρατηρηθούν ξανά με μία συχνότητα τουλάχιστον 1%. Οι περισσότερες από αυτές τις συνήθεις παραλλαγές ίσως να μην έχουν καμία λειτουργική επίπτωση. Ωστόσο, ορισμένοι από αυτούς τους πολυμορφισμούς θα αλλάξουν τη βιολογική λειτουργία ενός γονιδίου, είτε επηρεάζοντας τη δομή της πρωτεΐνης είτε αλλάζοντας τη θέση, την ποσότητα ή τον χρόνο στον οποίο η πρωτεΐνη συντίθεται. Μερικές από αυτές τις λειτουργικές αλλαγές θα επηρεάσουν την επιρρέπεια για παχυσαρκία και τις σχετικές νόσους¹⁴.

Δεν είναι ακόμη γνωστό ποιόι τύποι παραλλαγών (παρερμηνεύσιμες ή ρυθμιστικές, σπάνιες ή συνήθεις) επηρεάζουν πολύπλοκα γνωρίσματα όπως η παχυσαρκία. Επειδή οι περισσότερες ανθρώπινες γενετικές παραλλαγές είναι συνήθεις, έχει προταθεί βάσει θεωρητικών και εμπειρικών δεδομένων ότι οι συνήθεις παραλλαγές συνεισφέρουν σε συνήθη νόσο και πολύπλοκα χαρακτηριστικά. Ωστόσο, οι σπάνιες παραλλαγές έχουν επίσης προταθεί να παίζουν κάποιο ρόλο¹⁴.

1.6.1 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Παράγοντες κινδύνου για αρκετές από τις κύριες χρόνιες νόσους, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η υπέρταση, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, και ο καρκίνος, συχνά παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Ωστόσο, προληπτικά μέτρα που μπορούν να υιοθετηθούν νωρίς στη ζωή ίσως βοηθήσουν να μειωθεί η επίπτωση αυτών των νόσων στην ενήλικη ζωή. Η διατροφή είναι αναμφισβήτητα ένας τέτοιος παράγοντας κινδύνου που θα μπορούσε να ωφελήσει από πρόληψη παρέμβαση. Αυτή ήταν μία κεντρική συμφωνία για τον American Heart Association και το National Cholesterol Education Program όπου συνέστησαν τα παιδιά να υιοθετήσουν διαιτητικές συνήθειες που περιορίζουν την πρόσληψη λίπους στο 30% της ενέργειας και την πρόσληψη χοληστερόλης σε $\leq 300\text{mg/d}$. Σε επίπεδο πληθυσμού, οι αρχές αυτές θεωρούν ότι όλα τα άτομα ανταποκρίνονται παρόμοια σε διαιτητικές τροποποιήσεις και ωφελούν περισσότερο ή λιγότερο ισοδύναμα από τις διατροφικές συστάσεις που σκοπεύουν στη μείωση του κινδύνου της νόσου. Ωστόσο, είναι τεκμηριωμένο ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές από άτομο σε άτομο στην

απόκριση των συγκεντρώσεων των λιπιδίων πλάσματος σε μεταβολές στην ποσότητα του λίπους και της χοληστερόλης στη διαίτα¹⁵.

Μερικά άτομα φαίνεται να είναι σχετικά μη ευαίσθητα (χαμηλοί ανταποκριτές) στη διαιτητική παρέμβαση, ενώ άλλα άτομα (υψηλοί ανταποκριτές) είναι αρκετά ευαίσθητα. Επιπλέον, ότι είναι καλό σε επίπεδο πληθυσμού δεν είναι απαραίτητα καλό και σε ατομικό επίπεδο. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μεταβλητότητα της απόκρισης στη διατροφή καθορίζεται μερικώς από γενετικούς παράγοντες, κυρίως για φαινότυπους λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών. Μία έμμεση ένδειξη όσον αφορά σε αυτή την υπόθεση προέρχεται από το γεγονός ότι η φαινοτυπική απόκριση στη διατροφή καθορίζεται μερικώς από την αρχική τιμή του φαινότυπου που από μόνος του επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες¹⁵.

Παρά τον περιορισμένο αριθμό μελετών, υπάρχουν δεδομένα που προτείνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της απόκρισης της μάζας σώματος και των αποθηκών του σωματικού λίπους σε χρόνιες αλλαγές του ισοζυγίου ενέργειας. Ο πιο πρόσφατος χάρτης γονιδίων παχυσαρκίας δείχνει ότι υπάρχουν >100 γονίδια ή θέσεις δεικτών που είναι πιθανόν να επηρεάζουν την παχυσαρκία¹⁵.

Μία μεγάλη ανησυχία είναι η έλλειψη δεδομένων στα παιδιά. Αν και θεωρείται ότι η απόκριση στη διατροφή στα παιδιά χαρακτηρίζεται από έναν βαθμό μεταβλητότητας παρόμοιο με εκείνον που παρατηρήθηκε σε νέους ενήλικες, απαιτούνται μελέτες να διερευνήσουν αυτό το θέμα ειδικά στα παιδιά. Είναι πιθανό ότι η επίδραση μερικών γονιδίων στην απόκριση ίσως να διαφέρει μεταξύ ενηλίκων και παιδιών. Όσον αφορά στην πρόσληψη λίπους, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα να καθορίσουν εάν η κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε λιπαρά νωρίς στη ζωή, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του ίδιου προτύπου πρόσληψης θρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής¹⁵.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ θρεπτικών συστατικών ή συστατικών τροφής και γονιδιώματος έχουν γίνει το επίκεντρο πολλών ερευνών τα πρόσφατα χρόνια. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις διατροφής-γονιδίων περιλαμβάνουν την επίδραση των θρεπτικών συστατικών ή των συστατικών τροφής στη γονιδιακή έκφραση (διατροφογενωμική) και την επίδραση των γενετικών παραλλαγών στην απόκριση στα θρεπτικά συστατικά ή στα συστατικά τροφής (διατροφογενετική). Για παράδειγμα, δίαιτες φτωχές σε λίπος μειώνουν τις συγκεντρώσεις χοληστερόλης πλάσματος πιο αποτελεσματικά στα άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο apo-E4 στο γονίδιο apo-E. Παρομοίως, η κατάσταση χαμηλού φολικού οξέος αυξάνει τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης πλάσματος ειδικά σε εκείνους που έχουν ένα συνήθη μονο-νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό στο γονίδιο της μεθυλενο-τετραϋδροφιλικής ρεδοκτάσης C677:T¹⁶.

1.6.2 Η ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΚΑΙ Η ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΓΙΑ ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ¹⁷

Στα 12 χρόνια μετά την κλωνοποίηση του γονιδίου ob, το οποίο κωδικοποιεί για την ορμόνη λεπτίνη που προέρχεται από το λιπώδη ιστό, έχει υπάρξει μία συνεχή έρευνα για άλλα γονίδια των οποίων οι πολυμορφισμοί συνεισφέρουν στην

παχυσαρκία. Ενώ η ταυτοποίηση των μονογονιδιακών μεταλλάξεων που προκαλούν παχυσαρκία ήταν σχετικά απλή, η έρευνα για γονίδια που συνεισφέρουν στη συνήθη παχυσαρκία αποδεικνύεται πιο δύσκολη. Η χαρτογράφηση τόπων ποσοτικών γνωρισμάτων με σύνδεση των οικογενειών του ανθρώπου και άλλων ειδών έχει ταυτοποιήσει πολλές χρωμοσωμικές περιοχές με γονίδια που προκαλούν παχυσαρκία.

Η αντιπονεκτίνη είναι μία ορμόνη, η οποία εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και είναι ανιχνεύσιμη στον ορό, που ευαισθητοποιεί το σώμα στην ινσουλίνη. Εκκρίνεται ως αρκετά διαφορετικά πολυμερή συμπλέγματα. Οι λειτουργίες της αντιπονεκτίνης μεσολαβούνται μέσω δύο υποδοχέων, ADIPOR1 και ADIPOR2, που εκφράζονται ποικίλλως και διαφέρουν στην ευαισθησία στα συμπλέγματα της αντιπονεκτίνης.

Οι σημαντικές δράσεις της αντιπονεκτίνης είναι να ευαισθητοποιεί τους ιστούς στην ινσουλίνη και να αυξάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στους ανθρώπους σχετίζονται με μεγαλύτερη σπλαχνική παχυσαρκία, ινσουλινο-αντίσταση και επίπτωση διαβήτη τύπου 2 σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η αντιπονεκτίνη αυξάνει την οξείδωση λιπαρών οξέων και την ενεργειακή κατανάλωση το περιεχόμενο των ιστών σε τριακυλογλυκερόλες, αλλαγές που οδηγούν σε μία αυξημένη ινσουλινο-ευαισθησία. Ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης που προκύπτουν από την αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων με το περιβάλλον παίζουν έναν αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη ινσουλινο-αντίστασης, διαβήτη τύπου 2, και μεταβολικού συνδρόμου. Επειδή η παχυσαρκία είναι ένα σημαντικό συστατικό στοιχείο στην ανάπτυξη ινσουλινο-αντίστασης, είναι σκόπιμο να ερωτηθεί εάν οι πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν για αντιπονεκτίνη ή για τους υποδοχείς της σχετίζονται με φαινότυπους παχυσαρκίας.

Σημαντικές συσχετίσεις ($P=0.05$ με 0.001) μεταξύ μιας ποικιλίας μέτρων της παχυσαρκίας (π.χ. γενική παχυσαρκία, δείκτης μάζας σώματος, και σπλαχνικό λίπος) και πολυμορφισμών στο γονίδιο που κωδικοποιεί για την αντιπονεκτίνη (ADIPOQ) έχουν αναφερθεί σε περισσότερες από 14 μελέτες. Καμία αναφορά στις συσχετίσεις μεταξύ των πολυμορφισμών στο ADIPOQ και της ενεργειακής κατανάλωσης ή οξείδωσης λίπους δεν είναι διαθέσιμη. Ομοίως, καμία μελέτη για τις συσχετίσεις μεταξύ των πολυμορφισμών είτε στο ADIPOR1 είτε στο ADIPOR2 και οποιουδήποτε μέτρου της παχυσαρκίας ή του ενεργειακού μεταβολισμού δεν είναι διαθέσιμη.

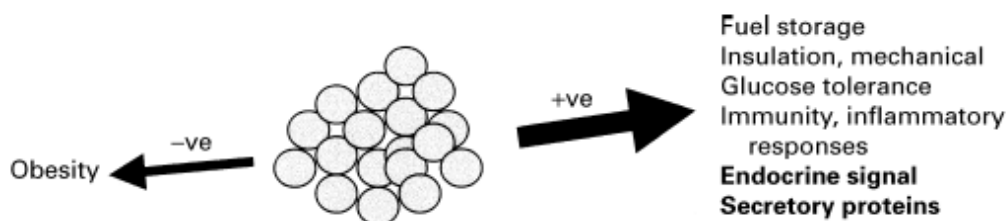
Ο Loos και οι συνεργάτες του δηλώνουν ότι ένας πολυμορφισμός στο ADIPOQ σχετίζεται με γενική παχυσαρκία στην οικογενειακή μελέτη του Quebec. Οι αναφερόμενες συσχετίσεις με μέτρα του ενδοκοιλιακού λίπους, παρ' όλ' αυτά, δεν είναι τόσο ισχυρές. Επιπλέον, δύο ξεχωριστοί πολυμορφισμοί στο ADIPOR1 και στο ADIPOR2 σχετίζονται με το αναπνευστικό πηλίκο (RQ) μόνο στα αδύνατα άτομα. Επιπρόσθετα σε αυτή την αλληλεπίδραση γονιδίου-παχυσαρκίας, οι διαγονιδιακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μονο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών

(SNPs) στα υπονήφια ADIPOQ και ADIPOR1 επηρεάζουν το RQ όπως επίσης τη γενική και κοιλιακή παχυσαρκία.

Οι διαγονιδιακές αλληλεπιδράσεις συνεισφέρουν σημαντικά στις φαινοτυπικές παραλλαγές της παχυσαρκίας. Η κατανόηση αυτού του δικτύου των πρόσθετων επιδράσεων και αλληλεπιδράσεων είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό των γενετικών συνεισφορών στην παχυσαρκία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι διαγονιδιακές αλληλεπιδράσεις που αναφέρθηκαν από τον Loos και τους συνεργάτες του βρέθηκαν μόνο επειδή αυτοί οι ερευνητές επέλεξαν να εξετάσουν τους πολυμορφισμούς στα γονίδια των υποδοχέων της αντιπονεκτίνης όπως επίσης και στο ADIPOQ. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει μία σημαντική αδυναμία των μελετών συσχέτισης να αναλύσουν τους γενετικούς παράγοντες της παχυσαρκίας.

1.6.3 ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

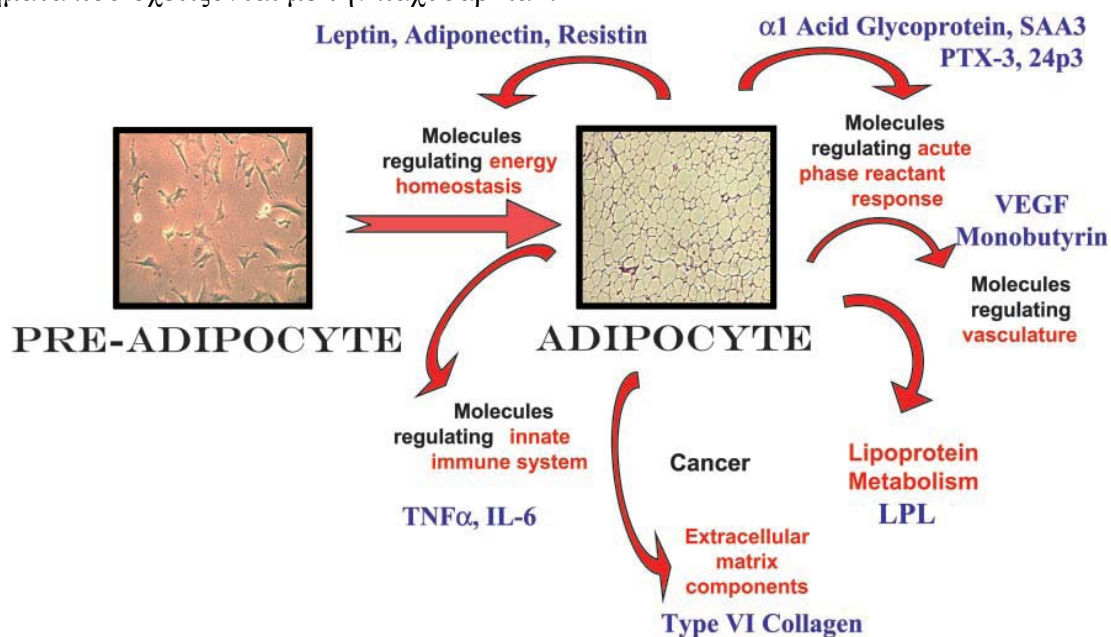
Ο λευκός λιπώδης ιστός (ΛΛΙ) παίζει αρκετούς ρόλους κλειδιά στη φυσιολογία των θηλαστικών. Η κλασσική άποψη για τη λειτουργία του ΛΛΙ είναι ότι παρέχει μία μακροχρόνια αποθήκη καυσίμων η οποία μπορεί να κινητοποιηθεί κατά την στέρηση τροφής με την απελευθέρωση λιπαρών οξέων για οξείδωση σε άλλα όργανα. Έτσι, το μέγεθος των αποθηκών του λιπώδους ιστού αυξάνεται σε περιόδους θετικού ισοζυγίου ενέργειας και μειώνεται όταν η ενεργειακή κατανάλωση είναι μεγαλύτερη της πρόσληψης. Ο ΛΛΙ μπορεί επίσης να παρέχει θερμική μόνωση, και αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στην περίπτωση του λίπους των θαλάσσιων θηλαστικών όπως είναι οι φώκιες και οι φάλαινες. Επιπρόσθετες λειτουργίες που πρόσφατα δόθηκαν στον ΛΛΙ περιλαμβάνουν έναν μηχανικό ρόλο (λίπος στις φάλαινες), έναν ρόλο στις αντιφλεγμονώδεις διαδικασίες μέσω των προ-λιποκυττάρων που δρουν ως κύτταρα παρόμοια των μακροφάγων και έναν ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης **(σχήμα 9)**¹⁸ :



Σχήμα 9. Οι λειτουργίες του λευκού λιπώδους ιστού. Μία αρνητική άποψη για τον ιστό έχει κυριαρχήσει σχετικά με την παχυσαρκία.

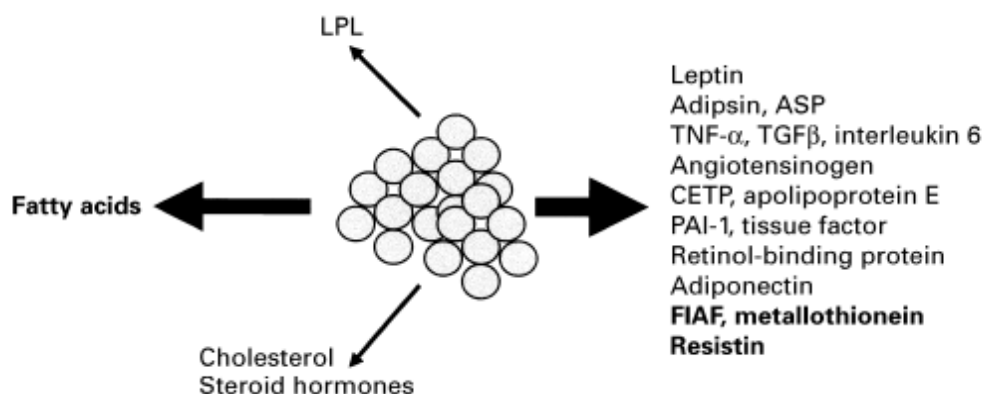
Το λιποκύτταρο είναι ένας αξιοθαύμαστος κυτταρικός τύπος από πολλές απόψεις. Αποθηκεύει την υπερβάλλουσα ενέργεια με τη μορφή των λιπιδίων και έτσι είναι ικανό να αλλάζει δραματικά το μέγεθός του σύμφωνα με τις μεταβαλλόμενες ανάγκες του μεταβολισμού. Η ικανότητα αυτή δίνει στον λιπώδη ιστό μία σχεδόν απεριόριστη ικανότητα για ανάπτυξη, κάνοντάς τον ίσως τον μόνο ιστό στο σώμα με την ικανότητα να αυξάνει τόσο δραματικά το μέγεθός του χωρίς ένα συγκεκριμένο μετατρεπτικό κυτταρικό φαινότυπο. Ο λιπώδης ιστός απαντά τόσο στα κεντρικά όσο και στα περιφερικά μεταβολικά σήματα και είναι από μόνος του ικανός να εκκρίνει έναν αριθμό πρωτεϊνών **(σχήμα 10)**. Αυτές οι ειδικές για το λιποκύτταρο ή εμπλουτισμένες πρωτεΐνες, γνωστές ως αντιποκίνες, έχειδειχθεί ότι έχουν μία ποικιλία τοπικών, περιφερικών και κεντρικών επιδράσεων που θα συζητηθούν παρακάτω. Ο λιπώδης ιστός, επομένως, είναι ικανός να συγκεντρώνει σήματα από άλλα όργανα και να απαντά ρυθμίζοντας την έκκριση πολλαπλών πρωτεϊνών. Σαν ένας ενεργός συμμετέχων στην ομοιόσταση της ολικής σωματικής ενέργειας, ο λιπώδης ιστός μπορεί να επηρεάσει αρνητικά άλλα συστήματα όταν δυσλειτουργεί.

Αν και τα λιποκύτταρα είναι ικανά να αυξάνονται σε μέγεθος, η κυτταρική ομοιόσταση και το εκκριτικό προφίλ των μεγαλύτερων λιποκυττάρων αλλάζει και γίνεται όλο και πιο πολύ δυσλειτουργικό συγκριτικά με τα λιποκύτταρα μικρότερου μεγέθους. Παρ' όλο που ο ολικός αριθμός των λιποκυττάρων αυξάνεται με αύξηση της λιπώδους μάζας, ο αυξημένος αριθμός και ποσοστό αυτών των μεγάλων λιποκυττάρων ίσως κατά ένα μέρος να είναι υπεύθυνος για την ανικανότητα του λιπώδους ιστού να λειτουργεί σωστά και να συνεισφέρει σε μερικά από τα προβλήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία¹⁹.



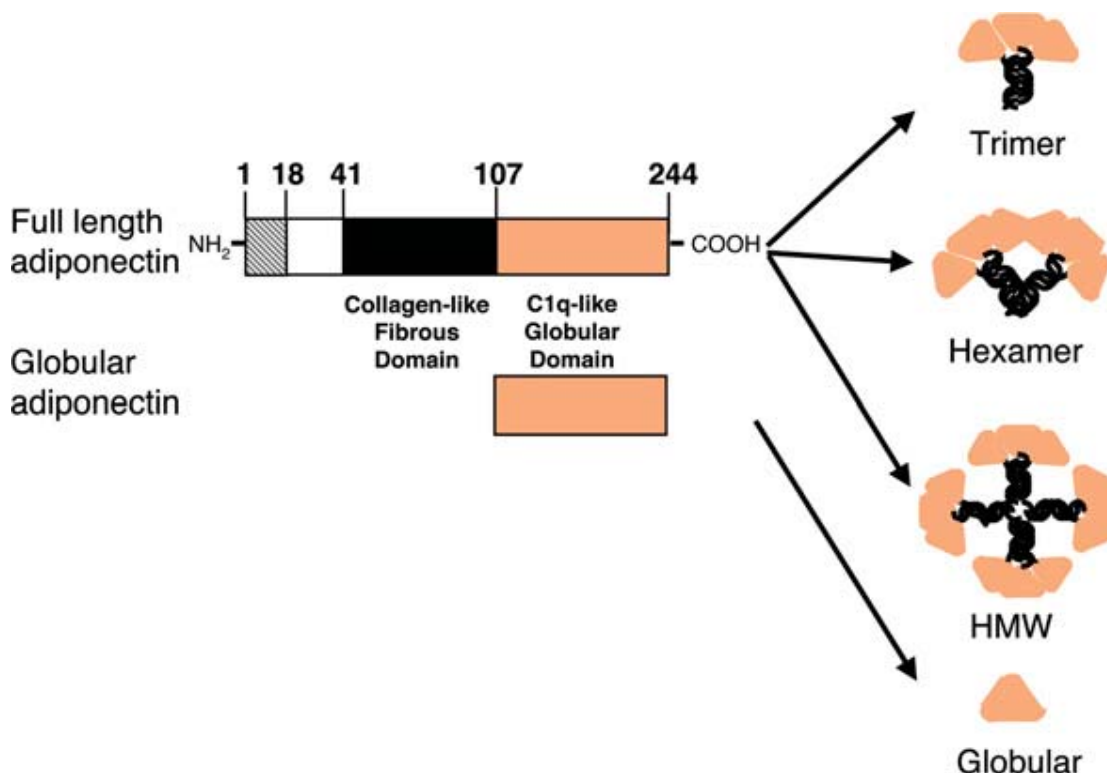
Σχήμα 10. Σχηματική αναπαράσταση του αλλαγμένου εκκριτικού προφίλ που σχετίζεται με την τελική διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Μερικά αντιπροσωπευτικά παραδείγματα παρουσιάζονται για κάθε κατηγορία.

Ο λιπώδης ιστός πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως ένα ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει πεπτίδια γνωστά ως αντιποκίνες ή αντιποκυτοκίνες. Οι αντιποκίνες ίσως λειτουργούν ως ρυθμιστές του μεταβολισμού, όπως η λεπτίνη, η αντιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, η απελίνη και η ομεντίνη, ή ως ρυθμιστές φλεγμονής, όπως ο TNFα, η ιντερλευκίνη-6, η αδιψίνη, η πρωτεΐνη που διεγείρει την ακετυλίωση, η βισφατίνη και ο ανασταλτικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου 1²⁰.



Σχήμα 11. Πρωτεϊνικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τον λευκό λιπώδη ιστό. ASP, acylation stimulating protein (πρωτεΐνη που διεγείρει την ακυλίωση); CETP, cholesteryl ester

transfer protein (πρωτεΐνη μεταφοράς χοληστεριλεστέρα); FIAF, fasting-induced adipose factor (λιπώδης παράγοντας προκαλούμενος από νηστεία); LPL, lipoprotein lipase (λιποπρωτεϊνική λιπάση); PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1 (αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1); TGFβ, transforming growth factor β (μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β); TNF-α, tumour necrosis factor α (παράγοντας νέκρωσης όγκων α).



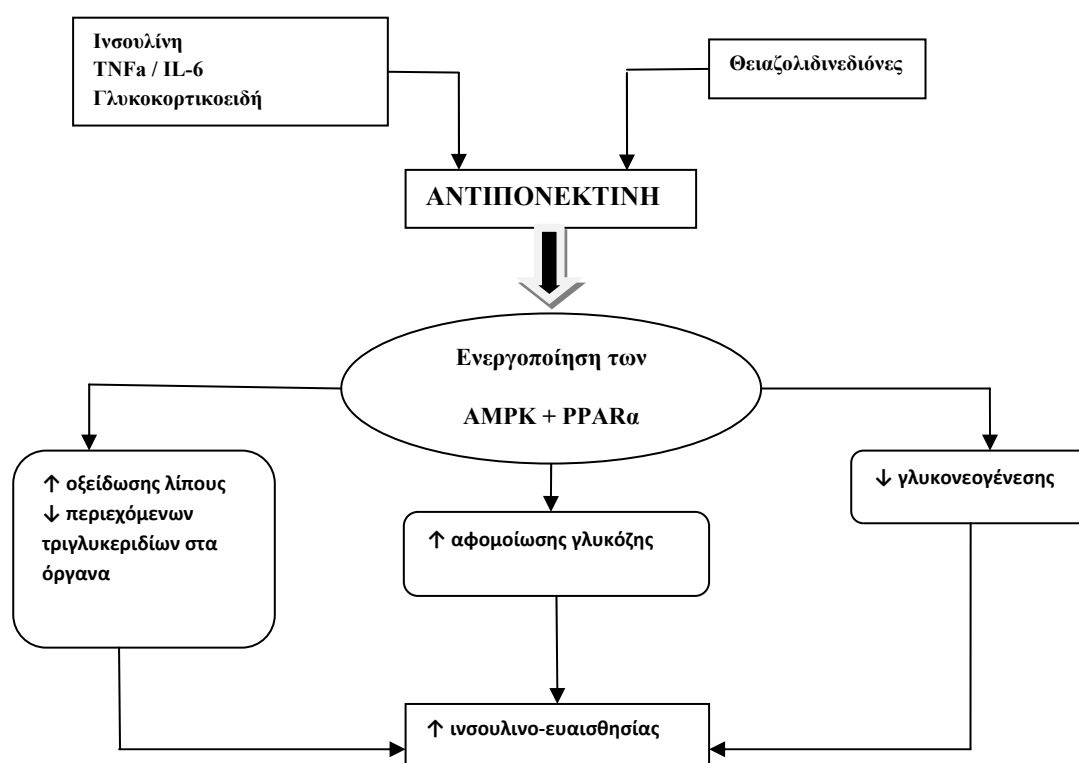
***Οι δομικές περιοχές της αντιποκίνης αντιπονεκτίνης.**

Ολόκληρη η αντιπονεκτίνη συντίθεται από 244 αμινοξέα, συμπεριλαμβάνοντας μία παρόμοια με το κολλαγόνο ινώδης περιοχή στο N-τελικό άκρο και μία παρόμοια με το C1q σφαιρική περιοχή στο C-τελικό άκρο. Στο πλάσμα, η ολική αντιπονεκτίνη συνδυάζεται μέσω της περιοχής του κολλαγόνου και σχηματίζει σύμπλοκα πολυμερή, όπως τριμερή και εξαμερή, και μία υψηλής μοριακής μάζας μορφή. Μία μικρότερη μορφή της αντιπονεκτίνης που αποτελείται από τη σφαιρική περιοχή επίσης υπάρχει στο πλάσμα σε πολύ μικρές ποσότητες.

Η αντιπονεκτίνη (επίσης γνωστή ως το πιο άφθονο αντίγραφο γονιδίου 1 (apM-1) και ως συμπληρωματική πρωτεΐνη του λιποκυττάρου 30 kDa (Acip-30)) είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη 244 αμινοξέων που ανήκει στην πρόσφατα περιγραφείσα μοριακή υπερ-οικογένεια C1q-TNFα. Η αντιπονεκτίνη είναι η περισσότερο εκκρινόμενη αντιποκίνη. Εκκρίνεται από διαφοροποιημένα λιποκύτταρα, με μεγάλες ποσότητες να εκκρίνονται από το υποδόριο παρά από το σπλαγχνικό λίπος. Η πρωτεΐνη έχει τρεις διαφορετικές περιοχές: μία σειρά σηματοδότης με μια ποικίλη περιοχή επικράτειας, μία τριπλή έλικα κολλαγόνου και μία σφαιρική κεφαλή η οποία είναι παρόμοια στη δομή με τον TNF και τον συμπληρωματικό παράγοντα C1q. Τα μονομερή της αντιπονεκτίνης συνδέονται στην περιοχή της κεφαλής μέσω δισουλφιδικών δεσμών. Υπάρχουν δύο κύριες κυκλοφορούσες μορφές, ένα εξαμερές 180 kDa (χαμηλού μοριακού βάρους αντιπονεκτίνη) και ένα μεγάλο πολυμερές περίπου 400 kDa (υψηλού μοριακού βάρους αντιπονεκτίνη). Πρόσφατα, η T-καδερίνη, η οποία εκφράζεται στα κύτταρα

του ενδοθηλίου και των λείων μυών, έχει ταυτοποιηθεί ως μία πρωτεΐνη που δεσμεύει την αντιπονεκτίνη με προτίμηση την ΥΜΒ αντιπονεκτίνη²⁰.

Η αντιπονεκτίνη κυκλοφορεί σε μία συγκέντρωση μεταξύ 3 και 30 µg/ml, αυξάνεται με την ηλικία και είναι υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Αυτή η επίδραση στο φύλο αρχίζει κατά τη διάρκεια της εφηβείας και πιστεύεται ότι σχετίζεται με μία άμεση κατασταλτική επίδραση των ανδρογόνων στη σύνθεση της αντιπονεκτίνης. Η αντιγραφή της αντιπονεκτίνης ρυθμίζεται από ορμόνες και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (σχήμα 12). Η μεταγραφή της αντιπονεκτίνης αποκρίνεται επίσης στα γλυκοκορτικοειδή, την προλακτίνη, την αυξητική ορμόνη και τις κατεχολαμίνες, μέσω του β υποδοχέα. Όλες αυτές οι ενδογενείς ορμόνες έχουν δράσεις που συμπεριλαμβάνουν σημαντική ρύθμιση της ινσουλινο-ευαισθησίας. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των υποδοχέων γ που επιταχύνουν τη ενεργοποίηση των υπεροξεισωμάτων αυξάνει την έκφραση της αντιπονεκτίνης²⁰.



Σχήμα 12. Η ρύθμιση της έκκρισης της αντιπονεκτίνης και οι μεταβολικές της επιδράσεις. Η ινσουλίνη, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν την έκφραση του mRNA της αντιπονεκτίνης, μέσω μείωσης του αριθμού των υποδοχέων της, ενώ οι θειαζολιδινεδιόνες την αυξάνουν, μέσω αύξησης του αριθμού των υποδοχέων της. Η αντιπονεκτίνη ασκεί τις μεταβολικές επιδράσεις της μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων α που επιταχύνουν τη ενεργοποίηση των υπεροξεισωμάτων (PPAR-α) και της οδού της ενεργοποιημένης από το AMP πρωτεϊνικής κίνησης (AMPK).

Η αντιπονεκτίνη βελτιώνει την ινσουλινο-ευαισθησία και έχει αντι-αθηρωγονικές και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες. Η βιολογική δράση της φαίνεται να εξαρτάται από την ικανότητά της να πολυμερίζει και η υψηλού μοριακού βάρους

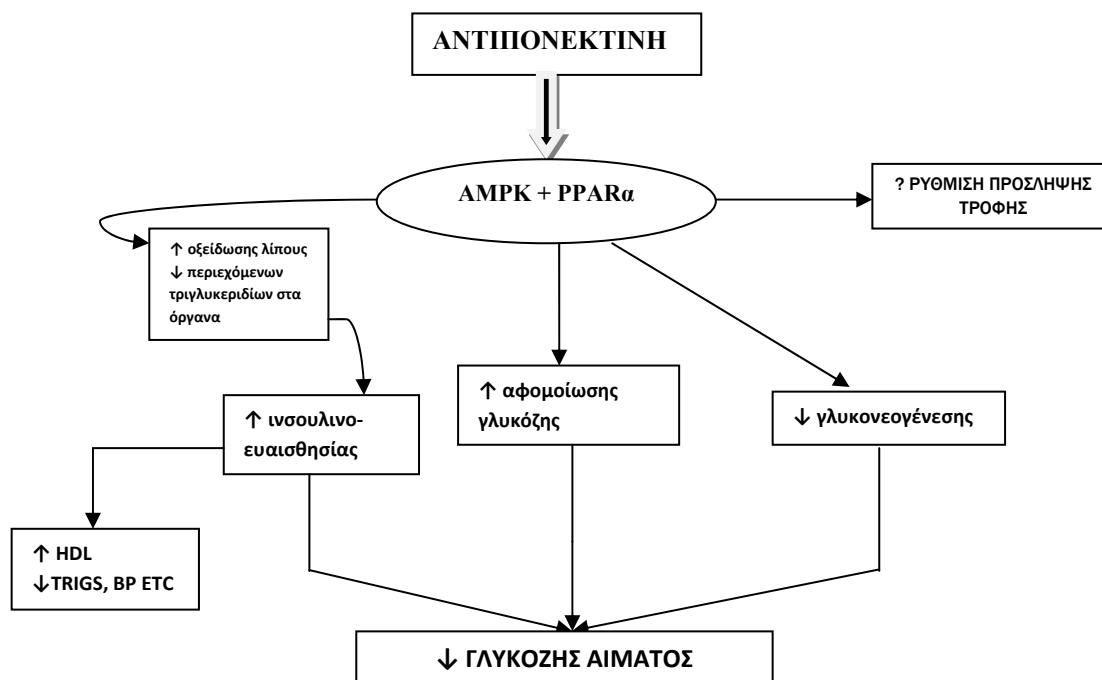
αντιπονεκτίνη ίσως να έχει κυρίαρχη δράση στο συκώτι. Δύο υποδοχείς της αντιπονεκτίνης έχουν ταυτοποιηθεί: ο υποδοχέας αντιπονεκτίνης 1, που εκφράζεται κυρίως στον σκελετικό μύ, όπου προάγει την λιπιδική οξείδωση μέσω της οδού της πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) που ενεργοποιείται από το AMP, και, ο υποδοχέας αντιπονεκτίνης 2, που εκφράζεται κυρίως στο συκώτι, όπου βελτιώνει την ινσουλινο-ευαισθησία και μειώνει τη στεάτωση μέσω της ενεργοποίησης της AMPK και της αυξημένης δραστηριότητας του συνδέσμου PPARα. Και οι δύο υποδοχείς εκφράζονται στα κύτταρα του ενδοθελίου. Οι επιδράσεις της αντιπονεκτίνης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων συνοψίζονται στο σχήμα 12²⁰.

Η αντιπονεκτίνη ορού σχετίζεται αρνητικά με τα δυσμενή χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου όπως επίσης και με άλλα σχετικά με την ινσουλινο-αντίσταση χαρακτηριστικά και παράγοντες συμβατικούς με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυτό περιλαμβάνει την ινσουλίνη ορού, την ολική χοληστερόλη, την χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνη (LDL), την απολιποπρωτεΐνη B-100, τα τριγλυκερίδια, τη γλυκόζη πλάσματος, την HbA1c όπως επίσης χαμηλότερη χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και μικρότερο μέγεθος των μορίων LDL. Τα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού σχετίζονται αρνητικά με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), την περιφέρεια μέσης, το λόγο περιφερειών μέσης/μηρών, το ενδο-κοιλιακό λίπος και το ποσοστό σωματικού λίπους. Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, οι δείκτες ινσουλινο-ευαισθησίας HOMA και QUICKI όπως επίσης και οι δείκτες ινσουλινο-ευαισθησίας σε συχνά δείγματα ενδοφλέβιας δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης σχετίζονται θετικά με την αντιπονεκτίνη ορού. Αυτές οι συσχετίσεις είναι ανεξάρτητες από την παχυσαρκία, το ΔΜΣ και την υπεργλυκαιμία. Στους ανθρώπους, ή στα ανθρώπινα κύτταρα η αντιπονεκτίνη έχει βρεθεί να αυξάνει την απόδοση σηματοδότησης ινσουλίνης, να προβλέπει το ενδοηπατικό και μυϊκό περιεχόμενο σε τριγλυκερίδια, να μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, να αυξάνει την ικανότητα για την οξείδωση λίπους και να αυξάνει την αφομοίωση και χρήση της μυϊκής γλυκόζης.

1.6.3.1 Μηχανισμός δράσης²¹

Μελέτες από πειραματόζωα και ανθρώπους επιβεβαιώνουν ότι η αντιπονεκτίνη είναι μία ινσουλινο-ευαίσθητη ορμόνη που ρυθμίζεται αρνητικά από την παχυσαρκία. Η παραγωγή αντιπονεκτίνης ίσως αναστέλλεται από μία παρακρινή δράση του TNF του οποίου η έκκριση αυξάνεται με αυξανόμενη λιπώδη μάζα. Ένας σημαντικός αριθμός μεταβολικών δράσεων της αντιπονεκτίνης εξαρτώνται από την ενεργοποίηση της AMP-εξαρτώμενης κινάσης (AMPK). Το AMPK είναι ένα ένζυμο και ενεργοποιείται από την αντιπονεκτίνη, πιθανόν μέσω μίας οδού που εξαρτάται από το cAMP. Συστήματα που εξαρτώνται από το AMPK έχουν ταυτοποιηθεί σε μυοκύτταρα, ηπατοκύτταρα, στον σκελετικό μύ και σε μέρη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το AMPK ενεργοποιείται όταν απαιτείται ATP, και ένας από τους κύριους διεγέρτες του είναι ο λόγος AMP/ATP, παρ' όλο που έχει προταθεί ότι η ενεργοποίηση της κινάσης του AMP είναι η τελική συνήθης οδός από έναν αριθμό αισθητήρων ινσουλίνης συμπεριλαμβανομένου της λεπτίνης και της μετφορμίνης. Όπως φαίνεται στο σχήμα 13, η ενεργοποίηση αυξάνει την αφομοίωση γλυκόζης,

μειώνει την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης και αυξάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων με σκοπό την αύξηση της παραγωγής του ATP. Η μείωση τριγλυκεριδίων ήπατος και σκελετικού μυός που λαμβάνει χώρα αυξάνει την ινσουλινο-ευαισθησία.



Σχήμα 13. Περίληψη της δράσης της αντιπονεκτίνης στον μεταβολισμό μέσω της επίδρασής της στην AMPK και στον PPAR-α.

Επίσης, η αντιπονεκτίνη βελτιώνει την μεταγραφή άλλων γονιδίων που λαμβάνουν μέρος στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, κυρίως του υποδοχέα α που επιταχύνει την ενεργοποίηση των υπεροξεισωμάτων (PPAR α). Η ενεργοποίηση του PPAR α οδηγεί σε μία αύξηση των επιπέδων των μορίων που εμπλέκονται στην μεταφορά των ελεύθερων λιπαρών οξέων, όπως είναι το CD36, και σε ενεργειακή σπατάλη, όπως είναι η αδέσμευτη πρωτεΐνη-2 η οποία επίσης αυξάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Η ολική ενεργειακή κατανάλωση, ιδιαίτερα κάτω από υπερινσουλιναϊκές καταστάσεις, αυξάνεται με την αντιπονεκτίνη ορού. Ο βαθμός οξείδωσης του λίπους φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του σωματικού βάρους καθώς είναι χαμηλότερη σε πρώην παχύσαρκα άτομα όταν συγκρίθηκαν με άτομα της ομάδας ελέγχου που είχαν το ίδιο βάρος. Η ενδο-οργανική εναπόθεση λίπους φαίνεται να προβλέπει εκείνους που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας. Στα παχύσαρκα παιδιά, εκείνα που είχαν επίμονη δυσανοχή γλυκόζης είχαν περισσότερο ενδο-μυϊκό και σπλαχνικό λίπος από ότι εκείνα που δεν είχαν, παρά τον παρόμοιο ΔΜΣ. Η συσσώρευση ενδο-μυϊκών και σπλαχνικών λιπαρών οξέων, που εμπλέκεται στη μείωση της ινσουλινο-ευαισθησίας όπως επίσης και σε άλλες κυτταρικές λειτουργίες, είναι γνωστή ως 'λιποτοξικότητα'.

Άρα, οι περισσότερες αν όχι όλες μεταβολικές επιδράσεις της αντιπονεκτίνης μπορούν να εξηγηθούν άμεσα ή έμμεσα από την αυξημένη οξείδωση λιπαρών οξέων

και τη μείωση των ενδο-οργανικών τριγλυκεριδίων. Ενώ ο μηχανισμός δράσης της αντιπονεκτίνης είναι μερικώς κατανοητός, λίγα είναι γνωστά για τον ακριβή φυσιολογικό ρόλο της αντιπονεκτίνης στον μεταβολισμό. Η έκκριση της αντιπονεκτίνης επηρεάζεται από τη μάζα του λιπώδους ιστού, και ίσως να είναι το ότι η αντιπονεκτίνη είναι μέρος ενός συστήματος που ρυθμίζει το μέγεθος των λιποκυττάρων ή τη μάζα του λιπώδους ιστού. Στην αδύνατη κατάσταση η αντιπονεκτίνη προκαλεί απορρόφηση λιπαρών οξέων σε αποθήκες, ενώ, όταν το λιποκύτταρο φτάσει σε ένα συγκεκριμένο μέγεθος, η έκκριση σταματάει προκειμένου να εμποδίσει επιπλέον συσσώρευση λίπους. Επιπλέον πρόσληψη ή διαθεσιμότητα λιπαρών οξέων σημαίνει ότι θα αποθηκευτούν οπουδήποτε αλλού, με τις επακόλουθες δυσμενείς επιδράσεις στον μεταβολισμό. Η υπερπρόσληψη αυτή μπορεί επίσης να προκαλέσει ενεργοποίηση του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος, δυσλειτουργία της σηματοδότησης της ινσουλίνης και υπεργλυκαιμία. Είναι πιθανόν η διαφοροποίηση της έκκρισης της αντιπονεκτίνης να είναι επίσης μέρος αυτής της αλυσίδας γεγονότων.

1.6.3.2 Η αντιπονεκτίνη στην παχυσαρκία και στην ινσουλινο-αντοχή²⁰

Οι συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στο πλάσμα μειώνονται στους ενήλικες και στην παιδιατρική παχυσαρκία και αυξάνονται με απώλεια βάρους και μειώσεις στο ποσοστό του σωματικού λίπους. Στα παιδιά και τους εφήβους, η αντιπονεκτίνη σχετίζεται αντίστροφα με το ΔΜΣ, το ποσοστό σωματικού λίπους, τη λιπώδη μάζα και την περιφέρεια μέσης. Η επίδραση της παχυσαρκίας στην έκκριση της αντιπονεκτίνης ίσως να μεσολαβείται μέσω μίας παρακρινούς επίδρασης του TNFα και IL-6 τα οποία αυξάνονται σε συγκέντρωση με αυξανόμενη λιπώδη μάζα. Οι παχύσαρκοι λευκοί έφηβοι έχουν χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης από του φυσιολογικού βάρους συνομιλήκους τους. Επιπλέον, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σχετίζονται αντίστροφα με τη σπλαγγχνική παχυσαρκία και την ενδομυοκυτταρική συσσώρευση λιπιδίων. Έχουν επίσης παρατηρηθεί εθνικές διαφορές, με τα μαύρα παιδιά να έχουν χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού συγκριτικά με τα λευκά παιδιά παρόμοιας σωματικής σύστασης.

Η αντιπονεκτίνη πλάσματος σχετίζεται με την ινσουλινο-διεγερόμενη φωσφορυλίωση τυροσίνης του υποδοχέα ινσουλίνης στα κύτταρα του ανθρώπινου σκελετικού μυός. Στα ποντίκια, η θεραπεία με την αντιπονεκτίνη, είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με λεπτίνη, ανέστρεψε την ινσουλινο-αντοχή.

Μελέτες ενηλίκων και παιδιών έχουν δείξει σταθερά ότι η υπο-αντιπονεκτιναιμία σχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινο-αντοχή και αυτή η συσχέτιση ίσως να είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία. Οι παχύσαρκοι ινσουλινο-ευαίσθητοι έφηβοι έχουν υψηλότερη αντιπονεκτίνη από τους παχύσαρκους ινσουλινο-ανεκτικούς συνομιλήκους τους ίδιας ηλικίας, φύλου, στάδιου εφηβείας και σωματικής σύστασης.

1.6.3.3 Η αντιπονεκτίνη στον διαβήτη τύπου 1²⁰

Η αντιπονεκτίνη είναι υψηλότερη στους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ή τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με την αντιπονεκτίνη στον παιδιατρικό

διαβήτη τύπου 1. Η αντιπονεκτίνη ήταν υψηλότερη στα προεφηβικά άτομα με διαβήτη τύπου 1 απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Παρ' όλ' αυτά η αντιπονεκτίνη ήταν παρόμοια στην ομάδα ελέγχου των εφήβων ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και σε εκείνους που ήταν μεγαλύτεροι των 9 ετών. Αυτές οι παιδιατρικές μελέτες δεν συμπεριέλαβαν τις διαφορές φύλου στην αντιπονεκτίνη που ξεκινούν με την εφηβεία και ίσως επηρεάσουν τη σύγκριση μεταξύ διαβητικών ατόμων και της ομάδας ελέγχου. Έχει προταθεί ότι τα υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης στον διαβήτη τύπου 1 ίσως να σχετίζεται με την επίδραση της ινσουλίνης στη σύνθεση και έκκριση της αντιπονεκτίνης. Η ινσουλίνη μειώνει τη σύνθεση της αντιπονεκτίνης *in vitro* μειώνοντας τον αριθμό των υποδοχέων της, συνεπώς είναι πιθανό η ανεπάρκεια ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ίσως να συσχετίζεται με αυξημένη σύνθεση αντιπονεκτίνης. Παρ' όλ' αυτά, μία μελέτη δεν ανέφερε αλλαγές στα επίπεδα αντιπονεκτίνης μετά από 2 χρόνια ινσουλινο-θεραπείας.

Τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σχετίζονται αντίστροφα με την κρεατινίνη ορού και την καθαρότητα κρεατινίνης και έχει βρεθεί να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με νεφροπάθεια συγκριτικά με αυτούς που δεν έχουν νεφροπάθεια. Είναι αβέβαιο εάν αυτή η σχέση μεταξύ επιπέδων αντιπονεκτίνης και νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται μόνο με μία επίδραση στην νεφρική καθαρότητα της αντιπονεκτίνης ή με έναν άμεσο παθογόνο ρόλο της αντιπονεκτίνης στην ανάπτυξη της νεφροπάθειας. Η αντιπονεκτίνη ορού αυξάνεται επίσης στους ορθοαλβουμινουρικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με ταχέως εξελισσόμενη νεφροπάθεια.

1.6.3.4 Η αντιπονεκτίνη στον διαβήτη τύπου 2²⁰

Η αντιπονεκτίνη έχει προταθεί ως δείκτης κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2. Όπως συζητήθηκε παραπάνω, η αντιπονεκτίνη σχετίζεται αντίστροφα με την ινσουλινο-αντοχή. Επίσης, η αντιπονεκτίνη σχετίζεται αντίστροφα με το λόγο προΐνσουλίνη/ινσουλίνη, ένας δείκτης λειτουργίας των β-κυττάρων. Και η ινσουλινο-αντοχή και η ανεπάρκεια β-κυττάρων συνεισφέρουν στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Η αντιπονεκτίνη κωδικοποιείται από το γονίδιο APM1 στο χρωμόσωμα 3q27, μία περιοχή που έχει ταυτοποιηθεί ως υποψήφια θέση για τον διαβήτη τύπου 2. Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου αντιπονεκτίνης έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 σε μερικές αλλά όχι σε όλες τις μελέτες. Χαμηλή αντιπονεκτίνη σχετίζεται ανεξαρτήτως με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 στους πληθυσμούς των ινδιάνων Pima και των Καυκάσιων.

Η αντιπονεκτίνη ορού είναι χαμηλότερη στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συγκριτικά με τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και με τους μη διαβητικούς. Τα επίπεδα αντιπονεκτίνης μειώνονται παράλληλα με την πρόοδο προς τον διαβήτη τύπου 2 και άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη ήδη παρουσιάζουν χαμηλότερη αντιπονεκτίνη από ότι τα άτομα ελέγχου που έχουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη. Στους παχύσαρκους και μη παχύσαρκους ενήλικες με διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σχετίζονται αντίστροφα με το ΔΜΣ, την ινσουλινο-αντοχή και τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου όπως τα αυξημένα τριγλυκερίδια και τη χαμηλή HDL. Η ινσουλίνη μειώνει την έκφραση του

mRNA της αντιγονεκτίνης μειώνοντας τον αριθμό των υποδοχέων της, και έχει προταθεί ότι η υπερινσουλιναιμία που σχετίζεται με ινσουλινο-αντοχή στον διαβήτη τύπου 2 ίσως να είναι υπεύθυνη για τη μείωση της αντιγονεκτίνης ορού. Επιπλέον, αποδεικτικά στοιχεία προτείνουν ότι η δράση της ινσουλινο-διεγερόμενης κινάσης PI-3 ίσως να απαιτείται για την έκκριση της αντιγονεκτίνης. Η δράση της κινάσης PI-3 είναι μειωμένη στα λιποκύτταρα των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 και ίσως ακόμη να συνεισφέρουν σε χαμηλότερα επίπεδα αντιγονεκτίνης.

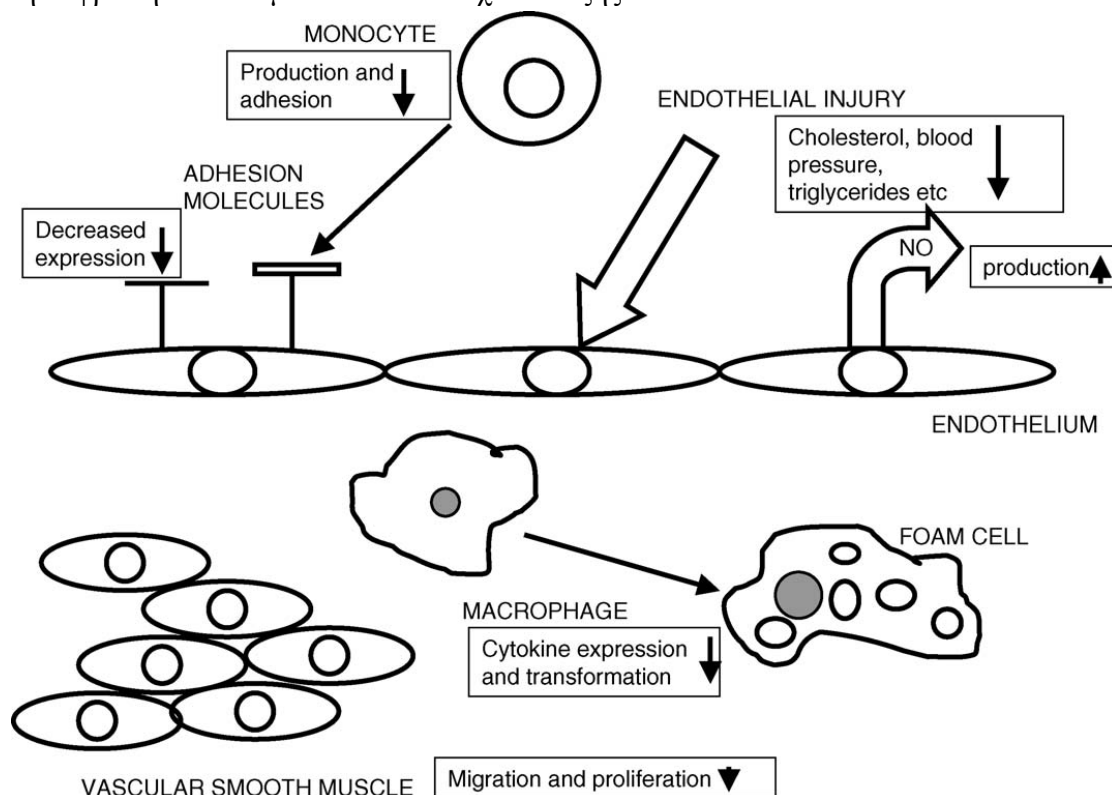
Η σύνθεση και η έκκριση του mRNA της αντιγονεκτίνης διεγείρονται από τις θειαζολιδινεδιόνες. Οι συγκεντρώσεις της αντιγονεκτίνης πλάσματος αυξήθηκαν το πολύ μέσα σε 4 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας με θειαζολιδινεδιόνες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Παρ' όλ' αυτά, καμιά αλλαγή δεν παρατηρήθηκε στην αντιγονεκτίνη με παρέμβαση στον τρόπο ζωής ή με ινσουλινο-θεραπεία. Η αντιγονεκτίνη αυξήθηκε σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα της ομάδας ελέγχου μετά από εγχείρηση χολικής-πανκρεατικής παράκαμψης σε θνησιγόνα παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Τα επίπεδα αντιγονεκτίνης αυξήθηκαν προοδευτικά με αυξήσεις στην αποβολή αλβουμίνης ούρων και της κρεατινίνης ορού στους ινδιάνους Pima ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Αντίθετα με τις παρατηρήσεις στον διαβήτη τύπου 1, λεπτοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια έχουν χαμηλότερα επίπεδα αντιγονεκτίνης από ότι εκείνοι που δεν έχουν νεφροπάθεια.

1.6.3.5 Μηχανισμός αντι-φλεγμονώδους δράσης²¹

Οι αντι-φλεγμονώδεις δράσεις της αντιγονεκτίνης ίσως να είναι απευθείας μέσω αναστολής των οδών σηματοδότησης του stress π.χ. ο πυρηνικός δεσμευτικός παράγοντας-κΒ (NFκΒ) ή εξαιτίας της παρεμβολής με την παραγωγή του TNF και της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης (ή ένας συνδυασμός και των δύο μηχανισμών). Και τα δύο είναι απομειωμένα στην παρουσία της αντιγονεκτίνης. Η αντιγονεκτίνη έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε κάθε στάδιο όπως φαίνεται στο σχήμα 14. Η αρτηριακή βλάβη έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση της αντιγονεκτίνης στη θέση της βλάβης, με την αντιγονεκτίνη να δεσμεύεται επιλεκτικά στο 'πληγωμένο' ενδοθήλιο συγκριτικά με το μη κατεστραμμένο τοίχωμα του αγγείου. Η αντιγονεκτίνη επίσης βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία με μία επίδραση στο eNOS, ένα ένζυμο υπεύθυνο για τη σύνθεση NO οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα NO. Στα μεγάλα αγγεία ο θάνατος των ενδοθηλιακών κυττάρων επίσης μειώνεται από την αντιγονεκτίνη, παρ' όλο που ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος, ενώ στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων η αντιγονεκτίνη επάγει την απόπτωση και αναστέλλει την μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση. Μία μείωση στην έκκριση της αντιγονεκτίνης ίσως να απαιτείται προκειμένου να επιτραπεί η αύξηση της αγγειογένεσης που απαιτείται για την επέκταση της λιπώδους μάζας. Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με πολλές μορφές κακοήθειας ίσως, κατά ένα μέρος, να είναι εξαιτίας της απώλειας ρύθμισης της καρκινικής νεοαγγείωσης με χαμηλότερα επίπεδα αντιγονεκτίνης. Η έκφραση των προσφυόμενων μορίων VCAM-1, E-selectin και ICAM-1 μειώνεται από την αντιγονεκτίνη, η οποία επίσης μειώνει τον

πολλαπλασιασμό μυελομονοκυτταρικών σειρών κυττάρων οδηγώντας σε μειωμένη μονοκυτταρική πρόσφυση. Αυτή φαίνεται να είναι μία πολύ συγκεκριμένη επίδραση στις κυτταρικές σειρές των μυελομονοκυττάρων, και είναι εξαιτίας της μείωσης στην δραστηριότητα του γονιδίου αντι-απόπτωσης Bcl-2, οδηγώντας σε αυξημένο κυτταρικό θάνατο εντός του μυελού των οστών. Υπό την επίδραση της αντιπινεκτίνης τα μονοκύτταρα που προσφύονται παράγουν λιγότερες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, κυρίως TNF, και είναι λιγότερο πιθανό να μετατραπούν σε αφρώδη κύτταρα, εξαιτίας της μειωμένης φαγοκυττάρωσης και συσσώρευσης λιπιδίων, και μειωμένη έκφραση των δεσμευτικών υποδοχέων τάξης A.



Σχήμα 14. Περίληψη της αντι-αθηρωγονικής δράσης της αντιπινεκτίνης.

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της αντιπινεκτίνης οδηγεί απευθείας σε έναν αριθμό αλλαγών στις οδούς του αισθητήρα καυσίμων, του stress και της κυτταρικής σηματοδότησης, παρ' όλο που ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος της αντιπινεκτίνης στον μεταβολισμό ή στη φλεγμονή δεν έχει ακόμη οριστεί, κατά ένα μέρος εξαιτίας της ποικιλίας στις κυκλοφορούσες μορφές της. Η πιο βιολογικά ενεργή μορφή φαίνεται να είναι το τριμερές, παρ' όλο που αυτό έχει έναν πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Οι επιδράσεις στην φωσφορυλίωση των κινασών AMPK και ERK φαίνεται να εξαρτώνται από το τριμερές ή το σφαιρικό C-τελικό άκρο, το οποίο, παρά το ότι δεν έχει ταυτοποιηθεί ολοσχερώς στην κυκλοφορία, έχει πολύ ισχυρή φαρμακολογική δράση. Παρ' όλ' αυτά, μερικές λειτουργίες φαίνεται να εξαρτώνται από το εξαμερές όπως η T-καδερίνη, ο δεσμευτικός NFκB και η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το εξαμερές έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, και έχει προταθεί ότι τα κυκλοφορούντα εξαμερή δρουν σαν μία πρόδρομη δεξαμενή, τα οποία αποκόβονται σε μικρότερες μονάδες από μία ερυθρόζη ορού, στον κατάλληλο

μεταβολικό στόχο. Η ερμηνεία των πειραμάτων είναι επίσης πολύπλοκη λόγω του γεγονότος ότι ίσως να απαιτείται μετα-μεταφραστική τροποποίηση για μερικές λειτουργίες, και αυτό δεν συμβαίνει στην ανασυνδυασμένη αντιγονεκτίνη που παράγεται από τα βακτήρια.

1.6.3.6 Αθηρωσκληρωτικές καρδιαγγειακές νόσοι²²

Οι ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αντιγονεκτίνης πλάσματος από ότι τα άτομα ελέγχου τροποποιημένα για ηλικία και ΔΜΣ σε άνδρες (3.4 ± 1.8 συγκριτικά με 7.4 ± 3.5 $\mu\text{g/ml}$ αντιστοίχως; $P < 0.01$) και γυναίκες (4.3 ± 1.5 συγκριτικά με 9.3 ± 6.8 $\mu\text{g/ml}$ αντιστοίχως; $P < 0.05$). Άλλη μελέτη βρήκε ότι τα επίπεδα αντιγονεκτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε άνδρες ασθενείς που είχαν και CAD και διαβήτη τύπου 2 από ότι σε εκείνους που είχαν μόνο διαβήτη (4.0 ± 0.4 συγκριτικά με 6.6 ± 0.4 $\mu\text{g/ml}$ αντιστοίχως, $P < 0.001$), ακόμη και όταν τροποποιήθηκε για το ΔΜΣ και τους άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι η επίπτωση της CAD αυξήθηκε 2 φορές στους άνδρες ασθενείς με υποαντιγονεκτιναιμία [< 4.0 $\mu\text{g/ml}$; 95% ΔΕ (διάστημα εμπιστοσύνης), 1.29–4.95], ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανοντας σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, κάπνισμα και ΔΜΣ.

Προοπτικές μελέτες επίσης ανέλυσαν τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης αντιγονεκτίνης πλάσματος και καρδιαγγειακών γεγονότων (πίνακας 15). Μία προοπτική μελέτη ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια έδειξε ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν νέα καρδιαγγειακά επεισόδια είχαν χαμηλότερα επίπεδα αντιγονεκτίνης πλάσματος από ότι οι ασθενείς που δεν εμφάνισαν τέτοια επεισόδια. Ο κίνδυνος μειώθηκε κατά 3% για κάθε 1 $\mu\text{g/ml}$ αύξηση στα επίπεδα αντιγονεκτίνης πλάσματος, και ο σχετικός κίνδυνος των δυσμενών καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν 1,56 φορές (95% ΔΕ, 1.12–1.99 φορές) υψηλότερος μεταξύ των ασθενών στο πρώτο τριμόριο της αντιγονεκτίνης συγκριτικά με εκείνους στο τρίτο τριμόριο. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη με 6 χρόνια παρακολούθηση (follow-up), οι υψηλές συγκεντρώσεις αντιγονεκτίνης πλάσματος συσχετίστηκαν με μικρότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε υγιείς άνδρες (σχετικός κίνδυνος, 0.39; 95% ΔΕ, 0.23–0.64). Επιπλέον, μία πρόσφατη προοπτική μελέτη επίσης προτείνει ότι τα αυξημένα επίπεδα αντιγονεκτίνης συσχετίζονται με έναν μετρίως μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε διαβητικούς άνδρες (σχετικός κίνδυνος, 0.71; 95% ΔΕ, 0.53–0.95). Σε αυτές τις μελέτες, η συσχέτιση οφείλεται, κατά ένα μέρος, εξαιτίας της επίδρασης της αντιγονεκτίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης.

Πίνακας 15. Συσχέτιση της χαμηλής αντιπονεκτίνης πλάσματος (υποαντιπονεκτιναίμια) με CAD και διαβήτη τύπου 2 σε προοπτικές μελέτες

*Μερικώς εξαιτίας της αλλαγής στην HDL-χοληστερόλη.

ΝΟΣΟΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ
CAD	Ασθενείς νεφρικής ανεπάρκειας	Ναι
	Αμερικανοί άνδρες	Ναι*
	Διαβητικοί άνδρες	Ναι*
	Αμερικανοί Ινδιάνοι	Όχι
Διαβήτη τύπου 2	Βρετανίδες γυναίκες	Όχι
	Ινδιάνοι Pima	Ναι
	Ιαπωνέζοι	Ναι
	Ασιάτες Ινδιάνοι	Ναι
	Ιαπωνέζοι	Ναι
	Ηλικιωμένοι Κορεάτες	Ναι

Άλλες μελέτες εκτίμησαν την αντιπονεκτίνη πλάσματος σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ). Κατά παραδοχή, οι ασθενείς με OEM είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος από ότι τα άτομα ελέγχου (8.1 ± 4.8 συγκριτικά με 10.9 ± 5.5 $\mu\text{g/ml}$ αντιστοίχως; $P < 0.05$). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΟΣΣ είχαν χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος από ότι οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη (ΣΣ) ή την ομάδα ελέγχου (ΟΣΣ, 6.5 ± 3.0 $\mu\text{g/ml}$; ΣΣ, 11.3 ± 5.9 $\mu\text{g/ml}$; Ομάδα ελέγχου 12.8 ± 4.3 $\mu\text{g/ml}$; $P < 0.01$). Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι η χαμηλή συγκέντρωση αντιπονεκτίνης, το κάπνισμα και η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας συσχετίζονται ανεξάρτητα με επεισόδιο του ΟΣΣ.

Η φλεγμονή χαρακτηρίζει την αθηρωσκλήρωση και τα παχύσαρκα άτομα, καθώς και τα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για αθηρωσκλήρωση έχουν υψηλά επίπεδα αντιδρώντων οξείας φάσης όπως είναι η CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), ένας ισχυρός δείκτης για συστηματική φλεγμονή και ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για CAD. Η αντιπονεκτίνη πλάσματος και τα επίπεδα της CRP στους άνδρες έχουν σημαντικά αρνητική συσχέτιση. Μία άλλη μελέτη ανέφερε μία συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών συγκεντρώσεων αντιπονεκτίνης πλάσματος και της αύξησης της CRP στις γυναίκες. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι ότι ο ανθρώπινος λιπώδης ιστός μπορεί να εκφράσει το mRNA, και τα επίπεδα της CRP συσχετίζονται αντιστρόφως με τα επίπεδα του mRNA αντιπονεκτίνης στον ανθρώπινο λιπώδη ιστό ($r = -0.29$, $P < 0.01$). Έτσι η αντιπονεκτίνη ίσως ρυθμίζει την έκφραση της CRP στο λιπώδη ιστό και επηρεάζει τα επίπεδα της CRP πλάσματος. Μία πρόσφατη κλινική αναφορά έδειξε ότι τα μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος συσχετίστηκαν σημαντικά με τις συγκεντρώσεις της CRP πλάσματος κατά τη διάρκεια του πρώιμου σταδίου του OEM ($r = -0.594$, $P < 0.01$).

Τέτοιες κλινικές μελέτες προτείνουν ότι η αντιπονεκτίνη παίζει έναν ρυθμιστικό και αντι-φλεγμονώδη ρόλο κλειδί στην ανάπτυξη αθηρωσκληρωτικών

νόσων. Από την άλλη μεριά, δύο πρόσφατες προοπτικές μελέτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αντιπονεκτίνης πλάσματος και του μελλοντικού κινδύνου στεφανιαίας καρδιακής νόσου στους Αμερικανούς Ινδιάνους, μία ομάδα που βρίσκεται σε ιδιαίτερο κίνδυνο για παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2, και στις Βρετανίδες γυναίκες.

1.6.3.7 Υπέρταση²²

Τα παχύσαρκα άτομα έχουν μία υψηλή επίπτωση υπέρτασης. Τα υπερτασικά άτομα είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος συγκριτικά με τα υγιή άτομα (9.1 ± 4.5 συγκριτικά με 13.7 ± 5.2 $\mu\text{g/ml}$; $n=33$ η καθεμία ομάδα; $P<0.001$). Οι συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος συσχετίστηκαν αρνητικά με μέσες, συστολικές και διαστολικές πιέσεις σε όλα τα άτομα. Έπειτα από τροποποίηση για συγχυτικούς παράγοντες στους άνδρες, μία άλλη μελέτη χρησιμοποιώντας ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης αποκάλυψε σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης σε ασθενείς με υπέρταση (5.2 ± 0.2 συγκριτικά με 6.1 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$; $P<0.001$). Επιπρόσθετα, η πίεση αίματος συσχετίστηκε αντίστροφα με τη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης σε μη υπερτασικούς ασθενείς ανεξάρτητα από την ινσουλινο-αντοχή. Τέτοια αποτελέσματα προτείνουν ότι η υποαντιπονεκτιναιμία μπορεί να συνδεθεί με την υπέρταση ανεξάρτητα από τους κλασσικούς παράγοντες.

1.6.3.8 Δυσλιπιδαιμία²²

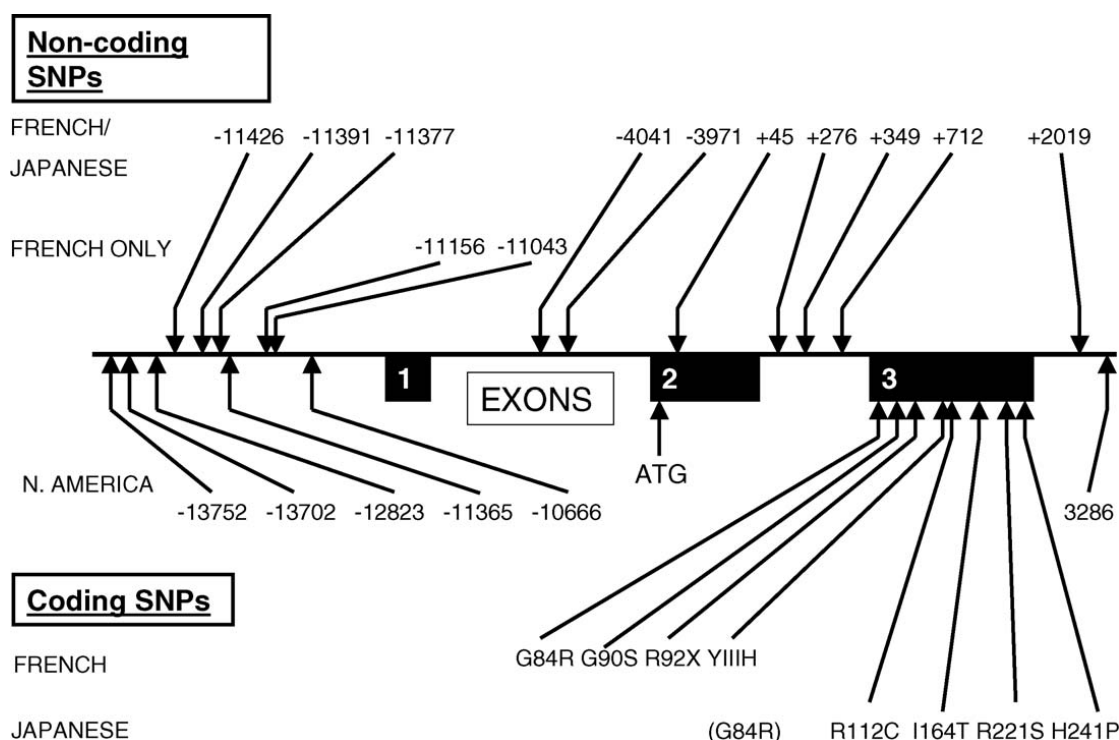
Αρκετές κλινικές αναφορές έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ της αντιπονεκτίνης πλάσματος και της δυσλιπιδαιμίας. Η αντιπονεκτίνη συνδέεται αρνητικά με την τριακυλογλυκερόλη ορού (τριγλυκερίδια) και θετικά με την HDL-χοληστερόλη ορού σε μη διαβητικές γυναίκες ή σε νέους υγιείς άνδρες. Τα άτομα με χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος έχουν μικρή δραστηριότητα λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Η υποαντιπονεκτιναιμία επίσης σχετίζεται με μικρότερο μέγεθος του μορίου της LDL. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος σχετίζονται θετικά με την HDL-χοληστερόλη και ανητικά με τις τριακυλογλυκερόλες την απολιποπρωτεΐνη B-100.

1.6.4 ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ²¹

Η πρωτεΐνη αντιπονεκτίνη είναι το προϊόν του πιο άφθονου γονιδίου γονιδιακής μεταγραφής 1 του λιπώδους ιστού (APM1), επίσης γνωστό και ως το λιποκύτταρο C1q που κωδικοποιεί για την αντιπονεκτίνη και την περιοχή που περιέχει κολλαγόνο (ACDC), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27. Το γονίδιο ταυτοποιήθηκε μέσω μιας συστηματικής έρευνας ενεργών γονιδίων στον λιπώδη ιστό χρησιμοποιώντας συμπληρωματική ακολουθία DNA και έχει έκταση 16 kb και τρία εξώνια. Τα εξώνια 1 και 2 είναι 76 και 222 bp, αντίστοιχα, εγκλείοντας ένα μεγάλο ιντρόνιο 1 10,3 kb. Το εξώνιο 3 είναι περίπου 4,28 kb. Η μετάφραση ξεκινά στο εξώνιο 2 και τελειώνει στο εξώνιο 3, αφήνοντας το εξώνιο 1 και μέρος του εξωνίου 3 αμετάφραστα. Αυτή η περιοχή του γονιδιώματος, το γονίδιο δηλαδή της αντιπονεκτίνης, έχει ταυτοποιηθεί

από μελέτες ολόκληρου του γονιδιώματος να είναι μία γενετική θέση επιδεκτική για κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο. Υπάρχουν πολλές γενετικές παραλλαγές του ανθρώπινου γονιδίου της αντιπνεκτίνης που αναφέρονται, περιλαμβάνοντας αρκετές μη-συνώνυμες μεταλλάξεις. Εξαιτίας της μικρής συχνότητας αλληλόμορφου αυτών των μη-συνώνυμων μεταλλάξεων τόσο στα περιστατικά όσο και στην ομάδα ελέγχου, γενικά δεν έχουν συνεισφέρει σε κανέναν από τους φαινοτύπους του μεταβολικού συνδρόμου. Μία από τις εξαιρέσεις είναι η μετάλλαξη I164T. Άλλοι πολυμορφισμοί, με την μεγαλύτερη επίπτωση, στην περιοχή του εκκινητή, στο εξώνιο 2 και στο ιντρόνιο 2, έχουν εκτενώς μελετηθεί να συσχετίζονται με τους φαινοτύπους του μεταβολικού συνδρόμου.

Η αντιπνεκτίνη ορού δείχνει ισχυρό βαθμό κληρονομικότητας μεταξύ 55 και 93%. Λειτουργικοί μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) και παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στους πληθυσμούς Ευρωπαίων, Βορειο-αμερικανών και Ιαπωνέζων και παρουσιάζονται στο σχήμα 15.



Σχήμα 15. Η ποικιλομορφία στο γονίδιο AMP1 και οι πληθυσμοί στους οποίους αρχικά ταυτοποιήθηκαν.

1. Η παραλλαγή APM1, οι συμβατικοί παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας αρτηριακής νόσου, το μεταβολικό σύνδρομο και ο διαβήτης τύπου 2²¹

Οι αναγνωρισμένες δράσεις της αντιπνεκτίνης κάνουν το APM1 ένα καλό υποψήφιο γονίδιο για τον διαβήτη τύπου 2. Πρώιμες μελέτες, μία σε ένα δείγμα Ιαπωνέζων και η άλλη σε ένα δείγμα Ευρωπαίων, πρώτα έλεγξαν το γονίδιο APM1 για να ταυτοποιήσουν παραλλαγή. Ακολουθώντας αυτό η συσχέτιση των ταυτοποιημένων παραλλαγών με τους δυσμενείς μεταβολικούς δείκτες και την

παχυσαρκία και τα χαρακτηριστικά του διαβήτη έχουν μελετηθεί εκτενώς, κυρίως στη μορφή των μελετών ελέγχου.

2. Έλεγχος για παραλλαγή στο γονίδιο *APM1*²¹

Η Ιαπωνέζικη μελέτη περιελάμβανε 480 άτομα στην ομάδα ελέγχου και 384 περιστατικά. Δέκα σχετικά συχνούς SNPs εντοπίστηκαν και επίσης ταυτοποιήθηκαν τέσσερις σπάνιες παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις (σχήμα 15). Οι μόνοι δύο SNPs που αναγνωρίστηκαν έχοντας διαφορετικές συχνότητες στα περιστατικά ενάντια στα άτομα ελέγχου ήταν στη θέση +45 T>G (επικίνδυνο αλληλόμορφο +45G) και +276 G>T (επικίνδυνο αλληλόμορφο +276G). Ανάλυση απλοτύπων πρότεινε ότι είτε ένας συνδυασμός και των δύο SNPs ήταν υπεύθυνος για αυτή την επίδραση ή ότι και οι δύο βρίσκονταν σε ανισορροπία σύνδεσης με έναν μη ταυτοποιημένο και πραγματικά λειτουργικό SNP. Η επίδραση στην αντιπνεκτίνη ορού μελετήθηκε για αυτή την παραλλαγή; τα ολικά επίπεδα ίσως να ήταν χαμηλότερα στους φορείς του +276G ($p=0.08$), παρ' όλ' αυτά, ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στην ομάδα με το υψηλότερο BMI ($p = 0.84, 0.09, 0.01$ για τάση στην αντιπνεκτίνη ορού ενάντια στον γονότυπο +276 στα τεταρτημόρια του BMI, αντίστοιχα). Δεν βρέθηκαν άλλοι SNPs να σχετίζονται με τα επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού.

Πίνακας 16. Πληθυσμοί στους οποίους έχει αναγνωριστεί μία συσχέτιση μεταξύ ποικιλομορφιών γονιδίου αντιπνεκτίνης και αντιπνεκτίνης ορού, συμβατικών παραγόντες κινδύνου, δεικτών μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου.

	Risk allele	Sample		Associations			
		Location	Type ^a	Low serum adiponectin	Obesity/adverse metabolic markers	T2DM	CAD
-11426A>G	G	Sweden	T2/GT/HV		+		
		France	T2/FH/HV			+	
-12823G>A	G	Pima	HV	+			
-11391G>A	A	France	HV			+	
	G	France	T2/FH/O/HV	+	+	+	
-11377C>G	C	Japan	T2/HV			+	
	G	France	O/HV/T2/FH	+	+	+	
		Sweden	T2/GT/HV		+		
		Amish	HV	+			
+45T>G	T	France	T2/FH/HV	+			
		Taiwan	HV	+	+		
		Canada	HV	+	+		
	G	Germany	FH		+		
		Sweden	HV		+		
		France	HV		+	+	
		Greece	PCO		+		
		Japan	T2/HV			+	
		Spain	HV		+		
		Amish	HV	+			
		Europe	GT		+	+	
		Italy-East Coast	T2/HV		+		
		France/Swiss	CD/HV				+
+276G>T	G	France	T2/FH/HV	+	+		
		Greece	PCO	+	+		
		Japan	T2/HV	+	+	+	
		USA	HV	+			+
		USA	T2/HV			+	
		Sweden	HV		+		
		Spain	HV	+	+		
		Italy-East Coast	T2+CD/T2		+		+
	T	Canada	HV		+		
		Europe	GT			+	
		Italy-Lazio	CD/HV	+	+		+
+2019DelA	DelA	France	T2/FH/HV	+			
		Amish	HV	+			
1164T	T	Japan	T2/CD/HV	+	+		+
"At least one" mutation		France	T2/FH/HV	+		+	

Η Ευρωπαϊκή μελέτη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μία έρευνα 1373 υγιών Γάλλων Καυκασιανών και 148 οικογενειών με διαβήτη τύπου 2. Δύο νέοι SNPs και τέσσερις νέες παραρμηνεύσιμες μεταλλάξεις ανακαλύφθηκαν (σχήμα 15). Οι συχνότητες γονοτύπων διέγεραν ευρέως από την Ιαπωνέζικη μελέτη. Το επίπεδο αντιπονεκτίνης ορού βρέθηκε να ποικίλλει με τον γονότυπο στις θέσεις -11391, -11377, +45, +276, +2019. Παρ' όλ' αυτά, η ανάλυση απλοτύπων των επιδράσεων των SNPs +45 και +276, οι οποίοι έδειξαν την πιο αδύναμη συσχέτιση, πρότεινε ότι οι περισσότερες από τις επιδράσεις τους οφείλονταν εξαιτίας της ανισορροπίας σύνδεσης με τους SNPs -11391 και -11377. Η επίδραση του SNP +2019 επίσης φαίνεται να οφείλεται κυρίως στην ανισορροπία σύνδεσης του με δύο από τις παραρμηνεύσιμες μεταλλάξεις. Δεν περιγράφηκε καμία σχέση μεταξύ των SNPs και των τιμών ινσουλينو-αντοχής, παρ' όλο που οι παραλλαγές των γονιδίων -11391A, -11377G και 'τουλάχιστον μία μετάλλαξη' συσχετίστηκαν με τον διαβήτη τύπου 2. Παρ' όλο που τα αποτελέσματα των μελετών αυτών διαφέρουν, υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η παραλλαγή στο γονίδιο APM1 συνεισφέρει στον γενετικό κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2.

3. Οι συνήθεις παραλλαγές +45T>G και +276G>T²¹

Αυτές οι παραλλαγές είναι οι πιο συνήθεις και οι πιο ευρέως μελετημένες, και οι δύο ξεχωριστά και σαν απλότυποι όπως φαίνεται στον πίνακα 16. Τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, με τη συσχέτιση να εξαρτάται τόσο από την τοποθεσία όσο και τον τύπο του δείγματος.

Ο +45T (συνήθης τύπος) έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη αντιγονεκτίνη ορού σε δείγματα από την Γαλλία (όπως παραπάνω), και τον Καναδά (υγιείς εθελοντές). Μικρή έκφραση του mRNA του ειδικού αλληλόμορφου του +45T έχει επίσης παρατηρηθεί στον λιπώδη ιστό που προήλθε από υγιείς εθελοντές από την Ταιβάν. Σε αυτές τις έρευνες ο +45T συσχετίστηκε με τον διαβήτη τύπου 2, δυσμενή λιπιδαιμικά προφίλ στην παχυσαρκία και παχυσαρκία, αντιστοίχως. Παρ' όλ' αυτά, το άλλο αλληλόμορφο, το +45G έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη αντιγονεκτίνη ορού στους Άμις (υγιείς), και με δείκτες ινσουλινο-ευαισθησίας στην Ιαπωνία (διαβήτη τύπου 2/ υγιείς άτομα ομάδας ελέγχου), στην Ελλάδα (γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών), στην Γερμανία (υγιείς με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τύπου 2), στη Σουηδία (γυναίκες), στην Ισπανία (υγιείς) και την Ανατολική Ακτή της Ιταλίας (διαβήτη τύπου 2/ υγιείς άτομα ομάδας ελέγχου). Το +45G συσχετίστηκε επίσης με την παχυσαρκία στη Σουηδία, αν και όχι στην Φινλανδία, και στον προοπτικό κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 στη Γαλλία (μελέτη DESIR) και σε μία πολυκεντρική μελέτη στην Ευρώπη και στον Καναδά (μελέτη STOP-NIDDM).

Ο SNP +276 G>T επίσης δείχνει διαφορετικές συσχετίσεις σε διαφορετικά δείγματα. Ο άγριος τύπος του αλληλομόρφου G συσχετίστηκε με χαμηλότερη αντιγονεκτίνη ορού (Ιαπωνία, Ελλάδα, Ισπανία), χειρότερους δείκτες ινσουλινο-ευαισθησίας (Ιαπωνία, Ελλάδα, Σουηδία, Ισπανία, Ανατολική Ακτή Ιταλίας), παχυσαρκία (Σουηδία) και διαβήτη τύπου 2 (Ιαπωνία) στις παραπάνω μελέτες και επίσης χαμηλή αντιγονεκτίνη ορού στο follow-up της μελέτης των επαγγελματιών Υγείας (51.529 άνδρες, ΗΠΑ). Παρ' όλ' αυτά, το παραλλαγμένο αλληλόμορφο T έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη αντιγονεκτίνη ορού και υψηλότερο HOMA (υγιείς εθελοντές, Ιταλία-Λάτσιο), δυσμενείς λιπιδαιμικούς παραμέτρους (Καναδάς) και διαβήτη τύπου 2 (STOP-NIDDM).

Όπου αυτοί οι SNPs συνδυάστηκαν για να γενικεύσουν ένα επικίνδυνο απλότυπο οι δύο SNPs βρέθηκαν να είναι σε ισχυρή ανισορροπία σύνδεσης. Ένας επικίνδυνος απλότυπος γενικεύτηκε και περισσότερο ισχυρές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν όταν φορείς συγκρίθηκαν με μη-φορείς (+45/+276: TG/XX εναντίον XX/XX). Ο απλότυπος συσχετίστηκε με υψηλότερο σωματικό βάρος, περιφέρεια μέσης, πίεση αίματος και λόγο HDL/ολική χοληστερόλη. Ο απλότυπος επίσης συσχετίστηκε με χαμηλότερη αντιγονεκτίνη ορού και υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 σε ένα Αμερικανικό δείγμα.

Η αιτία για αυτή την παραλλαγή είναι αβέβαιη, παρ' όλο που οι μεταγραφικοί ενισχυτές έχουν εντοπιστεί στα ιντρόνια του γονιδίου της αντιγονεκτίνης, η μεταβλητότητα των συσχετίσεων με τους SNPs +45 και +276 και τη θέση τους και την επίδρασή τους στην μεταγραφή (σιωπηλό G15G και ιντρόνιο 2, όπου καμία ρυθμιστική περιοχή δεν έχει περιγραφεί) προτείνει ότι οι SNPs είτε είναι σε ανισορροπία σύνδεσης με έναν άλλο λειτουργικό SNP για τον οποίο δρουν ως δείκτες

είτε επηρεάζονται από το περιβάλλον. Αν και ο ανισορροπία σύνδεσης διαφέρει μεταξύ των εθνικών ομάδων είναι απίθανο να συνβαίνει αυτό σε άτομα που βρίσκονται εντός της Ευρώπης. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του γονότυπου και των περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η παχυσαρκία θα πρέπει, επομένως, να θεωρηθούν ως προς την ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων.

4. Άλλες παραλλαγές²¹

Ένας αριθμός SNPs έχουν ταυτοποιηθεί στον προαγωγέα, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών συσχέτισης που τους χρησιμοποιούν έχουν επίσης ασυνέπεια. Ο SNP -11377G συσχετίστηκε με χαμηλή αντιπνεκτίνη ορού στα δείγματα των Γάλλων και των Άμις, και με διαβήτη τύπου 2 στα δείγματα των Γάλλων και των Σουηδών (διαβήτη τύπου 2/διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης/ομάδα ελέγχου), ενώ ο -11377C συσχετίστηκε με διαβήτη τύπου 2 σε ένα δείγμα Ιαπωνέζων. Ο -11391G συνιστά έναν επικίνδυνο απλότυπο στο δείγμα των Γάλλων ο οποίος ενδυναμώνει αυτές τις συσχετίσεις αν και ο προοπτικός κίνδυνος για διαβήτη τύπου 2 ήταν μικρότερος στην παρουσία αυτής της παραλλαγής σε ένα δεύτερο δείγμα Γάλλων. Άλλοι SNPs που μελετήθηκαν περιελάμβαναν τον -12823G>A που συσχετίστηκε με παραλλαγή στην αντιπνεκτίνη ορού σε δείγμα των Ινδιάνων Pima και τον -11426A>G που συσχετίστηκε με παραλλαγή στην ινσουλινο-ευαισθησία σε δείγματα Γάλλων και Σουηδών. Εξετάζοντας την επίδραση της γενετικής παραλλαγής στην περιοχή του προαγωγέα δεν έχει ακόμη ολοκληρωτικά ταυτοποιήσει μία λειτουργική παραλλαγή αλλά οι ταυτοποιημένες παραλλαγές συσχετίζονται ξανά με δυσμενή μεταβολικά χαρακτηριστικά.

Μόνο δύο από τις παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις που βρέθηκαν στον Ιαπωνέζικο πληθυσμό έχουν βρεθεί να μεταβάλλουν τα επίπεδα αντιπνεκτίνης (R112C, I164T) και μία από αυτές, η I164T, έχει βρεθεί να είναι ένα ανεξάρτητο μέσο πρόβλεψης της πίεσης αίματος και έχει μία μεγαλύτερη συχνότητα αλληλόμορφου στον διαβήτη τύπου 2 συγκριτικά με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Ο γονότυπος Y111H δεν συσχετίστηκε με το σωματικό βάρος σε ένα δείγμα Σουηδών παχύσαρκων ατόμων. Οι πρωτεΐνες των παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεων που συσχετίζονται με διαβήτη ή τα επίπεδα αντιπνεκτίνης όπως έχει ήδη περιγραφεί όλες φαίνεται να έχουν δυσκολία στο να συνδεθούν σε τριμερή ή πολυμερή. Αυτό φαίνεται να είναι υπεύθυνο για την διαταραγμένη λειτουργία, καθώς οι μεταλλάξεις που μπορούν ακόμη να σχηματίζουν πολυμερή (H241P, R221S) δεν φαίνεται να συσχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2.

5. Οι παραλλαγές του APM1 και η καρδιαγγειακή νόσος²¹

Η παραλλαγή στο γονίδιο APM1 και η καρδιαγγειακή νόσος έχουν μελετηθεί σε πέντε δείγματα, ένα Ευρωπαϊκό (Ιταλία-Λάτσιο), μία Ιαπωνέζικη μελέτη και δύο Ευρωπαϊκά δείγματα διαβήτη τύπου 2 (Γαλλία, Σουηδία, Ανατολική Ακτή Ιταλίας) όπως επίσης και το follow-up της μελέτης των επαγγελματιών Υγείας. Όπως φαίνεται στον πίνακα 9 τα αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν το εύρημα των μεταβολικών μελετών, στο οποίο το αλληλόμορφο που συσχετίζεται με δυσμενή μεταβολικά προφίλ συσχετίζεται επίσης με CAD (+276T στο Λάτσιο; +276G στην Ανατολική Ακτή). Το τελευταίο επίσης συσχετίστηκε με CAD στην μελέτη των επαγγελματιών

Υγείας αν και δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με την παραλλαγή +45. Αντίθετα, στη μελέτη των Γάλλων/Σουηδών το αλληλόμορφο +45G συσχετίστηκε με CAD, μία επίδραση ανεξάρτητη από τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, χωρίς καμία συσχέτιση με το +276. Οι Ιαπωνέζοι μελέτησαν την μετάλλαξη I164T και βρήκαν μία μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των περιστατικών CAD. Τόσο στην ομάδα περιστατικών, όσο και στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα αντιπνεεκτίνης ορού από ότι σε εκείνους που δεν έφεραν την μετάλλαξη. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε σε αυτή την έρευνα μεταξύ CAD και των SNPs +45 και +276. Καμία συσχέτιση της CAD με παραλλαγές του προαγωγέα δεν περιγράφηκε.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Συμμετέχοντες

Ο πληθυσμός-στόχος της έρευνας GENDAI ήταν παιδιά που παρακολουθούσαν την πέμπτη και έκτη δημοτικού και ζούσαν στην Αττική. Οι περιοχές από τις οποίες συλλέχθηκαν οι μαθητές έχουν παρόμοιο φυσικό και αστικό χαρακτήρα. Το δείγμα επιλέχθηκε αποκλειστικά από δημόσια σχολεία.

Η Θεσμική Αναθεωρητική Επιτροπή του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και το Ελληνικό Υπουργείο Παιδείας αποδέχτηκαν την ερευνητική μελέτη. Επειδή όλοι οι συμμετέχοντες που συλλέχθηκαν παρακολουθούσαν δημόσια και όχι ιδιωτικά σχολεία, δεν αντιμετωπίσαμε καμία μεγάλη οικονομική δυσαναλογία μέσα στην έρευνα. Την ίδια στιγμή, συλλέξαμε μαθητές από μία μεγάλη ποικιλία περιοχών της Αττικής, θεωρώντας ότι συμπερίληφθηκαν μαθητές από οικογένειες με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο, κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και προέλευση. Από τα 593 δημόσια δημοτικά σχολεία σε όλη την Αττική, ένα σύνολο 40 σχολείων που βρίσκονται στις επιλεγμένες περιοχές συμμετείχαν. Από τον Νοέμβριο 2005 μέχρι τον Ιούνιο του 2006, πριν την εγγραφή, οι καταταγμένοι μαθητές της 5^{ης} και 6^{ης} τάξης του δημοτικού στα συμμετέχοντα σχολεία καθώς και οι γονείς ή κηδεμόνες τους

ενημερώθηκαν πλήρως για τα αντικείμενα και τις μεθόδους της μελέτης. Έλαβαν γραπτή ενημέρωση για τη μελέτη, κατανόησαν ότι η συμμετοχή στη μελέτη ήταν εθελοντική, και διαβεβαιώθηκαν για το απόρρητο των δεδομένων. Οι γονείς ή κηδεμόνες των ενδιαφερόμενων μαθητών υπέγραψαν ένα γραπτό συγκαταθετικό έντυπο, ενώ τα παιδιά που συμμετείχαν έδωσαν λεκτική σύμφωνη γνώμη. Η διαδικασία επιλογής του δείγματος είχε ως εξής: Αρχικά οι διευθυντές των σχολείων που είχαν επιλεγεί ενημερώνονταν για τους σκοπούς και την μεθοδολογία της έρευνας μέσω ενημερωτικού εντύπου, ενώ ταυτόχρονα λάμβαναν και ένα αντίγραφο της έγκρισης του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου. Μία συνάντηση του επιστημονικού υπεύθυνου της έρευνας με τον διευθυντή του σχολείου κατοχύρωνε την συμμετοχή του σχολείου στην μελέτη. Στην συνέχεια όλα τα παιδιά της πέμπτης και έκτης τάξης του σχολείου ενημερώνονταν για την μελέτη μέσω παρουσίασης από την ερευνητική ομάδα στο σχολείο τους. Στο τέλος της παρουσίασης σε κάθε παιδί δινόταν ένα ενημερωτικό έντυπο καθώς και ένα συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής για τους γονείς. Τα παιδιά που τελικά συμμετείχαν στην έρευνα ήταν αυτά τα οποία είχαν επιστρέψει εντός του προβλεπόμενου χρόνου το συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής υπογεγραμμένο από τον γονέα ή κηδεμόνα.

Συνολικά 2492 παιδιά καλέστηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Λόγοι που δεν έλαβαν μέρος στη μελέτη όλα τα παιδιά ήταν η έλλειψη ενδιαφέροντος, άρνηση, χρόνια ή οξεία ασθένεια, απουσία από το σχολείο, μετακόμιση, ή ελλιπή δεδομένα. συνολικά 1.138 παιδιά (53% κορίτσια, μέση ηλικία: $11,2 \pm 0,7$ χρόνια) είχαν προσληφθεί. Ο πληθυσμός μελέτης για την παρούσα ανάλυση αποτελείτο από όλους τους συμμετέχοντες μελέτης, που ήταν ελληνικής καταγωγής ($n = 991$, ηλικία: $11,2 \pm 0,6$ έτη). Πληροφορίες σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες και τη σωματική άσκηση, τις ανθρωπομετρικές μεταβλητές, προσωπικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, δημογραφικές πληροφορίες και δείγμα αίματος ελήφθησαν από τη μελέτη των συμμετεχόντων.

Η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα ($11,2 \pm 0,6$ έτη) επιλέχτηκε καθώς σε αυτή την ηλικία είναι εφικτή η συνεργασία και καλή επικοινωνία των παιδιών με τους ερευνητές (κάτι που δεν θα ήταν εφικτό αν τα παιδιά ήταν μικρότερης ηλικίας), ενώ ταυτόχρονα το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών δεν έχει περάσει στο βιολογικό στάδιο της εφηβείας ώστε να επηρεάζονται διάφοροι ορμονικοί και βιοχημικοί παράγοντες από τις φυσιολογικές βιολογικές αλλαγές της εφηβείας. Το τελικό δείγμα αντιπροσώπευε το 0.005% του συνολικού πληθυσμού των 10-με 14-χρονων που κατοικούν στην Αττική, που υπολογίζεται ότι είναι 194.728 παιδιά με βάση πληροφορίες που προέρχονται από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδος 2001 Census.

2.2 Μεθοδολογία έρευνας

Τρεις ξεχωριστές συναντήσεις πραγματοποιήθηκαν με τους μαθητές. Αυτές περιελάμβαναν:

- a) Την φάση κατάταξης και προφορική παρουσίαση της μελέτης και των διαδικασιών της

- b) Την φάση αξιολόγησης των παιδιών ένα προς ένα για συλλογή δεδομένων σχετικά με φυσική εξέταση, ανθρωπομετρία, δείγμα αίματος νηστείας, 24ωρη ανάκληση διατροφής και φυσικής δραστηριότητας, ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων και ερωτηματολόγια για τα πρότυπα γευμάτων, τον τρόπο ζωής, για προσωπικά και οικογενειακά χαρακτηριστικά, και
- c) Τηλεφωνική συνέντευξη για μία δεύτερη 24ωρη ανάκληση διατροφής και φυσικής δραστηριότητας. Γινόταν μέσω τηλεφώνου μέσα σε 72 ώρες από την πρώτη συνέντευξη, εάν χρειαζόταν πρόσθετη ταξινόμηση ή είχαν παρατηρηθεί ελλιπείς πληροφορίες.

Το ερευνητικό προσωπικό αποτελούσαν επαγγελματίες της διατροφής και παιδίατροι. Όλοι ήταν εκπαιδευμένοι και αξιολογημένοι για τεχνική αξιοπιστία σε όλες τις μετρήσεις, και ήταν διαθέσιμοι να βοηθήσουν τα παιδιά και τους γονείς/κηδεμόνες κατά τη διάρκεια συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων.

2.3 Διατροφική αξιολόγηση

Οι διατροφικές πληροφορίες συλλέχθηκαν μέσω δύο μη συνεχόμενων 24ωρων ανακλήσεων. Η δεύτερη διατροφική ανάκληση πραγματοποιούνταν πάντα μία διαφορετική ημέρα της εβδομάδας από την πρώτη συνέντευξη, 3-10 μέρες μετά την πρώτη ανάκληση, για τον υπολογισμό της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης. Ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο που περιέγραφε τεχνικές συνέντευξης και καταγραφής υλοποιήθηκε κατά τη διάρκεια των 24ωρων ανακλήσεων για βελτίωση της ακρίβειας και της πληρότητας. Τροφικά μοντέλα και μέτρα δειγμάτων (όπως φλιτζάνια και κουτάλια) χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να προσδιοριστούν τα μεγέθη των μερίδων. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση βιταμινών και συμπληρωμάτων μετάλλων. Το προσωπικό αναθεωρούσε όλα τα δεδομένα των 24ωρων ανακλήσεων κατά τη διάρκεια προγραμματισμένων εβδομαδιαίων συναντήσεων προκειμένου να λύσουν θέματα σχετικά με ελλιπή φαγητά ή με αναφορά μη ρεαλιστικών ποσοτήτων. Τα δεδομένα των 24ωρων ανακλήσεων αναλύθηκαν με χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro, version 2.2 (Axxya Systems-Nutritionist Pro, Stafford, TX, USA). Η τροφική βάση δεδομένων του Nutritionist Pro επεκτάθηκε με προσθήκη αναλύσεων Ελληνικών φαγητών και συνταγών, και διατροφικών πληροφοριών για τοπικά επεξεργασμένα τρόφιμα (κυρίως snacks, γλυκά και fast food) όπως δόθηκαν από τη βιομηχανία.

Επιπρόσθετα στις 24ωρες ανακλήσεις, καταγράφηκαν πληροφορίες για τη συχνότητα της κατανάλωσης μιας λίστας 116 τροφίμων μέσω μιας τροποποιημένης έκδοσης ενός αυτο-απαντώμενου FFQ που σχεδιάστηκε για μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους. Οι τελικές μετρήσεις των FFQ αποτελούν εκτιμήσεις των ημερήσιων μερίδων των επιλεγμένων φαγητών και των ομάδων τροφίμων. Επιπλέον, για την αξιολόγηση της ποιοτικής πλευράς των διαιτητικών συνηθειών των παιδιών, συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο για τα πρότυπα γευμάτων, τις συνθήκες διατροφής, και τις διαιτητικές πρακτικές.

Οι προσλήψεις μακροθρεπτικών συστατικών και διαιτητικών ινών καθορίστηκαν σε απόλυτες ποσότητες (g/day). Έπειτα, οι προσλήψεις

μακροθρεπτικών συστατικών προτυποποιήθηκαν όσον αφορά στην πυκνότητα των θρεπτικών συστατικών, π.χ. ο λόγος της ενέργειας από υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη προς την ολική ενέργεια, εκφρασμένος ως ποσοστό. Όλες αυτές οι μεταβλητές συμπεριλαμβάνονταν στην ανάλυση ως συνεχείς και κατηγορικές μεταβλητές. Για τις κατηγορικές μεταβλητές, οι προσλήψεις κατηγοριοποιήθηκαν σε τριμόρια.

Για την αξιολόγηση της αναφοράς της χαμηλής ενέργειας, καθορίστηκε για κάθε άτομο ο λόγος ΕΠ/ΒΜΡ. Ο ΒΜΡ εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τις εξισώσεις Schofield για την πρόβλεψη του ΒΜΡ, όπως υιοθετήθηκαν από την αναφορά του 2004 FAO/WHO/UNU. Οι συμμετέχοντες με $\text{ΕΠ/ΒΜΡ} \leq 0.99$ κατηγοριοποιήθηκαν ως 'αναφορείς χαμηλής ενέργειας' με βάση τις οριακές τιμές που ανέπτυξαν οι Goldberg και συν. 'Αναφορείς φυσιολογικής ενέργειας' ή 'αναφορείς μη χαμηλής ενέργειας' ήταν συμμετέχοντες με $\text{ΕΠ/ΒΜΡ} \geq 1.00$.

2.4 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Συμπίπτοντας με τις ημερομηνίες των διαιτητικών ανακλήσεων, οι μαθητές συμπλήρωσαν δύο φορές έναν κατάλογο ανάκλησης φυσικής δραστηριότητας. Αυτό το εργαλείο διερεύνησε σχετικά με τα λεπτά που ξόδευσαν οι μαθητές σε ήπια, μέτρια και έντονη άσκηση, όπως επίσης και σε καθιστικές δραστηριότητες (όπως ο χρόνος που ξόδευσαν στην παρακολούθηση τηλεόρασης ή στο να παίζουν παιχνίδια στον υπολογιστή/βίντεο) κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 24 ωρών. Η κατηγοριοποίηση στα τρία επίπεδα φυσικής δραστηριότητας βασίστηκε στην προσωπική αντίληψη του παιδιού στο εάν αυτό δεν παρουσίασε ιδρώτα ή σωματικό κόπο κατά τη διάρκεια ενός αναφερόμενου επεισοδίου φυσικής δραστηριότητας (που ορίστηκε ως ήπιο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας), μέτριο ιδρώτα ή σωματικό κόπο (που ορίστηκε ως μέτριο επίπεδο), και υπερβολικό ιδρώτα ή σωματικό κόπο (που ορίστηκε ως έντονο επίπεδο). Τέλος οι βαθμολογίες των MET (metabolic cost of activity) υπολογίστηκαν από το αναφερόμενο ιστορικό φυσικής δραστηριότητας των παιδιών, συμπεριλαμβάνοντας τα λεπτά δραστηριότητας και τα λεπτά αδράνειας.

2.5 Δημογραφικές πληροφορίες και κλινική αξιολόγηση

Τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά περιλάμβαναν πληροφορίες για το παιδί, όπως επίσης και για την οικογένειά του, σχετικές με την ηλικία, εθνικότητα, επάγγελμα, εισόδημα, χρόνια εκπαίδευσης, σωματικό βάρος και ύψος γονιών και αδερφών του συμμετέχοντος, και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό με έμφαση στην καρδιαγγειακή νόσο, το σακχαρώδη διαβήτη, το υπέρβαρο, και την υπέρταση μεταξύ αδερφών, γονέων και παππούδων/γιαγιάδων. Επίσης συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τις πρακτικές σίτισης κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας των συμμετεχόντων. Οποτε κρίνόταν απαραίτητο, σημειωνόταν κάποια σημαντική πρόσθετη πληροφορία για το ιατρικό ιστορικό του παιδιού. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε δύο φορές με τον υποψήφιο σε καθιστική θέση και μετά από 5 λεπτά ξεκούρασης. Το στάδιο σεξουαλικής ωριμότητας εκτιμήθηκε από αυτο-αξιολόγηση του ίδιου του υποψηφίου παρουσία της ομάδας των παιδιάτρων σύμφωνα με τα κριτήρια του Tanner για στήθος, τριχοφυΐα και ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων. Έπειτα, τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν στο στάδιο προ-εφηβείας (Tanner I) και στο στάδιο εφηβείας

(Tanner II-IV). Τα παιδιά του μετα-εφηβικού σταδίου (Tanner V, $n = 15$) και τα παιδιά των οποίων το στάδιο ωρίμανσης δεν ήταν διαθέσιμο ($n = 11$) αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις.

2.6 Ανθρωπομετρία και σύσταση σώματος

Οι φυσικές μετρήσεις σωματικού βάρους και ύψους πραγματοποιήθηκαν με ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς παπούτσια. Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με ηλεκτρονικό ζυγό ακριβείας στο πλησιέστερο 0,5 kg. Το ύψος μετρήθηκε στο πλησιέστερο 0,5 cm με φορητό αναστημόμετρο προσαρμοσμένο σε κατακόρυφο τοίχο.

Το BMI μετρήθηκε ως βάρος (σε kg) διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους (σε m^2). Το BMI χρησιμοποιήθηκε για να κατατάξει τους υποψηφίους ως φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρους ή παχύσαρκους, σύμφωνα με ήδη προτεινόμενα σημεία τομής για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία στην παιδική ηλικία υιοθετημένα από το International Obesity Task Force (IOTF). Οι περιφέρειες μέσης, ισχίων και μέσου βραχίονα μετρήθηκαν στο πλησιέστερο 0,1 cm με πλαστική μεζούρα και ο δείκτης λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (WHR) υπολογίστηκε με τον τύπο $WHR = \text{περιφέρεια μέσης (cm)} / \text{περιφέρεια ισχίων (cm)}$. Η περιφέρεια μέσου βραχίονα (mid-upper arm circumference) μετρήθηκε σε γυμνό βραχίονα στη μισή απόσταση μεταξύ ακρώμιου οστού της ωμοπλάτης και την εσωτερική κορυφή του αγκώνα. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε απουσία ρουχισμού, στο μέσο της απόστασης μεταξύ του τελευταίου πλευρού και του άκρου του λαγονίου οστού, περίπου στο ύψος του αφαλού. Η περιφέρεια ισχίων μετρήθηκε στο σημείο που παρουσίαζε την μεγαλύτερη περίμετρο.

Αυτές οι τρεις παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν την κεντρική παχυσαρκία. Για την εκτίμηση του σωματικού λίπους μετρήθηκαν οι δερματικές πτυχές τρικεφάλου και υποωμοπλατιαίου μυός στο πλησιέστερο 0,2 mm με δερματοπτυχόμετρο Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MA, USA). Οι μετρήσεις έγιναν στην δεξιά πλευρά του σώματος (δεξιός βραχίονας). Πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις και υπολογίστηκε ο μέσος όρος. Οι δερματοπτυχές τρικεφάλου προσδιορίστηκαν ως εξής: με μεζούρα μετρήθηκε κάθετα στο πίσω μέρος του βραχίονα η απόσταση μεταξύ του κατώτερου ορίου του ακρώμιου οστού και του ωλέκranου (εσωτερικής κορυφής του αγκώνα), ενώ το χέρι σχηματίζει ορθή γωνία. Με ένα στυλό σημειώθηκε το σημείο αυτό και στη συνέχεια ο εξεταστής ανασήκωσε το δέρμα κατά 1 εκ. άνω του μέσου και κρατώντας με το ένα χέρι του την δερματοπτυχή και με το άλλο χέρι το δερματοπτυχόμετρο, πραγματοποίησε την μέτρηση προσέχοντας να περιλαμβάνεται όλη η δερματοπτυχή αφήνοντας απ' έξω τον μυϊκό ιστό. Η υποωμοπλατικός δερματοπτυχή μετρήθηκε δύο εκατοστά κάτω από την έσω γωνία του οστού της ωμοπλάτης σε μία νοητή διαγώνια γραμμή (45° με το οριζόντιο ή/και κάθετο επίπεδο),

Τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν ως φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα σύμφωνα με τις οριακές τιμές του ΔΜΣ που έχουν αναπτύξει οι Cole et al και έχει υιοθετήσει η Διεθνής Ομάδα Δράσης για την Παχυσαρκία (IOTF). Οι συγκεκριμένες τιμές προτιμήθηκαν από τα οριακά ποσοστημόρια των

καμπυλών ανάπτυξης του CDC γιατί οι καμπύλες αυτές έχουν σχεδιαστεί βάση στοιχείων του αμερικάνικου πληθυσμού ενώ οι οριακές τιμές του Cole προέρχονται από στοιχεία 6 μεγάλων ερευνών από διάφορα κράτη, μεταξύ των οποίων και 2 ευρωπαϊκά (Ολλανδία, Μεγάλη Βρετανία), οι πληθυσμοί των οποίων αντιπροσωπεύουν καλύτερα τον ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον οι οριακές τιμές του Cole αντιστοιχούν στις διεθνώς αναγνωρισμένες και ευρέως χρησιμοποιούμενες οριακές τιμές του ΔΜΣ για το υπερβάλλον βάρος (25 kg/m^2) και την παχυσαρκία (30 kg/m^2)

2.7 Λήψη δείγματος αίματος

Φλεβικό αίμα συλλέχθηκε μετά από μία ολονύχτια νηστεία ($\geq 10\text{h}$). Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε απλούς δοκιμαστικούς σωλήνες, καθώς και σε δοκιμαστικούς σωλήνες που περιέχουν EDTA.

Από κάθε παιδί λήφθηκαν ~3ml αίματος για:

- ο γενική εξέταση αίματος (αιματοκρίτης, αιμοσφαρίνη, λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, MCV, MCH, MCHC),
- ο απομόνωση πλάσματος για ορμονικές εξετάσεις,
- ο απομόνωση του DNA από τα λευκά αιμοσφαίρια.

Επίσης λήφθηκαν ~8ml αίματος για:

- ο βιοχημικές εξετάσεις (γλυκόζη ορού, ολική χοληστερόλη ορού, HDL-χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια ορού)

Κατά τη συλλογή, τοποθετήθηκαν σε πάγο και μεταφέρθηκαν κωδικοποιημένα στο εργαστήριο της Κλινικής Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, στην Αθήνα για άμεση επεξεργασία κατά την παραλαβή. Σε μία παρτίδα των υποπολλαπλασίων, απομονώθηκε ο ορός. Σε μία άλλη παρτίδα, το πλάσμα απομονώθηκε αμέσως ($1800 \times g$, 10 min, 4°C). Τα υποπολλαπλάσια αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι να εξεταστούν. Οι φλεγμονώδεις πλάκες των εμπύρηνων κυττάρων αποθηκεύτηκαν για απομόνωση DNA.

2.8 Απομόνωση DNA

Το πρωτόκολλο της απομόνωσης του DNA από λευκά αιμοσφαίρια είναι το εξής:

Ημέρα 1^η

1. Απομάκρυνση πλάσματος μετά από φυγοκέντρηση (10min, 3000rpm)
2. Μεταφορά στοιβάδας λευκών αιμοσφαιρίων σε σωλήνα Falcon 15ml
3. Προσθήκη διαλύματος Lysis I (1X) μέχρι τελικό όγκο ~15ml
4. Ισχυρή ανακίνηση και επώαση σε πάγο για 20 min (ανακίνηση και κατά την διάρκεια των 20min)
5. Φυγοκέντρηση (10min, 2500rpm)
6. Απομάκρυνση υπερκείμενου
7. Προσθήκη 10ml Lysis I (1X) και ισχυρή ανακίνηση για διάλυση ιζήματος
8. Φυγοκέντρηση (10min, 2500rpm)
9. Απομάκρυνση υπερκείμενου

10. Προσθήκη 1,5ml διαλύματος Lysis II και ισχυρή ανακίνηση
11. Προσθήκη 25μl πρωτεΐνης K (20mg/dl)
12. Προσθήκη 75μl SDS 20% και ήπια ανάδευση
13. Επώαση στους 56° C σε υδατόλουτρο

Ημέρα 2^η

1. Προσθήκη 0,5ml NaCl 6M και ισχυρή ανακίνηση για 15-20sec
2. Φυγοκέντρωση (10min, 3000rpm)
3. Ισχυρή ανακίνηση για διάλυση του ιζήματος και ξανά φυγοκέντρωση (10min, 3000rpm)
4. Μεταφορά υπερκείμενου με πλαστική Pasteur σε σωλήνα Falcon 50ml που περιέχει 12-15ml αιθανόλη 96% και ήπια ανάδευση. Σε αυτή την φάση γίνεται ορατό το DNA. Συγκέντρωση DNA σε κουβάρι σε rollerbench.
5. Απομάκρυνση κουβαριού DNA από το διάλυμα με πιπέτα και τοποθέτηση για πλύσιμο σε erppendorf 1,5ml που έχουμε προηγουμένως τοποθετήσει 70% αιθανόλη.
6. Προσθήκη 3-4 σταγόνες οξικό αμμώνιο
7. Φυγοκέντρωση 14.000g, 15min
8. Άδειασμα υπερκείμενου και στέγνωμα για 20-30 min έως ότου δεν υπάρχουν υπολείμματα αιθανόλης
9. Προσθήκη 0,2-0,5ml TE και επώαση 10min, 60° C.

Μετά την απομόνωση το DNA ελέγχεται για την παρουσία του πολυμορφισμού μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και πέψης.

Δύο καλά μελετημένοι SNPs στο γονίδιο ADIPOQ, οι +276G/T (rs1501299) και -11391G/A (rs17300539) επιλέχθηκαν εξαιτίας της βιολογικής σημασίας του γονιδίου στην παχυσαρκία και στην ινσουλινο-αντοχή. Ελέγχθηκε ο γονότυπος και των δύο SNPs χρησιμοποιώντας την TaqMan Technology (Applied Biosciences, ABI, Warrington, UK). Οι αντιδράσεις έγιναν σε 384-well microplates και αναλύθηκαν με τη χρήση του λογισμικού ABI TaqMan 7900 HT. Οι εκκινητές και τα σημασμένα MGB είναι διαθέσιμα κατόπιν αιτήματος.

2.9 Βιοχημικές μετρήσεις

Η γλυκόζη ορού, η ολική χοληστερόλη, η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια προσδιορίστηκαν δύο φορές χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμες ενζυματικές χρωματογραφικές μεθόδους (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO, USA) σε έναν αυτοματοποιημένο ACE αναλυτή (Schiapparelli Biosystems, Inc., Fairfield, NJ, USA). Η χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνη χοληστερόλη μετρήθηκε με βάση την εξίσωση του Friedewald. Η ινσουλίνη ορού μετρήθηκε μέσω ανοσοφθορισμού σε έναν αυτόματο αναλυτή AIA 600II (Tosoh Corp., Tokyo, Japan) χρησιμοποιώντας ένα εμπορικά διαθέσιμο kit για αυτό τον σκοπό (ST AIA-PACK IRI, Tosoh Corp.). Ο ένδο- και δια- ποσοτικός προσδιορισμός των συντελεστών διακύμανσης για τον προσδιορισμό όλων των βιοχημικών μεταβλητών δεν υπερέβησαν το 5%, με εξαίρεση την ινσουλίνη, για την οποία υπερέβησαν το 10%.

2.10 Στατιστικές μέθοδοι

Η κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών που διερευνήθηκαν αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov. Η μετατροπή του φυσικού λογαρίθμου χρησιμοποιήθηκε για την επίτευξη της κανονικής κατανομής των εξαρτημένων μεταβλητών στην ομάδα της μελέτης μας. Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που ήταν συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος και τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες ή ποσοστά (%). Οι συχνότητες αλληλόμορφων εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο καταμέτρησης των γονιδίων. Οι δοκιμές χ^2 διεξήχθησαν για να εξετάσουν κατά πόσον οι συχνότητες των γονότυπων ήταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg. Για τη σύγκριση των μέσων, πραγματοποιήθηκαν μονόδρομες αναλύσεις διασποράς (ANOVA). Οι συντελεστές συσχετισμού Spearman υπολογίστηκαν για να περιγράψουν τις μη διορθωμένες συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών.

Αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης έγιναν για να εξεταστεί η υπόθεση της συσχέτισης μεταξύ των SNPs του γονιδίου ADIPOQ και της συγκέντρωσης της αντιγονεκτίνης μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, BMI, περιφέρεια μέσης, στάδιο Tanner, συνολική ενεργειακή πρόσληψη, σωματική άσκηση, διαίτα, και αναφορά χαμηλής κατανάλωσης ενέργειας). Επίσης, από τα μοντέλα εκτιμήθηκαν οι τυποποιημένοι συντελεστές βήτα και το ποσοστό της διακύμανσης που αποδίδονται σε κάθε μέσο πρόβλεψης. Για κάθε πολυμορφισμό, εφαρμόστηκαν 5 μοντέλα παλινδρόμησης για το σύνολο του δείγματος. Στο πρώτο μοντέλο, υπολογίστηκε μόνο το αποτέλεσμα των γονότυπων, και για τα ακόλουθα μοντέλα προστέθηκαν διαδοχικά οι προσλήψεις υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λιπαρών και φυτικών ινών μαζί με την αλληλεπίδρασή τους σχετικά με τους SNPs. Γενικές αναλύσεις γραμμικών μοντέλων με κατηγορικές τιμές για την πρόσληψη ινών πραγματοποιήθηκαν, προκειμένου να δοκιμάσουν για ένα αποτέλεσμα γονιδίου-δοσολογίας μετά από έλεγχο για τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες.

Όλες οι αναφερόμενες τιμές p ελέγχθηκαν δύο φορές, και επίσης υπολογίστηκαν τα ΔΕ 95% για τους εκτιμώμενους συντελεστές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p \leq 0.05$. Ωστόσο, οι τιμές των $p < 0.1$ αναφέρονται επίσης ως οριακής σημασίας. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του SPSS 13,0 για τα Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, ΗΠΑ).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 17. Όλες οι μελετούμενες μεταβλητές διέφεραν σημαντικά μεταξύ αγοριών και κοριτσιών ($p < 0,05$) με εξαίρεση το ΔΜΣ, τη σωματική δραστηριότητα και τα επίπεδα αντιπυρετικής ορού. Ωστόσο, τα επίπεδα αντιπυρετικής που διέφεραν σημαντικά ανά στάδιο εφηβείας, συσχετίζονταν σημαντικά θετικά με την ηλικία (Spearman's correlation = 0.188; $p < 0.001$) και αρνητικά με τον ΔΜΣ (Spearman's correlation = -0,125; $p = 0.001$), και την περιφέρεια μέσης (Spearman's correlation = -0,074; $p = 0.047$).

Και οι δύο μελετούμενοι πολυμορφισμοί βρίσκονταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg (+276G/T: chi-square = 0.159, $p > 0.05$; -11391G/A: chi-square = 0.200, $p > 0.05$). Οι συχνότητες αλληλόμορφων του πολυμορφισμού +276G/T ήταν 0.713 για το αλληλόμορφο G και 0.287 για το αλληλόμορφο T; και αυτές του πολυμορφισμού -11391G/A 0.900 για το αλληλόμορφο G και 0.100 για το αλληλόμορφο A πίνακα 18.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ομοζυγωτών για το σύνθετο αλληλόμορφο και φορέων του σπάνιου αλληλόμορφου και για τους δύο μελετούμενους SNPs για τη συγκέντρωση αντιπυρετικής ορού πριν και μετά τον

έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, το στάδιο Tanner, BMI, περιφέρεια μέσης, της σωματικής άσκησης και της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης πίνακα 19.

Για να ελέγξουμε την υπόθεση ότι η σύσταση της διατροφής αλληλεπιδρά με τους SNPs του γονιδίου της αντιπονεκτίνης καθορίζοντας τη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης, προσαρμόσαμε μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για όλα τα άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα που ελέγχουν για τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες όπως επίσης και για τη δίαιτα και την αναφορά χαμηλής ενέργειας. Οι διαιτητικές μεταβλητές μαζί με την αλληλεπίδρασή τους με καθένα από τους πολυμορφισμούς προστέθηκαν διαδοχικά στα μοντέλα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις με την πρόσληψη υδατάνθρακων, πρωτεϊνών, και συνολικού λίπους (εκφρασμένο ως ποσοστό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης σε συνεχή μορφή) μαζί με την αλληλεπίδρασή τους με τον +276 G / T (τα δεδομένα δεν έδειξαν). Αντίθετα, η πρόσληψη ινών ($p = 0,045$), καθώς και η αλληλεπίδραση +276 G / T $\times$ φυτικές ίνες ($p = 0,050$) άλλαξε την επίδραση του πολυμορφισμού ($p = 0.018$) στην αντιπονεκτίνη, και ήταν επίσης σημαντικά μέσα πρόβλεψης των επιπέδων αντιπονεκτίνης πλάσματος πίνακα 20.

Οι παραπάνω συσχετίσεις ελέγχθηκαν επίσης σε μη-γραμμικά μοντέλα. Για τον σκοπό αυτό, τα άτομα χωρίστηκαν σε τριμόρια ανάλογα με την πρόσληψη φυτικών ινών. Ο πολυμορφισμός είχε μία διαφορετική επίδραση και για τις τρεις κατηγορίες πρόσληψης ινών. Όταν η πρόσληψη φυτικών ινών ήταν χαμηλή, οι ομοζυγώτες GG είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης συγκριτικά με τους φορείς T ($p = 0.017$), ακόμη και μετά την προσαρμογή για τους συγχυτικούς παράγοντες. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των γονότυπων για τα άλλα δύο τριμόρια. Και στα τρία τριμόρια, καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε για τους φορείς του αλληλόμορφου T. Ωστόσο, οι ομοζυγώτες GG είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης με υψηλότερη πρόσληψη ινών (p for trend = 0.081) (πίνακα 21).

Όσον αφορά στον πολυμορφισμό -11391G/A, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τις διαιτητικές μεταβλητές (τα δεδομένα δεν έδειξαν).

Πίνακας 17. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων που έλαβαν μέρος στην έρευνα GENDAI.

Variable	Total	Girls	Boys	p ²
N (%)	991	531 (53.6)	460 (46.4)	
Age (years)	11.2 $\pm$ 0.6 ¹	11.2 $\pm$ 0.7	11.2 $\pm$ 0.6	0.849
Adiposity markers:				
BMI (kg/m ²)	20.1 $\pm$ 3.5	19.9 $\pm$ 3.5	20.3 $\pm$ 3.5	0.131
Waist circumference (cm)	68.7 $\pm$ 9.7	67.6 $\pm$ 9.3	70.5 $\pm$ 10.0	<0.001
Physical activity (minutes / day):	121.0 $\pm$ 67.5	118.8 $\pm$ 71.4	123.9 $\pm$ 63.0	0.111
Adiponectin (μg/mL)	4.8 $\pm$ 2.5	4.7 $\pm$ 2.5	4.6 $\pm$ 2.4	0.775
Dietary intakes:				
Energy (kcal/day)	1891.9 $\pm$ 606.2	1769.8 $\pm$ 562.9	2036.2 $\pm$ 628.6	<0.001

Protein (% total energy)	19.3 ± 4.3	19.4 ± 4.4	19.3 ± 4.1	<0.001
Carbohydrate (% of total energy)	57.6 ± 7.3	57.5 ± 7.3	57.7 ± 7.2	<0.001
Fat (% of total energy)	23.1 ± 5.1	23.0 ± 5.1	23.2 ± 5.0	<0.001
Fiber (g/day)	15.7± 8.9	14.8 ± 8.3	16.6 9.5	0.003
Tanner stage (%)				
Pre-pubertal	10.5	9.0	12.4	
Pubertal	89.4	91.0%	87.6	
Low energy reporters (%)	18.5	20.2	16.5	0.135
Being on a diet (%)	189 (19.1%)	119 (22.4%)	70 (15.2%)	0.004

¹ Mean ± SD

² Comparisons between boys and girls (one-way ANOVA).

Πίνακας 18. Κατανομή (N, %) των πολυμορφισμών του γονιδίου αντιπνεκτίνης στα άτομα της GENDAI.

SNP	Genotype	Subjects		
		N	%	p
+276G/T	GG	374	50.5	0.689
	GT	308	41.6	
	TT	59	7.9	
-11391G/A	GG	577	80.9	0.655
	GA	130	18.2	
	AA	6	0.9	

Πίνακας 19. Προσαρμοσμένοι και μη γεωμετρικοί μέσοι της κυκλοφορούσας αντιπονεκτίνης ανά γονότυπο SNPs του γονιδίου *ADIPOQ*.

Variable	+276G/T genotype ¹		-11391G/A genotype ²	
	GG	GT + TT	GG	GA + AA
Unadjusted mean $\pm$ SD				
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	4.7 $\pm$ 2.6	4.5 $\pm$ 2.4	4.6 $\pm$ 2.5	4.7 $\pm$ 2.3
Adjusted mean (SE)				
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	4.8 (0.15)	4.5 (1.50)	4.6 (0.14)	4.7 (0.31)

¹ There was no significant difference in serum adiponectin concentration between +276G/T genotypes before and after controlling for potential covariates (age, gender, BMI, waist circumference, physical activity, and total energy intake).

² There was no significant difference in serum adiponectin concentration between -11391G/A genotypes before and after controlling for known covariates (age, gender, BMI, waist circumference, physical activity, and total energy intake).

Πίνακας 20. Αλληλεπίδραση της πρόσληψης ινών με τις επιδράσεις των αλληλόμορφων του +276G/T στη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης ($\mu\text{g/mL}$), με προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το στάδιο Tanner, BMI, WC, φυσική δραστηριότητα, και τη συνολική πρόσληψη ενέργειας, διαίτας και της χαμηλής ενεργειακής αναφοράς: ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης σε όλα τα άτομα

	Core model		Core model + fiber intake	
	Beta	p	Beta	p
+276G/T genotype (GG vs GT + TT)	-0.061	0.145	-0.209	0.018
Age	0.215	<0.001	0.212	<0.001
Gender	-0.002	0.972	0.001	0.975
Tanner stage (prepubertal vs pubertal)	-0.097	0.021	-0.099	0.019
BMI (kg/m^2)	-0.195	0.045	-0.210	0.032
WC (cm)	0.049	0.616	0.055	0.575
Total energy intake (kcal/day)	0.046	0.360	0.072	0.195
Physical activity (min/day)	-0.081	0.055	-0.074	0.077
Dieting (no vs yes)	0.037	0.402	0.043	0.328
Low energy reporting (no vs yes)	0.026	0.608	0.029	0.569

Fiber intake (g / day)			-0.132	0.045
Interaction (fiber * +276G/T)			0.185	0.050
R ² of the model	0.081	<0.001	0.089	<0.001

Πίνακας 21. Συγκέντρωση αντιπονεκτίνης ορού ανά γονότυπο του +276G/T και πρόσληψη ινών.

	Fiber intake (g/day)			p for trend
	1 st tertile	2 nd tertile	3 rd tertile	
Adiponectin (μg/mL)				
All subjects				
GG	5.1 ± 2.7	4.7 ± 2.6	4.5 ± 2.4	0.081
GT + TT	4.2 ± 2.3	4.3 ± 2.3	4.9 ± 2.7	0.214
Unadjusted p	0.017	0.313	0.269	
Adjusted p	0.020	0.245	0.346	

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη μελέτη βρήκαμε ότι τα επίπεδα αντιπονεκτίνης διέφεραν σημαντικά ανά στάδιο εφηβείας (προ-εφηβεία και εφηβεία), ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Επίσης, τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν ότι υπήρχε θετική συσχέτιση των επιπέδων αντιπονεκτίνης με την ηλικία και αρνητική με τον ΔΜΣ και την περιφέρεια μέσης. Συγκεκριμένα η μελέτη αυτή επικεντρώθηκε σε δύο κυρίως πολυμορφισμούς του γονιδίου της αντιπονεκτίνης, τους +276G/T και -11391G/A. Σχετικά με τον +276G/T, η συχνότητα του αλληλόμορφου G βρέθηκε να είναι 0.713, ενώ εκείνη του αλληλόμορφου T 0.287. Όσον αφορά στον πολυμορφισμό -11391G/A, η συχνότητα του αλληλόμορφου G ήταν 0.900 και του A 0.100. Παρ' όλ' αυτά, η συγκέντρωση αντιπονεκτίνης ορού πριν και μετά τον έλεγχο για πιθανούς συμπαραγόντες (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, φυσική δραστηριότητα, και ολική ενεργειακή πρόσληψη) δεν διέφερε μεταξύ των παιδιών που ήταν ομόζυγα για το σύννηθες αλληλόμορφο και εκείνων που ήταν φορείς του σπάνιου αλληλόμορφου, τόσο στον +276G/T όσο και στον -11391G/A.

Στο ερώτημα εάν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της διατροφικής σύστασης και των SNPs του γονιδίου της αντιπονεκτίνης, τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν έδειξαν να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λίπους και της αλληλεπίδρασής τους με τον πολυμορφισμό +276G/T. Παρ' όλ' αυτά, όμως, φάνηκε ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε σημαντικά με την αλληλεπίδρασή τους με τον +276G/T, ενώ και τα δύο συσχετίζονταν σημαντικά με τα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος. Έπειτα από έλεγχο των συσχετίσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω με μη-γραμμικά μοντέλα, τα δεδομένα που προέκυψαν φανέρωσαν μία σημαντική διαφορά στα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού μεταξύ των ομοζυγωτών για το αλληλόμορφο G και των φορέων για το T, όταν η πρόσληψη διαιτητικών ινών ήταν χαμηλή. Καμία διαφορά δεν εντοπίστηκε όταν η πρόσληψη διαιτητικών ινών ήταν μέτρια και υψηλή. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά μεταξύ των επιπέδων αντιπονεκτίνης ορού και της πρόσληψης ινών στους ομοζυγώτες GG, ενώ καμία αντίστοιχη διαφορά δεν υπήρξε στους φορείς για το T. Σχετικά με τον πολυμορφισμό -11391G/A, τα αποτελέσματά μας δεν ανέφεραν αλληλεπίδραση με καμία από τις μελετούμενες διαιτητικές μεταβλητές.

Αρκετές μελέτες που επικεντρώνονται στην πιθανή αλληλεπίδραση της διατροφής με τη συγκεντρώνση της αντιπονεκτίνης πλάσματος έχουν πραγματοποιηθεί. Οι Haring και συν²³ βρήκαν ότι μία αρνητική επίδραση μίας δίαιτας πλούσιας σε λίπος στην ινσουλινο-ευαισθησία παρατηρείται μόνο σε άτομα με χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού, ενώ σε αυτά τα άτομα παρατήρησαν ότι μία βραχυχρόνια δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες και φτωχή σε λίπος αυξάνει την ινσουλινο-ευαισθησία. Οι Pischon και συν²⁴ βρήκαν ότι μέτρια πρόσληψη αλκοόλ σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης, ενώ μία δίαιτα με έναν υψηλό γλυκαιμικό δείκτη συσχετίστηκε σημαντικά και η πρόσληψη υδατανθράκων έτεινε να συσχετίζεται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης. Οι παρατηρήσεις τους αυτές τονίζουν την υπόθεση ότι οι διαιτητικοί παράγοντες ίσως να διαφοροποιούν τις συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος, ενός πιθανού μεσολαβητή που σχετίζεται με τη μείωση του κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Οι Xu και συν²⁵ βρήκαν ότι χρόνια πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων αλκοόλ, που οδηγούν σε νόσο αλκοολικού λιπώδους ήπατος, ίσως να μειώνουν τις συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στα ποντίκια. Σε ανθρώπους, οι Esposito και συν²⁶ βρήκαν ότι μία δίαιτα Μεσογειακού τύπου και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα, που είχαν σκοπό την μείωση του σωματικού βάρους, μείωσαν σημαντικά τον ΔΜΣ και ταυτόχρονα αύξησαν τις συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος σε μετεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Μαντζόρος και συν²⁷, οι οποίοι έδειξαν ότι η προσήλωση σε μία δίαιτα Μεσογειακού τύπου συσχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης, πάνω και πέρα από παραλλαγές στην ενεργειακή πρόσληψη, στην άσκηση, στο σωματικό βάρος και την κεντρική παχυσαρκία. Πιο συγκεκριμένα, έδειξαν ότι οι ωφέλιμες επιδράσεις της Μεσογειακής δίαιτας στις συγκεντρώσεις της αντιπονεκτίνης οφείλονται κυρίως στην μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ποτήρια/ημέρα), στους ξηρούς καρπούς (πηγή εικοσανοϊκού οξέος) και στα δημητριακά ολικής αλέσεως. Οι Morimoto και συν²⁸ έδειξαν ότι, στο σύνολο των Ιαπωνέζων ανδρών, το να γευματίζουν έξω από το σπίτι μία φορά την ημέρα ή και

περισσότερο και το κάπνισμα συσχετίζονται ανεξάρτητα με έναν υψηλότερο κίνδυνο για υποαντιπονεκτιναιμία, ενώ το να αθλούνται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα και το να καταναλώνουν πολλά κίτρινα λαχανικά καθημερινά συσχετίζονται σημαντικά με υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης. Οι Qi και συν²⁹ έδειξαν ότι δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και πλούσιες σε φυτικές ίνες ίσως να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος σε διαβητικούς ασθενείς. Επίσης, σε άλλη μελέτη τους³⁰ βρήκαν ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης σε διαβητικές γυναίκες, ενώ, αντιθέτως, ο διατροφικός γλυκαιμικός δείκτης συσχετίστηκε αντίστροφα με τις συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος. Οι Shulman και συν³¹ κατέληξαν στο ότι το ιχθυέλαιο διεγείρει την έκκριση της αντιπονεκτίνης στο επιδιδυμικό λίπος μέσω μίας οδού ανεξάρτητης του PPARα και εξαρτώμενης του PPARγ και ότι μέρος των αντιφλεγμονωδών, αντι-αθηρογόνων και αντιδιαβητικών επιδράσεων της ίσως να οφείλονται στον μηχανισμό αυτό.

Επίσης, μια σειρά μελετών επικεντρώθηκαν στους πολυμορφισμούς του γονιδίου της αντιπονεκτίνης καθώς και στο εαν συσχετίζονται με την παχυσαρκία και δείκτες αυτής. Όπως επίσης και με άλλες χαρακτηριστικές επιπλοκές που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Οι μελέτες αυτές έχουν καταταγεί ανά νόσο και παρατίθενται παρακάτω:

Οι μελέτες αυτές έχουν καταταγεί ανά νόσο και παρατίθενται παρακάτω:

Η γενετική της παχυσαρκίας³²

Αρχικά ανφέρθηκε από τους Stumvoll και συν ότι ένας πολυμορφισμός T(45)G (μία συνώνυμη μετάλλαξη, Gly15Gly) στο εξώνιο 2 συσχετίστηκε με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) σε μη διαβητικά άτομα (πίνακας 22). Το αλληλόμορφο G συσχετίστηκε με υψηλότερο ΔΜΣ, λόγο περιφερειών μέσης προς γοφών (WHR), και ποσοστό σωματικού λίπους σε αυτόν τον Γερμανικό πληθυσμό. Η σύνδεση μεταξύ του T(45)G και της παχυσαρκίας παρατηρήθηκε επίσης σε Ταιβανέζους μη διαβητικούς, στους οποίους το αλληλόμορφο G συνδεόταν με έναν χαμηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας. Σε μία προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 4.500 Γάλλους Καυκάσιους, τα άτομα με τον γονότυπο GG του πολυμορφισμού T(45)G είχαν μία μεγαλύτερη αύξηση τόσο στον ΔΜΣ όσο και στον WHR, 3 χρόνια μετά. Μία από τις πιο ενδιαφέρουσες αναφορές ήταν από την ερευνητική δοκιμή STOP-NIDDM, στην οποία το αλληλόμορφο G του T(45)G συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση βάρους κατά την περίοδο δοκιμής.

Επιπρόσθετα στον πολυμορφισμό T(45)G, ένας κοντινός πολυμορφισμός G(276)T στο εντρόνιο 2 επίσης διερευνήθηκε σε Ιταλούς μη διαβητικούς. Ατομικός πολυμορφισμός δεν συσχετίστηκε με μεταβολές στο σωματικό βάρος. Ωστόσο, ο

απλότυπος TG αυτών των δύο πολυμορφισμών συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό ιδανικού σωματικού βάρους και περιφέρειας μέσης. Σε μία άλλη μελέτη Ιταλών μη διαβητικών, το αλληλόμορφο T(276), και όχι το αλληλόμορφο G, φάνηκε να συσχετίζεται επίσης με υψηλότερο ΔΜΣ. Σε Ελληνίδες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι φορείς του αλληλόμορφου G στον G(276)T επίσης αναφέρθηκε να έχουν υψηλότερο ΔΜΣ. Σε Σουηδέζες παχύσαρκες και μη παχύσαρκες, τόσο ο T(45)G όσο και ο G(276)T συσχετίστηκαν με παχυσαρκία. Τέλος, το αλληλόμορφο C ενός πολυμορφισμού εκκινητή, του G(-11377)C, επίσης αναφέρθηκε να συσχετίζεται με υψηλότερο ΔΜΣ μεταξύ ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Αυτές οι αναφορές συνοψίζονται στον πίνακα 22.

Πίνακας 22. Μελέτες γενετικής συσχέτισης αντιπνεκτικής και παχυσαρκίας.

Single nucleotide polymorphisms	Phenotypes	Subjects	Comment
T(45)G	BMI, WHR, body fat percentage	371 nondiabetic Germans	G allele associated with obesity
T(45)G	BMI	245 nondiabetic Taiwanese	T allele associated with obesity
T(45)G	BMI, waist circumference	~4,500 French Caucasians	G allele associated with weight gain
T(45)G	Weight change	770 IGT subjects from STOP-NIDDM cohort	G(45) allele associated with weight gain, especially in men in placebo group; TT genotype associated with weight loss with acarbose, especially in women
T(45)G, G(276)	Percentage ideal body weight, waist circumference	413 nondiabetic Italians, 614 (310 T2DM) Caucasian Americans	TG haplotype associated with obesity
G(276)	BMI	253 nondiabetic Italians	T allele associated with obesity
G(276)	BMI	100 Greek PCOS women	G allele associated with obesity
T(45)G, G(276)	Waist circumference, BMI, sagittal diameter	96 obese Swedish women, 96 nonobese women	T45 and G276 allele associated with obesity
G(-11377)C	BMI	106 Swedish T2DM, 325 IGT, 497 nondiabetics	C allele associated with obesity

Η γενετική του μεταβολισμού γλυκόζης³²

Πρώτοι οι Hara και συν ανέφεραν τη συσχέτιση των πολυμορφισμών T(45)G και G(276)T με τον διαβήτη τύπου 2 σε Ιαπωνέζους έπειτα από εκτεταμένη έρευνα των πολυμορφισμών σε όλο το μήκος του γονιδίου. Τα άτομα με τον απλότυπο TG είχαν υψηλότερες πιθανότητες για διαβήτη τύπου 2 από ότι εκείνα με τον απλότυπο TT. Σε Ιταλούς μη διαβητικούς, ο επικίνδυνος απλότυπος για παχυσαρκία [ο TG για τους πολυμορφισμούς T(45)G και G(276)T] συσχετίζεται επίσης με υψηλότερο μέσο επίπεδο γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Τα ευρήματα από την μελέτη STOP-NIDDM είναι επίσης πολύ ενδιαφέροντα στο συγκεκριμένο ζήτημα. Οι T(45)G και G(276)T μόνοι ο καθένας ή σε συνδυασμό συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο μετατροπής από διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης σε διαβήτη τύπου 2 στην ομάδα placebo. Αυτά τα ευρήματα ήταν πιο προφανή στις γυναίκες.

Οι Kondo και συν εξέτασαν συγκεκριμένα τις σπάνιες μεταλλάξεις της αντιπνεκτικής και βρήκαν μία υψηλότερη συχνότητα της μετάλλαξης I164T στο εξώνιο 3 σε Ιαπωνέζους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 από ότι στους νορμογλυκαιμικούς. Η συνεισφορά των σπάνιων μεταλλάξεων της αντιπνεκτικής στον

διαβήτη τύπου 2 επίσης αναφέρθηκε σε μία Γαλλική μελέτη, στην οποία δύο μεταλλάξεις, η G90S και η Y111H, η καθεμία ξεχωριστά συσχετίστηκαν με τον διαβήτη τύπου 2. Η μετάλλαξη I164T που αναφέρθηκε στον Ιαπωνέζικο πληθυσμό δεν εντοπίστηκε σε περίπου 2.000 Γάλλους. Παίρνοντας όλες τις σπάνιες μεταλλάξεις στο εξώνιο 3 ως σύνολο, η παρουσία μίας σπάνιας μετάλλαξης συσχετίστηκε με τον διαβήτη τύπου 2, υποδεικνύοντας ότι η συνεισφορά των σπάνιων μεταλλάξεων σε μία συνηθισμένη νόσο δεν θα έπρεπε να αγνοούνται εντελώς. Επιπρόσθετα στις σπάνιες μεταλλάξεις, βρήκαν επίσης τη συσχέτιση δύο πολυμορφισμών εκκινήτη, των G(-11391)A και C(-11377)G, με τον διαβήτη τύπου 2. Ο επικίνδυνος απλότυπος GG συσχετίστηκε με τον διαβήτη τύπου 2 ειδικότερα στην υπο-ομάδα με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 27 kg/m². Σε μία επόμενη μελέτη, επιβεβαίωσαν επίσης τη συνεισφορά του C(-11377)G στον διαβήτη τύπου 2 χρησιμοποιώντας μία άλλη έρευνα Ιαπωνέζων. Σε μία προοπτική μελέτη, οι Fumeron και συν ανέφεραν τη συσχέτιση των G(-11391)A και T(45)G με τον αυξημένο κίνδυνο μετατροπής από νορμογλυκαιμία σε διαβήτη ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας.

Ένας άλλος πολυμορφισμός εκκινήτη, ο G(-11426)A, επίσης αναφέρθηκε να συσχετίζεται με διαβήτη τύπου 2 σε Σουηδούς και Γάλλους. Το αλληλόμορφο G(-11426) βρέθηκε να είναι επικρατέστερα στον διαβήτη τύπου 2 και στις δύο μελέτες και συσχετίστηκε με υψηλότερη γλυκόζη πλάσματος νηστείας σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης στη Σουηδική μελέτη. Οι Hu και συν ανέφεραν τη συσχέτιση ενός πολυμορφισμού, του A(-4034)C, στο ιντρόνιο 1 με διαβήτη τύπου 2 από την έρευνα της μελέτης Υγείας Νοσοκόμων. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος αποτελεί το γεγονός ότι βρήκαν επίσης ότι ο G(276)T συσχετίστηκε με τον διαβήτη τύπου 2 μόνο μεταξύ των παχύσαρκων (BMI >30 kg/m²) και των φορέων του αλληλόμορφου PPARγ2 Ala12. Αυτές οι μελέτες με τα θετικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον πίνακα 23.

Πίνακας 23. Μελέτες γενετικής συσχέτισης αντιπονεκτίνης και διαβήτη τύπου 2..

Single nucleotide polymorphisms	Phenotypes	Subjects	Comment
T(45)G, G(276)T	T2DM	384 diabetic Japanese, 480 nondiabetic elderly controls (age >60 years)	G45 and G276 associated with T2DM, TG haplotype associated with T2DM
T(45)G, G(276)T	FPG	413 nondiabetic Italians	TG haplotype associated with higher FPG
T(45)G, G(276)T	Conversion from IGT to T2DM	770 IGT subjects from STOP-NIDDM cohort	G(45) and T(276) alleles and in combination associated increased conversion rate, especially in women
T(45)G, G(276)T	Reduction in FPG and HbA1c	166 Korean T2DM patients	G(45), G(276), and GG haplotype associated with less reduction in FPG and HbA1c
G(276)T	AUC of glucose	100 Greek PCOS women	G allele associated with higher AUC
I164T	T2DM	218 Japanese T2DM, 452 nondiabetic controls	Nondiabetic controls with I164T mutation had IGT
G(-11391)A, G(-11377)C, G90S Y111H	T2DM	1,373 T2DM and obese French, 148 T2DM multiplex families with 743 subjects	Rare mutations and GG haplotype associated with T2DM
G(-11377)C	T2DM	359 Japanese diabetic subjects from 164 sibs	C allele associated with T2DM
G(-11391)A, T(45)G	Conversion to hyperglycemia	~4,500 French Caucasians	A(-11391) and G(45) alleles associated with increased conversion risk
G(-11426)A, G(-11377)C	T2DM, FPG	106 Swedish T2DM, 325 IGT, 497 nondiabetics	G(-11426) and G(-11377) alleles associated with T2DM, G(-11426) associated with higher FPG in T2DM and IGT
G(-11426)A	T2DM	812 French T2DM, 1,044 controls	G allele associated with T2DM
C(-4034)A, G(276)T	T2DM	642 incident T2DM, 995 matched controls of American women	A(-4034) associated with T2DM, T(276) associated T2DM in obese and PPARγ2 Ala12 subgroups

H γενετική του μεταβολισμού του λίπους³²

Αν και η πρωταρχική βιολογική δράση της αντιγονεκτίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι να βελτιώνει την β-οξειδωση των λιπαρών οξέων, καμία γενετική μελέτη δεν σχεδιάστηκε ειδικά για να διερευνήσει τη συσχέτιση των παραλλαγών του γονιδίου της αντιγονεκτίνης με τα λιπιδαιμικά προφίλ. Σε μη διαβητικούς Ιταλούς, ο απλότυπος TG των T(45)G και G(276)T, ο οποίος συσχετίστηκε με υψηλότερο σωματικό βάρος και γλυκόζη νηστείας πλάσματος, επίσης συσχετίστηκε με υψηλότερο λόγο ολικής προς HDL χοληστερόλης. Ακόμη, συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων με μία οριακά στατιστική σημαντικότητα. Η σπάνια μετάλλαξη I164T ίσως να συσχετίζεται με δυσλιπιδαιμία στους Ιαπωνέζους. Εφτά στα δέκα άτομα με I164T είχαν χαμηλή HDL-χοληστερόλη με ή χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία. Σε Ελληνίδες ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το αλληλόμορφο G του G(276)T συσχετίστηκε όχι μόνο με υψηλότερο ΔΜΣ, αλλά επίσης με υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Σε αυτές τις μελέτες, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο εάν οι επιδράσεις των παραλλαγών του γονιδίου της αντιγονεκτίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ είναι ανεξάρτητες από τις επιδράσεις τους στο σωματικό βάρος.

H γενετική στην πίεση αίματος³²

Η επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών της αντιγονεκτίνης στην πίεση αίματος δεν έχει ακόμη εκτενώς διερευνηθεί. Σε έρευνα Ιταλών μη διαβητικών, το αλληλόμορφο T(45) συσχετίστηκε με υψηλότερη συστολική και διαστολική πίεση αίματος. Μεταξύ των Ιαπωνέζων φορέων της μετάλλαξης I164T, και τα εννέα άτομα έπαιρναν αντι-υπερτασικά φάρμακα. Σε παχύσαρκους Σουηδούς, τα άτομα με το αλληλόμορφο G(276) είχαν υψηλότερη διαστολική πίεση αίματος.

Η γενετική στην ινσουλινο-ευαισθησία³²

Η συσχέτιση με την ινσουλινο-ευαισθησία πρωτο-αναφέρθηκε επίσης από τους Stumvoll και συν. Το αλληλόμορφο G(45) συσχετίστηκε με χαμηλότερη ινσουλινο-ευαισθησία σε μη διαβητικούς Γερμανούς. Η επίδραση στην ινσουλινο-ευαισθησία φαίνεται να εξηγείται κυρίως από τη διαφορά στο ΔΜΣ. Μεταξύ 1.793 Κινέζων και Ιαπωνέζων απογόνων στη Ταιβάν και στις ΗΠΑ, τα άτομα με τον γονότυπο TT του T(45)G είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης μετά από φόρτωση γλυκόζης, προτείνοντας μία συσχέτιση με την ινσουλινο-ευαισθησία. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος αποτελεί το γεγονός ότι οι γονότυποι T(45)G φαίνεται να έχουν επιδράσεις σε κάθε μεταβλητή που σχετίζεται με τα επίπεδα ινσουλίνης.

Σε μη διαβητικούς Ιαπωνέζους, το αλληλόμορφο G(276) αναφέρθηκε να συσχετίζεται με υψηλότερη ινσουλινο-αντοχή από τον δείκτη HOMA. Στην Ιταλική έρευνα μη διαβητικών, τα άτομα με τον γονότυπο GG του G(276)T και οι ομοζυγώτες TG-απλότυπου των T(45)G και G(276)T είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και δείκτη HOMA. Αντιθέτως, μεταξύ μιας άλλης ομάδας 253 μη διαβητικών Ιταλών, ήταν το αλληλόμορφο T(276) που συσχετίστηκε με υψηλότερη ινσουλίνη νηστείας και δείκτη HOMA, κυρίως σε εκείνους με ΔΜΣ<26,2 kg/m². Σε Ελληνίδες ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, τα άτομα με τον γονότυπο TT στον T(45)G ή τον γονότυπο G/X στον G(276)T είχαν υψηλότερη AUC ινσουλίνης, προτείνοντας υψηλότερη ινσουλινο-αντίσταση. Αυτά τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον πίνακα 24.

Πίνακας 24. Μελέτες γενετικής συσχέτισης αντιπυρεκτινής και ινσουλινο-ευαισθησίας.

Single nucleotide polymorphisms	Phenotypes	Subjects	Comment
T(45)G	Fasting insulin, post-glucose-load insulin, HOMA index, clamp study	371 nondiabetic Germans	G allele associated with insulin resistance
T(45)G	Post-glucose-load insulin, AUC of insulin	1,793 Chinese and Japanese descendants from 601 hypertensive families in Taiwan and the USA	T allele associated with insulin resistance
G(276)T	HOMA index	384 diabetic Japanese, 480 nondiabetic elderly controls (age >60 years)	G allele associated with insulin resistance
T(45)G, G(276)T	Fasting insulin, HOMA index	413 nondiabetic Italians, 614 (310 T2DM) Caucasian Americans	TG haplotype associated with insulin resistance
G(276)T	Fasting insulin, HOMA index	253 nondiabetic Italians	T allele associated with insulin resistance
T(45)G, G(276)T	AUC of insulin	100 Greek PCOS women	T(45) and G(276) alleles associated with insulin resistance

Η γενετική στη στεφανιαία νόσο (CAD) και σε καταστάσεις που σχετίζονται με ινσουλινο-αντοχή³²

Η συσχέτιση των γενετικών παραλλαγών της αντιπονεκτίνης και των επιπλοκών του μεταβολικού συνδρόμου ή του διαβήτη τύπου 2 έχει επίσης διερευνηθεί. Μεταξύ Ιταλών ασθενών με διαβήτη τύπου 2, ο G(276)T αλλά όχι ο T(45)G συσχετίστηκε με CAD. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από άλλη μία Ιταλική μελέτη, στην οποία μόνο το 20% των ατόμων με CAD ήταν διαβητικοί. Παρ' όλ' αυτά, σε μία από αυτές τις δύο μελέτες, το αλληλόμορφο G(276) συσχετίστηκε με CAD, ενώ στην άλλη, ήταν το αλληλόμορφο T(276). Αντιθέτως, σε πληθυσμούς Γάλλων και Σουηδών, ο T(45)G αλλά όχι ο G(276)T συσχετίστηκε με CAD. Το αλληλόμορφο G(45) ήταν περισσότερο συχνό στις ομάδες με CAD. Η σπάνια μετάλλαξη I164T επίσης βρέθηκε να είναι περισσότερο συχνή στους Ιαπωνέζους με CAD, αν και η συχνότητα των φορέων ήταν μόνο 2.9% στην ομάδα με CAD. Μεταξύ 751 Ιαπωνέζων, δεν βρήκαν καμία συσχέτιση της CAD με T(45)G και G(276)T.

Ο G(276)T διερευνήθηκε σε Ιαπωνέζους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για συσχέτιση με αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια ξεχωριστά. Και οι δύο μελέτες έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα. Σε δύο Ελληνικές μελέτες ατόμων με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η μία μελέτη έδειξε θετική συσχέτιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών με T(45)G, ενώ η άλλη δεν έδειξε καμία συσχέτιση ούτε με τον ούτε T(45)G με τον G(276)T. Σε μία άλλη Ισπανική μελέτη, κανένας από αυτούς τους δύο γενετικούς δείκτες δεν συσχετίστηκε με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Η γενετική στην έκφραση της αντιπονεκτίνης³²

Τρεις σαρώσεις ολόκληρου του γονιδιώματος για τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο αίμα έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής στους Βορειο-Ευρωπαίους, τους Pima Ινδιάνους, και στους Κινέζους και Ιαπωνέζους απογόνους. Το πρόσθετο ποσοστό γενετικής κληρονομικότητας των επιπέδων αντιπονεκτίνης αίματος εκτιμάται ότι είναι μεταξύ 39 και 70% της διακύμανσης ανάλογα με την εθνότητα και τη στατιστική προσαρμογή για τις άλλες μεταβλητές, όπως η ηλικία, το φύλο, και ο ΔΜΣ. Πρώτοι οι Comuzzie και συν ανέφεραν μία σάρωση ολόκληρου του γονιδιώματος για τη διακύμανση του πλάσματος σε αντιπονεκτίνη χρησιμοποιώντας 1.100 ενήλικες από 170 οικογένειες της Βορειο-Ευρωπαϊκής γενεαλογίας. Βρήκαν δύο μέγιστα στο σκορ του λογαρίθμου των πιθανοτήτων (LOD): 4.06 σε 35 cM από pter στο χρωμόσωμα 5 (κοντά στο D5S817) και 3.2 σε 29 cM από pter στο χρωμόσωμα 14 (μεταξύ D14S608 και D14S599). Αρκετά δευτερεύοντα σήματα ελήφθησαν επίσης στα χρωμοσώματα 2, 3, 10, και 17. Σε 517 μη διαβητικούς Pima Ινδιάνους από 162 οικογένειες, οι Lindsay και συν ανέφεραν ένα LOD σκορ 3.0 σε 18 cM στο χρωμόσωμα 9p (μεταξύ D9S168 και D9S925) για τα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού έπειτα από προσαρμογή για ηλικία και φύλο. Η άλλη επιφυλακτική γενετική τοποθεσία ήταν στα χρωμοσώματα 2, 3, και 10. Χρησιμοποιώντας 1.007 Κινέζους απογόνους και 352 Ιαπωνέζους απογόνους 507 οικογενειών από Ταιβάν και τις ΗΠΑ, οι Chuang και συν ανέφεραν ένα μέγιστο LOD σκορ 3.19 σε 39 cM στο χρωμόσωμα 15 (κοντά στο GATA63A03) για τα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος σε Κινέζους απογόνους και ένα LOD σκορ 2.4 σε 28 cM στο χρωμόσωμα 18 (κοντά στο ACT1A01) μεταξύ Ιαπωνέζων απογόνων έπειτα από προσαρμογή για ηλικία και φύλο. Οι άλλες

φερόμενες ως γενετικές θέσεις στα χρωμοσώματα 3 και 20 επίσης βρέθηκαν έπειτα από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, και ΔΜΣ μόνο μεταξύ των Ιαπωνέζων.

Οι μεταλλάξεις ή οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της αντιπνεκτίνης είναι αναμφισβήτητα οι υποψήφιοι για την ποικιλομορφία της συγκέντρωσης αντιπνεκτίνης πλάσματος. Οι Ιαπωνέζοι φορείς της μετάλλαξης I164T είχαν ένα μέσο επίπεδο αντιπνεκτίνης πλάσματος στα 2 $\mu\text{g/ml}$ συγκριτικά με το μέσο των 6.9 $\mu\text{g/ml}$ στην ομάδα ελέγχου. Οι Hara και συν ανέφεραν μία συσχέτιση του αλληλόμορφου G(276) με χαμηλότερη συγκέντρωση αντιπνεκτίνης πλάσματος, κυρίως σε παχύσαρκους Ιαπωνέζους. Αυτή η συσχέτιση αναφέρθηκε επίσης και σε Ιταλούς. Ωστόσο, ήταν το αλληλόμορφο T(276) που συσχετίστηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση αντιπνεκτίνης ορού στους Ιταλούς. Διερευνήθηκαν επίσης τα σχετικά επίπεδα του mRNA των αλληλόμορφων G(45) και T(45) στον επιπλοικό λιπώδη ιστό από άτομα που ήταν ετερόζυγα για τον T(45)G. Η έκφραση του αλληλόμορφου G(45) ήταν σταθερά υψηλότερη από ότι του T(45) μεταξύ όλων των ατόμων που εξετάστηκαν. Μεταξύ Κορεατών με διαβήτη τύπου 2, το αλληλόμορφο G(45) και ο απλότυπος GG [με το αλληλόμορφο G(276)] αναφέρθηκε να έχουν μικρότερη αύξηση στη συγκέντρωση αντιπνεκτίνης πλάσματος από ότι εκείνα, στα άτομα με το άλλο αλληλόμορφο και απλότυπους μετά από θεραπεία με πιογλιταζόνη. Αν και δεν έχουν γίνει ακόμη εκτενείς έρευνες για τους άλλους πολυμορφισμούς, αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν αλληλομορφο-ειδική διαφορική έκφραση του γονιδίου της αντιπνεκτίνης μέσω μειωμένης μεταγραφής ή η σταθερότητα του mRNA ίσως να είναι ο κύριος βιολογικός μηχανισμός για τις γενετικές συσχετίσεις που περιγράφηκαν παραπάνω. Εναλλακτικά, αυτοί οι πολυμορφισμοί ίσως να είναι σε ανισορροπία σύνδεσης με μία μη ακόμη ταυτοποιημένη μετάλλαξη που παρεμποδίζει την βιολογική λειτουργία της αντιπνεκτίνης.

Ο PPAR γ 2 είναι άλλο ένα πιθανό υποψήφιο γονίδιο που ίσως να επηρεάζει την έκφραση των επιπέδων του γονιδίου αντιπνεκτίνης. Τα άτομα με τις κυρίαρχες αρνητικές μεταλλάξεις του PPAR γ 2 (P467L και V290M), οι οποίες είχαν σαν αποτέλεσμα ένα σύνδρομο σοβαρής υπερινσουλιναϊμίας και πρώιμης έναρξης της υπέρτασης, είχαν πολύ πιο χαμηλή αντιπνεκτίνη πλάσματος από ότι η τιμή αναφοράς. Η πιο επικρατούσα ανθρώπινη μετάλλαξη του PPAR γ 2 η Pro12Ala επίσης διερευνήθηκε σε αρκετές μελέτες. Δύο μελέτες δεν βρήκαν καμία επίδραση στη συγκέντρωση αντιπνεκτίνης πλάσματος. Οι άλλες τρεις θετικές μελέτες ήταν ασυνεχείς στις οποίες το αλληλόμορφο συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης πλάσματος, δείχνοντας τη δυσκολία στην ανάλυση των γενετικών αλληλεπιδράσεων για πολυγονιδιακά γνωρίσματα.

Συμπερασματικά, στη μελέτη που πραγματοποιήσαμε βρήκαμε ότι τα επίπεδα αντιπνεκτίνης που διέφεραν σημαντικά ανά στάδιο εφηβείας, συσχετίζονταν σημαντικά θετικά με την ηλικία και αρνητικά με τον ΔΜΣ, και την περιφέρεια μέσης.

Μελετώντας τους πολυμορφισμούς +276G/T και -11391G/A δεν παρατηρήσαμε σημαντικές διαφορές μεταξύ ομοζυγωτών για το σύννηθες αλληλόμορφο και φορέων του σπάνιου αλληλόμορφου και για τους δύο μελετούμενους SNPs για τη συγγέντρωση αντιπονεκτικής ορού πριν και μετά τον έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, το στάδιο Tanner, BMI, περιφέρεια μέσης, της σωματικής άσκησης και της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Όσον αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ των μελετούμενων πολυμορφισμών και των διαιτητικών μεταβλητών, υπήρξε μόνο στην περίπτωση του +276G/T και μόνο με την πρόσληψη φυτικών ινών. Παρ' όλ' αυτά, η ύπαρξη των άλλων μελετών που διαπραγματεύονται παρόμοιο θέμα, όπως αναφέρθηκαν αναλυτικά πιο πάνω, ενισχύει τα συμπεράσματα στα οποία καταλήξαμε.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

¹ W.P.T. James The epidemiology of obesity: the size of the problem. Journal of Internal Medicine 2008, 263; 336-352

- ² Cynthia L. Ogden, Susan Z. Yanovski, Margaret D. Carroll, and Katherine M. Flegal. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology* 2007; 132:2087-2102
- ³ Cara B Ebbeling, Dorota B Pawlak, David S Ludwig. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002, 360: 473-82.
- ⁴ Phyllis W. Speiser, Mary C. J. Rudolf, Henry Anhalt, Cecilia Camacho-Hubner, Francesco Chiarelli, Alon Eliakim, Michael Freemark, Annette Gruters, Eli HersHKovitz, Lorenzo Iughetti, Heiko Krude, Yael Latzer, Robert H. Lustig, Ora Hirsch Pescovitz, Orit Pinhas-Hamiel, Alan D. Rogol, Shlomit Shalitin, Charles Sultan, Daniel Stein, Pnina Vardi, George A. Werther, Zvi Zadik, Nehama Zuckerman-Levin, and Zeev Hochberg, on behalf of the Obesity Consensus Working Group. **Consensus Statement: Childhood Obesity.** *J Clin Endocrinol Metab*, March 2005, 90(3):1871–1887
- ⁵ Richard J. Deckelbaum and Christine L. Williams. **Childhood obesity: The Health Issue.** *Obes Res.* 2001;9:239S–243S
- ⁶ Ε. Βλαχοπαπαδοπούλου, Φ. Καραχάλιου, Ν. Παπαδοπούλου, Γ. Τσαρμακλής, Σ. Μιχαλάκος **Επιπολασμός παχυσαρκίας σε παιδιά δημοτικών σχολείων της περιοχής Αττικής.** *Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού» Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών* 53, 2006
- ⁷ Mamalakis G, Kafatos A. **Prevalence of obesity in Greece.** [*Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996 May;20\(5\):488-92.](#)
- ⁸ Krassas GE, Tzotzas T, Tsametis C, Konstantinidis T. **Determinants of body mass index in Greek children and adolescents.** *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14 Suppl 5:1327-33; discussion 1365
- ⁹ D Karayiannis, M Yannakoulia, M Terzidou, L S Sidossis and A Kokkevi. **Prevalence of overweight and obesity in Greek school-aged children and adolescents.** *European Journal of Clinical Nutrition* (2003) **57**, 1189–1192
- ¹⁰ International Diabetes Federation. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.**
- ¹¹ Michael W. Schwartz, Stephen C. Woods, Daniel Porte Jr, Randy J. Seeley & Denis G. Baskin. **Central nervous system control of food intake.** *Nature*, Vol 404, 661-671, 6 April 2000
- ¹² Gregory R. Steinberg, and Bruce E. Kemp. **Adiponectin: Starving for Attention.** *Cell Metabolism* 6, 3-4, July 2007
- ¹³ Karine Clement. **Symposium on ‘Genes, behaviour and environment’: Genetics of human obesity** *Proceedings of the Nutrition Society* (2005), 64, 133–142

- ¹⁴ Helen N Lyon and Joel N Hirschhorn. ***Genetics of common forms of obesity: a brief overview.*** J Clin Nutr 2005;82(suppl):215S–7S.
- ¹⁵ Louis Pérusse and Claude Bouchard. ***Gene-diet interactions in obesity.*** Am J Clin Nutr 2000;72(suppl):1285S–90S.
- ¹⁶ Kevin Whelan, Sharah McCarthy and Maria Pufulete. ***Genetics and diet-gene interactions: involvement, confidence and knowledge of dietitians.*** British Journal of Nutrition (2008), 99, 23-28
- ¹⁷ Janis S Fisler and Craig H Warden. ***The current and future search for obesity genes.*** Am J Clin Nutr 2007;85:1-2
- ¹⁸ Paul Trayhurn and John H. Beattie. ***Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ.*** Proceedings of the Nutrition Society (2001), **60**, 329.339
- ¹⁹ Michael W. Rajala and Philipp E. Scherer. ***Minireview: The Adipocyte—At the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis.*** Endocrinology 144: 3765–3773, 2003
- ²⁰ Milagros Gloria Huerta. ***Adiponectin and leptin: Potential tools in the differential diagnosis of pediatric diabetes?*** Rev Endocr Metab Disord (2006) 7:187–196
- ²¹ D.R. Gable, S.J. Hurel, S.E. Humphries. ***Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease.*** Atherosclerosis 188 (2006) 231–244
- ²² Yoshihisa Okamoto, Shinji Kihara, Tohru Funahashi, Yuji Matsuzawa and Peter Libby. ***Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome.*** Clinical Science (2006) **110**, 267–278
- ²³ C. Thamer, M. Haap, O. Bachmann, T. zur Nieden, O. Tschritter, N. Stefan, A. Fritsche, S. Jacob, M. Stumvoll, H. Häring. ***Serum adiponectin levels predict the effect of short-term dietary interventions on insulin sensitivity in humans.*** Diabetologia (2004) 47:1303–1305
- ²⁴ Tobias Pischon, Cynthia J Girman, Nader Rifai, Gokhan S Hotamisligil, and Eric B Rimm. ***Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men.*** Am J Clin Nutr 2005;81:780–6
- ²⁵ Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. ***The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice.*** J Clin Invest 2003;112:91–100.
- ²⁶ Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. ***Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial.*** JAMA 2003;289:1799–804

- ²⁷ Christos S Mantzoros, Catherine J Williams, JoAnn E Manson, James B Meigs, and Frank B Hu. *Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women.* Am J Clin Nutr 2006;84:328–35.
- ²⁸ Rumi Tsukinoki, Kanehisa Morimoto and Kunio Nakayama. *Association between lifestyle factors and plasma adiponectin levels in Japanese men.* Lipids in Health and Disease 2005, 4:27
- ²⁹ Lu Qi, Eric Rimm, Simin Liu, Nader Rifai, Frank B. Hu. *Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, Cereal Fiber, and Plasma Adiponectin Concentration in Diabetic Men.* Diabetes Care 28:1022–1028, 2005
- ³⁰ Lu Qi, James B. Meigs, Simin Liu, Joann E. Manson, Christos Mantzoros, Frank B. Hu. *Dietary Fibers and Glycemic Load, Obesity, and Plasma Adiponectin Levels in Women With Type 2 Diabetes.* Diabetes Care 29:1501–1505, 2006
- ³¹ Susanne Neschen, Katsutaro Morino, Jörg C. Rossbacher, Rebecca L. Pongratz, Gary W. Cline, Saki Sono, Matthew Gillum, and Gerald I. Shulman. *Fish Oil Regulates Adiponectin Secretion by a Peroxisome Proliferator–Activated Receptor–Dependent Mechanism in Mice.* Diabetes 55:924–928, 2006
- ³² Wei-Shiung Yang, Lee-Ming Chuang. *Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome.* J Mol Med (2006) 84: 112–121
-