



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ &
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ
ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

ΤΣΕΚΟΥΡΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ-AMBRE

A.M: 20537

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΕΛΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

(ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ)

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΙΡΗ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2009

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου, κύριο Γιώργο Δεδούση για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση της πτυχιακής μου μελέτης και κυρίως για τη βοήθεια και συμπαράστασή του καθ' όλη τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους. Επίσης, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στη συντονίστρια της μελέτης, Ιωάννα Ντάλλα, για τη συνεχή καθοδήγηση και τις συμβουλές της για την έγκαιρη συγγραφή της πτυχιακή μου μελέτης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	5
Abstract	6

I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1. Η παιδική παχυσαρκία	7
2. Ορισμός & Μέθοδοι προσδιορισμού της παχυσαρκίας	9
3. Επιπολασμός της παχυσαρκίας στις ΗΠΑ	12
4. Επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ευρώπη	15
5. Επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ελλάδα	16
6. Επιπολασμός της παχυσαρκίας στις αναπτυσσόμενες χώρες	18
7. Μελλοντικές τάσεις	19
8. Αιτιολογία της παχυσαρκίας	21
8.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	21
8.2 Η Γενετική της παχυσαρκίας	25
9. Η ρύθμιση της πρόσληψης της τροφής από το ΚΝΣ	27
9.1 Το μοντέλο της ενεργειακής ομοιόστασης	28
9.2 Μηνύματα παχυσαρκίας: ινσουλίνη και λεπτίνη	28
9.3 Ενεργοποιητικά νευροπεπτίδια των μηνυμάτων παχυσαρκίας	28
9.4 Υποθάλαμος	30
10. Συνέπειες της παχυσαρκίας	31
10.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II	31
10.2 Μεταβολικό Σύνδρομο	32
10.3 Στεφανιαία Νόσος	34
10.4 Υπέρταση	34

ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

11. Λευκός λιπώδης ιστός & αντιποκίνες	35
12. Το γονίδιο ADIPOQ και η αντιπονεκτίνη	35
13. Μηχανισμός δράσης αντιπονεκτίνης	37
14. Επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος σε διάφορες καταστάσεις	39
14.1 Η αντιπονεκτίνη στην παχυσαρκία και την ινσουλινοαντοχή	39
14.2 Η αντιπονεκτίνη στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου I	39

14.3 Η αντιπονεκτίνη στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II	40
14.4 Η αντιπονεκτίνη στα καρδιαγγειακά νοσήματα	41
14.5 Η αντιπονεκτίνη στην υπέρταση	44
14.6 Η αντιπονεκτίνη στη δυσλιπιδαιμία	45
15. Μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs)	45
16. Διατροφικοί παράγοντες & αντιπονεκτίνη	48
17. Αλληλεπιδράσεις SNPs με τη διατροφή & επίδραση σε διάφορους φαινότυπους	49
 II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
18. Μεθοδολογία	51
18.1 Συμμετέχοντες	51
18.2 Μεθοδολογία της έρευνας	52
18.3 Διατροφική αξιολόγηση	53
18.4 Αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας	54
18.5 Δημογραφικές πληροφορίες και κλινική αξιολόγηση	54
18.6 Ανθρωπομετρία και σύσταση σώματος	55
18.7 Λήψη δείγματος αίματος	56
18.8 Απομόνωση DNA	56
18.9 Μέτρηση αντιπονεκτίνης	58
18.10 Στατιστική ανάλυση	58
 III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	 61
 IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	 66
 V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 69

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η αντιπονεκτίνη, μια ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και έχει κεντρικές και περιφερικές δράσεις, εμπλέκεται στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους και επιπλέον έχει φανεί ότι επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα μελέτη έχει ως σκοπό τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των μονο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) +276G/T και -11391G/A του γονιδίου της αντιπονεκτίνης ADIPOQ και διατροφικών παραγόντων στη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης ορού .

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ: Στην έρευνα έλαβαν μέρος συνολικά 991 υγιή παιδιά ελληνικής καταγωγής, ηλικίας $11,2 \pm 0,6$ ετών, που ήταν μαθητές 5^{ης} και 6^{ης} δημοτικού, σχολείων του νομού Αττικής. Τα παιδιά αυτά είχαν τους προαναφερθέντες SNPs στο γονίδιο ADIPOQ. Συλλέχθηκαν αναλυτικές πληροφορίες από όλους τους συμμετέχοντες σχετικά με τις διατροφικές τους συνήθειες και τον τρόπο ζωής καθώς επίσης και ανθρωπομετρικά και βιοχημικά στοιχεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Και οι δύο μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί ήταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg, αλλά κανένας τους σε συσχέτιστηκε σημαντικά με την αντιπονεκτίνη ορού πριν και μετά την προσαρμογή για ενδεχόμενους συγχυτικούς παράγοντες. Υπήρχε αλληλεπίδραση ($p=0,050$) μεταξύ του πολυμορφισμού +267G/T και της κατανάλωσης φυτικών ινών στα επίπεδα της αντιπονεκτίνης ορού. Μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών οδήγησε σε χαμηλότερη αντιπονεκτίνη για τους GG ομοζυγώτες και υψηλότερη αντιπονεκτίνη για τους φορείς του T αλληλόμορφου. Όταν η κατανάλωση φυτικών ινών ήταν μικρή, οι GG ομοζυγώτες παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης σε σχέση με τους φορείς του T αλληλόμορφου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Βρέθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών και του πολυμορφισμού +267G/T στα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού των συμμετεχόντων. Όταν η πρόσληψη φυτικών ινών ήταν χαμηλή, οι ομοζυγώτες GG είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού συγκριτικά με τους φορείς του T αλληλόμορφου.

ABSTRACT

BACKGROUND: Adiponectin, an adipose-derived hormone with central and peripheral actions, is involved in the regulation of energy homeostasis, glucose and lipid metabolism, and thus has been shown to influence obesity and insulin resistance risk.

OBJECTIVE: To investigate whether variants of the *ADIPOQ* gene encoding adiponectin interact with diet to predict serum adiponectin concentration.

DESIGN: Healthy school-aged children of Greek origin (n = 991) aged 11.2 ± 0.6 years were genotyped for two SNPs [+275G/T (n = 741) and -11391G/A (n = 713)] located in the *ADIPOQ* gene. Detailed dietary, behavioral, lifestyle, anthropometric and biochemical data were recorded for all participants.

RESULTS: Both SNPs were in Hardy-Weinberg equilibrium, but neither of them was significantly associated with circulating adiponectin prior and after adjustment for potential confounders. There was an interaction ($p = 0.050$) with the +276G/T polymorphism and fiber intake on adiponectin levels. Decreased fiber intake resulted in lower adiponectin for GG homozygotes and higher adiponectin for T carriers. When fiber intake was low, GG homozygotes exhibited significantly higher adiponectin concentrations compared to T allele carriers.

CONCLUSIONS: We found an interaction between fiber intake and +275G/T adiponectin polymorphism on adiponectin levels in this healthy young cohort. When fiber intake was low, GG homozygotes had significantly higher adiponectin levels compared to T carriers.

I. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1. Η ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Καθ' όλη τη διάρκεια της ιστορίας του ανθρώπου, η πρόσληψη βάρους και η αποθήκευση λίπους θεωρούνταν δείγματα υγείας και ευημερίας. Σε καιρούς σκληρής εργασίας και συχνών ελλείψεων τροφής, η εξασφάλιση μιας επαρκούς ενεργειακής πρόσληψης, ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες, αποτελούσε την κύρια διατροφική ανησυχία του κόσμου. Αν και η έννοια της παχυσαρκίας δεν απασχολούσε τα μέσα μαζικής ενημέρωσης μέχρι και πριν λίγες δεκαετίες, ο επιπολασμός της στις ανεπτυγμένες χώρες άρχισε να αυξάνεται προοδευτικά στις αρχές του προηγούμενου αιώνα. Σήμερα, λοιπόν, καθώς οι συνθήκες διαβίωσης συνεχώς βελτιώνονται, η πρόσληψη βάρους και η παχυσαρκία συνιστούν μια αυξανόμενη απειλή για την υγεία ανά τις χώρες. 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. Δυστυχώς, 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 τη μείωση του επιπολασμού αυτής της κατάστασης.

Σε πολλούς παχύσαρκους ανθρώπους, οι ρίζες της διαταραχής αυτής μπορούν να εντοπιστούν πίσω, στην παιδική ηλικία. Η παρουσία της παχυσαρκίας σε οποιαδήποτε ηλικία τείνει να 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.

Την τελευταία δεκαετία έχει δοθεί μεγάλη προσοχή στη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας στους ενήλικες και στους κινδύνους που συνδέονται με αυτήν συμπεριλαμβανομένου υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπερουριχαιμίας, μυοσκελετικών προβλήματα και μερικών μορφών καρκίνου (μαστού, μήτρας, παχέος εντέρου). Αυτό που όμως αρχίζει τώρα να κυριαρχεί στην ιατρική αρθρογραφία είναι το γενικό ενδιαφέρον για την αύξηση της παιδικής και της εφηβικής παχυσαρκίας. Δεδομένα δείχνουν ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στα παιδιά αυξάνεται τα τελευταία χρόνια παγκοσμίως. Το γεγονός αυτό είναι ανησυχητικό εφόσον η παχυσαρκία φαίνεται να έχει την αφετηρία της στην παιδική ηλικία και συνεχίζεται στην ενήλικη ζωή.

Η συζήτηση σχετικά με τους λόγους της αύξησης της παιδικής παχυσαρκίας συνεχίζεται αμείωτη. Η «ευαισθησία» στη νόσο σε ατομικό επίπεδο φαίνεται να εξαρτάται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικού υποβάθρου και περιβάλλοντος του ατόμου (γεωματικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα κ.α.). Γι' αυτό το λόγο ο αυξημένος επιπολασμός της παχυσαρκίας πιθανόν αντανακλά την έκθεση γενετικά «ευαίσθητων» ατόμων σε περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες όπως διαίτα και άσκηση [1]. Οι γενετικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ατομική προδιάθεση για παχυσαρκία· ωστόσο, τα γονίδια από μόνα τους δεν εξηγούν την μεγάλη αύξηση του ποσοστού των παχύσαρκων παιδιών που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια. Πέρα από τους γενετικούς παράγοντες οι προσωπικές επιλογές τρόπου ζωής και η κουλτούρα του περιβάλλοντος επηρεάζουν σημαντικά την παχυσαρκία τις περισσότερες φορές. Διεθνείς έρευνες έδειξαν ότι η διαίτα, η σωματική δραστηριότητα και η καθιστική ζωή είναι οι «παγκόσμιοι» παράγοντες κινδύνου για τους υπέρβαρους νεαρούς που εντοπίζονται σε περιβάλλοντα που ευνοούν την εμφάνιση της παχυσαρκίας (obesogenic environment). Παρ' όλα αυτά, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε τη σημαντική συνεισφορά του γενετικού υποβάθρου στο βάρος ειδικά σε αυτή τη χρονική περίοδο που αρχίζει να γίνεται κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο εμπλέκονται τα μόρια στον έλεγχο της ενεργειακής ομοιόστασης και πως οι γενετικές μεταλλάξεις ανάμεσα σε αυτά μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη της παχυσαρκίας. Η γενετική συνεισφορά στο σωματικό βάρος έχει αποδειχθεί μέσω μελετών σε οικογένειες, έρευνες στις σχέσεις γονέων-απογόνων και μελέτες διδύμων – υιοθετημένων παιδιών. Αυτά τα δεδομένα αναφέρουν ότι το γενετικό υπόβαθρο συνεισφέρει κατά 40-70% στην νόσο της παχυσαρκίας καθιστώντας το σωματικό βάρος κληρονομούμενο χαρακτηριστικό [2].

2. ΟΡΙΣΜΟΣ & ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization – WHO) η παχυσαρκία ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία το άτομο έχει ποσοστό σωματικού λίπους πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που λειτουργεί επιβαρυντικά για την υγεία του [3]. Η συσσώρευση αυτή του λίπους σχετίζεται με πολλά νοσήματα και μεταβολικές διαταραχές, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, καθώς και με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα.

Η εκτίμηση της σύστασης του σώματος, του ποσοστού σωματικού λίπους και της κατανομής αυτού έχει μεγάλη σημασία στην περίπτωση της παχυσαρκίας, καθώς με τον τρόπο αυτό προσδιορίζεται ο κίνδυνος εμφάνισης ορισμένων ασθενειών. Για την αξιολόγηση του σωματικού λίπους υπάρχουν ποικίλες μέθοδοι, οι οποίες χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες, τις εργαστηριακές μεθόδους (αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, υποβρύχια ζύγιση, διάλυση διπλά σημασμένου νερού) και τις μεθόδους πεδίου (ανθρωπομετρία, ανάλυση της βιοηλεκτρικής εμπέδησης), δηλαδή μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ευκολία στην κλινική πρακτική.

Από τη άλλη, ο πιο εύχρηστος τρόπος αξιολόγησης του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας είναι ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI), ο οποίος υπολογίζεται από τη διαίρεση του σωματικού βάρους σε κιλά, διά του τετραγώνου του ύψους σε μέτρα (kg/m^2). Η πρόσφατη αναφορά του WHO σχετικά με τις επιπτώσεις στην υγεία από το αυξημένο σωματικό βάρος προτείνουν την αξιολόγηση του βάρους σύμφωνα με τις οριακές τιμές του παρακάτω πίνακα [3].

Πίνακας 2.1: Κατηγοριοποίηση των ενηλίκων ανάλογα με το BMI και σχέση με τον κίνδυνο νοσηρότητας από χρόνια νοσήματα

BMI (kg/m^2)	Κατάταξη	Κίνδυνος νοσηρότητας
< 18,5	Ελλειποβαρές	Αυξημένος*
18,5 - 24,9	Φυσιολογικό	Φυσιολογικός
25 – 29,9	Υπέρβαρο	Αυξημένος
30 – 34,9	Παχυσαρκία 1 ^{ου} βαθμού	Πολύ αυξημένος
35 – 39,9	Παχυσαρκία 2 ^{ου} βαθμού	Σοβαρά αυξημένος
≥ 40	Παχυσαρκία 3 ^{ου} βαθμού	Πολύ σοβαρά αυξημένος

*BMI < 18,5 μπορεί να είναι ένδειξη αυξημένου κινδύνου εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων που οφείλονται σε ιδιαίτερα μειωμένο ποσοστό λίπους σώματος

Αποτελεί, λοιπόν, σε πληθυσμιακό επίπεδο το πιο χρήσιμο, αν και αδρό μέτρο της παχυσαρκίας καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας σε ένα πληθυσμό καθώς και τους κινδύνους που σχετίζονται με αυτή.

Παρ' όλα αυτά, δεν παρέχει πληροφορίες για την ευρεία κατανομή του λίπους στο σώμα και μπορεί να μην αντιστοιχεί στον ίδιο βαθμό πάχους ή το συνοδό κίνδυνο για την υγεία στα διάφορα άτομα και πληθυσμούς για αυτό και ορισμένες χώρες και περιοχές έχουν υιοθετήσει δικά τους όρια για την αξιολόγηση του κινδύνου νοσηρότητας και θνησιμότητας βάσει BMI (π.χ. όριο το 23 σε ορισμένες Ασιατικές περιοχές) [4].

Επιπλέον, 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 μυϊκής 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 σημαντικά 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.

Ορισμός της παιδικής παχυσαρκίας & μέθοδοι αξιολόγησής της

Στον παιδικό πληθυσμό η χρήση του BMI δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς. Αντίθετα, συστήνεται η χρήση των εκατοστιαίων θέσεων παρά η απόλυτη τιμή, μιας και αυτή μεταβάλλεται συνεχώς κατά την ανάπτυξη [5-8]. Τιμές του BMI ίσες ή πάνω από την 95^η εκατοστιαία θέση για το φύλο και την ηλικία (χρησιμοποιώντας τους πίνακες του NCHS) αποτελούν ένδειξη για αξιολόγηση και θεραπεία της παχυσαρκίας. Ο BMI της 95^{ης} μπορεί να κυμαίνεται από 18 έως 30, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του παιδιού.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται έμμεσες μέθοδοι για την εκτίμηση της παχυσαρκίας στα παιδιά, καθώς η άμεση μέτρηση του λιπώδους ιστού είναι μη πρακτική και ακριβή.

Πίνακας 2.2: Μέθοδοι αξιολόγησης της παιδικής παχυσαρκίας και τιμές αναφοράς

Μέθοδος	Ορισμός παχυσαρκίας
BMI	> 95 ^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο
Μέτρηση πάχους δερματοπτυχής τρικέφαλου	> 95 ^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο
Σχετικό βάρος	Ήπια παχυσαρκία: 120-149% του ιδανικού σωματικού βάρους Μέτρια παχυσαρκία: 150-199% του ιδανικού σωματικού βάρους Βαριά παχυσαρκία: > 200% του ιδανικού σωματικού βάρους
Πίνακες ανάπτυξης	Το σωματικό βάρος αυξάνει κατά > 2 βασικά εκατοστιαία κανάλια (πίνακες ανάπτυξης NCHS)

Πηγή: Brown DK. **Childhood and adolescent weight management**. In: Dalton S, editor. **Overweight and weight management**. New York: Aspen; 1997.

Οι πίνακες ανάπτυξης που δημοσίευσε το Εθνικό Κέντρο Στατιστικής της Υγείας (NCHS) το 1977 βασίστηκαν σε μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ του 1962 και του 1974 από την Αμερικανική Εταιρία Δημόσιας Υγείας, σε μεγάλο αριθμό παιδιών από όλη την επικράτεια των Ηνωμένων Πολιτειών. Οι πίνακες αυτοί αποτελούν τις πιο συνοπτικές μετρήσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσο σύγκρισης.

Οι πίνακες ανάπτυξης του CDC 2000 (ΗΠΑ) 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). Ωστόσο, 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. Οι πίνακες αυτοί είναι αναθεωρημένες εκδόσεις των πινάκων ανάπτυξης του 1977 του Εθνικού Κέντρου Στατιστικών Υγείας και περιλαμβάνουν, ειδικές για το φύλο, καμπύλες ανάπτυξης του BMI για την ηλικία, για παιδιά και εφήβους 2-19 ετών. Ειδικότερα, τα παιδιά των οποίων το BMI βρίσκεται μεταξύ 85^{ου} και 95^{ου} εκατοστημορίου ορίζονται ως υπέρβαρα, ενώ τα παιδιά των οποίων το BMI βρίσκεται πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο χαρακτηρίζονται ως παχύσαρκα [9].

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 Ηνωμένες Πολιτείες. Τα αμερικάνικα δεδομένα ήταν τα ίδια με αυτά από τα οποία προήλθαν οι πίνακες ανάπτυξης του CDC 2000.

Αυτές οι τιμές συχνά αναφέρονται ως τα διεθνή όρια του Obesity Task Force (IOTF). Συγκεκριμένα, ορίστηκαν καμπύλες με οριακές τιμές το 85^ο εκατοστημόριο που αντιστοιχεί σε BMI> 25 για τους ενήλικες (υπέρβαρο άτομο) και το 95^ο εκατοστημόριο που αντιστοιχεί σε BMI> 30 για τους ενήλικες (παχύσαρκο άτομο) [10]. Τα IOTF 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.

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.

Στην Ελλάδα, χρησιμοποιούνται ευρέως τα πρότυπα ανάπτυξης του ελληνικού πληθυσμού που δημιουργήθηκαν το 2002 από την Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών (Χιώτης Δ., Τσίφτης Γ., Χατζησυμεών Μ., Μανιάτη Μ., Κρίκος Ξ., Δάκου-Βουβετάκη Α.). Τα πρότυπα αυτά περιλαμβάνουν, ειδικές για το φύλο, καμπύλες ύψους, βάρους, περιμέτρου κεφαλής και BMI για παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-18 ετών.

3. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΙΣ ΗΠΑ

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα διαρκώς ανησυχητικό πρόβλημα υγείας στις Η.Π.Α. δεδομένου ότι από το 1980 ως το 2002 ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξήθηκε για τους ενήλικες ηλικίας 20 ετών και άνω ενώ ο επιπολασμός των υπέρβαρων τριπλασιάστηκε στα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας 6-19 ετών.

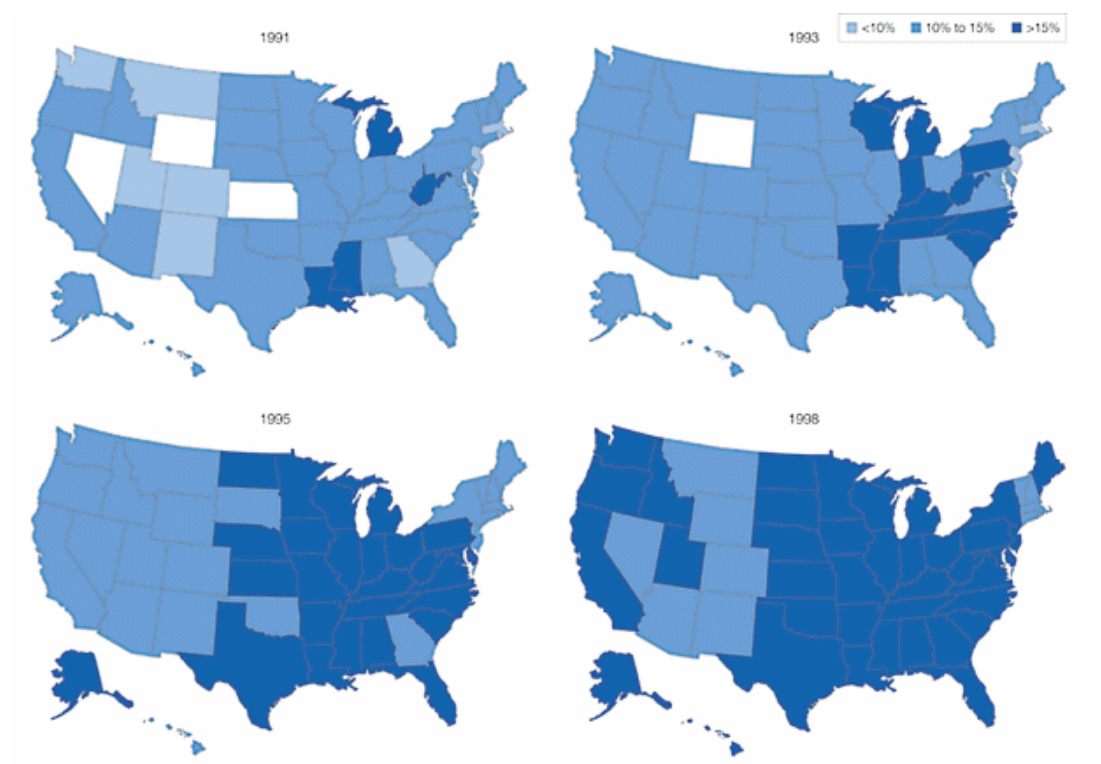
Δημοσιευμένα δεδομένα της έρευνας NHANES αναφέρουν ότι το ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων έχει αυξηθεί από το 14,5% την περίοδο 1976-1980 στο 22,9% τα έτη 1988-1994 [11]. Η έρευνα έδειξε ότι πάνω από το 1/3 των Αμερικανών ενηλίκων – πάνω από 72 εκατομμύρια άνθρωποι – ήταν παχύσαρκοι την περίοδο 2005-2006 [12], ενώ τα αποτελέσματα δεν δείχνουν σημαντική αύξηση σε σχέση με την περίοδο 2003-2004 όπου το 31,1% των ανδρών και το 33,2% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι [13].

Πίνακας 3.1: Επιπολασμός του υπερβάλλοντος βάρους και της παχυσαρκίας σε ενήλικες 20-74 ετών της έρευνας NHANES [11,13]

	NHANES II (1976-80) (n=11,207)	NHANES III (1988-94) (n=14,468)	NHANES (1999-2000) (n=3,603)	NHANES (2001-02) (n=3,916)	NHANES (2003-04) (n=3,756)
Overweight or obese (BMI greater than or equal to 25.0)	47.0	55.9	64.5	65.7	66.2
Obese (BMI greater than or equal to 30.0)	15.0	23.2	30.9	31.3	32.9

Έρευνα η οποία διενεργήθηκε έδειξε ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας (ορισμένος ως BMI>30) αυξήθηκε από το 12% το 1991 σε 17,9% το 1998. Μια διαρκής και σταθερή αύξηση παρατηρήθηκε σε όλες τις πολιτείες καθώς το 1991, 4 από αυτές που συμμετείχαν εμφάνιζαν ποσοστά παχυσαρκίας 15% και πάνω, ενώ ως το 1998 37 πολιτείες εμφάνισαν τα ποσοστά αυτά σχετικά με την παχυσαρκία [14]. Το 2007 μόνο σε μια πολιτεία (Κολοράντο) ο επιπολασμός της παχυσαρκίας βρισκόταν κάτω από το 20% , 30 πολιτείες είχαν επιπολασμό μεγαλύτερο ή ίσο από το 25% ενώ σε 3 πολιτείες (Αλαμπάμα, Τέννερση, Μισισσιπή) ο επιπολασμός βρισκόταν σε επίπεδα πάνω από το 30% [15].

Γράφημα 3.2: Διαγραμματική απεικόνιση των τάσεων παχυσαρκίας στις πολιτείες των Η.Π.Α το χρονικό διάστημα 1991-1998 [14].



Ταυτόχρονα, αποτελέσματα από την έρευνα NHANES για την περίοδο 2003-2004 ⁽¹⁵⁾ δείχνουν ότι περίπου το 17% των παιδιών και εφήβων ηλικίας 2-19 ετών είναι υπέρβαρα (>95^ο εκατοστημόριο), ενώ προτείνεται ότι η γενιά αυτή θα αποτελέσει ακόμη μία γενιά υπέρβαρων ενηλίκων που θα βρίσκονται υπό τον κίνδυνο της παχυσαρκίας και των συνεπακόλουθων προβλημάτων υγείας.

Παρατηρώντας στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό του υπερβάλλοντος βάρους στα παιδιά και τους εφήβους σε προηγούμενες περιόδους, είναι προφανές (σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα) ότι το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών παρέμεινε σταθερό από το 1960 έως το 1980. Παρ' όλα αυτά, από την NHANES II (1976-80) ως την NHANES III (1988-94) ο επιπολασμός των υπέρβαρων παιδιών σχεδόν διπλασιάστηκε ενώ στο μεσοδιάστημα των 2 ερευνών το ποσοστό υπέρβαρων παιδιών ηλικίας 6-11 ετών αυξήθηκε από το 7% στο 11%, ενώ ανάμεσα στους εφήβους 12-19 ετών αυξήθηκε από το 5% στο 11% ^[17].

Πίνακας 3.3: Επιπολασμός υπερβάλλοντος βάρους σε παιδιά και εφήβους 2-19 ετών της έρευνας NHANES ^[16, 17]

Age (years) ¹	NHANES 1963-65 1966-70 ²	NHANES 1971-74	NHANES 1976-80	NHANES 1988-94	NHANES 1999-2000	NHANES 2001-02	NHANES 2003-04
2-5	-	5	5	7.2	10.3	10.6	13.9
6-11	4.2	4	6.5	11.3	15.1	16.3	18.8
12-19	4.6	6.1	5	10.5	14.8	16.7	17.4

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα της έρευνας, την περίοδο 2005-2006 ^[18], δείχνουν ότι το 10.9% των παιδιών και εφήβων βρίσκονται πάνω από το 97^ο εκατοστημόριο, το 15,5 % πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο ενώ το 30,1 % πάνω από το 85^ο εκατοστημόριο. Εφόσον δεν βρέθηκε κάποια σημαντική αλλαγή στα ποσοστά υπερβάλλοντος βάρους στις 2 περιόδους ερευνών (2003-04 και 2005-06), οι δύο αυτές περίοδοι συνδυάστηκαν και προκύπτουν τα ακόλουθα αποτελέσματα για τα έτη 2003-2006: το 11,3% συνολικά των παιδιών βρισκόταν πάνω από το 97^ο εκατοστημόριο, το 16,3% πάνω από το 95^ο (υπέρβαρα) και το 31,9% πάνω από το 85^ο (κίνδυνος να γίνουν υπέρβαρα).

Πίνακας 3.4: Επιπολασμός υπερβάλλοντος βάρους σε παιδιά και εφήβους 2-19 ετών την περίοδο 2003-2006 βάσει της έρευνας NHANES ⁽¹⁸⁾

Ηλικία	≥97 ^ο	≥95 ^ο	≥85 ^ο
2-19 έτη	11,3%	16,3%	31,9%

4. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 15 χώρες [19] (13 χώρες από την Ευρώπη, Η.Π.Α και Ισραήλ) συλλέχτηκαν στοιχεία αυτοδηλούμενου βάρους και ύψους από μαθητές ηλικίας 13 έως 15 ετών. Το πρώτο σημαντικό εύρημα ήταν η αξιοσημείωτη διαφορά στο επιπολασμό ανάμεσα στις χώρες, με το μεγαλύτερο επιπολασμό του BMI στο 85^ο και 95^ο εκατοστημόριο να παρατηρείται στην Αμερική και το μικρότερο στη Λιθουανία. Ανάμεσα στα παιδιά των 13 ετών, χώρες με αυξημένο επιπολασμό για BMI > 85^ο εκατοστημόριο ήταν η Ιρλανδία (24,7% και 21,4%), η Φινλανδία (19,4% και 22,6%) και η Ελλάδα (28,7% και 18,9%) στα αγόρια και τα κορίτσια αντίστοιχα. Σχετικά με την ηλικία των 15 ετών, η Αμερική εξακολουθεί να κατέχει την πρώτη θέση σε ποσοστά για BMI > 85^ο εκατοστημορίου (28,2% και 31%) για αγόρια και κορίτσια αντίστοιχα, ενώ ανάμεσα στις ευρωπαϊκές χώρες, η Ελλάδα συγκεντρώνει τα υψηλότερα ποσοστά (28,9% και 16,4%).

Πίνακας 4.1: Επιπολασμός της παχυσαρκίας σε παιδιά ηλικίας 13-15 ετών από χώρες της Ευρώπης, τις Η.Π.Α και το Ισραήλ [19]

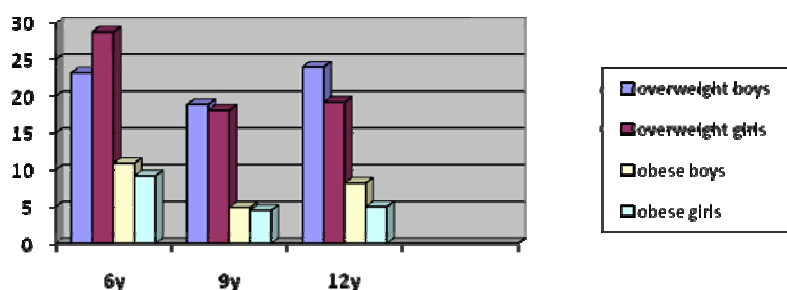
Prevalence of BMI at or Above 85th and 95th Percentiles (Overweight) by Sex Using the Study Reference Standard																
Country	13-Year-Old Boys, %				13-Year-Old Girls, %				15-Year-Old Boys, %				15-Year-Old Girls, %			
	≥85th*	CI	≥95th*	CI	≥85th*	CI	≥95th*	CI	≥85th*	CI	≥95th*	CI	≥85th*	CI	≥95th*	CI
Austria	15.2	11.5-18.9	5.5	3.2-7.8	14.4	10.5-18.3	6.1	3.6-8.6	11.6	8.0-15.3	5.1	2.8-7.4	10.9	7.9-14.0	4.4	2.7-6.0
Belgium (Flemish)	11.1	8.6-13.6	4.2	2.9-5.5	13.0	10.6-15.4	3.4	2.1-4.6	13.1	10.3-15.9	5.2	3.7-6.7	15.4	12.4-18.5	5.8	3.9-7.7
Czech Republic	12.1	8.9-15.3	4.5	2.7-6.3	10.3	7.1-13.6	2.7	1.2-4.2	8.1	5.7-10.4	1.9	0.8-3.0	9.3	6.9-11.8	3.5	1.7-5.3
Denmark	9.8	6.6-13.0	1.8	0.7-2.9	12.2	8.8-15.6	2.6	1.2-4.1	10.4	7.8-13.0	3.2	1.5-5.0	18.2	15.1-21.4	6.5	4.2-8.7
Finland	19.4	15.5-23.3	6.9	4.6-9.2	22.6	18.8-26.3	5.8	3.9-7.7	15.6	12.3-18.8	4.9	3.3-6.6	14.5	11.3-17.6	5.1	3.1-7.0
France	11.4	8.3-14.4	3.4	1.7-5.1	13.6	10.5-16.6	4.2	1.7-6.6	9.8	8.3-11.2	2.7	1.3-4.1	12.8	10.9-14.7	4.0	2.9-5.0
Germany	13.7	10.7-16.6	3.5	2.1-4.9	12.3	9.7-14.8	4.3	2.6-6.0	14.2	11.5-16.9	5.4	3.2-7.5	14.8	10.8-18.8	5.1	3.1-7.1
Greece	28.7	24.8-32.6	8.9	6.2-11.6	18.9	15.1-22.6	5.0	3.0-7.1	28.9	24.5-33.3	10.8	8.0-13.6	16.4	13.3-19.5	5.5	3.7-7.4
Ireland	24.7	18.5-30.8	7.0	3.2-10.7	21.4	15.2-27.6	6.6	2.4-10.7	19.3	13.1-25.6	2.8	0.4-5.2	14.2	10.9-17.4	4.7	2.4-7.0
Israel	13.9	8.7-19.1	3.5	0.7-6.2	12.3	7.5-17.1	4.8	2.0-7.5	20.1	15.9-24.2	6.8	3.9-9.8	16.4	11.9-20.9	6.2	3.4-9.0
Lithuania	7.5	4.6-10.4	1.8	0.3-3.2	9.0	6.5-11.5	2.6	1.2-4.1	5.2	3.0-7.4	0.8	0.0-1.6	8.1	5.9-10.3	2.1	1.0-3.3
Portugal	12.5	7.0-17.9	3.5	1.0-6.0	22.8	16.1-29.6	8.3	3.9-12.7	14.3	11.7-17.0	5.2	3.0-7.4	20.8	18.0-23.6	6.7	5.0-8.4
Slovakia	14.1	11.1-17.1	4.1	2.6-5.6	13.2	10.5-15.9	3.6	2.0-5.2	16.5	12.0-21.0	4.4	1.9-6.9	11.3	7.0-15.5	1.1	0.0-2.3
Sweden	11.5	8.6-14.5	3.8	2.3-5.3	14.4	11.7-17.2	4.8	3.2-6.3	12.3	10.0-14.7	4.0	2.4-5.6	12.3	9.1-15.4	3.4	2.0-4.9
United States	25.5	21.3-29.6	12.6	9.4-15.9	26.6	22.5-30.7	10.8	7.7-13.8	28.2	24.8-31.7	13.9	11.0-16.8	31.0	26.6-35.4	15.1	11.7-18.4
Total	15.1	14.1-16.1	5.0	4.4-5.6	15.4	14.3-16.3	4.8	4.2-5.4	15.0	14.0-16.0	5.3	4.7-5.9	15.3	14.4-16.2	5.5	4.9-6.0

5. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην Ελλάδα τα στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με τον επιπολασμό της παχυσαρκίας είναι ετερογενή, προέρχονται από περιορισμένο αριθμό ερευνών και είναι αντιπροσωπευτικά συγκεκριμένων περιοχών της χώρας [20].

Ειδικότερα, οι Μαμαλάκης και συν [21], διεξήγαγαν μια έρευνα η οποία ξεκίνησε το 1992 και διήρκεσε 6 χρόνια με στόχο την αξιολόγηση του σωματικού βάρους παιδιών και εφήβων της Κρήτης σε ηλικία των 6, 9 και 12 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε ηλικία 6 ετών το 23,2% των αγοριών και το 28,8% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα, ενώ το 10,9% των αγοριών και το 9,2% των κοριτσιών ήταν παχύσαρκα. Στην ηλικία των 9 ετών στην επαναξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε, το 18,9% των αγοριών και το 18,1% των κοριτσιών ορίστηκαν ως υπέρβαρα, ενώ το 4,9% και το 4,5% αντίστοιχα ως παχύσαρκα. Τέλος, στην ηλικία των 12 που έγινε και η τελευταία επαναξιολόγηση, βρέθηκε ότι το 24% των αγοριών εφήβων και το 19,2% των κοριτσιών είναι υπέρβαρα ενώ το 8,2% των αγοριών και το 5% των κοριτσιών παχύσαρκα. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του BMI ήταν σύμφωνα με το IOTF. Το αξιοσημείωτο στην έρευνα αυτή αποτελεί η παρατήρηση ότι αν και μια μικρή μειοψηφία της τάξης του 2% των μη παχύσαρκων παιδιών στην ηλικία των 6, ήταν παχύσαρκα στην ηλικία των 12 ετών, εντούτοις, το 50% των παχύσαρκων παιδιών στα 6 ήταν επίσης παχύσαρκα στα 12 έτη.

Γράφημα 5.1: Γραφική απεικόνιση αποτελεσμάτων υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους στην ηλικία των 6, 9 και 12 ετών στην περιοχή της Κρήτης.



Σε μια πιο πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη το 2007 στην περιοχή της Κρήτης από τους Γεωργιάδη και συν [22] εξετάστηκε ο επιπολασμός του υπερβάλλοντος βάρους και της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους 6-17 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνολικός επιπολασμός υπέρβαρων παιδιών ήταν 17,3% (16,9% αγόρια, 17,6% κορίτσια) ενώ τα ποσοστά παχυσαρκίας κυμαίνονταν στο 3,6% (3,8% αγόρια, 3,3% κορίτσια). Το αξιοσημείωτο της έρευνας είναι ότι ο επιπολασμός του υπερβάλλοντος βάρους και της παχυσαρκίας μειωνόταν στα κορίτσια όσο μεγάλωνε η ηλικία (6-9 ετών 23,2% και 6,7% αντίστοιχα, 10-17 ετών 14,8%

και 1,6%). Αντίθετα, στα αγόρια ο επιπολασμός του υπερβάλλοντος βάρους αυξήθηκε σε σχέση με την ηλικία καθώς στις ηλικίες 6-9 ετών τα ποσοστά κυμαίνονταν 12,1%, ενώ στην ηλικία 10-17 ετών αυξήθηκε στο 19,3%.

Πίνακας 5.2: Επιπολασμός υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ηλικίας 6-17 ετών στην περιοχή της Κρήτης

Ηλικία	Υπέρβαρα		Παχύσαρκα	
	Αγόρια	Κορίτσια	Αγόρια	Κορίτσια
6-9 ετών	12,1%	23,2%	5,9%	6,7%
10-17 ετών	19,3%	14,8%	2,7%	1,6%
Σύνολο	16,9%	17,6%	3,8%	3,3%

Σε μία άλλη έρευνα, η οποία διενεργήθηκε το 2001 από τους Καραγιάννη και συν [23], υπολογίστηκε ο επιπολασμός των υπέρβαρων και των παχύσαρκων παιδιών και εφήβων στην Ελλάδα έχοντας ως δείγμα το αυτοδηλούμενο βάρος και ύψος 4300 μαθητών από όλη την Ελλάδα. Η αξιολόγηση του BMI έγινε με δύο μεθόδους: η πρώτη ήταν σύμφωνα με κατώφλια που έχουν οριστεί για το BMI από το IOTF ενώ η δεύτερη στηρίχθηκε στα CDC διαγράμματα ανάπτυξης. Τα αποτελέσματα έδειξαν (λαμβάνοντας υπόψη την πρώτη μέθοδο) ότι το 9,1% των κοριτσιών και το 21,7% των αγοριών ανήκαν στην κατηγορία των υπέρβαρων ενώ τα ποσοστά παχυσαρκίας ήταν 1,2% και 2,5% αντίστοιχα. Σύμφωνα με την δεύτερη μέθοδο, το 8,1% των κοριτσιών και το 18,8% των αγοριών ήταν υπέρβαρα και το 1,7% των κοριτσιών και το 5,8% των αγοριών παχύσαρκα.

Τα δεδομένα της έρευνας ήταν παρόμοια με αυτά της έρευνας που διενεργήθηκε στη Θεσσαλονίκη από τους Κρασσά και συν [24], παρ' όλα αυτά, σημαντικά υψηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στα παιδιά της Κρήτης στην έρευνα των Μαμαλάκη και συν.

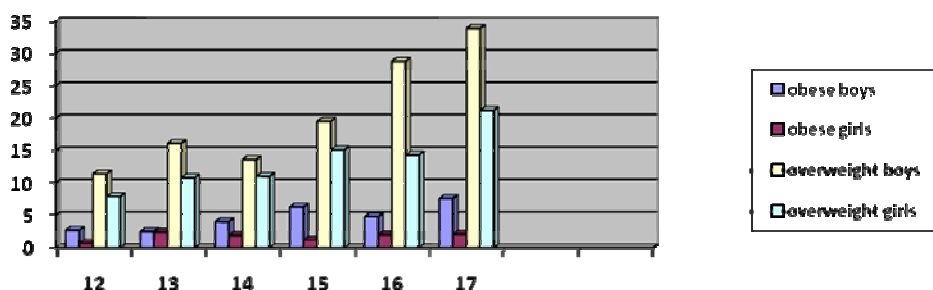
Στην έρευνα που διεξήχθη από τους Κρασσά και συν [24] το 2000-2001 στη Θεσσαλονίκη, συμμετείχαν 2460 μαθητές ηλικίας 6-17 ετών στους οποίους υπολογίστηκε το BMI. Βάσει του IOTF, το 22,2% των παιδιών συνολικά ήταν υπέρβαρα, ενώ το 4,1% χαρακτηρίστηκαν ως παχύσαρκα. Λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, το 25,9% και το 5,1% των αγοριών ήταν υπέρβαρα και παχύσαρκα αντίστοιχα, ενώ για τα κορίτσια το 19,1% και το 3,2% αντίστοιχα. Στις ηλικίες, τέλος, 6-10 ετών το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ήταν 25,3% και 5,6% αντίστοιχα, ενώ στις ηλικίες 10-17 ετών το 19% και το 2,6% αντίστοιχα.

Επιπροσθέτως, αναφέρονται τα αποτελέσματα μιας έρευνας η οποία σχεδιάστηκε από τους Τζότζα και συν [25] το 2003 για να καταγράψει τα ποσοστά υπερβάλλοντος βάρους,

παχυσαρκίας και κοιλιακής παχυσαρκίας σε εφήβους από όλη την Ελλάδα. Ύστερα από μετρήσεις του ύψους, του βάρους και της περιφέρειας μέσης 14456 μαθητών ηλικίας 13 -19 ετών εξήχθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα: ο συνολικός επιπολασμός των υπέρβαρων παιδιών ήταν 29,4% για τα αγόρια και 16,7% για τα κορίτσια ενώ σχετικά με την παχυσαρκία τα ποσοστά ήταν 6,1% και 2,7% αντίστοιχα.

Τέλος, μια πιο πρόσφατη έρευνα σε ελληνικό πληθυσμό διεξήχθη την χρονική περίοδο 2004-2005 από τους Παναγιωτάκο και συν [26] στην περιοχή του Βύρωνα με δείγμα 2008 εφήβους ηλικίας 12-17 ετών. Μετρήθηκε το βάρος και το ύψος των συμμετεχόντων, υπολογίστηκε το BMI τους και ορίστηκαν ως φυσιολογικού βάρους, υπέρβαροι και παχύσαρκοι βάσει των οριακών τιμών που έχει θεσπίσει ο ΙΟΤΦ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι συνολικά το 1,7% των κοριτσιών και το 4,4% των αγοριών είναι παχύσαρκοι, ενώ το 13,2% και το 19,2% αντίστοιχα χαρακτηρίζονται ως υπέρβαροι. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται το ποσοστό υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας ανά ηλικία ενώ παρατηρούμε ότι αν και τα ποσοστά παχυσαρκίας βρίσκονταν σε χαμηλά επίπεδα παρ' όλα αυτά, τα ποσοστά υπερβάλλοντος βάρους αυξήθηκαν αναλογικά με την ηλικία τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια αγγίζοντας το 33,9% και το 21,2% αντίστοιχα στην ηλικία των 17 ετών.

Γράφημα 5.3: Επιπολασμός υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας σε αγόρια και κορίτσια ηλικίας 12-17 ετών στην περιοχή του Βύρωνα Αττικής.



6. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΙΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΕΣ ΧΩΡΕΣ

Παραδοσιακά, η ανεπάρκεια μικρο- και μακρο-συστατικών αποτελεί το σημαντικότερο πρόβλημα των παιδιών που ζουν σε αναπτυσσόμενες χώρες. Μέχρι στιγμής, τα περισσότερα προγράμματα υγείας αλλά και έρευνες σε εθνικό επίπεδο που γίνονταν σε παιδιά αυτών των χωρών έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους στον υποσιτισμό και τις επιπτώσεις του στην επιβίωση αλλά και την θνησιμότητα των μητέρων και των παιδιών. Παράλληλα, μέχρι πρόσφατα η παχυσαρκία θεωρούνταν μια κατάσταση που συνδέεται με υψηλό κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο. Στην πραγματικότητα, στις αρχές του 20^{ου} αιώνα οι περισσότεροι

πληθυσμοί στους οποίους η παχυσαρκία έγινε δημόσιο ζήτημα υγείας ανήκαν στον ανεπτυγμένο κόσμο, κυρίως στην Ευρώπη και την Αμερική. Παρ' όλα αυτά, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι οι χαμηλού και μέτριου εισοδήματος χώρες, φέρουν το διπλό «φορτίο» του υποσιτισμού αλλά και του υπερσιτισμού στους πληθυσμούς τους ενώ τις τελευταίες δεκαετίες οι πιο δραματικές αυξήσεις στα ποσοστά παχυσαρκίας εμφανίζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες όπως το Μεξικό, η Κίνα και η Ταϊλάνδη [28]. Η ταχεία αύξηση της αστικοποίησης και των δημογραφικών τάσεων σχετίζονται με υιοθέτηση ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής που ορίζεται ως «σύνδρομο lifestyle». Αυτό προτείνεται και ως ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας για τα υψηλά επίπεδα παχυσαρκίας και τα συνοδά επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτές τις χώρες [30]. Έρευνα που διεξήχθη σε 36 αναπτυσσόμενες χώρες [29], έδειξε ότι ο επιπολασμός του υπερβάλλοντος βάρους σε γυναίκες που κατοικούν στο άστυ κυμάνθηκε από 10,3 -69,9% ενώ ο επιπολασμός ήταν $\geq 20\%$ σε 33 από τις χώρες που μελετήθηκαν και $\geq 50\%$ σε 10 από αυτές. Αν και το ποσοστό των υπέρβαρων γυναικών ήταν γενικά αυξημένο στις αστικές περιοχές σε σχέση με τις αγροτικές, και στην δεύτερη περίπτωση το ποσοστό ήταν σημαντικό σε μισές από τις χώρες το ποσοστό ήταν $\geq 20\%$. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι υπέρβαρες γυναίκες υπερτερούσαν σε ποσοστό σε σχέση με τις ελλειποβαρείς· μοναδική εξαίρεση αποτελεί η Ινδία στην οποία ο επιπολασμός των ελλειποβαρών γυναικών υπερσχύει έναντι των υπέρβαρων.

Όσον αφορά τα παιδιά, μέχρι στιγμής υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με τον συνολικό επιπολασμό των υπέρβαρων παιδιών στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σε αποτελέσματα έρευνας [29] βρέθηκε ότι το ποσοστό υπέρβαρων παιδιών προσχολικής ηλικίας ήταν χαμηλό (3,3%) και επαληθεύει προηγούμενο υπολογισμό (2,9%) [27]. Παρ' όλα αυτά, υπήρξε μια αυξημένη μεταβλητότητα στις τάσεις ανάμεσα στις χώρες καθώς οι περισσότερες από αυτές εμφάνιζαν επιπολασμό $> 5\%$ (Χιλή, Βολιβία, Αλγερία, Κροατία κ.α.) και 2 είχαν ποσοστά $> 10\%$. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι σε 16 από τις 38 χώρες υπήρξε τάση αύξησης των ποσοστών, προτείνεται μια μετανόηση του πληθυσμού με το υπερβάλλον βάρος να αντικαθιστά την πείνα καθώς οι χώρες αυτές υφίστανται μεταβολή στην διατροφή [28].

7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Σε έρευνα που χρησιμοποιήθηκε δείγμα από 106 χώρες υπολογίστηκε ότι το 2005, το 23,2% του ενήλικου πληθυσμού ήταν υπέρβαροι (24,0% στους άνδρες και 22,4% στις γυναίκες) και το 9,8% παχύσαρκοι (7,7% και 11,9% στους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα). Ο υπολογιζόμενος συνολικός αριθμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων το 2005, ήταν 937 εκ. και 396 εκ. αντίστοιχα. Έως το 2030, ο αναμενόμενος αριθμός έχει υπολογισθεί να είναι 1,35 δις και 573 εκ. χωρίς να ληφθούν υπόψη οι τάσεις της εποχής, ενώ αν οι σύγχρονες τάσεις

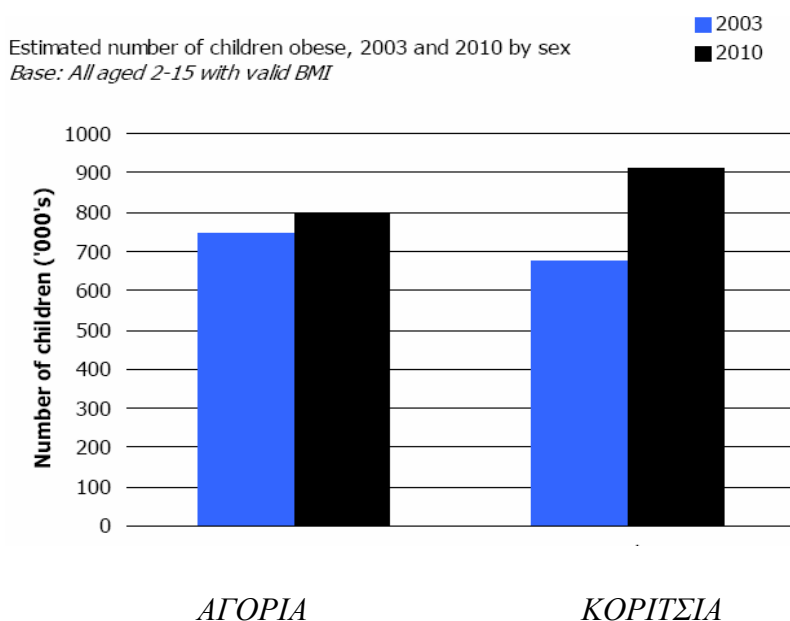
συνεχιστούν αμείωτες, οι απόλυτοι αριθμοί προβλέπεται να φτάσουν συνολικά 2,16 δις. και 1,12 δις. για υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες αντίστοιχα [30].

Τα στοιχεία που έδωσε ο WHO για το 2005 σε παγκόσμιο επίπεδο δείχνουν ότι περίπου 1,6 δισεκατομμύρια άτομα ηλικίας άνω των 15 ετών καθώς και 20 εκατομμύρια παιδιά άνω των 5 ετών είναι υπέρβαρα ενώ τουλάχιστον 400 εκατομμύρια ενήλικες χαρακτηρίζονται παχύσαρκοι [32].

Παράλληλα, προβλέπεται ότι στο εγγύς μέλλον, πάνω από 26 εκατομμύρια παιδιά στην Ευρώπη των 25 θα είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα αυξάνοντας κάθε χρόνο τον αριθμό κατά 1,3 εκατομμύρια ανάμεσα στα οποία ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών θα αυξάνεται κατά 300000 ανά χρόνο [33].

Σύμφωνα με δεδομένα που έχουν συλλεχθεί στην Έρευνα υγείας στην Αγγλία παρουσιάστηκαν κάποιες προβλέψεις σχετικά με τα ποσοστά παχυσαρκίας στα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας 2-15 ετών μέχρι το 2010 αν η τάση αυτή συνεχιστεί με παρόμοιους ρυθμούς. Ειδικότερα, οι προβλέψεις οι οποίες βασίστηκαν στις τάσεις το διάστημα 1993-2003 δείχνουν αύξηση στο ποσοστό και τον αριθμό των παχύσαρκων αγοριών από τον αριθμό των 746.662 στα 792.321 ενώ η μεγαλύτερη αύξηση αναμένεται στα κορίτσια κατά 6% περίπου στα ποσοστά παχυσαρκίας [34].

Γράφημα 7.1: Υπολογιζόμενο ποσοστό παχύσαρκων αγοριών και κοριτσιών ηλικίας 2-15 ετών τα έτη 2003 και 2010 στην Αγγλία [34].



8. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα της διαταραχής του ισοζυγίου ενέργειας και, πιο συγκεκριμένα, αποτέλεσμα του θετικού ισοζυγίου ενέργειας. Στο θετικό ισοζύγιο ενέργειας, η ενεργειακή πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από την ενεργειακή κατανάλωση με αποτέλεσμα, όταν αυτό διατηρηθεί για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα, να αυξηθούν οι ενεργειακές αποθήκες του σώματος, το σωματικό λίπος, και επομένως να εμφανισθεί παχυσαρκία. Ωστόσο, η ομάδα των ειδικών του WHO επιμερίζει τις αιτίες της παχυσαρκίας σε περιβαλλοντικά αίτια κατά 60% αλλά και σε γενετικούς παράγοντες κατά 40%. Η παχυσαρκία, επομένως προκύπτει ως αποτέλεσμα της δράσης ειδικών περιβαλλοντικών συνθηκών σε επιδεκτικούς γονότυπους. Η αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική [35] και σε αυτήν εμπλέκονται γενετικοί [36], ψυχοκοινωνικοί, περιβαλλοντικοί και μεταβολικοί παράγοντες [37].

8.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Διατροφή

✓ *Ενεργειακή πυκνότητα τροφίμων*

Οι ενεργειακά πυκνές τροφές φαίνεται να έχουν ρόλο «κλειδί» στην καθημερινή ενεργειακή πρόσληψη. Σε πειραματικές μελέτες, ευχάριστες ενεργειακά πυκνές τροφές έχουν συνδεθεί με μειωμένο κορεσμό, παθητική «υπερκατανάλωση» λιπών και ζάχαρης, αύξηση της ενέργειας που προέρχεται από τα λίπη καθώς και αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη γενικότερα [48,49]. Αντιθέτως, πλούσια σε όγκο τρόφιμα εξαιτίας της αυξημένης περιεκτικότητάς τους σε νερό, έχειδειχθεί ότι προωθούν το αίσθημα του κορεσμού το οποίο οδηγεί σε μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη [50].

✓ *Κατανάλωση ζαχαρούχων ροφημάτων*

Τα ροφήματα με προσθήκη ζάχαρης (αεριούχα ποτά, χυμοί εμπορίου, παγωμένο τσάι) έχουν αποτελέσει αντικείμενο πολλών ερευνών εφόσον η κατανάλωσή τους έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια (από το 1977 έως το 2001 η κατανάλωση αεριούχων ποτών κατά 135% στην Αμερική) και έχει συνδεθεί με αύξηση βάρους τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι ο μέσος όρος επιπρόσθετης ζάχαρης καλύπτει το 18,5% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και την κύρια πηγή αυτής αποτελούν τα αεριούχα ποτά τα οποία περιλαμβάνουν το 47% της επιπρόσθετης ζάχαρης στη διαίτα [51].

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Μασαχουσέτη σε παιδιά ηλικίας 10-13 ετών έδειξε ότι για κάθε επιπρόσθετη κατανάλωση μερίδας αεριούχου ποτού, τόσο το BMI όσο και η συχνότητα της παχυσαρκίας αυξάνονται (μέσος όρος BMI: $0,24\text{kg/m}^2$, σχετικός κίνδυνος: 1,60 αντίστοιχα) [52]. Ταυτόχρονα, παρατηρείται ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στη βασική κατανάλωση ζαχαρούχων ποτών και το BMI ($0,18\text{ kg/m}^2$ για κάθε ημερήσια μερίδα). Τα αποτελέσματα μιας άλλης έρευνας έδειξαν επίσης μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση ζαχαρούχων ποτών και την πρόσληψη βάρους στους εφήβους. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα αγόρια που αύξησαν την κατανάλωση αεριούχων ποτών σε σχέση με την προηγούμενη χρονιά, αύξησαν και το βάρος τους ($0,04\text{ kg/m}^2$ για κάθε επιπρόσθετη μερίδα) ενώ όλα τα παιδιά που αύξησαν την κατανάλωση κατά 2 μερίδες αύξησαν το βάρος τους ($0,14\text{ kg/m}^2$ για τα αγόρια και $0,10\text{ kg/m}^2$ τα κορίτσια) [53].

Όσον αφορά την Ελλάδα, σε έρευνα που διενεργήθηκε, βρέθηκε ότι το 59,8% παιδιών 4-7 ετών κατανάλωναν τέτοιου είδους ροφήματα σε καθημερινή βάση ενώ η αυξημένη κατανάλωση ποτών συνδέθηκε με μειωμένα επίπεδα πρόσληψης φρούτων, λαχανικών και γαλακτοκομικών. Επίσης, συγκρινόμενα με τα παιδιά που κατανάλωναν ποτά σε μικρές ποσότητες ή καθόλου, τα παιδιά που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες ($>250\text{ g/ημέρα}$) είχαν αυξημένα επίπεδα BMI και 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να γίνουν παχύσαρκα ή υπέρβαρα [54].

✓ Κατανάλωση fast-food

Άτομα τα οποία καταναλώνουν fast-food έχει φανεί ότι αυξάνουν σημαντικά την συνολική πρόσληψη ενέργειας κατά 500 kcal ημερησίως, συνολικού και κορεσμένου λίπους, υδατανθράκων και πρόσθετης ζάχαρης σε σύγκριση με αυτούς που δεν τα καταναλώνουν [55]. Η προτίμηση τέτοιου είδους τροφίμων συνδέεται τόσο με τη υπερπρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών όσο και με τη μείωση της πυκνότητας των μικροθρεπτικών συστατικών, ενώ αναφέρεται ότι η κατανάλωση τέτοιων τροφίμων συνοδεύεται από διπλάσια ποσότητα αεριούχων ποτών.

✓ 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.

Διατροφικές συνήθειες γονέων

Οι γονείς εξασφαλίζουν στα παιδιά τόσο τα γονίδια όσο και το περιβάλλον στο οποίο θα τραφούν και θα αναπτυχθούν γι' αυτό και ο ρόλος τους χαρακτηρίζεται ως ρόλος-κλειδί όσον αφορά την διατροφική συμπεριφορά των εφήβων. Η σημαντικότητα του παράγοντα αυτού δεν έγκειται μόνο στο γεγονός ότι η οικογένεια παρέχει το φαγητό και άρα καθορίζει τις διατροφικές επιλογές των παιδιών, αλλά και γιατί η επίδραση που ασκούν οι γονείς είναι καθοριστική λειτουργώντας ως πρότυπα προς μίμηση. Έρευνα έχει δείξει ότι ο επιπολασμός των υπέρβαρων παιδιών με φυσιολογικού βάρους γονείς ήταν 11,8% ενώ το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών ήταν 40,8% όταν και οι δύο γονείς είτε ήταν υπέρβαροι είτε εμφάνιζαν αυξημένη πρόσληψη λίπους/ενέργειας, αποδεικνύοντας ότι οι διατροφικές συνήθειες των γονέων επηρεάζουν το σωματικό βάρος των παιδιών και την τάση τους για εμφάνιση παχυσαρκίας [56]. Επιπροσθέτως το σημαντικότερο ρόλο μεταξύ των δύο γονέων φαίνεται να έχει η μητέρα καθώς η γνώση της σχετικά με τη διατροφή έχει σχετισθεί θετικά με την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών από τα παιδιά και αρνητικά με την συνολική κατανάλωση ενέργειας και λίπους [57,58]. Τέλος, η έλλειψη γνώσης σχετικά με τις κατάλληλες ποσότητες σερβιρίσματος, οδηγούν τους γονείς στην υπερσίτιση των παιδιών εφόσον οι μεγάλες μερίδες φαγητού συνδέονται με μεγαλύτερη πρόσληψη ενέργειας [59].

Σωματική δραστηριότητα

Λιγότερο από το 30% του Αμερικανικού πληθυσμού έχει ένα επαρκές επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, ένα 30% είναι δραστηριοποιημένο αλλά όχι επαρκώς ενώ το υπόλοιπο ποσοστό διάγει καθιστική ζωή [42]. Το CDC κατέγραψε δραματική μείωση στο ποσοστό των παιδιών που περπατούν ή χρησιμοποιούν ποδήλατο για να πάνε στο σχολείο από 42% το 1969 στο 16% το 2001 [43]. Εικάζεται ότι οι έφηβοι έχουν γίνει λιγότερο δραστήριοι και αυτό πιθανόν να ευθύνεται σε κάποιο βαθμό για τις αυξανόμενες τάσεις της παχυσαρκίας.

Μια προοπτική μελέτη που έγινε σε Αμερικανές εφήβους 9-18 ετών έδειξε δραματική μείωση στη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της εφηβείας και δη στα μαύρα κορίτσια ενώ το BMI συνδέθηκε άμεσα με τα μειωμένα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και για τις δύο φυλές (για κάθε επιπρόσθετη μονάδα στο BMI η μείωση στα σκορ δραστηριότητας ήταν: 0,17 MET/week για τις λευκές και 0,21MET/week για τις μαύρες εφήβους) [44].

Επιπλέον, η παρακολούθηση τηλεόρασης μπορεί να μειώνει το χρόνο που διατίθεται για σωματική δραστηριότητα και συνδέεται με αυξημένη κατανάλωση τροφής. Στο σπίτι, ένας μέσος Αμερικανός έφηβος ξοδεύει πάνω από 30 ώρες τη βδομάδα παρακολουθώντας τηλεόραση, μια δραστηριότητα η οποία όχι μόνο είναι καθιστική αλλά συνδέεται και με μειωμένη πρόσληψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών πιθανόν επειδή καταναλώνονται πολλά σνακ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης και εξαιτίας των διαφημίσεων για χαμηλής θρεπτικότητας τρόφιμα [45]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ενεργειακής δαπάνης η οποία σε συνδυασμό με την αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη οδηγεί σε αύξηση βάρους. Ειδικότερα, τα παιδιά που παρακολουθούν 2 ή περισσότερες ώρες/ημέρα τηλεόραση καθημερινά έχουν αυξημένο BMI, 4,9% περισσότερο σωματικό λίπος και είναι 79,9% πιο πιθανό να έχουν $BMI \geq 85^o$ εκατοστημόριο σε σχέση με αυτά που παρακολουθούν ≤ 2 ώρες τηλεόραση/ημέρα [46].

Επιπροσθέτως, σε μια έρευνα παρέμβασης ύστερα από μείωση των ωρών παρακολούθησης τηλεόρασης και ενασχόλησης με video-games τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση στο BMI, στην περιφέρεια μέσης αλλά και μείωση στα γεύματα που έτρωγαν τα παιδιά μπροστά στην τηλεόραση [47].

Θηλασμός

Τα τεκμήρια στη βιβλιογραφία είναι αντιφατικά ως προς το αν η γαλουχία συνδέεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία [38]. Σημαντικός αριθμός συγγραφέων δεν έχει βρει αξιοσημείωτα αποτελέσματα για τον προστατευτικό ρόλο του θηλασμού ενώ άλλοι ερευνητές έχουν παρατηρήσει αυξημένο κίνδυνο υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους που δεν έχουν θηλάσει ποτέ συγκρινόμενοι με αυτούς που είτε έχουν θηλάσει, είτε έχουν θηλάσει μικρότερη παρά μεγαλύτερη διάρκεια. Επιπροσθέτως, τα παιδιά που θηλάζουν και εκείνα που τρέφονται από το μπουκάλι έχουν διαφορετική ορμονική απόκριση στην τροφή καθώς η πρόσληψη από το μπουκάλι προκαλεί μεγαλύτερη απόκριση ινσουλίνης που πιθανόν να οδηγεί σε πρόωμη αποθήκευση λίπους [39]. Σε μια ανασκόπηση 11 ερευνών, οι Dewey και συν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα μέχρι στιγμής δεδομένα προτείνουν ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο υπερβάλλοντος βάρους μέχρι ενός ορίου και οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την εκμάθηση αυτορρύθμισης της ενεργειακής πρόσληψης και προγραμματισμό μεταβολισμού στα αρχικά στάδια της ζωής [40].

Παρ' όλα αυτά, ο προστατευτικός ρόλος του θηλασμού έχει παρατηρηθεί μόνο σε λευκούς μη-Ισπανόφωνους πληθυσμούς καθώς βρέθηκε μείωση της εμφάνισης υπερβάλλοντος βάρους με

την ταυτόχρονη αύξηση διάρκειας του θηλασμού ενώ η τάση αύξησης βάρους ήταν υψηλότερη ανάμεσα σε παιδιά που δεν θήλασαν ποτέ [41].

8.2 Η Γενετική της παχυσαρκίας

Η πρόοδος στην κατανόηση της επίδρασης των γονιδίων στη νόσο της παχυσαρκίας έχει αποκαλύψει την ύπαρξη τριών κύριων μορφών της νόσου: *πολυγονιακή, συνδρομική και μονογονιακή*.

Η ανθρώπινη παχυσαρκία στη συντριπτική της πλειοψηφία είναι πολυγονιακή. Το σωματικό βάρος πάντως καθορίζεται κατά 40-70% από γονιδιακούς παράγοντες [60]. Η προδιάθεση στην παχυσαρκία φαίνεται να προκαλείται από μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ τουλάχιστον 250 γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία και, ίσως, περιγεννητικών παραγόντων. Στην πολυγονιακή παχυσαρκία αρκετές γενετικές παραλλαγές αλληλεπιδρούν με ένα «περιβάλλον κινδύνου». 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 μορφές παχυσαρκίας. 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 διαίτας και της σωματικής δραστηριότητας [61].

Σπάνιες μορφές παχυσαρκίας έχουν περιγραφεί οφειλόμενες σε μονογονιακές μεταλλάξεις [62]. Μερικές καλά μελετημένες μεταλλάξεις αφορούν τη λεπτίνη, τον υποδοχέα της λεπτίνης, την κονβερτάση της προορμόνης 1 (PC1), την προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC) και τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης-4 (MC4R). Όλες οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια αυτά, αποτελούν μέρος του ίδιου μονοπατιού που ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής [63].

Πρόοδος έχει γίνει στη χαρτογράφηση του γενετικού τόπου των συνδρόμων Prader-Willi, Bardet-Biedl, Cohen, και Alstrom, αν και οι μοριακές αιτίες αυτών των συνδρόμων παχυσαρκίας δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί..

Πολλά άλλα γονίδια μελετώνται ακόμα ως εμπλεκόμενα στην αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας. Ανάμεσα τους τα σημαντικότερα είναι τα γονίδια των β2 και β3 αδρενεργικών υποδοχέων, της ορμονοευαίσθητης λιπάσης, της πρωτεΐνης αποσύζευξης 1 (UCP-1), του TNF-α και PPARγ2. Η έρευνα στο πεδίο αυτό εντατικοποιήθηκε και επεκτάθηκε πολύ σε βάθος τα τελευταία χρόνια

μετά την ανακάλυψη της λεπτίνης [64] και πολλών νέων ουσιών καθώς και νευρωνικών υποθαλαμικών κυκλωμάτων εμπλεκόμενων στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής ισορροπίας του οργανισμού. Φαίνεται πως υπάρχουν συστήματα ελέγχου της πρόσληψης τροφής στην οποία εμπλέκονται οι ουσίες που αναφέρθηκαν αλλά και πολλές άλλες ουσίες γνωστές ή άγνωστες ακόμα. Κάθε γονίδιο που εμπλέκεται άμεσα ή έμμεσα στον σχηματισμό ενέργειας (ATP) είναι ένα πιθανό γονίδιο που εμπλέκεται στην παθογένεια της παχυσαρκίας. Αυτό σημαίνει ότι αρκετές εκατοντάδες γονίδια δυνητικά συμβάλλουν στο πρόβλημα καθιστώντας τη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας ακόμα δυσκολότερη.

Αλληλεπιδράσεις γονιδίων - διατροφής στην παχυσαρκία

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 αναμφισβήτητος ένας τέτοιος παράγοντας κινδύνου που θα μπορούσε να ωφελήσει από πρόωπη 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 δίαιτα [65].

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 φαινοτύπους 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 φαινοτύπου που από μόνος του επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες [65].

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 παχυσαρκία [65].

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 ζωής [65].

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 φυλλικού οξέος αυξάνει τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης πλάσματος ειδικά σε εκείνους που έχουν ένα συνήθη μονο-νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό στο γονίδιο της μεθυλενο-τετραϋδροφιλικής ρεδοκτάσης C677:T [66].

9. Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

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.

9.1 Το μοντέλο της ενεργειακής ομοιόστασης [67]

Έχει παρατηρηθεί ότι μετά από μία περίοδο νηστείας αυξάνεται η ενεργειακή πρόσληψη (υπερφαγία). Στη συνέχεια, το χαμένο σωματικό βάρος επανέρχεται, σταδιακά, στις αρχικές του τιμές και η ενεργειακή πρόσληψη στα φυσιολογικά της επίπεδα. Για να εξηγήσει το φαινόμενο αυτό, ο Kennedy, το 1953, πρότεινε ότι ανασταλτικά μηνύματα που δημιουργούνται κατ' αναλογία των αποθηκών σωματικού λίπους δρουν 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.

9.2 Μηνύματα παχυσαρκίας: ινσουλίνη και λεπτίνη [67]

Οι μέχρι σήμερα μελέτες έχουν δείξει ότι δύο μόνο μόρια εμπλέκονται στη ρύθμιση του σωματικού βάρους από το ΚΝΣ, καλύπτοντας τα κριτήρια ενός υποψήφιου μηνύματος παχυσαρκίας. Πρόκειται για την παγκρεατική ορμόνη ινσουλίνη και τη λεπτίνη, μία ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα. Και οι δύο ορμόνες κυκλοφορούν σε επίπεδα αναλογικά με το περιεχόμενο σωματικό λίπος, εισέρχονται στο ΚΝΣ ανάλογα με το επίπεδό τους στο πλάσμα και δρουν εκεί για να μειώσουν την ενεργειακή πρόσληψη. 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.

9.3 Ενεργοποιητικά νευροπεπτίδια των μηνυμάτων παχυσαρκίας [67]

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

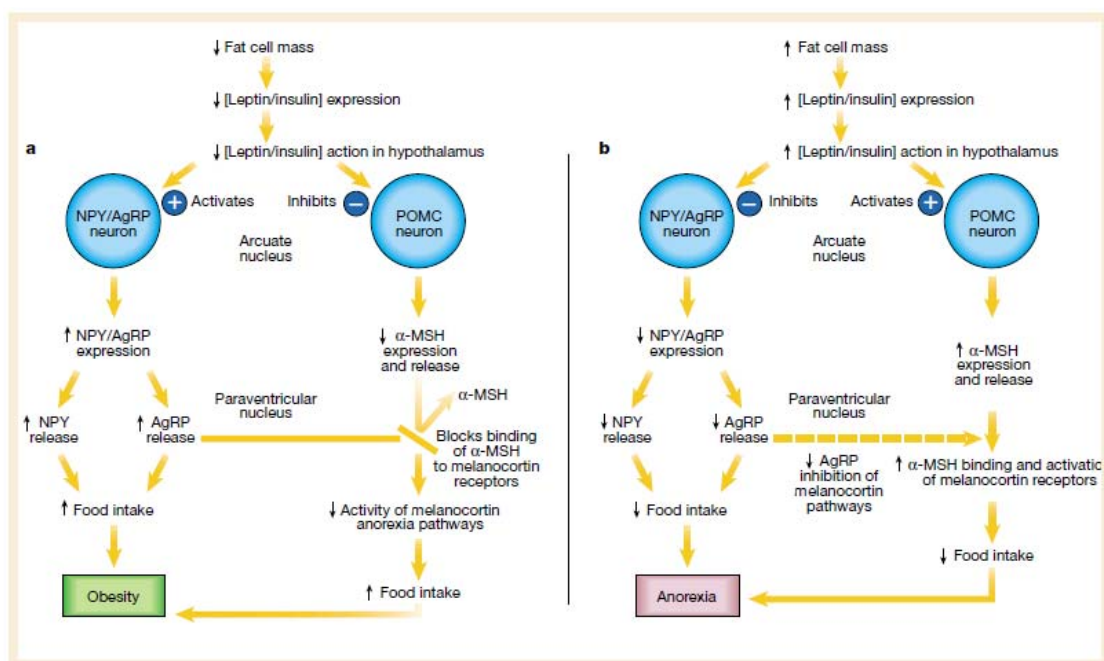
- Το νευροπεπτίδιο Y διεγείρει την πρόσληψη τροφής

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 δυνητικά 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 ή ινσουλίνης στον εγκέφαλο, το NPY καλύπτει τα κριτήρια για ένα μόριο αναβολικής σηματοδότησης. 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 (σχήμα 9.3a).

- **Οι μελανοκορτίνες καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής**

Τα υποψήφια μόρια καταβολικής ενεργοποιητικής σηματοδότησης έχουν ένα αντίθετο σύνολο χαρακτηριστικών. Οι μελανοκορτίνες όπως είναι η α -μελανοκυτταρο-διεγερτική ορμόνη (α -MSH), καθώς επίσης και η ορμόνη κορτικοτροπίνη (CRH), η ορμόνη θυρεοτροπίνη (TRH), ο κοκαΐνο- και αμφεταμινο-ρυθμιζόμενος μεταγραφάας (CART) και η ιντερλευκίνη-1 β είναι μεταξύ μίας αυξανόμενης λίστας πεπτιδίων που προάγουν αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Οι μελανοκορτίνες είναι πεπτίδια που έχουν διασπαστεί από το πρόδρομο μόριο της προ-οπιόμελανοκορτίνης (POMC) και ασκούν τις δράσεις τους δεσμευόμενα σε μέλη μίας οικογένειας υποδοχέων μελανοκορτίνης. Η νευρωνική σύνθεση αυτών των πεπτιδίων αυξάνεται ως απάντηση στην αυξημένη λιπιδική σηματοδότηση στον εγκέφαλο (σχήμα 9.3b).



Σχήμα 9.3 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

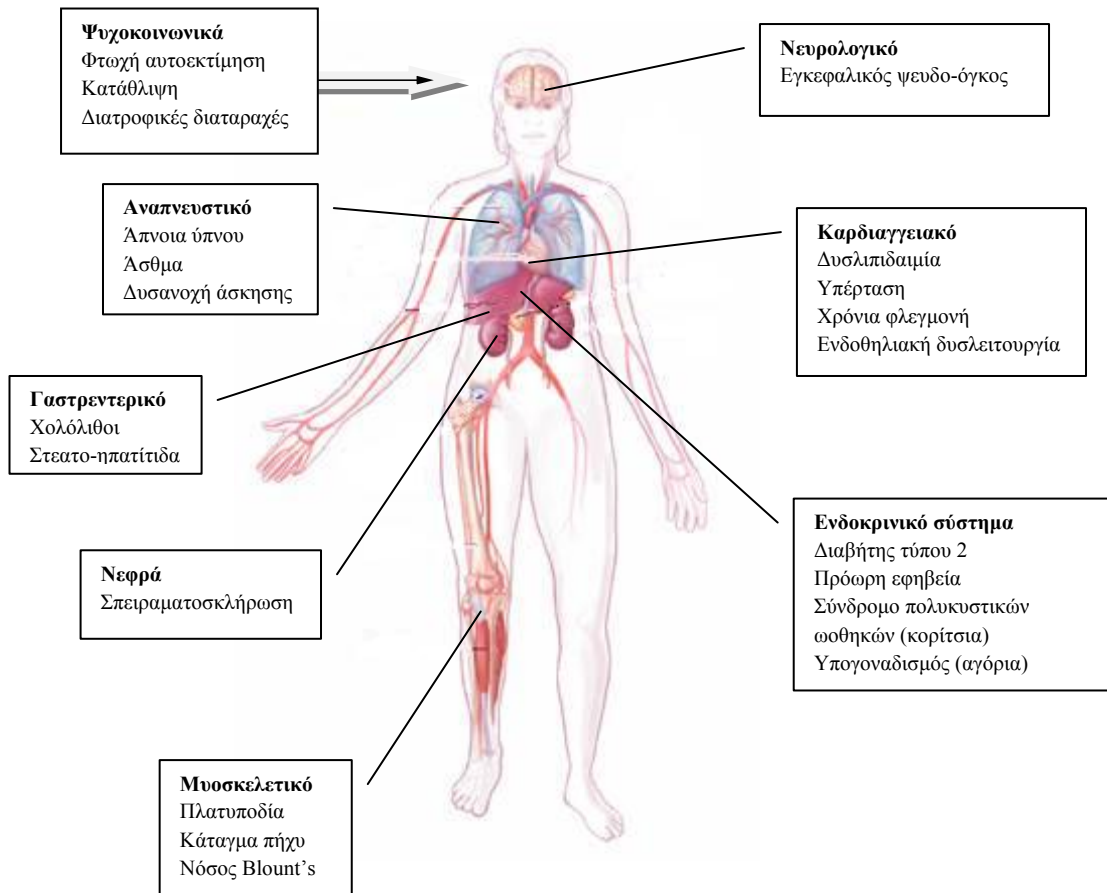
στον τοξοειδή πυρήνα αναστέλλει την αναβολική πορεία των NPY/AGRP και διεγείρει την καταβολική πορεία της POMC, με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσληψη τροφής και την ανορεξία.

9.4 Υποθάλαμος [68]

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, χολοκυστοκίνη, 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. 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 και του νευροπεπτιδίου Y (NPY), 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 εγκέφαλο.

10. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παιδική παχυσαρκία είναι μία πολυσυστηματική νόσος με πιθανές καταστροφικές συνέπειες [69]. Αρκετές επιπλοκές απαιτούν ειδική προσοχή.



Σχήμα 10. Οι επιπλοκές της παιδικής παχυσαρκίας.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία στα παιδιά και τους εφήβους περιλαμβάνουν ψυχοκοινωνικά προβλήματα, αυξημένο κίνδυνο για CVD, διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης, ηπατικές - γαστρεντερικές διαταραχές, άπνοια ύπνου και ορθοπεδικές επιπλοκές. Η πιο σημαντική, μακροπρόθεσμη συνέπεια της παιδικής παχυσαρκίας είναι η διατήρησή της κατά την ενήλικη ζωή, με όλους τους συνοδούς κινδύνους για την υγεία.

10.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει αυξηθεί σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες και έχει πλέον αναχθεί σε παγκόσμιο πρόβλημα.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η κεντρική παχυσαρκία και ειδικότερα η μεγάλη ποσότητα ενδοκοιλιακού ή σπλαχνικού λίπους αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση διαβήτη [70,71].

Σε πρόσφατη ανασκόπηση, οι Kahn και συν πρότειναν ότι ο λιπώδης ιστός απελευθερώνει αυξημένες ποσότητες μη-εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, γλυκερόλης, ορμονών, προφλεγμονωδών κυτοκινών και άλλων παραγόντων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης [71]. Στα αίτια αυτής της επιδημίας εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, περιλαμβάνεται και η υιοθέτηση ενός «δυτικού» τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και αύξηση πρόσληψης τροφής.

Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μια ανησυχητική αύξηση στην εμφάνιση ΣΔ2 στα παιδιά, μια ασθένεια που μέχρι πρότινος απασχολούσε αποκλειστικά τους ενήλικες. Ο ΣΔ2 σε νεαρή ηλικία αποτελεί την πιο ραγδαίως αυξανόμενη μορφή διαβήτη σε Αμερική, Ευρώπη, Ιαπωνία και Αυστραλία καθώς είναι υπεύθυνη για 1 στις 5 διαγνώσεις διαβήτη σε εφήβους. Η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία και η ADA προτείνουν ότι όλοι οι έφηβοι που είναι υπέρβαροι και έχουν τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ2 θα πρέπει να εξετάζονται αρχής γενομένης από την ηλικία των 10 ετών ή στην αρχή της εφηβείας και κάθε δύο χρόνια επαναληπτικά [72]. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν:

1. Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 σε συγγένεια 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού
2. Να ανήκει το άτομο σε συγκεκριμένες φυλετικές ομάδες (ιθαγενείς Αμερικανοί, Αφρο-Αμερικανοί, Ισπανόφωνοι Αμερικανοί και Ασιάτες των νησιών του Ειρηνικού)
3. Σημάδια που συνδέονται με ινσουλινο-αντίσταση (π.χ. υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)

Στην Ελλάδα, δεδομένα από την Attica Study προτείνουν ότι η διάγνωση διαβήτη τύπου 2 αυξήθηκε κατά 5.5% τα έτη 2001-2006 στους ενήλικες ενώ με την ασθένεια συνδέθηκε τόσο ή περιφέρεια μέσης όσο και το BMI. Ειδικότερα, τιμές περιφέρειας μέσης πάνω από το φυσιολογικό (>102cm στους άνδρες και >88cm στις γυναίκες) σχετίστηκε με 1,52 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη [73].

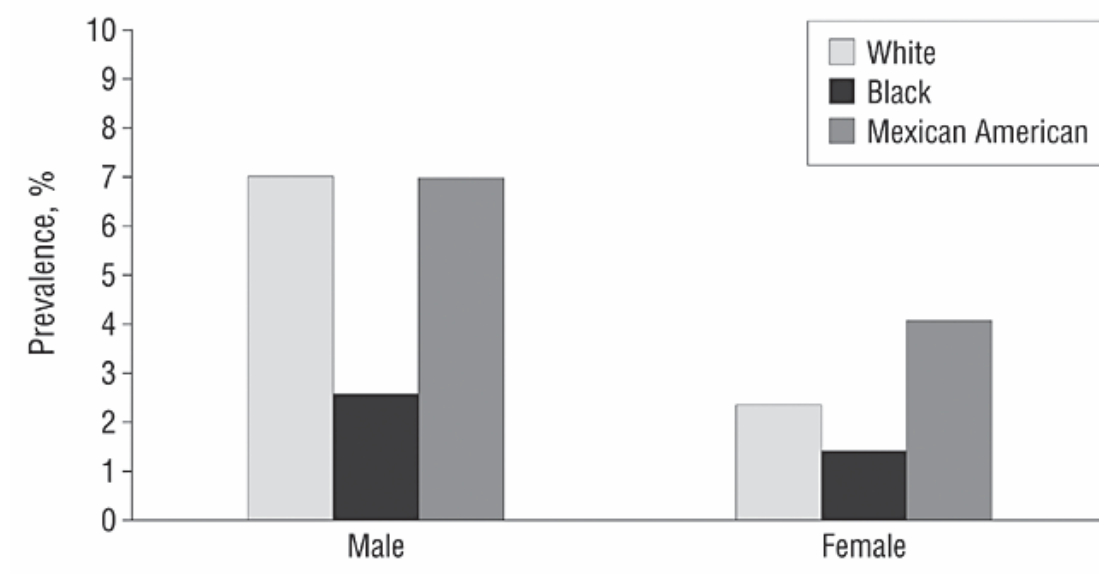
10.2 Μεταβολικό Σύνδρομο

Το MetS αποτελεί ένα σύμπλοκο παραγόντων κινδύνου όπως η κεντρική παχυσαρκία, υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαιμία, μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης, μη φυσιολογικός μεταβολισμός γλυκόζης και υπερινσουλιναίμία που συνδέονται με αντίσταση στην ινсуλίνη. Όσο η παιδική παχυσαρκία αυξάνεται, οι ιατρικές επιπλοκές αρχίζουν να αναγνωρίζονται όλο

και πιο συχνά έρευνες προτείνουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό υπέρβαρων παιδιών και εφήβων μπορεί να «επιβαρυνθεί» με το μεταβολικό σύνδρομο καθώς εμφανίζεται σε πολλούς ένας από τους τρεις παράγοντες: αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, μειωμένες τιμές HDL χοληστερόλης και αυξημένη αρτηριακή πίεση [74,75]. Επίσης, σε σημαντικό αριθμό παιδιών παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης υποδηλώνοντας αύξηση στην αντίσταση στην ινσουλίνη (73), ενώ αν λάβουμε υπόψη έρευνες αυτοψίας οι οποίες έχουν δείξει ότι το υπερβάλλον βάρος στην εφηβεία συνδέεται με επιτάχυνση της αρτηριακής αθηροσκλήρωσης τότε γίνεται κατανοητό ότι το ζήτημα περιπλέκεται περισσότερο [76].

Σύμφωνα με ευρήματα της NHANES III, ο συνολικός επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους εφήβους είναι 4,2%· το 41% εμφάνιζε 1 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου και το 14% 2 ή περισσότερους παράγοντες [77]. Τα δεδομένα έδειξαν ότι ο επιπολασμός του είναι μεγαλύτερος στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια, ενώ εμφανίζεται συχνότερα στον πληθυσμό των Μεξικανών-Αμερικανών (5,6%) και των άσπρων (4,8%) σε σχέση με τους μαύρους (2%).

Πίνακας 10.2: Επιπολασμός MetS στους Μεξικανούς-Αμερικανούς και σε πληθυσμούς λευκών και έγχρωμων αγοριών και κοριτσιών [76]



Έρευνα που διεξήχθη στην Φιλανδία, ύστερα από μελέτη σε ενήλικους, έδειξε ότι τα μισά από τα παχύσαρκα παιδιά είχαν εξελιχθεί σε παχύσαρκους ενήλικες με έναν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή ενώ ο κίνδυνος αυτός ήταν χαμηλότερος για τους παχύσαρκους ενήλικες που είχαν φυσιολογικό βάρος ως παιδιά. Επίσης, τα ευρήματα προτείνουν ότι η παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή που έχει «εδραιωθεί» από την παιδική ηλικία μπορεί να αποδειχθεί πιο επιβλαβής σε σχέση με την παχυσαρκία που εμφανίζεται μετά την ενηλικίωση [78]. Ο πιθανός μηχανισμός που εξηγεί αυτή την κατάσταση είναι το γεγονός ότι η παρουσία της παχυσαρκίας σε όλη την περίοδο από την παιδική ηλικία ως την ενήλικη ζωή

αποτελεί την «γεννήτρια» για παρατεταμένη αντίσταση στην ινσουλίνη που καταλήγει στο σύμπλοκο υπέρτασης και μεταβολικών ανωμαλιών στο άτομο [79].

Υπάρχουν 3 διαφορετικοί ορισμοί για το μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά και τους εφήβους:

- Ορισμός σύμφωνα με τους Cook et al [80]
- Ορισμός σύμφωνα με τους Ferranti et al [81]
- Ορισμός σύμφωνα με τους Cruz και Goran [82]

10.3 Στεφανιαία νόσος

Παράγοντες κινδύνου για την CHD όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η δυσανοχή στη γλυκόζη και το σπλαχνικό λίπος έχουν ήδη εμφανιστεί σε υπέρβαρα παιδιά. Η παχυσαρκία ειδικότερα, προκαλεί εύρος αιμοδυναμικών αλλαγών ενώ η κινητοποίηση του λίπους οδηγεί σε αυξημένο όγκο αίματος και αυξημένη καρδιακή απόδοση. Προοπτική συγκριτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Δανία και περιλάμβανε παιδιά, διερεύνησε τις μακροπρόθεσμες συνέπειες του αυξημένου βάρους στο CHD. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υψηλά επίπεδα BMI στην παιδική ηλικία αύξαναν τον κίνδυνο για CHD στην ενήλικη ζωή ενώ αύξηση του BMI κατά 1 μονάδα στο z-score σε κάθε ηλικία από τα 7 έως τα 13 χρόνια για τα αγόρια και από τα 10 έως τα 13 χρόνια για τα κορίτσια αύξαναν σημαντικά τον κίνδυνο ενός συμβάματος. Επίσης, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για CHD που συνδέεται με το BMI στην παιδική ηλικία αυξανόταν αναλογικά με την ηλικία του παιδιού και ενώ στην ηλικία των 7 ο κίνδυνος ήταν μικρός, στην ηλικία των 13 ήταν σημαντικά αυξημένος [83].

10.4 Υπέρταση

Η υπέρταση εμφανίζεται πιο συχνά σε παχύσαρκα άτομα κάθε ηλικίας ενώ η παιδική παχυσαρκία ειδικότερα, αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα εμφάνισης παιδικής υπέρτασης [84].

Έρευνα που έλαβε χώρα στην Αγγλία σε παιδιά ηλικίας 11-13 ετών έδειξε αύξηση στον επιπολασμό της υψηλής συστολικής πίεσης που συνδέεται με το αυξημένο βάρος. Ειδικότερα, για τα υπέρβαρα αγόρια και κορίτσια ο σχετικός κίνδυνος ήταν 2,5 και 3,39 αντίστοιχα ενώ για τα παχύσαρκα αυξάνεται στο 4,31 και 5,68 αντίστοιχα [85].

Όσον αφορά τον ενήλικο πληθυσμό, έρευνα στην Ιταλία έδειξε ότι η υπέρταση ήταν η δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη ασθένεια ενώ υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας και στα δύο φύλα με παρόμοια σημαντική θετική τάση [86]. Ειδικότερα για τους άνδρες, τα υπέρβαρα άτομα βρίσκονταν σε σχετικό κίνδυνο 1,7, οι παχύσαρκοι τάξης I σε κίνδυνο 2,62 ενώ οι παχύσαρκοι τάξης II/III σε κίνδυνο 4,14. Παρόμοιες τάσεις εμφανίζονται

και στις υπέρβαρες γυναίκες καθώς έχουν 1,87 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης σε σύγκριση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους, οι παχύσαρκες τάξης I έχουν σχετικό κίνδυνο 2,92 ενώ οι τάξης II/III εμφανίζουν κίνδυνο 3,45 φορές μεγαλύτερο από τις νορμοβαρείς.

ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

11. ΛΕΥΚΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ & ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΕΣ

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 ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων, 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 [87]. Πρόσφατα, ο λιπώδης ιστός αναγνωρίστηκε ως ένα ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει πεπτίδια γνωστά ως αντιποκίνες, οι οποίες έχουν μία ποικιλία τοπικών, περιφερικών και κεντρικών επιδράσεων που θα συζητηθούν παρακάτω. Οι αντιποκίνες ίσως λειτουργούν ως ρυθμιστές του μεταβολισμού, όπως η λεπτίνη, η αντιπονεκτίνη, η ρεξιστίνη, 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 1 [88].

12. ΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ ADIPOQ & Η ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

Η πρωτεΐνη αντιπονεκτίνη είναι το προϊόν του πιο άφθονου γονιδίου 1 γονιδιακής μεταγραφής του λιπώδους ιστού (ADIPOQ), το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 στην περιοχή 3q27. Το ADIPOQ έχει έκταση 16 kb και αποτελείται από τρία εξώνια και ένα ιντρόνιο. Τα εξώνια 1 και 2 είναι 76 και 222 bp, αντίστοιχα, και εγκλείουν ένα μεγάλο ιντρόνιο 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 [89].

Η αντιπονεκτίνη (επίσης γνωστή ως το πιο άφθονο αντίγραφο του ADIPOQ) είναι μία πολυπεπτιδική ορμόνη 244 αμινοξέων που ανήκει στην πρόσφατα περιγραφείσα μοριακή υπερ-οικογένεια C1q-TNFα. Η αντιπονεκτίνη είναι η περισσότερη 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) [88].

Η μετάφραση της αντιπονεκτίνης ρυθμίζεται από ορμόνες και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. 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 γ-υποδοχέων που επιταχύνουν τη ενεργοποίηση των υπεροξεισωμάτων αυξάνει την μετάφραση της αντιπονεκτίνης [88].

Η αντιπονεκτίνη βρίσκεται στο αίμα σε 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 [88]. Η αντιπονεκτίνη παρουσιάζει κιρκάδιο ρυθμό έκκρισης (επανάληψη του ίδιου φαινομένου ανά 24-25 ώρες) με σημαντική ελάττωση της έκκρισής της το βράδυ, η οποία φτάνει στο ελάχιστο τις πρώτες πρωινές ώρες [91].

Δύο υποδοχείς της αντιπονεκτίνης έχουν ταυτοποιηθεί: ο υποδοχέας αντιπονεκτίνης 1 (AdipoR1), που εκφράζεται κυρίως στον σκελετικό μυ, όπου προάγει την λιπιδική οξείδωση μέσω της οδού της πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) που ενεργοποιείται από το AMP, και ο υποδοχέας αντιπονεκτίνης 2 (AdipoR2), 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 ενδοθηλίου [88].

Η αντιπονεκτίνη ορού σχετίζεται αρνητικά με τα δυσμενή χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου όπως επίσης και με άλλα, σχετικά με την ινσουλινοαντίσταση χαρακτηριστικά και παράγοντες συμβατικούς με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυτά περιλαμβάνουν 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 σε λιποπρωτεΐνη (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*.

Η αντιπονεκτίνη βελτιώνει την ινσουλινο-ευαισθησία και έχει αντι-αθηρωγόνο και αντι-φλεγμονώδη δράση. Η βιολογική δράση της φαίνεται να εξαρτάται από την ικανότητά της να πολυμερίζεται και η υψηλού μοριακού βάρους αντιπονεκτίνη ίσως να έχει κυρίαρχη δράση στο ήπαρ. 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 [88].

13. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ [89]

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 μυ 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 μετορμίνης. Η ενεργοποίηση αυτή, 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.

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.

14. ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

14.1 Η αντιπονεκτίνη στην παχυσαρκία και την ινσουλινοαντοχή [88]

Οι συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στο πλάσμα μειώνονται και στην παχυσαρκία, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, ενώ αυξάνονται με απώλεια βάρους και μείωση 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 της IL-6, τα οποία αυξάνονται σε συγκέντρωση όταν αυξάνεται η λιπώδης μάζα. Οι παχύσαρκοι λευκοί έφηβοι έχουν χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης σε σχέση με τους φυσιολογικού βάρους συνομήλικους τους. Επιπλέον, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σχετίζονται αντίστροφα με τη σπλαγχνική παχυσαρκία και την ενδομυοκυτταρική συσσώρευση λιπιδίων. Έχουν επίσης παρατηρηθεί εθνικές διαφορές, με τα έγχρωμα 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 της 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 συνομήλικους τους ίδιας ηλικίας, φύλου, σταδίου εφηβείας και σωματικής σύστασης.

14.2 Η αντιπονεκτίνη στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου I [88]

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 παιδικό διαβήτη τύπου 1. Η αντιπονεκτίνη ήταν υψηλότερη στα προεφηβικά άτομα με διαβήτη τύπου 1 απ' ό τι στην ομάδα ελέγχου. Παρ' όλα 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

επιρεάσουν τη σύγκριση μεταξύ διαβητικών ατόμων και της ομάδας ελέγχου. Έχει προταθεί ότι τα υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης στον διαβήτη τύπου 1 ίσως να σχετίζονται 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 να συσχετίζεται με αυξημένη σύνθεση αντιπονεκτίνης. Παρ' όλα 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.

14.3 Η αντιπονεκτίνη στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [88]

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 προ-ινσουλίνη/ινσουλίνη, έναν δείκτη 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 ADIPOQ 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 ανεξάρτητα 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

αντιπονεκτίνης 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 αντιπονεκτίνης ορού. Επιπλέον, αποδεικτικά στοιχεία προτείνουν ότι η δράση της ινσουλινο-διεγείρομενης κινάσης PI-3 ίσως να απαιτείται για την έκκριση της αντιπονεκτίνης. Η δράση της κινάσης PI-3 είναι μειωμένη στα λιποκύτταρα των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 και ίσως ακόμη να συνεισφέρουν σε χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης.

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

Τα επίπεδα αντιπονεκτίνης αυξήθηκαν προοδευτικά με αύξηση της αποβολής αλβουμίνης και κρεατινίνης ούρων 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 αντιπονεκτίνης από ότι εκείνοι που δεν έχουν νεφροπάθεια.

14.4 Η αντιπονεκτίνη στα καρδιαγγειακά νοσήματα [90]

Οι ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης 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 αντιπονεκτίνης 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 τροποποιήθηκαν 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 υποαντιπονεκτιναιμία [< 4.0 $\mu\text{g/ml}$; 95% ΔΕ (διάστημα εμπιστοσύνης), 1.29–4.95], ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβάνοντας σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, κάπνισμα και ΔΜΣ.

Προοπτικές μελέτες επίσης ανέλυσαν τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης αντιπονεκτίνης πλάσματος και καρδιαγγειακών γεγονότων (πίνακας 14.4). Μία προοπτική μελέτη ασθενών με

νεφρική ανεπάρκεια έδειξε ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν νέα καρδιαγγειακά επεισόδια είχαν χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης 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 αντιπονεκτίνης 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 τριμήριο της αντιπονεκτίνης συγκριτικά με εκείνους στο τρίτο τριμήριο. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη με 6 χρόνια παρακολούθηση (follow-up), οι υψηλές συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης 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 αντιπονεκτίνης 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 αντιπονεκτίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης.

Πίνακας 14.4 Συσχέτιση της χαμηλής αντιπονεκτίνης πλάσματος (υποαντιπονεκτιναίμια) με CAD και διαβήτη τύπου 2 σε προοπτικές μελέτες

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

*Μερικώς εξαιτίας της αλλαγής στην HDL-χοληστερόλη.

Άλλες μελέτες εκτίμησαν την αντιπονεκτίνη πλάσματος σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ). Κατά παραδοχή, οι ασθενείς με ΟΕΜ 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 αντιφλεγμονώδη 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.

Μηχανισμός αντι-φλεγμονώδους δράσης [89]

Οι αντι-φλεγμονώδεις δράσεις της αντιπονεκτίνης 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 αντιπονεκτίνης. Η αντιπονεκτίνη έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου σε κάθε στάδιο. Η αρτηριακή βλάβη έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση της αντιπονεκτίνης στη θέση της βλάβης, με την αντιπονεκτίνη να δεσμεύεται επιλεκτικά στο ‘πληγωμένο’ ενδοθήλιο συγκριτικά με το μη κατεστραμμένο τοίχωμα του αγγείου. Η αντιπονεκτίνη 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 αντιπονεκτίνη, παρ’ όλο που ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος, ενώ στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων η αντιπονεκτίνη επάγει την απόπτωση και αναστέλλει την μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό

και την αγγειογένεση. Μία μείωση στην έκκριση της αντιπονεκτίνης 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 αντιπονεκτίνης. Η έκφραση των προσφύομενων μορίων VCAM-1, E-selectin και ICAM-1 μειώνεται από την αντιπονεκτίνη, 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 αντιπονεκτίνης 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.

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της αντιπονεκτίνης 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 αντιπονεκτίνης 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' όλα 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 αντιπονεκτίνη που παράγεται από τα βακτήρια.

14.5 Η αντιπονεκτίνη στην υπέρταση [90]

Τα παχύσαρκα άτομα έχουν μία υψηλή επίπτωση υπέρτασης. Τα υπέρτασικά άτομα είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος συγκριτικά με τα υγιή άτομα (9.1 ± 4.5 συγκριτικά με $13.7 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$; $n=33$ 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 ινσουλινοαντοχή. Τέτοια αποτελέσματα προτείνουν ότι η υποαντιπονεκτιναιμία μπορεί να συνδεθεί με την υπέρταση ανεξάρτητα από τους κλασσικούς παράγοντες.

14.6 Η αντιπονεκτίνη στη δυσλιπιδαιμία [90]

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 αρνητικά με τις τριακυλογλυκερόλες και την απολιποπρωτεΐνη B-100.

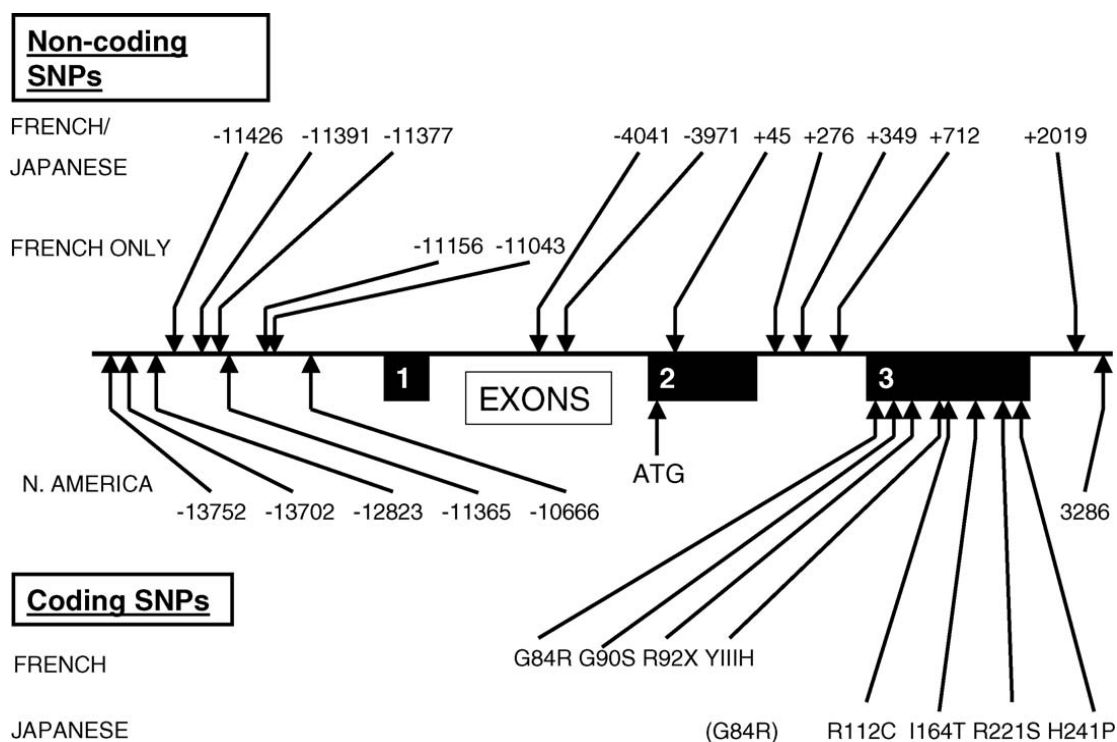
15. ΜΟΝΟ-ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ (SNPs)

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 μονονουκλεοτιδικός 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 αλλάζουν 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 νόσους [61].

Υπάρχουν πολλές γενετικές παραλλαγές του ανθρώπινου γονιδίου της αντιπονεκτίνης 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 υποκινητή, στο εξώνιο 2 και στο ιντρόνιο 2, έχουν εκτενώς μελετηθεί να συσχετίζονται με τους φαινοτύπους του μεταβολικού συνδρόμου [89].

Η αντιπνεκτίνη ορού δείχνει ισχυρό βαθμό κληρονομικότητας μεταξύ 39 και 70% σε διάφορους πληθυσμούς [92]. Λειτουργικοί μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) και παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στους πληθυσμούς Ευρωπαίων, Βορειο-αμερικανών και Ιαπώνων [89] και παρουσιάζονται στο *σχήμα 15*.



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

Μερικοί από τους πιο κοινούς πολυμορφισμούς του γονιδίου της αντιπνεκτίνης έχουν συσχετιστεί με τα επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού, την παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε διάφορους πληθυσμούς [93], [92], [94]. Δύο από τους πιο καλά μελετημένους μονο-νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς είναι ο +276G/T (rs1501299), ο οποίος βρίσκεται στο ιντρόνιο 2 του γονιδίου APM1 και ο -11391G/A (rs17300539), που εντοπίζεται στην περιοχή του υποκινητή.

Σε ότι αφορά στον μελέτη του πολυμορφισμού **rs1501299** οι μελέτες έχουν δείξει τα εξής:

- Το T αλληλόμορφο σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης [99], [100] και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων [101], [99]. Ωστόσο, μία έρευνα έδειξε ότι σχετίζεται με υψηλό BMI, ινσουλινοαντίσταση και χαμηλά επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού [102], μια άλλη πως συνδέεται με σοβαρές μορφές παχυσαρκίας [103], ενώ κάποια άλλη δεν έδειξε καμία συσχέτιση με τα επίπεδα αντιπνεκτίνης [101].
- Το G αλληλόμορφο σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού [95], [96], [97], [98]. Επίσης, σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση, αυξημένο οξειδωτικό στρες, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL χοληστερόλης, μικρό μέγεθος μορίων LDL χοληστερόλης, υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων [96] και υψηλό BMI [97].
- Οι ομοζυγώτες για το G αλληλόμορφο (G/G) έχουν χαμηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού και διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης συγκριτικά με τους T/T, G/T [104], μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση και μεγαλύτερο κίνδυνο για να εκδηλώσουν ΣΔ2 σε σχέση με τους T/T [95]. Βέβαια, μια άλλη έρευνα έδειξε υψηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού στους G/G και τους T/T σε σχέση με τους T/G [98].
- Οι ομοζυγώτες για το T αλληλόμορφο (T/T) έχουν μικρότερη ινσουλινοαντίσταση και υψηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού απ' ότι οι G/T και οι G/G [96], μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων [99] και εμφανίζονται λιγότερο συχνά ανάμεσα σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [97].
- Οι ετεροζυγώτες (G/T) εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού σε σχέση με τους T/T και G/G [99].

Μια άλλη έρευνα [105] που μελέτησε τους πολυμορφισμούς rs1501299 και +45T/G έδειξε πως άτομα ομόζυγα και για τους δύο αυτούς πολυμορφισμούς εμφάνισαν χαμηλά επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού, ενώ υψηλά ήταν το βάρος, η περιφέρεια μέσης, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη νηστείας πλάσματος, τα επίπεδα ινσουλίνης, ο δείκτης HOMA (δείκτης ινσουλινοαντίστασης) και ο λόγος της ολικής προς την HDL χοληστερόλη.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι ο πολυμορφισμός rs1501299 σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού, την ινσουλινοαντίσταση, την παχυσαρκία και το σωματικό λίπος.

Σε ότι αφορά στον πολυμορφισμό **rs17300539** οι μελέτες έχουν δείξει πως σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αντιπνεκτίνης [103], [100], [126], με χαμηλότερο βάρος, BMI, περιφέρειες μέσης και ισχίου [126]. Ωστόσο, άλλες έρευνες έδειξαν ότι σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση σε

υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά [106] και με εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [107]. Επιπλέον, τα ομόζυγα παιδιά για το G αλληλόμορφο (G/G) εμφάνιζαν υψηλότερη γλυκόζη νηστείας πλάσματος, δείκτη HOMA και χαμηλότερα επίπεδα αντιπανεκτίνης ορού συγκριτικά με τους GA και AA [106].

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω [100], και οι δύο πολυμορφισμοί rs1501299 και rs17300539 φαίνεται να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα αντιπανεκτίνης. Παρατηρήθηκε, όμως, ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ απλότυπων των δύο SNP (-11391/-10068) και των απλότυπων των τριών SNP (+45,+276,+349) προβλέπουν καλύτερα τα επίπεδα αντιπανεκτίνης ορού.

16. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ & ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

Ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα, έχουν μελετηθεί για την επίδρασή τους στα επίπεδα αντιπανεκτίνης ορού σε διάφορους πληθυσμούς.

Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε *πειραματόζωα*, ο περιορισμός της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και η απώλεια βάρους προκάλεσαν αύξηση της συγκέντρωσης της αντιπανεκτίνης [108], ενώ η χρόνια κατανάλωση υψηλών ποσοτήτων αλκοόλ, που οδηγεί σε αλκοολικό λιπώδες ήπαρ, πιθανόν να μειώσει τη συγκέντρωση αντιπανεκτίνης [109]. Άλλη έρευνα, πάλι σε πειραματόζωα, έδειξε πως η σύσταση διαίτας σε μακροθρεπτικά συστατικά δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στην έκφραση του mRNA της αντιπανεκτίνης στον λευκό λιπώδη ιστό [110]. Τέλος, φάνηκε ότι το ιχθυέλαιο διεγείρει την έκκριση της αντιπανεκτίνης στο επιδιδυμικό λίπος μέσω μίας οδού ανεξάρτητης του PPARα και εξαρτώμενης του PPARγ και ότι μέρος των αντιφλεγμονωδών, αντιαθηρωγόνων και αντιδιαβητικών επιδράσεων της ίσως να οφείλονται στον μηχανισμό αυτό [111].

Κάνοντας μια ανασκόπηση, τώρα, σε έρευνες που διεξήχθησαν σε *ανθρώπινους πληθυσμούς*, φάνηκε ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αυξάνουν τα επίπεδα αντιπανεκτίνης ορού, προκαλώντας διέγερση της έκφρασης του γονιδίου της αντιπανεκτίνης [112]. Η υιοθέτηση της Μεσογειακής Δίαιτας από διαβητικές γυναίκες συσχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπανεκτίνης. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι οι ωφέλιμες επιδράσεις της Μεσογειακής Δίαιτας στις συγκεντρώσεις της αντιπανεκτίνης οφείλονται κυρίως στην μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ποτήρια/ημέρα), στους ξηρούς καρπούς (πηγή εικοσανοϊκού οξέος) και στα δημητριακά ολικής αλέσεως [113]. Επιπλέον, δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο, πλούσιες σε ολικής αλέσεως δημητριακά και φυτικές ίνες έχουν επίσης συσχετιστεί θετικά με την αντιπανεκτίνη ορού σε διαβητικούς άνδρες, διαβητικές γυναίκες [114,115] και υγιείς γυναίκες [116]. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε μετεμμηνοπαυσιακές

παχύσαρκες γυναίκες, η υιοθέτηση μίας δίαιτας Μεσογειακού τύπου και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα, που αποσκοπούσαν στη μείωση του σωματικού βάρους, μείωσαν σημαντικά τον ΔΜΣ και ταυτόχρονα αύξησαν τις συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος [117]. Άλλη έρευνα, έδειξε ότι μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης, ενώ μία δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες υψηλού γλυκαιμικού φορτίου σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης. Οι παρατηρήσεις 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 [118]. Αρνητική επίδραση μιας δίαιτας πλούσιας σε λίπος στην ινσουλινο-ευαισθησία παρατηρείται μόνο σε άτομα με χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού, ενώ σε αυτά τα άτομα παρατηρήθηκε ότι μία βραχυχρόνια δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες και φτωχή σε λίπος αυξάνει την ινσουλινο-ευαισθησία [119]. Σε σύνολο Ιαπώνων ανδρών, φάνηκε πως 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 η κατανάλωση πολλών κίτρινα λαχανικών σε καθημερινή βάση συσχετίζονται σημαντικά με υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης [120]. Η σωματική δραστηριότητα έχει φανεί να προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης αντιπονεκτίνης [121]. Από την άλλη όμως, σε υγιή παιδιά, φάνηκε ότι η καλή φυσική κατάσταση (fitness) η οποία εκτιμήθηκε με την μέτρηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου σχετίζεται αρνητικά με την αντιπονεκτίνη [122].

17. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ SNPs ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ & ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥΣ

Παραπάνω, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα κάποιων ερευνών που μελέτησαν την επίδραση των SNPs στη συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης, την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση καθώς επίσης και άλλων, οι οποίες ασχολήθηκαν με τη σχέση ποικίλων διατροφικών παραγόντων με τα επίπεδα αντιπονεκτίνης. Το πώς όμως οι SNPs αλληλεπιδρούν με τη διατροφή και πώς αυτό επηρεάζει τα επίπεδα αντιπονεκτίνης και τους προαναφερθέντες φαινότυπους έχει μελετηθεί λιγότερο, ειδικά στα παιδιά, γι' αυτό και χρειάζεται να διεξαχθούν περισσότερες έρευνες..

Οι Perez-Martinez και συν. εξέτασαν εάν κάποιοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της αντιπονεκτίνης (-11391G/A, -11377C/G, +45T/G και +276G/T) αλληλεπιδρούν με τη διατροφή για να επιδράσουν στην ινσουλινοευαισθησία υγιών Καυκάσιων εθελοντών. Οι εθελοντές χωρίστηκαν σε δυο ομάδες: η μία ακολούθησε δίαιτα υψηλή σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs) και στη συνέχεια δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες (CHO), ενώ η άλλη ομάδα αρχικά την ίδια

δίαιτα, υψηλή σε SFAs και έπειτα δίαιτα υψηλή σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs). Παρόλο που δε βρέθηκε καμία σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού rs1501299 (+267G/T) και των υπολοίπων με την ινσουλινοαντοχή ως απάντηση στην κατανάλωση διαιτητικού λίπους, παρατηρήθηκε ότι οι ομόζυγοι άνδρες για το C αλληλόμορφο του πολυμορφισμού -11377C/G (rs266729) σημείωσαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος όταν από τη πλούσια σε SFAs δίαιτα ακολούθησαν την πλούσια σε MUFAs ή CHO δίαιτα, συγκριτικά με τους φορείς του G αλληλόμορφου. Στις γυναίκες δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά. Επιπλέον, οι C/C άνδρες παρουσίασαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπυρεκτίνης ορού από τις C/C γυναίκες, ανεξάρτητα από την κατανάλωση διαιτητικού λίπους. Συνοψίζοντας λοιπόν, οι C/C άνδρες για τον πολυμορφισμό -11377C/G παρουσίασαν σημαντικά μικρότερη ινσουλινοαντοχή μετά την κατανάλωση δίαιτας υψηλής σε MUFAs ή CHO συγκριτικά με την πλούσια σε SFA δίαιτα [123].

Οι Santos και συν. αναφέρουν ότι ο πολυμορφισμός -11377G/C ίσως να αλληλεπιδρά με το ποσοστό της ενέργειας που προέρχεται από την κατανάλωση διαιτητικού λίπους, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη παχυσαρκίας σε ενήλικες παχύσαρκες γυναίκες [124].

Οι Mohan και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός +10211T/G συσχετιζόταν με την ινσουλινοαντίσταση και το σακχαρώδη διαβήτη και ότι αυτή η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη σε άτομα που κατανάλωναν δίαιτες υψηλού γλυκαιμικού φορτίου [125].

Οι Worodomwichit και συν. διερεύνησαν την επίδραση των πολυμορφισμών -11377C/G και -11391G/A σε χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με την παχυσαρκία και την ρύθμιση αυτών από το διαιτητικό λίπος σε λευκούς Αμερικάνους. Ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι η σχέση του -11391G/A με το BMI και τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας τροποποιήθηκε από την πρόσληψη MUFAs. Οι φορείς του -11391G/A αλληλόμορφου, με πρόσληψη MUFAs $\geq 13\%$ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης είχαν χαμηλότερο BMI και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές σε όσους είχαν πρόσληψη MUFAs $< 13\%$ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης [126].

Συμπερασματικά, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν και άλλες έρευνες. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης δύο πολυμορφισμών του γονιδίου της αντιπυρεκτίνης ADIPOQ (+267G/T και -11391G/A) με τη διατροφική πρόσληψη, σε πληθυσμό υγιών παιδιών, σχολικής ηλικίας και ελληνικής καταγωγής, στην περιοχή της Αττικής, τα οποία συμμετείχαν στην έρευνα GENDAI (GENe-Diet Attica Investigation on childhood obesity).

II. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

18. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

18.1 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 συμπεριλήφθηκαν 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-χρονων 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.

18.2 Μεθοδολογία έρευνας

Τρεις ξεχωριστές συναντήσεις πραγματοποιήθηκαν με τους μαθητές. Αυτές περιελάμβαναν:

- i. Την φάση κατάταξης και προφορική παρουσίαση της μελέτης και των διαδικασιών της
- ii. 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
- iii. 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 ελλείψεις πληροφοριών.

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.

18.3 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 $\text{ΕΠ/ΒΜΡ} \geq 1.00$.

18.4 Αξιολόγηση σωματικής 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 ξόδεψαν οι μαθητές σε ήπια, μέτρια και έντονη άσκηση, όπως επίσης και σε καθιστικές δραστηριότητες (όπως ο χρόνος που ξόδεψαν 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.

18.5 Δημογραφικές πληροφορίες και κλινική αξιολόγηση

Τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά περιελάμβαναν 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. Όποτε κρινόταν 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.

18.6 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 m²). Το BMI χρησιμοποιήθηκε για να κατατάξει τους υποψήφιους 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 ακρωμίου οστού της ωμοπλάτης και την εσωτερική κορυφή του αγκώνα. Η περιφέρειας 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 τρικέφαλου 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 τρικέφαλου προσδιορίστηκαν ως εξής: με μεζούρα μετρήθηκε κάθετα στο πίσω μέρος του βραχίονα η απόσταση μεταξύ του κατώτερου ορίου του ακρωμίου 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 υποωμοπλάτιος δερματοπτυχή μετρήθηκε

δύο εκατοστά κάτω από την έσω γωνία του οστού της ωμοπλάτης σε μια 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/m²) και την παχυσαρκία (30 kg/m²)

18.7 Λήψη δείγματος αίματος

Φλεβικό αίμα συλλέχθηκε μετά από μία ολονύχτια νηστεία (≥10h). 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×g, 10 min, 4°C). Τα υποπολλαπλάσια αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι να εξεταστούν. Οι φλεγμονώδεις πλάκες των εμπύρηνων κυττάρων αποθηκεύτηκαν για απομόνωση DNA.

18.8 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. Φυγοκέντρηση (10min, 3000rpm)
3. Ισχυρή ανακίνηση για διάλυση του ιζήματος και ξανά φυγοκέντρηση (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. Φυγοκέντρηση 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 ινσουλينو-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.

18.9 Μέτρηση αντιπονεκτίνης

Πραγματοποιήθηκε συλλογή φλεβικού αίματος μετά από ολονύχτια νηστεία (≥ 10 ώρες). Ανάμεσα στις άλλες βιοχημικές αναλύσεις, η ολική αντιπονεκτίνη ορού ($\mu\text{g/mL}$) προσδιορίστηκε με τη μέθοδο ELISA χρησιμοποιώντας ένα διαθέσιμο εμπορικό σκεύασμα για το σκοπό αυτό (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA) σε αυτόματο αναλυτή (Sunrise ELISA Reader, TECAN).

18.10 Στατιστική ανάλυση

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 αντιπονεκτίνης μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, BMI, περιφέρεια μέσης, στάδιο Tanner, συνολική ενεργειακή πρόσληψη, σωματική άσκηση, δίαιτα, 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 $p \leq 0.05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του SPSS 13.0 για τα Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ΗΠΑ).

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις μελετώμενες μεταβλητές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών ($p < 0,05$) εκτός από το MET score (αγόρια: mean $\pm$ SD = 757.1 ± 423.1 , κορίτσια: 639.8 ± 468.6 , $p < 0.001$), τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη (αγόρια: mean $\pm$ SD = 2032.3 ± 624.3 , κορίτσια: 1769.8 ± 562.9 , $p < 0.001$), την κατανάλωση φυτικών ινών (αγόρια: mean $\pm$ SD = 16.6 ± 9.5 , κορίτσια: 14.8 ± 8.3 , $p = 0,003$) και τη δίαιτα (αγόρια: 15.2%, κορίτσια: 22.4%, $p = 0.005$)

Ωστόσο, τα επίπεδα αντιγονεκτίνης που διέφεραν σημαντικά ανά στάδιο εφηβείας (προ-εφηβικό στάδιο: mean $\pm$ SD = 5.4 ± 2.9 , εφηβικό στάδιο: 4.6 ± 2.5 , $p < 0.017$) είχαν σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία (Spearman's correlation = 0.188, $p < 0.001$) και αρνητική με τον ΔΜΣ (Spearman's correlation = -0.125, $p = 0.001$).

Και οι δύο μελετώμενοι πολυμορφισμοί βρίσκονταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg (+276G/T: chi-square = 0.159, $p = 0.689$, -11391G/A: chi-square = 0.200, $p = 0.655$). 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 ήταν 0.900 για το αλληλόμορφο G και 0.100 για το αλληλόμορφο A (πίνακας 2).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση αντιγονεκτίνης ορού μεταξύ ομοζυγωτών για το σύννηδες αλληλόμορφο και μεταξύ φορέων του σπάνιου αλληλόμορφου και για τους δύο μελετούμενους SNPs, πριν και μετά τον έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, στάδιο Tanner, BMI, MET score) (πίνακας 3).

Δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης των μακροθρεπτικών συστατικών και φυτικών ινών με τη συγκέντρωση της αντιγονεκτίνης ορού μετά την προσαρμογή για τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες καθώς επίσης και για τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη, τη δίαιτα και την αναφορά χαμηλής ενεργειακής πρόσληψης (τα δεδομένα αυτά δε φαίνονται).

Για να ελέγξουμε την υπόθεση ότι η σύσταση της διατροφής αλληλεπιδρά με τους SNPs του γονιδίου της αντιγονεκτίνης καθορίζοντας τη συγκέντρωση της αντιγονεκτίνης, προσαρμόσαμε μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (για όλα τα άτομα) που ελέγχουν για τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες καθώς επίσης και για τη δίαιτα και την αναφορά χαμηλής ενέργειας. Οι διαιτητικές μεταβλητές μαζί με την αλληλεπίδρασή τους με καθέναν από τους πολυμορφισμούς προστέθηκαν διαδοχικά στα μοντέλα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές

συσχετίσεις με την πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεϊνών και συνολικού λίπους (εκφρασμένο ως ποσοστό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης σε συνεχή μορφή) ούτε αλληλεπιδράσεις αυτών με τον πολυμορφισμό +276 G/T (τα δεδομένα αυτά δε φαίνονται). Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού +276G/T και της πρόσληψης φυτικών ινών φάνηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα αντιπονεκτίνης ($p = 0.050$) (πίνακας 4).

Οι παραπάνω συσχετίσεις ελέγχθηκαν και σε μη-γραμμικά μοντέλα. Για τον σκοπό αυτό, τα άτομα χωρίστηκαν σε τριμώρια ανάλογα με την πρόσληψη φυτικών ινών. Ο πολυμορφισμός είχε μία διαφορετική επίδραση και για τις τρεις κατηγορίες πρόσληψης ινών. Υπό συνθήκες χαμηλής πρόσληψης φυτικών ινών οι GG φάνηκε να ευνοούνται και να έχουν υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης συγκριτικά με τους φορείς T ($p = 0,017$), ακόμη και μετά την προσαρμογή για τους συγχυτικούς παράγοντες ($p = 0,020$). Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των γονότυπων για τα άλλα δύο τριμώρια. Και στα τρία τριμώρια, 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) (πίνακας 5).

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

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων που έλαβαν μέρος στην έρευνα GENDAI.

Μεταβλητή	Σύνολο	Κορίτσια	Αγόρια	p
N (%)	991	531 (53.6)	460 (46.4)	
Ηλικία (έτη)	11.2 ± 0.6	11.2 ± 0.7	11.2 ± 0.6	0.849
ΔΜΣ (kg/m ²)	20.1 ± 3.5	19.9 ± 3.5	20.3 ± 3.5	0.148
MET σκορ		639.8 ± 468.6	757.1 ± 423.1	<0.001
Αντιπυρεξία (μg/mL)	4.8 ± 2.5	4.7 ± 2.5	4.6 ± 2.5	0.775
Διαιτητικές προσλήψεις:				
Ενέργεια (kcal/ημέρα)	1891.9 ± 606.2	1769.8 ± 562.9	2032.3 ± 624.3	<0.001
Πρωτεΐνες (% συνολικής ενέργειας)	19.3 ± 4.3	19.4 ± 4.4	19.1 ± 4.3	0.251
Υδατάνθρακες (% συνολικής ενέργειας)	57.6 ± 7.3	57.5 ± 7.3	57.7 ± 7.2	0.747
Συνολικό λίπος (% συνολικής ενέργειας)	23.1 ± 5.1	23.0 ± 5.1	23.2 ± 5.1	0.604
Φυτικές ίνες (g/ημέρα)	15.7 ± 8.9	14.8 ± 8.3	16.6 ± 9.5	0.003
Στάδιο εφηβείας (%)				
Προ-εφηβικό	10.5	9.0	12.4	0.098
Εφηβικό	89.4	91.0	87.6	
Αναφορές χαμηλής ενέργειας (%)	18.5	20.2	16.5	0.140
Είναι σε δίαιτα (%)	19.1	22.4%)	15.2	0.005

Πίνακας 2. Κατανομή (N, %) των πολυμορφισμών του γονιδίου αντιπονεκτίνης στα άτομα της GENDAI.

SNP	Γονότυπος	Συμμετέχοντες		HWE
		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 3. Προσαρμοσμένοι και μη γεωμετρικοί μέσοι της κυκλοφορούσας αντιπονεκτίνης ανά γονότυπο SNPs του γονιδίου *ADIPOQ*.

	+276G/T γονότυπος			-11391G/A γονότυπος		
	GG	GT + TT	p	GG	GA + AA	p
	(n = 281)	(n = 276)		(n = 429)	(n = 94)	
	Μη-προσαρμοσμένος μέσος (SE)					
Αντιπονεκτίνη	4.7 (0.15)	4.4 (0.15)	0.240	4.6 (0.12)	4.6 (0.23)	0.726
(µg/mL)	Προσαρμοσμένος μέσος (SE)					
	4.8 (0.15)	4.5 (0.15)	0.123	4.6 (0.12)	4.6 (0.26)	0.755

Πίνακας 4. Αλληλεπίδραση της πρόσληψης ινών με τις επιδράσεις των αλληλόμορφων του +276G/T στη συγκέντρωση αντιγονεκτίνης (μg/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

	Μοντέλο Core		Μοντέλο Core +φυτικές ίνες × +276G/T αλληλεπίδραση	
	Beta	p	Beta	p
Φύλο	-0.005	0.912	0.009	0.836
Στάδιο εφηβείας (προ-εφηβικό vs εφηβικό)	-0.067	0.117	-0.069	0.107
ΔΜΣ (kg/m ²)	-0.146	0.002	-0.151	0.002
MET σκορ	-0.059	0.174	-0.054	0.207
Συνολική ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ημέρα)	0.091	0.107	0.094	0.096
Σε διαίτα (όχι vs ναι)	0.038	0.405	0.041	0.363
Αναφορές χαμηλής ενέργειας (όχι vs ναι)	0.032	0.541	0.035	0.498
Πρόσληψη φυτικών ινών (g / ημέρα)	-0.066	0.119	-0.144	0.031
+276G/T γονότυπος (GG vs GT + TT)	-0.057	0.250	-0.219	0.015
Αλληλεπίδραση (φυτικές ίνες × +276G/T)			0.192	0.050
R ² του μοντέλου	0.034	0.025	0.041	0.012

Πίνακας 5. Συγκέντρωση αντιγονεκτίνης ορού ανά γονότυπο του +276G/T και πρόσληψη ινών

	Πρόσληψη φυτικών ινών (g / ημέρα)			p για τάση
	1 ^ο τριμήριο	2 ^ο τριμήριο	3 ^ο τριμήριο	
	(n = 173)	(n = 192)	(n = 185)	
Αντιπυρεκτική (μg/mL)				
Όλοι οι συμμετέχοντες				
GG (n = 281)	5.1 ± 2.7	4.7 ± 2.6	4.5 ± 2.4	0.081
GT + TT (n = 276)	4.2 ± 2.3	4.3 ± 2.3	4.9 ± 2.7	0.214
Μη-προσαρμοσμένο p	0.017	0.313	0.269	
Προσαρμοσμένο p	0.020	0.245	0.346	

IV. 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' όλα 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 σύννηδες 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' όλα αυτά, όμως, φάνηκε ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε σημαντικά με τον +276G/T, ενώ η αλληλεπίδραση και των 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. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά 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 κάτι αντίστοιχο δεν υπήρξε στους φορείς για το T αλληλόμορφο. Σχετικά με τον -11391G/A, δεν εντοπίστηκε καμία στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση με τις μελετώμενες διατροφικές μεταβλητές.

Το κοινό G αλληλόμορφο του πολυμορφισμού +267G/T, σε άλλες έρευνες, συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού [95], [96], [97], [98]. Ωστόσο, σε μια έρευνα το T αλληλόμορφο ήταν αυτό που συσχετίστηκε με μικρότερη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης [102]. Τα αποτελέσματα δυο άλλων ερευνών, σε διαβητικά άτομα, δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του rs1501299 και των επιπέδων αντιπονεκτίνης ορού, κάτι που συνέβη και με τα δικά μας [101],

[127]. Το γεγονός ότι τα αποτελέσματά μας δεν συμπίπτουν με αυτά των προηγούμενων μελετών, ίσως να οφείλεται σε τυχαίους παράγοντες ειδικά όταν λαμβάνουμε υπόψη τους περιορισμούς ενός μικρού μεγέθους δείγματος ή και στους διατροφικούς παράγοντες οι οποίοι διαφέρουν σημαντικά από πληθυσμό σε πληθυσμό και επηρεάζουν την επίδραση του πολυμορφισμού.

Από την άλλη, αρκετοί διατροφικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί για την επίδρασή τους στα επίπεδα της αντιπνεκτίνης ορού. Η Μεσογειακή Διατροφή, είτε από μόνη της [113] είτε σε συνδυασμό με την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας [117], φάνηκε να συσχετίζεται θετικά με την αντιπνεκτίνη ορού. Οι Γιαννακούλια και συν., σε συμφωνία με ευρήματα της παρούσας μελέτης, δε βρήκαν κάποια σημαντική συσχέτιση με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών με την αντιπνεκτίνη [128]. Άλλη έρευνα, σε πειραματόζωα, έδειξε, και αυτή, πως η σύσταση δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στην έκφραση του mRNA της αντιπνεκτίνης στον λευκό λιπώδη ιστό [110]. Σε αντίθεση με άλλες έρευνες, δεν καταφέραμε να συσχετίσουμε την κατανάλωση υδατανθράκων υψηλού γλυκαιμικού φορτίου ή φυτικών ινών με την αντιπνεκτίνη ορού [114], [115], [116], [118]. Συγκεκριμένα, οι Pischon και συν. έδειξαν ότι μία δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες και με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο συσχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπνεκτίνης σε υγιείς άνδρες [118]. Οι Γιαννακούλια και συν. έδειξαν ότι ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως και χαμηλών σε λιπαρά γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε μέτρια με την αντιπνεκτίνη ορού σε υγιείς γυναίκες [116]. Δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο και πλούσιες σε φυτικές ίνες από ολικής αλέσεως δημητριακά έχουν επίσης συσχετιστεί θετικά με την αντιπνεκτίνη ορού σε διαβητικούς άνδρες, διαβητικές γυναίκες [114], [115]. Σε αντίθεση με όλες τις παραπάνω μελέτες που περιλάμβαναν διαβητικούς ή φαινομενικά υγιείς ενήλικες, η δική μας περιλάμβανε υγιή παιδιά σχολικής ηλικίας. Το γεγονός ότι δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ φυτικών ινών και αντιπνεκτίνης ορού ίσως να εξηγείται από την χαμηλή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών με τα όσπρια να είναι η βασική πηγή φυτικών ινών. Αντίθετα με τα ολικής αλέσεως δημητριακά, τα όσπρια είναι πλούσια σε διαλυτές φυτικές ίνες οι οποίες μπορεί να έχουν διαφορετική επίδραση στην αντιπνεκτίνη.

Παρόλο που ούτε ο γονότυπος ούτε η κατανάλωση φυτικών ινών επέδρασαν στη συγκέντρωση αντιπνεκτίνης από μόνα τους, η μεταξύ τους αλληλεπίδραση συσχετίστηκε σημαντικά με την αντιπνεκτίνη. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, όταν η κατανάλωση φυτικών ινών ήταν μικρή, τα επίπεδα αντιπνεκτίνης που μετρήθηκαν ήταν υψηλότερα στους GG ομοζυγώτες και χαμηλότερα στους φορείς του T αλληλόμορφου. Οι Perez-Martinez και συν. έδειξαν πως οι C/C

άνδρες για τον πολυμορφισμό -11377C/G παρουσίασαν σημαντικά μικρότερη ινσουλινοαντοχή μετά την κατανάλωση δίαιτας υψηλής σε MUFAs ή CHO συγκριτικά με την πλούσια σε SFA δίαιτα [123]. Οι Santos και συν. αναφέρουν ότι ο πολυμορφισμός -11377G/C ίσως να αλληλεπιδρά με την κατανάλωση διαιτητικού λίπους, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη παχυσαρκίας σε ενήλικες παχύσαρκες γυναίκες [124]. Οι Mohan και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός +10211T/G συσχετιζόταν με την ινσουλινοαντίσταση και το σακχαρώδη διαβήτη και ότι αυτή η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη σε άτομα που κατανάλωναν δίαιτες υψηλού γλυκαιμικού φορτίου [125]. Οι Worodomwichit και συν. έδειξαν ότι οι φορείς του -11391G/A αλληλόμορφου, με πρόσληψη MUFAs $\geq 13\%$ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης είχαν χαμηλότερο BMI και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας [126].

Η έρευνα αυτή έχει αρκετά πλεονεκτήματα: Το δείγμα της μελέτης αποτελούταν από παιδιά ελληνικής καταγωγής μόνο, με αποτέλεσμα να είναι ομοιογενές. Η ύπαρξη εκπαιδευμένων ατόμων που πραγματοποιούσαν την ανάκληση 24ώρου και η αμεσότητα της όλης διαδικασίας βοηθούσε τα παιδιά να θυμηθούν και εκτιμήσουν καλύτερα την ποσότητα κάθε μερίδας που κατανάλωσαν. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν 24ωρες ανακλήσεις μέσω τηλεφώνου.

Από την άλλη όμως, η έρευνα παρουσιάζει κάποια μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα, η επιλογή των συμμετεχόντων περιορίστηκε σε δείγμα πληθυσμού της Αθήνας και συνεπώς τα αποτελέσματα δε μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά για ολόκληρη την ελληνική επικράτεια. Επίσης, το δείγμα της έρευνας ήταν μικρό. Η αξιολόγηση του σταδίου εφηβείας βασίστηκε στην αυτοεκτίμηση των παιδιών παρά την ύπαρξη παιδίατρου. Για την εξάλειψη τυχόν συγχυτικών παραγόντων τα άτομα του δείγματος χωρίστηκαν σε προ-εφηβικό και εφηβικό στάδιο. Επιπλέον, ο σχεδιασμός της έρευνας δεν επιτρέπει την αποσαφήνιση πιθανών μηχανισμών.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υπογραμμίζουν τη σημασία που έχει η διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων γονιδίων - διατροφής και της επίδρασής τους σε συγκεκριμένους φαινοτύπους. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν και άλλες έρευνες σε άλλους πληθυσμούς (που να διαφέρουν, για παράδειγμα, ως προς την ηλικία, την καταγωγή, την κατάσταση υγείας) για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων.

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Hill JO, Peters JC. **Environmental contributions to the obesity epidemic.** *Science* (1998) 280: 1371-1374.
- [2] Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Kayakawa K. **The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart.** *International Journal of Obesity* (1996);20:501-506.
- [3] World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Geneva: WHO, 2000. [WHO Technical Report Series: No 894].
- [4] Weng X, Liu Y, Ma J, et al. **Use of body mass index to identify obesity-related metabolic disorders in the Chinese population.** *Eur J Clin Nutr* (2006);60:931-7.
- [5] Deitz WH, Bellizzi MC. **Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children.** *Am J Clin Nutr* 1999;70 Suppl:1235-55.
- [6] Malina RM, Katzmarzyk PT. **Validity of the body mass index as an indicator of the risk and presence of overweight in adolescents.** *Am J Clin Nutr* 1999;70 Suppl:1315-65.
- [7] Must A, Dallal GE, Dietz WH. **Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness.** *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-46.
- [8] Must A, Dallal GE, Dietz WH. **Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) a correction.** *Am J Clin Nutr* 1991;54:773.
- [9] Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. **Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States.** *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (2002).
- [10] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. **Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey.** *BMJ* (2000); 320:1240-1243.
- [11] Flegal KM, Carrol MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. **Overweight and obesity trends in the United States: prevalence and trends, 1960-1994.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* (1998);22:39-47
- [12] Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. **Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002.** *JAMA.* 2004 Jun 16;291(23):2847-50.
- [13] Ogden CL, Carroll MD, McDowell MA, Flegal KM. **Obesity among adults in the United States – no change since 2003—2004.** *National Center for Health Statistics* (2007).
- [14] Ali H. Mokdad, Mary K. Serdula, William H. Dietz, Barbara A. Bowman, James S. Marks, Jeffrey P. Koplan. **The Spread of the Obesity Epidemic in the United States, 1991-1998.** *JAMA.* (1999); 282:1519-1522.
- [15] Center for Disease Control and Prevention. **Overweight and Obesity Trends Among Adults U.S. Obesity Trends 1985–2007.** *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (2007).

- [16] Center for Disease Control and Prevention. **Prevalence of Overweight among Children and Adolescents: United States, 2003-2004.** *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (2004).
- [17] Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. **Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000.** *JAMA.* 2002 Oct 9; 288(14):1728-32.
- [18] Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. **High Body Mass Index for Age among US Children and Adolescents, 2003—2006.** *JAMA.* 2008;299(20):2401—2405.
- [19] Inge Lissau, Mary D. Overpeck, W. June Ruan, Pernille Due, Bjørn E. Holstein, Mary L. Hediger, and the Health Behaviour in School-aged Children Obesity Working Group. **Body Mass Index and Overweight in Adolescents in 13 European Countries, Israel, and the United States.** *Arch Pediatr Adolesc Med.* (2004);158:27-33.
- [20] Ζαμπέλας Αντώνης. **Διατροφή στα στάδια της Ζωής.** *Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης* (2003).
- [21] G Mamalakis, A Kafatos, Y Manios, T Anagnostopoulou and I Apostolaki. **Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Jun;24(6):765-71.
- [22] Georgiadis G, Nassis GP. **Prevalence of overweight and obesity in a national representative sample of Greek children and adolescents.** *Eur J Clin Nutr.* 2007 Sep;61(9):1072-4.
- [23] D Karayiannis, M Yannakoulia, M Terzidou, L S Sidossis and A Kokkev. **Prevalence of overweight and obesity in Greek school-aged children and adolescents.** *European Journal of Clinical Nutrition* (2003) 57, 1189–1192.
- [24] Krassas GE, Tzotzas T, Tsametiis C, Konstantinidis T. **Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki, Greece.** *Pediatr Endocrinol Metab.* (2001); 14 Suppl 5:1319-26.
- [25] Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanos I. **Epidemiological survey for the prevalence of overweight and abdominal obesity in Greek adolescents.** *Obesity (Silver Spring).* 2008 Jul; 16(7):1718-22.
- [26] Kosti RI, Panagiotakos DB, Mihas CC, Alevizos A, Zampelas A, Mariolis A, Tountas Y. **Dietary habits, physical activity and prevalence of overweight/obesity among adolescents in Greece: the Vyronas study.** *Med Sci Monit.* (2007) Oct; 13(10):CR437-44.
- [27] Popkin BM, Richards MK, Monteiro CA. **Stunting is associated with overweight in children of four nations that are undergoing the nutrition transition.** *J Nutr* (1996); 126:3009–16.
- [28] Mercedes de Onis and Monika Blössner. **Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries.** *American Journal of Clinical Nutrition,* (2000) October Vol. 72 No. 4, 1032-1039.
- [29] Michelle A Mendez, Carlos A Monteiro and Barry M Popkin. **Overweight exceeds underweight among women in most developing countries.** *Am J Clin Nutr.* (2005) Mar;81(3):714-21.
- [30] Benjamin Caballero. **The Global Epidemic of Obesity: An Overview.** *Epidemiol Rev.* 2007;29:1-5.
- [31] T Kelly, W Yang, C-S Chen, K Reynolds. **Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030.** *International Journal of Obesity* (2008); 32, 1431–1437.

- [32] WHO Department of Nutrition for Health and Development: **Obesity and overweight**. September 2006.
- [33] Jackson-Leach R, Lobstein T. **Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing**. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):26-32. Review.
- [34] Paola Zaninotto, Heather Wardle, Emmanuel Stamatakis, Jennifer Mindell and Jenny Head. **Forecasting Obesity to 2010**. *Department of Epidemiology and Public Health* (2006).
- [35] Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. **Increasing prevalence of overweight among US adults**. *JAMA* 1994;272:205-11.
- [36] Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al., **Prevalence of Obesity, Diabetes and obesity-related health risk factors, 2001**. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
- [37] This survey was conducted by the National Center for Health Statistics and is available on line at www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/obese/obse99.htm.
- [38] Butte NF. **The role of breastfeeding in obesity**. *Pediatr Clin North Am*.(2001); 48 :189 –198
- [39] Lucas A, Sarson DL, Blackburn AM, Adrian TE, Aynsley-Green A, Bloom SR. **Breast vs. bottle: endocrine responses are different with formula feeding**. *Lancet*. (1980); 1:1267 –1269
- [40] Dewey KG. **Is breastfeeding protective against child obesity?** *J Hum Lact*. (2003); 19:9 –18
- [41] Laurence M. Grummer-Strawn and Zuguo Mei. **Does Breastfeeding Protect Against Pediatric Overweight? Analysis of Longitudinal Data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System**. *PEDIATRICS* (2004); Vol. 113 No. 2 February (pp81-86).
- [42] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Prevalence of physical activity, including lifestyle activities among adults—United States, 2000 –2001**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* (2003) 52:764–9.
- [43] Centers for Disease Control and Prevention. **Kids Walk-to-School program**. *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* (2007).
- [44] Sue Y.S. Kimm, Nancy W. Glynn, Andrea M. Kriska, Bruce A. Barton, Shari S. Kronsberg, Stephen R. Daniels, Patricia B. Crawford. **Decline in Physical Activity in Black Girls and White Girls during Adolescence** *N Engl J Med*. (2002) Sep 5; 347(10):709-15.
- [45] Anderson RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, et al. **Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children**. *JAMA* (1998) 279:938–42.
- [46] Television Joyce Giammattei, Glen Blix, Helen Hopp Marshak, Alison Okada Wollitzer, David J. Pettitt. **Watching and Soft Drink Consumption Associations with Obesity in 11- to 13-Year-Old Schoolchildren**. *Arch Pediatr Adolesc Med*. (2003); 157:882-886.
- [47] Thomas N. Robinson. **Reducing Children's Television Viewing to Prevent Obesity A Randomized Controlled Trial** *JAMA*. (1999); 282:1561-1567.

- [48] Drewnowski A. **Palatability and satiety: models and measures.** *Ann Nestle [Fr]* (1998); 56:32–42.
- [49] Blundell JE, MacDiarmid JI. **Passive overconsumption. Fat intake and short-term energy balance.** *Ann N Y Acad Sci* (1997); 827:392–407
- [50] Rolls BJ, Castellanos VH, Halford JC. **Volume of foods consumed affects satiety in men.** *Am J Clin Nutr* (1998);67:1170–7
- [51] Guthrie JF, Morton JF. **Food sources of added sweeteners in the diets of Americans.** *J Am Diet Assoc* (2000); 100: 43–51
- [52] Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. **Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis.** *Lancet.* (2001) Feb 17;357(9255):505-8.
- [53] Berkey CS, Rockett HR, Field AE, Gillman MW, Colditz GA. **Sugar-added beverages and adolescent weight change.** *Obes Res* (2004); 12: 778–88.
- [54] Manolis Linardakis, Katerina Sarri, Maria-Styliani Pateraki, Manolis Sbokos, and Anthony Kafatos. **Sugar-added beverages consumption among kindergarten children of Crete: effects on nutritional status and risk of obesity.** *BMC Public Health.* (2008); Aug 6;8:279
- [55] Shanthy A. Bowman and Bryan T. Vinyard. **Fast Food Consumption of U.S. Adults: Impact on Energy and Nutrient Intakes and Overweight Status.** *Journal of the American College of Nutrition* (2004); Vol. 23 No. 2 163-168.
- [56] P Mirmiran, M Mirbolooki and F Azizi. **Familial clustering of obesity and the role of nutrition: Tehran Lipid and Glucose Study.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Dec; 26(12):1617-22.
- [57] Gibson EL Wardle, J Watts CJ. **Fruit and vegetable consumption, nutritional knowledge and beliefs in mothers and children.** *Appetite.* (1998);31(2):205–228.
- [58] Golan, M; Crow, S. **Parents are key players in the prevention and treatment of weight-related problems.** *Nutr Rev.* (2004); 62(1):39–50.
- [59] Rolls BJ, Roe LS, Meengs JS. **Larger portion sizes lead to a sustained increase in energy intake over 2 days.** *J Am Diet Assoc.* (2006);106(4):543–549.
- [60] Hu FB, Li TY, Golditz GA, et al., **Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women.** *JAMA* 2003; 289: 1786-1791
- [61] Helen N Lyon and Joel N Hirschhorn. **Genetics of common forms of obesity: a brief overview.** *J Clin Nutr* 2005;82(suppl):215S–7S.
- [62] Walker S, Poston C, Foreyt J. **Obesity is an environmental issue.** *Atherosclerosis* 1999; 146:201-209
- [63] Philippe Froguel and Philippe Boutin. **Genetics of Pathways Regulating Body Weight in the Development of Obesity in Humans.** *Exp Biol Med (Maywood).* (2001) Dec; 226(11):991-6.

- [64] Bouchard C. **Current understanding of the etiology of obesity: Genetic and nongenetic factors.** *Am J Clin Nutr* 1991;53:1561S-5S
- [65] Louis Pérusse and Claude Bouchard. **Gene-diet interactions in obesity.** *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl):1285S–90S.
- [66] Kevin Whelan, Sarah McCarthy and Maria Pufulete. **Genetics and diet-gene interactions: involvement, confidence and knowledge of dietitians.** *British Journal of Nutrition* (2008), 99, 23-28
- [67] 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*
- [68] Gregory R. Steinberg, and Bruce E. Kemp. **Adiponectin: Starving for Attention.** *Cell Metabolism* 6, 3-4, July 2007
- [69] Cara B Ebbeling, Dorota B Pawlak, David S Ludwig. **Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure.** *Lancet* 2002, 360: 473-82.
- [70] Kahn, SE; Hull, RL; Utzschneider, KM. **Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes.** *Nature.* (2006); 444:840–6.
- [71] Yoon KH Lee, JH Kim, JW et al. **Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia.** *Lancet.* (2006); 368:1681–8.
- [72] Gahagan S, Silverstein J, the Committee on Native American Child Health and Section on Endocrinology. **Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children.** *Pediatrics* (2003); 112:e328
- [73] Demosthenes B Panagiotakos, Christos Pitsavos, Yannis Skoumas, Yannis Lentzas, and Christodoulos Stefanadis. **Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus among cardiovascular disease-free Greek adults Findings from the ATTICA study.** *Vasc Health Risk Manag.* 2008 June; 4(3): 691–698.
- [74] Falkner B, Hassink S, Ross J, Gidding S. **Dysmetabolic syndrome: multiple risk factors for premature adult disease in an adolescent girl.** *Pediatrics.* (2002); 110(1 pt 1):e14.
- [75] Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. **The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study.** *Pediatrics.* (1999); 103(6 pt 1):1175-1182.
- [76] McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE. **Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men.** *Circulation.* (2002); 105:2712-2718
- [77] Stephen Cook, Michael Weitzman, Peggy Auinger, Michael Nguyen, William H. Dietz. **Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** *Arch Pediatr Adolesc Med.* (2003); 157:821-827.
- [78] Pasi Vanhala, Esko Kumpusalo, Pirjo Halonen and Jorma Takala. **Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study.** *BMJ.* (1998); Aug 1;317(7154):319.
- [79] Björntorp P. **“Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes.** *Arteriosclerosis.* (1990); 10:493–496

- [80] Cook, S; Weitzman, M; Auinger, P; Nguyen, M; Dietz, WH. **Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** *Arch Pediatr Adolesc Med.*(2003);157:821–827
- [81] De Ferranti, SD; Gauvreau, K; Ludwig, DS; Neufeld, EJ; Newburger, JW; Rifai, N. **Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Circulation.* (2004); 110:2494–2497
- [82] Cruz, ML; Goran, MI. **The metabolic syndrome in children and adolescents.** *Curr Diab Rep.* 2004; 4:53–62
- [83] Jennifer L. Baker, Lina W. Olsen, and Thorkild I.A. Sørensen. **Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood** *N Engl J Med.* 2007 Dec 6; 357(23):2329-37.
- [84] Spieser et al. **Childhood obesity.** *J Clin Endocrinol Metab.* (2005); Mar; 90(3):1871-87.
- [85] S Harding, M J Maynard, K Cruickshank and A Teyhan. **Overweight, obesity and high blood pressure in an ethnically diverse sample of adolescents in Britain: the Medical Research Council DASH study.** *International Journal of Obesity* (2008) 32, 82–90.
- [86] Stefano Calza, Adriano Decarli, and Monica Ferraroni. **Obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999–2000 Italian National Health Survey.** *BMC Public Health.* (2008); 8: 140.
- [87] 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
- [88] Milagros Gloria Huerta. **Adiponectin and leptin: Potential tools in the differential diagnosis of pediatric diabetes?** *Rev Endocr Metab Disord* (2006) 7:187–196
- [89] 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
- [90] Yoshihisa Okamoto, Shinji Kihara, Tohru Funahashi, Yuji Matsuzawa and Peter Libby. **Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome.** *Clinical Science* (2006) 110, 267–278
- [91] Gavrilla A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. **Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns.** *J Clin Endocrinol Metab* (2003) 88:2838-43.
- [92] Vasseur F, Meyre D, Froguel P (2006) **Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies.** *Expert Rev Mol Med* 8:1-12
- [93] Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE (2006) **Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease.** *Atherosclerosis* 188:231-244
- [94] Yang WS, Chuang LM (2006) **Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome.** *J Mol Med* 84:112-121
- [95] Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P,

- Kadowaki T (2002) **Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population.** *Diabetes* 51:536-540
- [96] Jang Y, Lee JH, Chae JS, Kim OY, Koh SJ, Kim JY, Cho H, Lee JE, Ordovas JM (2005) **Association of the 276G->T polymorphism of the adiponectin gene with cardiovascular disease risk factors in nondiabetic Koreans.** *Am J Clin Nutr* 82:760-767
- [97] Xita N, Georgiou I, Chatzikyriakidou A, Vounatsou M, Papassotiriou GP, Papassotiriou I, Tsatsoulis A (2005) **Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome.** *Clin Chem* 51:416-423
- [98] Mackevics V, Heid IM, Wagner SA, Cip P, Doppelmayr H, Lejnieks A, Gohlke H, Ladurner G, Illig T, Iglseder B, Kronenberg F, Paulweber B (2006). **The adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians.** *Eur J Hum Genet* 14:349-356.
- [99] Qi L, Li T, Rimm E, Zhang C, Rifai N, Hunter D, Doria A, Hu FB (2005) **The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectin concentration, and cardiovascular risk in diabetic men.** *Diabetes* 54:1607-1610
- [100] Woo JG, Dolan LM, Deka R, Kaushal RD, Shen Y, Pal P, Daniels SR, Martin LJ (2006) **Interactions between noncontiguous haplotypes in the adiponectin gene ACDC are associated with plasma adiponectin.** *Diabetes* 55:523-529
- [101] Qi L, Doria A, Manson JE, Meigs JB, Hunter D, Mantzoros CS, Hu FB (2006) **Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes* 55:1512-1516
- [102] Filippi E, Sentinelli F, Trischitta V, Romeo S, Arca M, Leonetti F, Di Mario U, Baroni MG (2004) **Association of the human adiponectin gene and insulin resistance.** *Eur J Hum Genet* 12:199-205
- [103] Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, Seron K, Fumeron F, Balkau B, Heude B, Jouret B, Scherer PE, Dina C, Weill J, Froguel P (2006) **ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity.** *Diabetes* 55:545-550
- [104] Gonzalez-Sanchez JL, Zabena CA, Martinez-Larrad MT, Fernandez-Perez C, Perez-Barba M, Laakso M, Serrano-Rios M (2005) **An SNP in the adiponectin gene is associated with decreased serum adiponectin levels and risk for impaired glucose tolerance.** *Obes Res* 13:807-812
- [105] Menzaghi C, Ercolino T, Di Paola R, Berg AH, Warram JH, Scherer PE, Trischitta V, Doria A (2002) **A haplotype at the adiponectin locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome.** *Diabetes* 51:2306-2312
- [106] Petrone A, Zavarella S, Caiazzo A, Leto G, Spoletini M, Potenziani S, Osborn J, Vania A, Buzzetti R (2006) **The promoter region of the adiponectin gene is a determinant in modulating insulin sensitivity in childhood obesity.** *Obesity (Silver Spring)* 14:1498-1504
- [107] Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, Boutin P, Vaxillaire M, Lepretre F, Dupont S, Hara K, Clement K, Bihain B, Kadowaki T, Froguel P (2002) **Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians.** *Hum Mol Genet* 11:2607-2614

- [108] Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, Patti ME, Klein SL, Weinstein RS, Scherer PE (2003) **Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin.** *Diabetes* 52:268-276
- [109] 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.
- [110] Polson DA, Thompson MP (2004) **Macronutrient composition of the diet differentially affects leptin and adiponutrin mRNA expression in response to meal feeding** *J Nutr Biochem* 15:242-246.
- [111] 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
- [112] Flachs P, Horakova O, Brauner P, Rossmeisl M, Pecina P, Franssen-van Hal N, Ruzickova J, Sponarova J, Drahota Z, Vlcek C, Keijer J, Houstek J, Kopecky J (2005) **Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat.** *Diabetologia* 48:2365-2375
- [113] Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB (2006) **Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women.** *Am J Clin Nutr* 84:328-335
- [114] Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB (2005) **Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men.** *Diabetes Care* 28:1022-1028
- [115] Qi L, Meigs JB, Liu S, Manson JE, Mantzoros C, Hu FB (2006) **Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 29:1501-1505
- [116] Yannakoulia M, Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni MD, Malagaris I, Mantzoros CS (2008) **A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women.** *Metabolism* 57:824-830
- [117] Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D (2003) **Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial.** *JAMA* 289:1799-1804
- [118] Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB (2005) **Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men.** *Am J Clin Nutr* 81:780-786
- [119] 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
- [120] 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
- [121] Bluher M, Brennan AM, Kelesidis T, Kratzsch J, Fasshauer M, Kralisch S, Williams CJ, Mantzoros CS (2007) **Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays.** *Diabetes Care* 30:280-285

- [122] Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, Cooper DM (2003) **Adipocytokines, body composition, and fitness in children.** *Pediatr Res* 53:148-152
- [123] Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Cruz-Teno C, Delgado-Lista J, Jimenez-Gomez Y, Fernandez JM, Gomez MJ, Marin C, Perez-Jimenez F, Ordovas JM (2008) **Adiponectin gene variants are associated with insulin sensitivity in response to dietary fat consumption in Caucasian men.** *J Nutr* 138:1609-1614
- [124] Santos JL, Boutin P, Verdich C, Holst C, Larsen LH, Toubro S, Dina C, Saris WH, Blaak EE, Hoffstedt J, Taylor MA, Polak J, Clement K, Langin D, Astrup A, Froguel P, Pedersen O, Sorensen TI, Martinez JA (2006) **Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study.** *Eur J Nutr* 45:454-462
- [125] Mohan V, Sudha V, Radhika G, Radha V, Rema M, Deepa R (2007) **Gene-environment interactions and the diabetes epidemic in India.** *Forum Nutr* 60:118-126
- [126] Warodomwichit D, Shen J, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, Straka RJ, Province MA, An P, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, Ordovas JM (2009) **ADIPOQ polymorphisms, monounsaturated fatty acids, and obesity risk: the GOLDN study.** *Obesity (Silver Spring)*. 17(3):510-7.
- [127] Yoshioka K, Yoshida T, Umekawa T, Kogure A, Takakura Y, Toda H, Yoshikawa T (2004) **Adiponectin gene polymorphism (G276T) is not associated with incipient diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients.** *Metabolism* 53:1223-1226
- [128] Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS (2003) **Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans.** *J Clin Endocrinol Metab* 88:1730-1736