



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

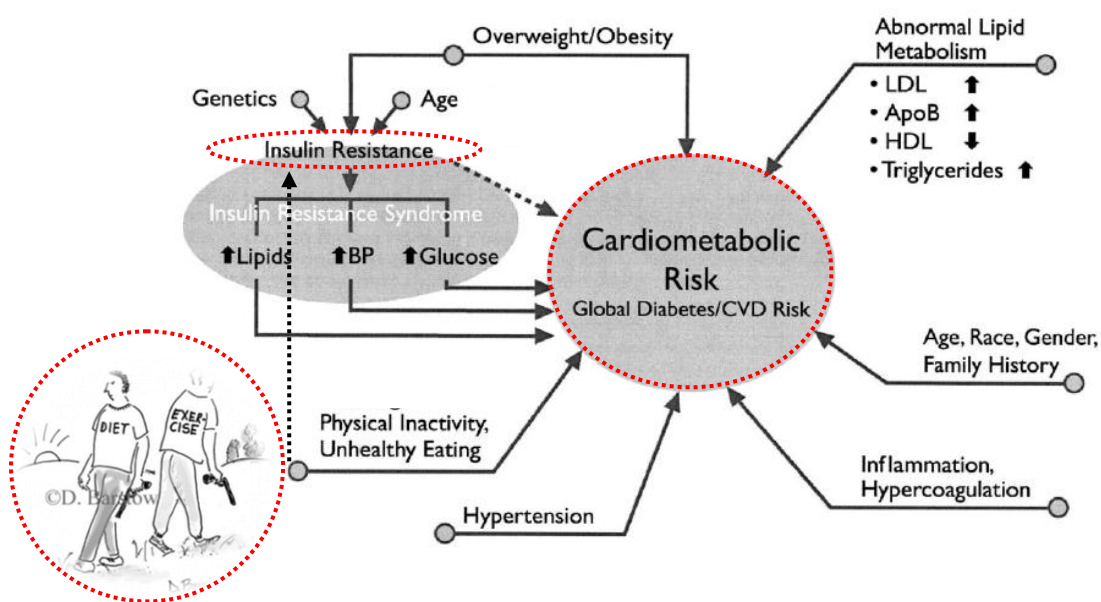
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΜΣ “ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ - ΔΙΑΤΡΟΦΗ”

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ “ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ”

Μεταπτυχιακή διατριβή

«Σχέση μεταξύ καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και προτύπων τρόπου ζωής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας»



Μαυρογιάννη Χριστίνα Α.Μ 4291020

Επιβλέπων:

Μανιός Ιωάννης

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής:

Δεδούσης Γεώργιος

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος

Αθήνα 2011

**«Σχέση μεταξύ καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου
και προτύπων τρόπου ζωής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας»**

ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ Α.Μ 4291020

* Το σχήμα του εξωφύλλου είναι προσαρμοσμένο από [1].

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ιωάννη Μανιό, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, καθώς και για τις γνώσεις και την πολύτιμη εμπειρία του που μοιράστηκε μαζί μου.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στον εξαιρετικό συνεργάτη Γιώργο Μοσχώνη για την καταλυτική συμβολή του στην εκπόνηση αυτής της εργασίας, καθώς και για την ηθική υποστήριξη που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της απαιτητικής αυτής χρονιάς.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Γεωργία Κουρλαμπά και την Εύα Γραμματικάκη για τις επιστημονικές συμβουλές τους και τις εύστοχες παρατηρήσεις τους.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου, καθώς και τις φίλες μου & συμφοιτήτριες μου για την συμπαράστασή τους και κατά τη διάρκεια των απαιτητικών αυτών χρόνων των μεταπτυχιακών μου σπουδών...

Χ.Μ

	ΣΕΛ.
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 Ινσουλίνη	10
1.1.1 Βιοσύνθεση	10
1.1.2 Έκκριση	10
1.1.3 Τρόπος δράσης	10
1.1.4 Φυσιολογικές δράσεις	11
1.2 Ινσουλिनoαντίσταση	12
1.2.1 Ορισμός	12
1.2.2 Παθογένεια	12
1.2.3 Εργαστηριακή Εκτίμηση	13
1.2.4 Επιδημιολογικά Στοιχεία	14
1.3 Επιπτώσεις στην υγεία	16
1.3.1 Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη - Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II (ΣΔII)	16
1.3.2 Δυσλιπιδαιμία	17
1.3.3 Αρτηριακή Υπέρταση	17
1.3.4 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία	17
1.3.5 Μεταβολικό Σύνδρομο	18
1.3.6 Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση Ήπατος	18
1.3.7 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών	18
1.3.8 Αναπνευστικά Προβλήματα	19
1.4. Μη Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κίνδυνου	19
1.4.1 Γενετικοί Παράγοντες	19
1.4.2 Οικογενειακό Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II (ΣΔII)	20
1.4.3 Φυλή	20
1.4.4 Φύλο	20
1.4.5 Εφηβεία	20
1.5 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κίνδυνου	20
1.5.1 Παχυσαρκία	20
1.5.1.1 Ο ρόλος των μεταβολιτών και των ορμονών του λιπώδους ιστού	21
1.5.1.2 Ο ρόλος της κατανομής του σωματικού λίπους	22

1.5.2 Παράγοντες Τρόπου Ζωής	23
1.5.2.1 Διατροφικοί Παράγοντες	24
- Γαλακτοκομικά Προϊόντα	24
- Σακχαρούχα Ροφήματα	25
- Λαχανικά, Φρούτα & Ολικής Αλέσεως τρόφιμα	27
- Διαιτητικό Λίπος	28
1.5.2.2 Γευματικές Συνήθειες	29
- Συχνότητα Κατανάλωσης Γευμάτων	29
- Πρωινό Γεύμα	31
1.5.2.3 Φυσική Δραστηριότητα & Καθιστικές συνήθειες	33
1.5.2.4 Ύπνος	34
1.5.3 Βάρος Γέννησης & μετέπειτα αύξηση του σωματικού βάρους	35
1.5.4 Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο	36
1.6 Πολυμεταβλητή Ανάλυση: Πρότυπα Τρόπου Ζωής	37
2. ΣΚΟΠΟΣ	40
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	41
3.1 Πληθυσμός της Μελέτης	41
3.2 Δειγματοληψία Σχολείων-Τυχαιοποίηση	41
3.3 Ανθρωπομετρήσεις	42
3.3.1 Ύψος-Βάρος	43
3.3.2 Περίμετρος μέσης	43
3.4 Αιματολογικές Εξετάσεις	43
3.4.1 Γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας	43
3.5 Διατροφική Αξιολόγηση	44
3.5.1 Ανακλήσεις 24-ώρου	44
3.6 Αξιολόγηση Επίπεδων Φυσικής Δραστηριότητας	46
3.6.1 Ποιοτική εκτίμηση επιπέδων Φυσικής Δραστηριότητας	46
3.7 Ερωτηματολόγιο Γονέων	47
3.7.1 Περιγεννητικοί παράγοντες	47
3.7.2 Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό	47
3.7.3 Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά & κοινωνικοοικονομικά στοιχεία της οικογένειας	48
3.7.4 Συνήθειες & ποιότητα ύπνου των παιδιών	48

3.8 Κλινική Εξέταση Παιδιών	48
3.8.1 Στάδιο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner (ή στάδιο κατά Tanner)	48
3.9 Ορισμοί-Κατηγοριοποιήσεις	49
3.9.1 Ορισμός ινσουλινοαντίστασης	49
3.9.2 Κατηγοριοποίηση βάρους παιδιού	49
3.9.3 Ορισμός Κεντρικής Παχυσαρκίας	49
3.9.4 Αξιολόγηση των Συνηθειών Κατανάλωσης Πρωινού & της Συχνότητας Γευμάτων	49
3.9.5 Δείκτης αξιολόγησης της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης της οικογένειας (Socio-Economic Status index, SES Index)	50
3.9.6 Έλεγχος υποκαταγραφής της διατροφικής πρόσληψης	51
3.10 Στατιστική Ανάλυση	52
3.10.1 Αναγνώριση των προτύπων τρόπου ζωής	52
3.10.2 Άλλες στατιστικές αναλύσεις	53
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	55
4.1 Πληθυσμός της Μελέτης	55
4.2 Περιγραφικά Χαρακτηριστικά του Δείγματος	55
4.2 Παράγοντες & Πρότυπα Τρόπου Ζωής	59
4.3 Συσχετίσεις των Προτύπων Τρόπου Ζωής με τους Δείκτες & την παρουσία Ινσουλινοαντίστασης	63
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	68
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	83
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	84

Εισαγωγή-Σκοπός: Στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου που εμφανίζονται ολοένα και πιο συχνά τα τελευταία χρόνια σε παιδιά και εφήβους συμπεριλαμβάνεται και η ινσουλinoαντίσταση. Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αυτής της διαταραχής φαίνεται ότι κατέχει και ο τρόπος ζωής, καθώς διάφορες συνήθειες διατροφής, άσκησης και ύπνου έχουν συσχετισθεί μεμονωμένα με μεταβολές στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του συνδυασμού παραγόντων τρόπου ζωής και της ινσουλinoαντίστασης σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συλλογή ανθρωπομετρικών, διατροφικών (ανακλήσεις 24ώρου), βιοχημικών (γλυκόζη, ινσουλίνη), κλινικών (στάδια ανάπτυξης κατά Tanner), κοινωνικοοικονομικών δεδομένων και δεδομένων φυσικής δραστηριότητας (ΦΔ)/διάρκειας ύπνου από αντιπροσωπευτικό δείγμα 2026 παιδιών 9-13 ετών της μελέτης Healthy Growth. Η ινσουλinoαντίσταση ορίστηκε βάσει βιβλιογραφικά διαθέσιμων κατωφλικών τιμών των δεικτών HOMA-IR και FGIR. Η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (PCA) χρησιμοποιήθηκε για την αναγνώριση προτύπων τρόπου ζωής.

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός της ινσουλinoαντίστασης βρέθηκε να κυμαίνεται μεταξύ 5,9%-31,1% και ήταν μεγαλύτερος στα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια και στα παχύσαρκα και υπέρβαρα σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά ($P<0,05$). Η PCA ανέδειξε πέντε διακριτά πρότυπα. Μετά από διόρθωση για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, το πρότυπο που συσχετίστηκε θετικά με το HOMA-IR χαρακτηριζόταν από αυξημένο χρόνο τηλεθέασης, μικρή διάρκεια ύπνου και αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων ($\beta=0,015$, $P=0,024$), ενώ αυτό που συσχετίστηκε αρνητικά με αυτό χαρακτηριζόταν από αυξημένο χρόνο μέτριας-προς-υψηλής έντασης ΦΔ και συχνότερα γεύματα ($\beta=-0,059$, $P=0,004$). Αντίστοιχες συσχετίσεις βρέθηκαν για το FGIR ($\beta=-0,050$, $P=0,016$ και $\beta=0,102$, $P<0,001$ αντίστοιχα). Τα παιδιά που είχαν μεγαλύτερη προσκόλληση στο δεύτερο από τα παραπάνω πρότυπα (3^ο και 4^ο τεταρτημόριο) είχαν 33,6%-45% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίζουν ινσουλinoαντίσταση, συγκριτικά με εκείνα που είχαν μικρότερη προσκόλληση σε αυτό (1^ο τεταρτημόριο).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη οι παράγοντες τρόπου ζωής που φάνηκε να συσχετίζονται και να ασκούν θετική και αρνητική συνεργιστική δράση στους δείκτες ινσουλinoαντίστασης ήταν η αυξημένη μέτρια-προς-υψηλής έντασης ΦΔ και τα συχνότερα γεύματα, καθώς και ο αυξημένος χρόνος τηλεθέασης, η μικρή διάρκεια ύπνου και η αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων, αντίστοιχα. Η μελέτη των προτύπων τρόπου ζωής παρέχει μια πιο ολιστική διερεύνηση της επίδρασης διαφόρων παραγόντων στην υγεία και μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης ή/και θεραπείας.

Background-Objective: Insulin resistance (IR) has been recognized as one of the most common cardiometabolic risk factors that have appeared among children and adolescents in recent years. Lifestyle seems to have an important impact on the onset of this disorder, since several eating habits as well as exercise levels and sleep duration, have been individually associated with changes in glucose metabolism. The objective of the present study was to examine the association between the combination of these factors and IR in preadolescent children.

Design: Anthropometric, dietary intake (24h recall), biochemical (glucose, insulin), physical examination (Tanner Stage), socio-economic data, as well as information about physical activity levels and sleep duration, were collected for 2026 children aged 9-13 years old, who participated in the Healthy Growth Study. The definition of IR was based on a number of different thresholds for HOMA-IR and FGIR. Principal Component Analysis (PCA) was used to identify the lifestyle patterns.

Results: The prevalence of IR ranged between 5.9%-31.1%, and it was found to be significantly higher in girls compared to boys and in overweight and obese children compared to their normal-weight peers ($P<0.05$). The PCA identified five lifestyle patterns. After adjusting for several potential confounding factors, a lifestyle pattern comprised of increased screen time, short sleep duration and increased sugar-sweetened beverage consumption was positively associated with HOMA-IR ($\beta=0.015$, $P=0.024$). Furthermore, the lifestyle pattern comprised of more frequent meals and increased physical activity levels was negatively associated with HOMA-IR ($\beta=-0.059$, $P=0.004$). FGIR showed similar associations ($\beta=-0.050$, $P=0.016$ and $\beta=0.102$, $P<0.001$ respectively). Children whose lifestyle conformed most closely to the latter lifestyle pattern (i.e. 3rd and 4th quartiles) were 33.6%-45% less likely to be insulin resistant compared with children whose lifestyle was different from this pattern (1st quartile).

Conclusions: The current study suggests that the lifestyle factors that seemed to intercorrelate and exert positive or negative synergistic action on surrogate markers of IR, were higher physical activity levels and more frequent meals, as well as higher screen time, shorter sleep duration and higher consumption of sugar-sweetened beverages, respectively. The examination of overall lifestyle patterns is conceptually appealing in that it provides a more holistic investigation of the effects of various factors on health, and as a result it can contribute to the development of potential preventive and/or interventional approaches to combat chronic diseases.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες, με τις κλινικές εκδηλώσεις αυτών να ξεκινούν στη μέση ηλικία. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η αθηροσκληρωτική διαδικασία ξεκινάει να αναπτύσσεται από την παιδική κιόλας ηλικία [2], ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II δεν αποτελεί πλέον μόνο «επιδημία» στους ενήλικες αλλά και στα παιδιά και τους εφήβους [3]. Η ταυτόχρονη παρουσία πολλών καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου είναι προγνωστική για την μελλοντική εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και φαίνεται να αποτελεί ένα σταθερό χαρακτηριστικό που μεταβιβάζεται από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή [4, 5].

Ανάμεσα στο σύνολο των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, τα τελευταία χρόνια το επιστημονικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην ινσουλινοαντίσταση [6]. Στους ενήλικες, έχει αναγνωριστεί εδώ και δεκαετίες ως θεμελιώδης παράγοντας για την εμφάνιση ΣΔΠ και έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, την υπέρταση και την καρδιαγγειακή νόσο. Νέα δεδομένα δείχνουν ότι η μεταβολική αυτή διαταραχή είναι επίσης συχνή στα παιδιά και στους εφήβους και ότι σχετίζεται με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, εφιστώντας έτσι την προσοχή από τα πρώτα χρόνια της ζωής. Μάλιστα, η παρουσία καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας είναι ιδιαίτερα ανησυχητική, καθώς η ινσουλινοαντίσταση και οι σχετιζόμενες επιπλοκές μπορούν να επιδεινωθούν από τις φυσιολογικές ορμονικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα κατά την εφηβεία [7].

Αν και υπάρχουν ακόμα κενά στην κατανόηση των πολύπλοκων μηχανισμών αναφορικά με τη δράση της ινσουλίνης και την ινσουλινοαντίσταση, πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη οι αλλαγές που έχουν συμβεί τα τελευταία χρόνια στο σύγχρονο τρόπο ζωής. Έτσι, αν και η γενετική προδιάθεση όπως και περιβαλλοντικοί παράγοντες που ξεκινούν ήδη από την ενδομήτρια ζωή επηρεάζουν την εμφάνιση της ινσουλινοαντίστασης, επιπλέον παράγοντες του τρόπου ζωής και συμπεριφορές υγείας που μπορούν να τροποποιηθούν φαίνεται ότι κατέχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη αυτής [8].

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω λοιπόν, η βαθύτερη κατανόηση και διερεύνηση της ινσουλινοαντίστασης φαίνεται πως αποτελεί δικαιολογημένα πλέον μια από τις προτεραιότητες της επιστημονικής κοινότητας. Αν και δεν υπάρχουν προς το παρόν ευρέως αποδεκτά κριτήρια για τη διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου με σκοπό τον εντοπισμό των παιδιών με ινσουλινοαντίσταση ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής της, η ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών προτείνεται να ξεκινάει νωρίς στη ζωή και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής πρέπει κατέχουν αναπόσπαστο ρόλο στη θεραπεία, καθώς μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της ινσουλινοαευσθησίας [9].

1.1 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

1.1.1 Βιοσύνθεση

Η ινσουλίνη είναι μια πρωτεϊνική/ υδρόφιλη ορμόνη η οποία αποτελείται από δύο πεπτιδικές αλυσίδες που συνδέονται με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς. Συντίθεται στα β-κύτταρα των νησιδίων Langerhans της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος ως προ-προ-ινσουλίνη, με ένα αμινοτελικό «πεπτιδίο σηματοδότησης» που κατευθύνει τη δίοδό της στα εκκριτικά κυστίδια. Με την πρωτεολυτική απομάκρυνση του «πεπτιδίου σηματοδότησης» και το σχηματισμό τριών δισουλφιδικών δεσμών παράγεται η προ-ινσουλίνη, η οποία αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Στη συνέχεια, μετά από κάποιο ερέθισμα, η προ-ινσουλίνη μετατρέπεται σε ισομοριακές ποσότητες ώριμης ινσουλίνης και c-πεπτιδίου με τη δράση ειδικών πρωτεασών, [10].

1.1.2 Έκκριση

Το κυριότερο ερέθισμα για την απελευθέρωση της ινσουλίνης είναι η γλυκόζη. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνονται, οι GLUT2 μεταφορείς συμβάλλουν στο να εισέλθει αυτή στο εσωτερικό των β-κυττάρων του παγκρέατος, όπου αμέσως μετατρέπεται σε 6-φωσφογλυκόζη με τη δράση της γλυκοκινάσης και ακολουθεί τη γλυκολυτική πορεία. Το παραγόμενο από τον καταβολισμό της γλυκόζης ATP αναστέλλει την έξοδο ιόντων καλίου από τα β-κύτταρα με αποτέλεσμα την εκπόλωση της μεμβράνης τους, την είσοδο ιόντων ασβεστίου και τελικά, την εξωκυττάρωση κοκκίων που περιέχουν ινσουλίνη. Ωστόσο, εκτός από την γλυκόζη, υπάρχουν και άλλοι μεσολαβητές στην έκκριση της ινσουλίνης στους οποίους συμπεριλαμβάνονται άλλα θρεπτικά συστατικά (πχ. αμινοξέα), ορμόνες (πχ. ιγκρετίνες) και ερεθίσματα από το νευρικό σύστημα (πχ. ενεργοποίηση παρασυμπαθητικού) [10].

1.1.3 Τρόπος δράσης

Η ινσουλίνη ασκεί τη δράση της μέσω της σύνδεσής της με ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα, ενεργοποιώντας ένα καταρράκτη ενζυμικών αντιδράσεων. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης είναι ένα διμερές με υπομονάδες που μπορούν να ενεργοποιηθούν εκδηλώνοντας έτσι την εγγενή δραστικότητα κινάσης τυροσίνης στο εσωτερικό του κυττάρου. Έτσι η δέσμευση της ινσουλίνης ενεργοποιεί τη δράση της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα, η οποία φωσφορυλιώνει την ίδια (αυτοφωσφορυλίωση) και άλλες πρωτεΐνες, γνωστές ως υποστρώματα του υποδοχέα σε διάφορα αμινοξέα τυροσίνης. Στις φωσφορυλιωμένες αυτές τυροσίνες δεσμεύονται ειδικές πρωτεΐνες αναγνώρισης φωσφορυλιωμένων τυροσινών, που μεταφέρουν το σήμα περεταίρω. Έτσι, οι ποικίλες δράσεις της ινσουλίνης γίνονται μέσω πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούν η μία την

άλλη υπό μορφή καταρρακτών ενζυμικών αντιδράσεων. Στο τέλος αυτής της αλυσίδας αντιδράσεων υπάρχουν κινάσες που είτε επηρεάζουν τη μεταγραφή γονιδίων, είτε εμπλέκονται στη ρύθμιση της δραστικότητας ενζύμων [8, 10].

1.1.4 Φυσιολογικές δράσεις

Η ινσουλίνη ως ορμόνη με ενδοκρινή δράση ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων, ενώ παράλληλα προωθεί και τη κυτταρική διαίρεση και ανάπτυξη. Μέσω παρακρινής δράσης αναστέλλει τη σύνθεση και απελευθέρωση της γλυκαγόνης από τα γειτονικά α-κύτταρα του παγκρέατος. Οι κλασσικοί ιστοί-στόχοι της ινσουλίνης είναι το ήπαρ, οι μύες και ο λιπώδης ιστός. Στους ιστούς αυτούς η ινσουλίνη συμβάλλει στην αποθήκευση των ενεργειακών πρώτων υλών (γλυκογονογένεση, λιπογένεση, πρωτεϊνοσύνθεση) ενώ αναστέλλει την αποδόμηση και την απελευθέρωση αυτών που έχουν ήδη αποθηκευτεί (πρωτεόλυση, λιπόλυση). Σε αντίθεση με το ήπαρ, όπου η είσοδος της γλυκόζης επάγεται μέσω των μη ινσουλινοεξαρτώμενων ισομορφών των υποδοχέων γλυκόζης GLUT2, στα μυϊκά κύτταρα και τα λιποκύτταρα οι αντίστοιχοι υποδοχείς -οι GLUT4- εξαρτώνται ισχυρά από την ινσουλίνη. Συγκεκριμένα, η ορμόνη διεγείρει τη μετάθεση των κυστιδίων που περιέχουν τους GLUT4 από το trans-Golgi προς την κυτταροπλασματική μεμβράνη με την οποία και ενσωματώνονται, απελευθερώνοντας τους υποδοχείς γλυκόζης. Με την απομάκρυνση της ινσουλίνης από τον υποδοχέα της, οι GLUT4 της κυτταροπλασματικής μεμβράνης μεταφέρονται και πάλι πίσω στον κυτταροπλασματικό χώρο, με ένα μηχανισμό ανάλογο της ενδοκυττάρωσης.

Στο ήπαρ, η ινσουλίνη αναστέλλει τόσο τη γλυκογονόλυση όσο και τη νεογλυκογένεση, επάγοντας τη μετατροπή της γλυκόζης προς γλυκογόνο (γλυκογονογένεση) και προς πυροσταφυλικό οξύ (γλυκόλυση) αντίστοιχα. Αν το παραγόμενο ακετυλο-CoA δεν οξειδωθεί για παραγωγή ενέργειας, χρησιμοποιείται για τη σύνθεση λιπαρών οξέων (λιπογένεση), τα οποία στη συνέχεια εξέρχονται από το ήπαρ ως τριγλυκερίδια ενσωματωμένα στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος (VLDLs) και κατευθύνονται προ το λιπώδη ιστό. Στους μύες, η ινσουλίνη επάγει τη σύνθεση γλυκογόνου μέσω i) αύξησης της μεταφοράς γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα (↑GLUT4), ii) ενεργοποίησης της συνθάσης του γλυκογόνου και iii) αναστολής της φωσφορύλασης του γλυκογόνου. Στο λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη επάγει τη λιπογένεση μέσω i) αύξησης της εισόδου γλυκόζης στα λιποκύτταρα (↑GLUT4), η οποία μεταβολίζεται προς πυροσταφυλικό οξύ (γλυκόλυση) και τελικά ακετυλο-CoA (κύκλος Krebs), το μόριο «εκκινήτης» για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων, ii) διέγερσης της εξωκυττάριας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης ελεύθερων λιπαρών οξέων, διγλυκεριδίων και μονογλυκεριδίων και κατ' επέκταση αύξηση της διαθεσιμότητάς τους για ενδοκυττάρια επανασύνθεση τριακυλογλυκερών και iii) αναστολής της δράσης της ορμονοευαίσθητης ενδοκυττάριας

λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (HSL) καθώς και της λιπάσης των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού (ATGL) [10, 11].

1.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ

1.2.1 Ορισμός

Ως ινσουλινοαντίσταση ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία για ένα δεδομένο ποσό ινσουλίνης προκαλείται ανεπαρκής (μικρότερη της φυσιολογικής) βιολογική απάντηση και είναι αντίθετη κατάσταση της ινσουλινοευαισθησίας [12, 13]. Γενικά, ο όρος ινσουλινοαντίσταση αναφέρεται στη μειωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από το σώμα ως απάντηση σε φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης και στις επακόλουθες συνέπειες στο μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Πιο συγκεκριμένα, η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από μείωση της ικανότητας της ινσουλίνης να διεγείρει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από το μυϊκό και λιπώδη ιστό, καθώς και να καταστείλει την παραγωγή και απόδοση της γλυκόζης από το ήπαρ [13, 14]. Η αντίσταση αυτή στη δράση της ινσουλίνης αφορά και τη συμμετοχή της στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών και λιπιδίων, την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και τη έκφραση των γονιδίων [14].

1.2.2 Παθογένεια

Η παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης σε γενικές γραμμές φαίνεται πως οφείλεται σε μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και άλλων εξωγενών παραγόντων, όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής και έχει ως τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη δράση της ινσουλίνης. Διαταραχές τόσο στο επίπεδο του υποδοχέα, είτε μετά από αυτό φαίνεται να ευθύνονται εν μέρει στην ανάπτυξη αυτής της μεταβολικής διαταραχής. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί μείωση του αριθμού των υποδοχέων της ινσουλίνης στους σκελετικούς μύες παχύσαρκων διαβητικών ατόμων, καθώς επίσης έχει αναφερθεί και η ύπαρξη ανασταλτικών παραγόντων που εμποδίζουν την αλλαγή της διαμόρφωσης του υποδοχέα μετά την πρόσδεση της ινσουλίνης σε αυτόν [8]. Παράλληλα, έχουν ενοχοποιηθεί και διάφορες μεταβολές στον καταρράκτη των σημάτων της ινσουλίνης, μεταξύ των οποίων αναφέρεται η μειωμένη σύνθεση ή αντιστοίχως αυξημένη αποικοδόμηση μορίων που εμπλέκονται στη δράση της ινσουλίνης, η αναστολή της φωσφορυλίωσης της κινάσης της τυροσίνης ή των υποστρωμάτων του υποδοχέα της ινσουλίνης, η αλληλεπίδραση μορίων του συστήματος με ανασταλτικές πρωτεΐνες και η τροποποίηση της αναλογίας των διαφόρων πρωτεϊνών του καταρράκτη των σημάτων της ινσουλίνης [13-15]. Τέλος, στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης φαίνεται να συμμετέχουν και μεταβολίτες και ορμόνες του λιπώδους ιστού, καθώς και η κατανομή του σωματικού λίπους (βλ 1.5.1.1 και 1.5.1.2) [8].

1.2.3 Εργαστηριακή Εκτίμηση

Η ύπαρξη έγκυρων και αξιόπιστων μεθόδων είναι σημαντική για την εκτίμηση της παρουσίας και του βαθμού της ινσουλινοαντίστασης, των σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου και της επίδρασης των φαρμάκων και των παρεμβάσεων του τρόπου ζωής.

Το υπερινσουλιναιμικό-ευγλυκαιμικό clamp αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για τη μέτρηση της ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά [16]. Πραγματοποιείται έγχυση ινσουλίνης προκειμένου να αυξηθεί η συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος στα επιθυμητά επίπεδα (συνήθως 40 mU/m²/min) και μία έγχυση 20% δεξτρόζης σε μεταβλητές τιμές «κρατά» τη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος σε ένα βασικό επίπεδο. Όταν τα επίπεδα γλυκόζης σταθεροποιηθούν, ο βαθμός ινσουλινοαντίστασης είναι αντιστρόφως ανάλογος της ποσότητας της γλυκόζης που απαιτείται για τη διατήρηση των βασικών επιπέδων αυτής στο αίμα [17]. Μία άλλη έγκυρη και αποδεκτή εναλλακτική μέθοδος είναι η ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (frequently sampled intravenous glucose tolerance test, FSIVGTT) [18, 19]. Πραγματοποιείται ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης και 20 λεπτά αργότερα ακολουθεί αντίστοιχη χορήγηση ινσουλίνης ή τολμπουταμίδης. Από τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας εκτιμάται ένας δείκτης ινσουλινοαντίστασης (S_I) [18, 20].

Αξίζει να σημειωθεί πως με τη χρήση ιχνηθετημένων μορίων γλυκόζης οι δύο αυτές μέθοδοι καθιστούν δυνατή και την ποσοτικοποίηση της επιμέρους συνεισφοράς της κεντρικής (ήπαρ) και περιφερικής (κυρίως σκελετικός μυς) ινσουλινοαντίστασης στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε όλο το σώμα [21]. Ωστόσο, δεδομένου ότι πρόκειται επεμβατικές, χρονοβόρες και υψηλού κόστους μεθόδους [16, 17], καθίσταται δύσκολη η εφαρμογή τους σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Σε αυτή την περίπτωση, απλούστεροι δείκτες που βασίζονται στη μέτρηση της ινσουλίνης (fasting Insulin, I_f) ή/και γλυκόζης (fasting Glucose, G_f) νηστείας έχουν προταθεί σαν εναλλακτικές και παρουσιάζονται στον πίνακα 1.1.

Από έρευνες ελέγχου εγκυρότητας έχει φανεί πως οι παραπάνω δείκτες είναι αξιόπιστοι ως εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση της ινσουλινοαντίστασης, όχι μόνο μεταξύ ενηλίκων [21], αλλά και σε παιδιά και εφήβους, δίνοντας πολύ καλούς συντελεστές συσχέτισης με τα αποτελέσματα των αντίστοιχων μεθόδων αναφοράς [22-24]. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν πως για παιδιά και εφήβους η τιμή της I_f , παρουσία φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης, μπορεί να εκτιμήσει την ινσουλινοαντίσταση τόσο ικανοποιητικά όσο και οι δείκτες HOMA-IR, FGIR και QUICKI [25]. Ωστόσο απαιτούνται περεταίρω μελέτες για να εξακριβωθεί η αξιοπιστία αυτών των δεικτών σε περιπτώσεις παιδιών με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT) ή Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II (ΣΔ II).

Πίνακας 1.1. Προτεινόμενοι δείκτες εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΔΕΙΚΤΗ	ΕΞΙΣΩΣΗ
Ομοιοστατικό Μοντέλο Εκτίμησης της Ινσουλινοαντίστασης (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)	$HOMA-IR = [I_f \times G_f] / 22.5$
Πηλίκιο Γλυκόζης Νηστείας προς Ινσουλίνη Νηστείας (Fasting Glucose to Fasting Insulin Ratio)	$FGIR = G_f / I_f$
Ποσοτικός Δείκτης Ελέγχου της Ινσουλινοευαισθησίας (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)	$QUICKI = 1 / [\log(I_f) + \log(G_f)]$
Τιμή Ινσουλίνης Νηστείας (I_f)	-

Έχουν επίσης αναπτυχθεί υποκατάστατες μέθοδοι που προσδιορίζονται με βάση την από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT), όπως ο δείκτης ολικής ινσουλινοευαισθησίας σώματος (Composite Whole Body Insulin Sensitivity Index, WBISI) [26] και ο δείκτης ινσουλινοευαισθησίας (Insulin Sensitivity Index, ISI) [27], δίνοντας πολύ καλές συσχετίσεις με το ευγλυκαιμικό clamp [23]. Οι μέθοδοι αυτές, διαφέρουν και πλεονεκτούν έναντι των προαναφερθέντων ως προς το ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη διάγνωση του προδιαβήτη, να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ έκκρισης ινσουλίνης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη, καθώς και να ανιχνεύουν πιο έγκαιρα την πρόοδο της ινσουλινοαντίστασης [23]. Ωστόσο, απευθύνονται κυρίως σε παιδιά με πολύ αυξημένο σωματικό βάρος ή με άλλους παράγοντες σχετιζόμενους με την παχυσαρκία, όπως το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ II και καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα οποία ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου όχι μόνο για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης αλλά και προδιαβήτη [28].

Σχετικά πρόσφατα βρέθηκε ένας ακόμα αιματολογικός δείκτης ικανός να εκτιμήσει την ινσουλινοαντίσταση στο ήπαρ ειδικότερα. Αυτός είναι η πρωτεΐνη πρόσδεσης του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα-1 (Insulin Growth Factor Binding Protein-1, IGFBP-1), τα χαμηλά επίπεδα του οποίου σχετίζονται με την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση. Οι τιμές της IGFBP-1 σχετίζονται καλά με τα αποτελέσματα του FSIVGTT, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών [29]. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί η χρησιμότητα αυτού του δείκτη.

1.2.4 Επιδημιολογικά Στοιχεία

Δεν έχουν προς το παρόν καθιερωθεί κάποια αποδεκτά κατώφλια που να ορίζουν την ινσουλινοαντίσταση στα παιδιά [9, 30]. Αυτό εν μέρει οφείλεται στη χρήση ποικίλων τεχνικών για τη μέτρηση της ινσουλινοευαισθησίας, όπως και στην έλλειψη τόσο των επαρκών σε

πληθυσμό ομάδων για τον προσδιορισμό των κανονικών κατανομών της ινσουλινοευαισθησίας όσο και των κατάλληλων προοπτικών μελετών για τη συσχέτιση των ορισμών της ινσουλινοαντίστασης με μακροχρόνιες επιπλοκές υγείας [9]. Δεδομένης λοιπόν της δυσκολίας του ορισμού της ινσουλινοαντίστασης, τα αντίστοιχα επιδημιολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Μία πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρει ότι ανάλογα με το κατώφλι του HOMA-IR που χρησιμοποιείται για τον ορισμό της ινσουλινοαντίστασης, ο επιπολασμός της κυμαίνεται μεταξύ 45%-80% στα παχύσαρκα, 10%-60% στα υπέρβαρα και 2%-20% στα φυσιολογικού βάρους παιδιά [8].

Διαθέσιμα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό της ινσουλινοαντίστασης σε προεφήβους (481 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών) στην Ελλάδα προέρχονται από τη μελέτη Children στην Κρήτη [31]. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν οι εξής κατωφλικές τιμές: HOMA-IR>3,16 [32], HOMA-IR>2,1 (που αντιστοιχεί στο 97,5^ο εκατοστημόριο των παιδιών του δείγματος με φυσιολογικό σωματικό βάρος) QUICKI<0,35 και FGIR<7 [33, 34]. Ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης για το σύνολο του δείγματος όπως και ανά φύλο και κατηγορίες βάρους παρουσιάζεται στον πίνακα 1.2.

Πίνακας 1.2. Επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης για το σύνολο του δείγματος, ανά φύλο και κατηγορίες βάρους [31]

	HOMA-IR> 2,10	HOMA-IR > 3,16	QUICKI < 0,35	FGIR > 7
<i>Σύνολο δείγματος</i>	9,18%	3,06%	12,76%	17,35%
<i>Ανά φύλο</i>				
Αγόρια	9,20%	4,60%	10,34%	13,79%
Κορίτσια	9,17%	1,83%	14,68%	20,18%
<i>Ανά κατηγορία σωματικού βάρους</i>				
Φυσιολογικό	2,91%	1,75%	3,88%	6,80%
Υπέρβαρο	10,53%	1,94%	16,22%	22,8%
Παχυσαρκία	31,03%	10,34%	41,38%	45,94%

Αν και τα κορίτσια εμφάνιζαν μεγαλύτερες τιμές HOMA-IR και μικρότερες τιμές QUICKI και FGIR σε σχέση με τα αγόρια, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της ινσουλινοαντίστασης ανάμεσα στα δύο φύλα. Ωστόσο, οι παχύσαρκοι μαθητές ήταν πιο πιθανό να είναι ινσουλινοαντιστεκόμενοι όταν συγκρίνονταν με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά ($P<0,001$) [31]. Η ίδια τάση για τους υπέρβαρους και παχύσαρκους μαθητές,

έναντι των συνομηλίκων τους με φυσιολογικό βάρος σώματος έχει φανεί και σε επιδημιολογικές μελέτες σε εφήβους στις ΗΠΑ [35] και παιδιά και εφήβους στην Ιταλία [36]. Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη μελέτη ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης ήταν 3,1%, 15% και 52,1% στους φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρους και παχύσαρκους εφήβους αντίστοιχα (με κατώφλι το $\text{HOMA-IR} > 4,39$ που αντιστοιχεί στο 97,5^ο εκατοστημόριο των νορμογλυκαιμικών φυσιολογικού σωματικού βάρους εφήβων του δείγματος), ενώ στη δεύτερη 3% και 40,8% στα φυσιολογικού σωματικού βάρους και παχύσαρκα άτομα του δείγματος αντίστοιχα (με κατώφλι το $\text{HOMA-IR} > 2,5$ από μελέτες σε ενήλικες).

1.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Η ινσουλινοαντίσταση και τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης σχετίζονται με την ομαδοποίηση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου (διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης) που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο [37-39]. Επιπλέον, στις επιπτώσεις της ινσουλινοαντίστασης στην υγεία συμπεριλαμβάνονται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η λιπώδης διήθηση του ήπατος, καθώς και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και αναπνευστικά προβλήματα [40].

Η παρουσία αυτών των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε προεφήβους [41-43] είναι ιδιαίτερα ανησυχητική, δεδομένου ότι η ινσουλινοαντίσταση και οι επιπλοκές της μπορούν να επιδεινωθούν περαιτέρω λόγω της μείωσης της ινσουλινοευαισθησίας που παρουσιάζεται φυσιολογικά κατά την εφηβεία [44]. Επίσης, έχει φανεί πως η παρουσία ινσουλινοαντίστασης κατά τη παιδική ηλικία μπορεί να συνεχιστεί και στην ενήλικη ζωή. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η ινσουλινοαντίσταση στην ηλικία των 13 ετών προέβλεψε την ύπαρξη αυτής και 6 χρόνια μετά, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ και συσχετίστηκε με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην ενήλικη ζωή [45]. Παρακάτω αναλύονται η κάθε μία από τις επιπτώσεις της ινσουλινοαντίστασης στην υγεία.

1.3.1 Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη - Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II (ΣΔΙΙ)

Η ινσουλινοαντίσταση φαίνεται πως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για προδιαβήτη και ΣΔΙΙ στην παιδική ηλικία, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα προοπτικών μελετών είναι περιορισμένα [9]. Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε πως παχύσαρκοι έφηβοι που αναπτύσσουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη εμφανίζουν δυσλειτουργία των β-κύτταρων του παγκρέατος, η οποία επιδεινώνεται από μία προοδευτική μείωση της ινσουλινοευαισθησίας [46]. Συγχρονικές μελέτες σε παιδιά έχουν δείξει συσχετίσεις μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης και ΣΔΙΙ [28], ενώ από προοπτικές μελέτες σε ενήλικες έχει φανεί πως η παρουσία αυτής μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση του ΣΔΙΙ [47]. Προκειμένου να αντισταθμιστεί η αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, αυξάνεται σημαντικά η παραγωγή και η έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του

παγκρέατος. Μία από τις συνέπειες της ινσουλινοαντίστασης είναι δηλαδή η χρόνια αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια [9]. Ωστόσο, η περίσσεια αυτή της ινσουλίνης δεν είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης προκαλώντας υπερινσουλιναίμια και υπεργλυκαιμία. Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα που διαρκεί η κατάσταση αυτή, το πάγκρεας αδυνατεί πλέον να ανταποκριθεί στις ανάγκες του οργανισμού για υπερέκκριση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα αρχικά να εμφανίζεται ο προδιαβήτης, μια δυναμική κατάσταση που αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα οδηγεί με τη σειρά του στην ανάπτυξη ΣΔ II [48].

1.3.2 Δυσλιπιδαιμία

Η ινσουλινοαντίσταση συμβάλλει στην εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας και χαμηλών επιπέδων HDL χοληστερόλης. Σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης μειώνεται, οδηγώντας σε συσσώρευση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια VLDLs στην αιματική κυκλοφορία. Οι VLDLs αλληλεπιδρούν με τις HDLs ανταλλάσσοντας τριγλυκερίδια με εστέρες χοληστερόλης. Η συγκέντρωση των TG στις HDLs αυξάνεται, με συνέπεια την αύξηση και του καταβολισμού τους και τελικά τη μείωση των επιπέδων της ευεργετικής για τον οργανισμό HDL χοληστερόλης [49, 50]. Η ινσουλινοαντίσταση επηρεάζει αντιστοίχως και τη δράση της ενδοκυττάριας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, με αποτέλεσμα την αυξημένη υδρόλυση τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό και τελικά την αυξημένη απελευθέρωσή τους στο αίμα [51].

1.3.3 Αρτηριακή Υπέρταση

Η μειωμένη ινσουλινοευαισθησία φαίνεται να συμβάλλει στην εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεση στα παιδιά, ίσως και ανεξάρτητα της παρουσίας παχυσαρκίας [41, 52-54]. Αναφορικά με τον υποκείμενο μηχανισμό, παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη προκαλείται υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, δυσλειτουργία των τασοϋποδοχέων των αγγείων και αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου [53, 55, 56].

1.3.4 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

Η ινσουλίνη, μεταξύ άλλων, ασκεί και αιμοδυναμικό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται πως η δράση της στα αγγεία μεσολαβείται από την αύξηση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO), μιας ουσίας σημαντικής για τη διατήρηση μιας φυσιολογικής ενδοθηλιακής λειτουργίας. Από πειραματικά δεδομένα φαίνεται πως η αντίσταση στην ινσουλίνη διαταράσσει την αγγειακή χάλαση, μιας και η ινσουλίνη αδυνατεί να διεγείρει τη δράση της συνθάσης του NO (NOS) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής NO και κατ'επέκταση την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [57-59]. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με τη σειρά της

ευνοεί διαδικασίες προθρομβωτικής και προφλεγμονώδους φύσεως, με αποτέλεσμα η αθηρωματική διαδικασία να επιταχύνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων να αυξάνεται δραματικά.

1.3.5 Μεταβολικό Σύνδρομο

Ήδη από το 1988 έχει αναγνωριστεί ο θεμελιώδης ρόλος της ινσουλινοαντίστασης στην διαταραχή της ανθρώπινης υγείας με τον Reaven να τονίζει το ρόλο της στην ανάπτυξη ενός συνόλου μεταβολικών διαταραχών, το οποίο και όρισε ως σύνδρομο X [6]. Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν τη θέση της ινσουλινοαντίστασης ως παράγοντα-κλειδί του μεταβολικού συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΠ και καρδιαγγειακής νόσου [60]. Ο επιπολασμός του συνδρόμου δεν είναι ιδιαίτερα υψηλός στο σύνολο του παιδιατρικού πληθυσμού ($\approx 4\%$), αλλά εμφανίζεται στο 30%-60% των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών [61-64]. Η παρουσία παχυσαρκίας, ιδιαίτερα κεντρικού τύπου, και η μειωμένη ινσουλινοευαισθησία, αποτελούν τους κύριους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου [60].

1.3.6 Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση Ήπατος

Σε παχύσαρκα παιδιά, όπως και σε ενήλικες, η ινσουλινοαντίσταση φαίνεται να σχετίζεται με την συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα [42]. Αυτή η παθολογική κατάσταση, γνωστή ως μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) μπορεί στη συνέχεια να εξελιχθεί σε στεατοηπατίτιδα, κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια. Σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης, μειώνεται η ικανότητα της ινσουλίνης να καταστείλει την λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα τη μεγάλη εισροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Αυτό, σε συνδυασμό με την αυξημένη -λόγω της υπερινσουλιναιμίας- ηπατική λιπογένεση, οδηγούν στη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα και τελικά την ανάπτυξη στεάτωσης [65]. Επιπλέον, με τη μείωση της ινσουλινοευαισθησίας παρατηρούνται και αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ιδιαίτερα της αμινοτρανφεράσης της αλανίνης (ALT) [66].

1.3.7 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αναφέρεται στη συνύπαρξη υπερανδρογοναιμίας, ανωοθυλακιορρηκτικής εμμήνου ρύσεως ή ολιγομηνόρροιας, υπερτρίχωσης και απεικόνισης πολυκυστικών ωοθηκών σε υπερηχογράφημα [67]. Αν και η αιτιολογία του είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική, η ινσουλινοαντίσταση φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο [68, 69]. Πιο συγκεκριμένα, η ινσουλινοαντίσταση- σε συνδυασμό με τη διαταραγμένη λειτουργία του άξονα

υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων- οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων [70, 71] και της ελεύθερης τεστοστερόνης [72], συμβάλλοντας έτσι στη σύνθεση της εικόνας των διαταραγμένων ορμονικών επιπέδων που χαρακτηρίζει το σύνδρομο. Η πλειοψηφία των γυναικών με PCOS εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση σαν αποτέλεσμα του αυξημένου σωματικού τους βάρους, αλλά η ύπαρξη και αδύνατων γυναικών εμπλέκει παράγοντες εκτός της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης στις ασθενείς αυτές [72]. Αξίζει να σημειωθεί, πως το σύνδρομο αυτό εκτός από τα αισθητικά και τα προβλήματα γονιμότητας που προκαλεί [67], έχει και σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές για την υγεία, καθώς αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ II και καρδιοαγγειακών νοσημάτων [73-75].

1.3.8 Αναπνευστικά Προβλήματα

Έχει προταθεί πως η ινσουλινοαντίσταση ίσως να αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη αναπνευστικών προβλημάτων, όπως είναι το άσθμα, σε παιδιά και εφήβους με σοβαρή παχυσαρκία. Παχύσαρκα παιδιά με άσθμα έχει φανεί πως έχουν μεγαλύτερο βαθμό ινσουλινοαντίστασης σε σχέση με τα παχύσαρκα παιδιά που δεν εμφανίζουν αυτό το αναπνευστικό πρόβλημα και η σχετιζόμενη με την ινσουλινοαντίσταση κατάσταση φλεγμονής προτείνεται ως μεσολαβούμενος μηχανισμός [76].

1.4 ΜΗ ΤΡΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.4.1 Γενετικοί Παράγοντες

Στην αιτιολογία της ινσουλινοαντίστασης φαίνεται πως εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες [9, 13, 77], με διάφορα γονίδια να έχουν προταθεί ως υποψήφια [3, 78]. Σε μελέτες σε ενήλικες διδύμους, περίπου το 50% της μεταβλητότητας της ευαισθησίας και της έκκρισης της ινσουλίνης μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες [79, 80]. Πρόσφατα έχουν εξεταστεί κοινοί γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την κληρονομικότητα της ινσουλινοευαισθησίας [81]. Ο προστατευτικός πολυμορφισμός Pro12Ala του PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) έχει συσχετιστεί με υψηλότερη ινσουλινοευαισθησία σε Καυκάσια παιδιά [82]. Παράλληλα, έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις στα γονίδια του υποδοχέα της ινσουλίνης, των υποστρωμάτων του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1 και IRS-2) και της κινάσης PI-3 που επηρεάζουν αρνητικά το μονοπάτι μετάδοσης σήματος και ευθύνονται για την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης σε σπάνιες παθολογικές καταστάσεις, που είτε συνοδεύονται από την παρουσία Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου II είτε όχι [13].

1.4.2. Οικογενειακό Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II (ΣΔΙΙ)

Από μελέτες σε ενήλικες και παιδιά έχει βρεθεί πως τα άτομα που έχουν πρώτου βαθμού συγγενή με ΣΔΙΙ είναι περισσότερο ινσουλινοαντιστεκόμενα σε σχέση με εκείνα που δεν έχουν αντίστοιχο οικογενειακό ιστορικό [83-85]. Από αντίστοιχες μελέτες σε παιδιά με τη χρήση ευγλυκαιμικού clamp, επιβεβαιώθηκε πως το οικογενειακό ιστορικό ΣΔΙΙ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και στην παιδική ηλικία [86, 87]. Μελέτες σε διδύμους -παιδιά διαβητικών γονέων- έχουν δείξει πως αυτά εμφανίζουν μικρά μιτοχόνδρια, κάτι που σχετίζεται με μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων και μειωμένη παραγωγή ATP. Έτσι, η γενετική προδιάθεση αυτών των ατόμων οδηγεί τελικά -ανεξάρτητα από τον φυσιολογικό ΔΜΣ τους- σε αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στους σκελετικούς μύες, στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και μακροπρόθεσμα στην εμφάνιση παχυσαρκίας και ΣΔ ΙΙ [83, 88, 89].

1.4.3 Φυλή

Η φυλή αποτελεί μία από τις σημαντικότερες βιολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση στην παιδική ηλικία [9]. Μελέτες έχουν δείξει πως τα παιδιά της Αφρο-αμερικάνικης, της Ισπανόφωνης και της Ασιατικής φυλής, όπως και της φυλής των Pima Indians εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλινοαντίστασης συγκρινόμενα με τα παιδιά της Καυκάσιας φυλής [52, 90-93]. Επιπλέον, οι φυλετικές αυτές διαφορές στην ινσουλινοευαισθησία έχει φανεί ότι είναι ανεξάρτητες από τη διαίτα, τη φυσική δραστηριότητα, τη φυσική κατάσταση και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο [94, 95], ενώ έχει προταθεί ότι ίσως να οφείλονται σε γενετική προδιάθεση [96].

1.4.4 Φύλο

Επιδημιολογικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους στην Ελλάδα [31] και τις ΗΠΑ [35, 97] έχουν δείξει πως τα κορίτσια εμφανίζουν υψηλότερες μέσες τιμές HOMA-IR και ινσουλίνης νηστείας, ακόμα και έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως ο ΔΜΣ. Η επίδραση αυτή του φύλου μπορεί να είναι είτε ανεξάρτητη, είτε να σχετίζεται με τις διαφορές στη σύσταση σώματος μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. Συγκεκριμένα, η εφηβεία στα κορίτσια ξεκινά σε μικρότερη ηλικία (σύμφωνα με τα στάδια σεξουαλικής ωρίμανσης κατά Tanner), άρα νωρίτερα παρατηρείται και η συνεπακόλουθη αύξηση της λιπώδους μάζας του σώματός τους [98], η οποία σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης.

1.4.5 Εφηβεία

Η εφηβεία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες βιολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση στην παιδική ηλικία [9]. Στην εφηβεία, τα παιδιά εμφανίζουν μία παροδική κατάσταση ινσουλινοαντίστασης, η οποία θεωρείται ότι είναι κυρίως φυσιολογική παρά παθολογική συμβάλλοντας στην επιταχυνόμενη ανάπτυξη που παρατηρείται σε αυτό το στάδιο της ζωής [99, 100]. Συγχρονικές [97, 101, 102] και προοπτικές [103, 104] μελέτες έχουν δείξει ότι με την έναρξη της εφηβείας η ινσουλινοευαισθησία μειώνεται έως και 30%, αλλά επανέρχεται στο τέλος αυτής της περιόδου. Αν και έχει προταθεί ότι η αλλαγή αυτή οφείλεται στις μεταβολές στη λιπώδη μάζα κατά την εφηβεία [98, 105], έχει φανεί επίσης πως η αύξηση της ινσουλινοαντίστασης λαμβάνει χώρα στον ίδιο βαθμό σε αδύνατα και παχύσαρκα άτομα [97, 104]. Έτσι, υπάρχει η υπόθεση ότι η εφηβεία μπορεί να αποτελεί μία κρίσιμη περίοδο για την ανάπτυξη του ΣΔΠ, λόγω του στρες που προκαλεί αυτή η παροδική ινσουλινοαντίσταση στα β-παγκρεατικά κύτταρα [99].

1.5 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.5.1 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους [106] και η ινσουλινοαντίσταση/ υπερινσουλιναίμια θεωρούνται οι μεσολαβητές της παχυσαρκίας στις διάφορες μεταβολικές διαταραχές και τα καρδιαγγειακά νοσήματα [107]. Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν δείξει πως τα υπέρβαρα ή/και παχύσαρκα παιδιά παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ινσουλινοαντίστασης από εκείνα με φυσιολογικό σωματικό βάρος [40, 72, 108, 109]. Έχει εκτιμηθεί ότι περίπου το 55% της διαφοράς της ινσουλινοευαισθησίας στα παιδιά μπορεί να ερμηνευτεί με βάση το ποσό του ολικού σωματικού λίπους, ανεξάρτητα μάλιστα και από διάφορους γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και το στάδιο εφηβείας [108, 110]. Μάλιστα, έχει δειχθεί πως τα παχύσαρκα παιδιά παρουσιάζουν υπερινσουλιναίμια και περιφερική ινσουλινοαντίσταση σε βαθμό που ο μεταβολισμός της γλυκόζης να εξαρτάται κατά 40% λιγότερο από την ινσουλίνη σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους [111]. Έτσι, φαίνεται πως ο λιπώδης ιστός κατέχει ρόλο-κλειδί στην παθογένεια της ινσουλινοαντίστασης, καθώς μεταβολίτες, ορμόνες και κυτοκίνες μπορούν να επηρεάσουν διάφορα βήματα στη δράση της ινσουλίνης [40].

1.5.1.1 Ο ρόλος των μεταβολιτών & των ορμονών του λιπώδους ιστού

Η παχυσαρκία διαταράσσει τον φυσιολογικό μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFAs), με τα αυξημένα επίπεδά τους στο πλάσμα και την επιτάχυνση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό να αποτελούν τις κύριες εκδηλώσεις της. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα εμποδίζουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων μέσω ανταγωνισμού υποστρώματος και διαταράσσοντας τον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης [110, 112, 113]. Επιπλέον, έχουν και αρνητική επίδραση στα υπεύθυνα για την έκκριση της ινσουλίνης νησίδια των β-κυττάρων του παγκρέατος (λιποτοξικότητα) [114], οδηγώντας έτσι σε μείωση της μεσολαβούμενης από την ινσουλίνη πρόσληψη και οξείδωση της γλυκόζης.

Αν και παλαιότερα υπήρχε η αντίληψη ότι ο λιπώδης ιστός είναι ένας αδρανής ιστός αποθήκευσης ενέργειας- σήμερα αναγνωρίζεται ως ένας σημαντικός ενδοκρινής και παρακρινής αδένας που εκκρίνει ένα μεγάλο αριθμό ορμονών και κυτοκινών, κάποιες από τις οποίες φαίνεται να αποτελούν και δείκτες ινσουλινοαντίστασης. Η λεπτίνη σχετίζεται θετικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας σε παιδιά και εφήβους [115-119], μέσω μηχανισμών που παραμένουν όμως ακόμα αδιευκρίνιστοι. Η ρεζιστίνη σχετίζεται θετικά με την ινσουλινοαντίσταση στα ποντίκια, χωρίς να υπάρχει ακόμα κάποια ισχυρή απόδειξη για τους ανθρώπους [120-123]. Η βισφατίνη, κυρίως προερχόμενη από το σπλαχνικό λίπος, έχει ινσουλινομιμητική δράση και συνδέεται με τον υποδοχέα της ινσουλίνης στους διάφορους ιστούς [124]. Αν και δεδομένα από παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι περιορισμένα, φαίνεται πως τα επίπεδα της βισφατίνης είναι σημαντικά υψηλότερα σε παχύσαρκα παιδιά έναντι αυτών με φυσιολογικό ΔΜΣ [125]. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-6, IL-1) τα επίπεδα των οποίων είναι αναλογικά του λίπους σώματος παιδιών και εφήβων [126-128], επιδρούν αρνητικά στον καταρράκτη των σημάτων που διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα της ινσουλίνης, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης [40, 72]. Από την άλλη πλευρά, η αντιπονεκτίνη και η IL-10 σχετίζονται θετικά με την ινσουλινοευαισθησία, με τα επίπεδα της πρώτης να είναι αντιστρόφως ανάλογα του σωματικού λίπους [64, 121, 129, 130]. Επίσης, σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους, χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης φαίνεται να σχετίζονται με μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση, ακόμα και μετά τη διόρθωση για τον ΔΜΣ [131, 132], κάτι που μπορεί να αποτελέσει μία πιθανή εξήγηση της διαφοροποίησης στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης μεταξύ παχύσαρκων ατόμων [133].

1.5.1.2 Ο ρόλος της κατανομής του σωματικού λίπους

Η συσσώρευση δυσανάλογα στην κοιλιακή χώρα ή/και σε άλλα έκτοπα σημεία στο σώμα φαίνεται πως εμπλέκεται με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και μάλιστα ίσως και με τρόπο ισχυρότερο από το υποδόριο λίπος [40]. Πολλές είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν πως το

σπλαχνικό λίπος σχετίζεται ισχυρά και ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους [31, 60, 133-139]. Η παρατήρηση αυτή αποδίδεται στο γεγονός ότι το σπλαχνικό λίπος εμφανίζει συγκριτικά μεγαλύτερη ευαισθησία σε λιπολυτικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα την παραγωγή και απελευθέρωση στην πυλαία κυκλοφορία περισσότερων ελεύθερων λιπαρών οξέων, με τις προαναφερόμενες αρνητικές επιδράσεις τους στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης [13]. Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ ή στο μυ μπορεί επίσης να ευθύνεται για την παρουσία ινσουλινοαντίστασης σε παχύσαρκα άτομα, καθώς φαίνεται πως διαταράσσεται η σηματοδότηση της ινσουλίνης, μειώνεται η πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες και περιορίζεται η μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης [107].

Αναφορικά με το λίπος στους μύες, η συσσώρευση ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων (intramyocellular triglyceride, imcTG) σχετίζεται με μείωση της ευαισθησίας του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη [140-142]. Συγκεκριμένα, προτείνεται ότι υποκείμενα μεταβολικά προβλήματα όπως η παχυσαρκία, διαταράσσουν το φυσιολογικό μεταβολισμό των λιπιδίων στους μύες, επιταχύνοντας τόσο τη σύνθεση imcTG η οποία οδηγεί σε συσσώρευσή τους στα μυϊκά κύτταρα, όσο και την κινητοποίηση των αποθηκευμένων αυτών imcTG. Η υπερδυναμική αυτή δεξαμενή TG στους μύες έχει εν συνεχεία διπλή επίδραση στο μυοσκελετικό μεταβολισμό της γλυκόζης: αυξάνει την απελευθέρωση και κατ' επέκταση τη διαθεσιμότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFA) στο κυτταρόπλασμα των μυϊκών ινών μετατοπίζοντας τον ενεργειακό μεταβολισμό προς την οξείδωση των FFA έναντι της οξείδωσης της γλυκόζης, ενώ παράλληλα, από την υδρόλυση των imcTG απελευθερώνεται και πληθώρα προϊόντων όπως διακυλογλυκερόλες και μακράς αλύσου λιπαρά οξέα (πρόδρομες ουσίες των κεραμιδίων), που αλληλεπιδρούν με διάφορα στοιχεία του καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης, προκαλώντας έτσι άμεσα αντίσταση του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη [140, 143, 144]. Τέλος έχει προταθεί πως και η συσσώρευση λίπους περιφερικά των αγγείων του αίματος μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης μέσω της παραγωγής κυτοκινών που αναστέλλουν αναστολής τη μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη αγγειοδιαστολή [145].

1.5.2 Παράγοντες Τρόπου Ζωής

Η συσχέτιση μεταξύ παραγόντων του τρόπου ζωής και της ινσουλινοαντίστασης είναι ελάχιστα εξακριβωμένη στα παιδιά [9]. Στην ανάλυση που ακολουθεί, περιγράφεται η σχέση διάφορων διατροφικών παραγόντων και γευματικών συνηθειών, καθώς και της φυσική δραστηριότητας, των καθιστικών συνηθειών και του ύπνου με την ινσουλινοαντίσταση, δίνοντας έμφαση στο ρόλο που μπορεί να διαδραματίζει η κάθε μία από αυτές τις συμπεριφορές υγείας στην εμφάνισή της.

1.5.2.1 Διατροφικοί Παράγοντες

- Γαλακτοκομικά Προϊόντα

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα δύναται να κατέχουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και την βελτίωση των σχετιζόμενων με την παχυσαρκία νόσων [146-149]. Ενδεικτικά αναφέρεται πως σε μία μεταανάλυση επιδημιολογικών μελετών η υψηλότερη σε σχέση με την χαμηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών βρέθηκε να μειώνει την πιθανότητα ΣΔΙΙ κατά 24% [150]. Επιπλέον, σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη στη Γαλλία διάρκειας 9 ετών, η υψηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών (εκτός του τυριού) σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και Προδιαβήτη/ΣΔΙΙ [151]. Αν και υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση των γαλακτοκομικών στο σωματικό βάρος των παιδιών, αναφορικά με την επίδρασή τους στην ινσουλινοαντίσταση και σε άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου τα δεδομένα είναι ελάχιστα.

Ο Moore και συν. στο πλαίσιο της Framingham Children's Study παρακολούθησαν παιδιά από την ηλικία των 3-5 ετών έως την έναρξη της εφηβείας και βρήκαν πως εκείνα με πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων μικρότερη της συνιστώμενης κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, εμφάνιζαν μεγαλύτερες αυξήσεις στο σωματικό βάρος και στο υποδόριο λίπος στην παιδική και εφηβική ηλικία αντίστοιχα [152]. Επιπλέον, και σε μία άλλη προοπτική μελέτη 53 παιδιών προσχολικής ηλικίας φάνηκε πως η υψηλότερη μέση πρόσληψη ασβεστίου και κατανάλωση γαλακτοκομικών σχετιζόταν με χαμηλότερο σωματικό βάρος ανεξάρτητα από την συνολική ενεργειακή πρόσληψη [153]. Σε μία πρόσφατη μελέτη παρέμβασης σε υπέρβαρα παιδιά ηλικίας 8-10 ετών, η υψηλή κατανάλωση γάλακτος (>4 μερίδες/ημέρα) σε σχέση με την χαμηλή κατανάλωση γάλακτος (περίπου 1 μερίδα/ημέρα) δεν οδήγησε σε σημαντική απώλεια βάρους ή βελτίωση της σύστασης σώματος. Ωστόσο, παρατηρήθηκε στην πρώτη ομάδα μικρότερη απόκριση της ινσουλίνης έπειτα από τεστ ανοχής γλυκόζης [154]. Αντίστοιχα είναι και τα αποτελέσματα μίας συγχρονικής μελέτης σε παιδιά 10 ετών από οικογένειες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, στην οποία η κατανάλωση ≥ 4 σε σχέση με ≤ 1 μερίδες γαλακτοκομικών την ημέρα συσχετίστηκε με χαμηλότερες τιμές HOMA-IR και ινσουλίνης νηστείας, με τη σχέση αυτή να είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες όπως η κατανάλωση αναψυκτικών, η φυσική δραστηριότητα και οι ώρες τηλεθέασης [155].

Από τα υπάρχοντα δεδομένα δεν μπορούν προς το παρόν εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τον προστατευτικό ρόλο των γαλακτοκομικών στην εμφάνιση παχυσαρκίας ή/και άλλων παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό. Επιπλέον, αν όντως υφίσταται η ευνοϊκή επίδραση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών, δεν είναι σαφές αν αυτή είναι ανεξάρτητη από άλλα διατροφικά πρότυπα και παράγοντες τρόπου ζωής, όπως π.χ. η κατανάλωση

σακχαρούχων ροφημάτων, η φυσική δραστηριότητα κ.α. Τέλος αν και έχουν προταθεί κάποιοι φυσιολογικοί μηχανισμοί για τον προστατευτικό ρόλο των γαλακτοκομικών, αυτοί δεν έχουν εξεταστεί σε παιδιά και εφήβους [148].

- **Σακχαρούχα Ροφήματα**

Στα σακχαρούχα ροφήματα περιλαμβάνονται τα αναψυκτικά, τα φρουτοποτά, τα ενεργειακά ποτά, τα οποία περιέχουν θερμιδικά γλυκαντικά όπως σουκρόζη, σιρόπι καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη (High Fructose Corn Syrup-HFCS) ή συντηρητικά χυμών φρούτων που όλα έχουν παρόμοιες μεταβολικές επιδράσεις [156]. Διαχρονικά δεδομένα των τριών τελευταίων δεκαετιών δείχνουν παράλληλη αύξηση μεταξύ της επιδημίας της παχυσαρκίας και της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων. Στις Η.Π.Α εθνικά αντιπροσωπευτικά δεδομένα δείχνουν μία σταθερή αύξηση της κατά κεφαλήν κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων σε παιδιά και ενήλικες, η οποία ξεκινάει από το 1965 και συνοδεύεται στα παιδιά με μία παράλληλη μείωση στην κατανάλωση γάλακτος [157]. Μάλιστα έχει εκτιμηθεί ότι το ποσοστό της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης από τα σακχαρώδη ροφήματα στις ηλικίες 2-18 ετών έχει μεταξύ 1977-1978 και 2000-2001 από 4,8% σε 10,3% [158]. Μεγάλη κατά κεφαλήν κατανάλωση έχει παρατηρηθεί και σε άλλες χώρες όπως στη Γερμανία, στην Αυστραλία, στην Ισπανία και στην Μεγάλη Βρετανία [159], ενώ δεδομένα σχετικά με τη διαθεσιμότητα των αναψυκτικών στα νοικοκυριά σε 24 Ευρωπαϊκές χώρες δείχνουν μια σταθερή και σημαντική αύξηση [160]. Η απουσία δεδομένων από πολλές χώρες καθιστά δύσκολη την διερεύνηση των παγκόσμιων τάσεων στην κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων.

Πρόσφατες ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις δείχνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων και του υπέρβαρου/παχύσαρκου τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες [161-164], αν και υπάρχουν και κάποιες που αμφισβητούν την ακεραιότητα των εξαγόμενων συμπερασμάτων [165-167]. Αναφορικά με τα παιδιά και τους εφήβους, ο Malik και συν. πραγματοποίησαν μία συστηματική ανασκόπηση, στην οποία μελετήθηκαν 30 συγχρονικές, προοπτικές και πειραματικές μελέτες και κατέληξαν ότι αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα, υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι οι στρατηγικές της δημόσιας υγείας θα πρέπει να αποθαρρύνουν την κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων στο πλαίσιο της υιοθέτησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής [161]. Από την άλλη, ο Forshee και συν. συμπεριέλαβαν στην ανασκόπηση/ μετα-ανάλυσή τους προοπτικές μελέτες και μελέτες παρέμβασης και βρήκαν μια ασθενή σχέση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων και του ΔΜΣ [165]. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση επανεξέτασε τα τελευταία δεδομένα αξιολογώντας την αλλαγή στον ΔΜΣ ανά αύξηση της κατανάλωσης των ροφημάτων κατά μία μερίδα (12oz≈355ml) και βρήκε θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης σακχαρούχων ροφημάτων και της αύξησης του βάρους στα παιδιά (0,08;

95% ΔΕ:0,03, 0,13kg). Ωστόσο, όταν στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο οι μελέτες που είχαν διορθώσει για την συνολική ενεργειακή πρόσληψη τα αποτελέσματα δεν παρέμειναν στατιστικά σημαντικά (0,03; 95% CI:-0,001 0,0007) [162], δεδομένου ότι η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των ροφημάτων και της πρόσληψης βάρους πιθανώς οφείλεται εν μέρει σε αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης. Μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι η υψηλή κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων στην παιδική ή εφηβική ηλικία προβλέπει τη διατήρηση της αύξησης του βάρους και στην ενήλικη ζωή [168, 169].

Προοπτικές μελέτες σε ενήλικες έχουν εξετάσει επίσης τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΙΙ και μεταβολικού συνδρόμου. Μία πρόσφατη μετα-άναλυση έδειξε ότι τα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο κατανάλωσης (1-2 μερίδες/ημέρα) είχαν 26% και 20% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔΙΙ και μεταβολικό σύνδρομο αντίστοιχα, σε σχέση με αυτά που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (0 ή >1 μερίδα/μήνα) (Σχετικός Κίνδυνος -ΣΚ- 1,26; 95% ΔΕ: 1,12,1,41 και 1,20; 95% ΔΕ: 1,02, 1,42 αντίστοιχα) [170].

Οι μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων με την ινσουλινοαντίσταση είναι πολύ περιορισμένες. Στην Framingham Offspring Study βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων και των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και HOMA-IR σε ενήλικες μέσης ηλικίας [171]. Συγχρονικά δεδομένα από την μελέτη NHANES 1999-2004 σε εφήβους 12-19 ετών έδειξαν ότι η κατανάλωση κάθε επιπλέον μερίδας/ ημέρα συσχετιζόταν με μία 6% αύξηση στον HOMA-IR, 0,16mmHg αύξηση στην συστολική αρτηριακή πίεση, 0,47 cm αύξηση στην περιφέρεια μέσης, 0,48 mg/dl μείωση στην HDL χοληστερόλη και κατά 0,93 εκατοστημόρια αύξηση στον ΔΜΣ (μετά από διόρθωση για ημερήσια φυσική δραστηριότητα, ηλικία, φύλο, φυλή και ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη). Ωστόσο, το γεγονός ότι οι ερευνητές παρατήρησαν διαχρονική αύξηση στην κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων μόνο μεταξύ των αγοριών που εμφάνιζαν υψηλά επίπεδα κατανάλωσης, δεν καθιστά τα ροφήματα αυτά ως τα μόνα «υπεύθυνα» για τον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας και των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου στα παιδιά [172]. Όταν οι ίδιοι ερευνητές εξέτασαν την χαμηλή κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, βρήκαν ότι ο ένας παράγοντας τροποποιεί την επίδραση του άλλου στη μείωση του HOMA-IR και των επιπέδων τριγλυκεριδίων και στην αύξηση της HDL, με το φαινόμενο αυτό να είναι εντονότερο στα αγόρια (χωρίς ωστόσο να έχουν ελέγξει για στάδιο βιολογικής ωρίμανσης) [173]. Τέλος, σε μία συγχρονική μελέτη σε υπέρβαρα παιδιά Λατινικής φυλής βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων και ινσουλινοαντίστασης (όπως αξιολογήθηκε από ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης), καθώς και έκπτωσης της λειτουργίας των β-παγκρεατικών

κυττάρων [174]. Στην παραπάνω μελέτη ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και όταν εξετάστηκε ξεχωριστά η πρόσληψη ζάχαρης, ενώ δεδομένα από τον ελληνικό πληθυσμό επίσης δείχνουν μία θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης απλών σακχάρων και των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και HOMA-IR [31].

Αν και τα μέχρι στιγμής δεδομένα σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και στην εμφάνιση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου στα παιδιά δεν επαρκούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, έχουν διατυπωθεί διάφοροι μηχανισμοί για να ερμηνεύσουν την πιθανή θετική σχέση που παρατηρείται και προτείνεται πως ο περιορισμός αυτής της διατροφικής συμπεριφοράς μπορεί να αποτελέσει στόχο για την μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου στην παιδική ηλικία [175].

- Λαχανικά, Φρούτα & Ολικής Αλέσεως τρόφιμα

Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση μελετών παρέμβασης βρέθηκε πως η αυξημένη κατανάλωση λαχανικών, ολικής άλεσης προϊόντων, διαλυτών και αδιάλυτων φυτικών ινών σχετίστηκε με βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και της ομοιόστασης της γλυκόζης σε διαβητικά και μη διαβητικά άτομα [176]. Παράλληλα, επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν πως η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών σχετίζεται με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης [177, 178], ευρήματα που έρχονται σε συμφωνία και με τα συμπεράσματα μιας ανασκόπησης που αφορά παχύσαρκα παιδιά [179].

Εδώ και χρόνια υπάρχουν ενδείξεις πως η μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο παχυσαρκίας στα παιδιά [180]. Αναφορικά με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, μία μελέτη σε 95 παιδιά Αфро-αμερικανικής και λευκής φυλής μέσης ηλικίας 10 ετών έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και της ινσουλινοευαισθησίας, καθώς επίσης και αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης λαχανικών και της έκκρισης ινσουλίνης [94]. Όταν σε μία άλλη μελέτη εξετάστηκε η πρόσληψη μη επεξεργασμένων τροφίμων σε εφήβους, βρέθηκε πως η ημερήσια κατανάλωση 1 ½ σε σχέση με 1 ½ μερίδων από αυτά σχετιζόταν με χαμηλότερο ΔΜΣ και μεγαλύτερη ινσουλινοευαισθησία. Παράλληλα, η υψηλότερη κατανάλωση ολικής αλέσεως τροφίμων συνοδευόταν από ένα πιο υγιεινό διαιτητικό προφίλ, το οποίο χαρακτηριζόταν από υψηλότερες προσλήψεις φρούτων, λαχανικών, φυτικών ινών, σιδήρου, ψευδαργύρου, ασβεστίου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης Ε [181]. Επιπλέον, σε μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη η πρόσληψη φυτικών ινών φάνηκε να σχετίζεται αρνητικά με τον HOMA-IR σε κορίτσια 8-10 ετών, ανεξάρτητα από συγγενικούς παράγοντες όπως ηλικία, ΔΜΣ και στάδιο βιολογικής ωρίμανσης [182]. Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που δεν έχουν αναδείξει την ενδεχόμενη ευνοϊκή επίδραση της κατανάλωσης των παραπάνω τροφίμων. Σε μία συγχρονική μελέτη σε παιδιά 10 ετών από οικογένειες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου,

η κατανάλωση τόσο των φρούτων όσο και των λαχανικών δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον HOMA-IR [155]. Παρομοίως απουσία συσχετίσεων μεταξύ των παραπάνω ομάδων τροφίμων αλλά και των φυτικών ινών με δείκτες ινσουλινοευαισθησίας έχει παρατηρηθεί και σε παχύσαρκα παιδιά της Λατινικής φυλής [174].

- Διαιτητικό Λίπος

Σύμφωνα με ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, υπάρχουν ενδείξεις ότι το λίπος της δίαιτας σχετίζεται με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης τόσο ενήλικες [183-187], όσο και σε παιδιά [9, 179], με το ενδιαφέρον να επικεντρώνεται εκτός από την συνολική ποσότητα του λίπους και στο είδος αυτού.

Έχει προταθεί πως στα παιδιά η πρόσληψη λίπους επηρεάζει την ινσουλινοευαισθησία, με την επίδραση αυτή να αφορά περισσότερο στη σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης λίπους και μείωσης της ινσουλινοευαισθησίας παρά μεταξύ της μειωμένης πρόσληψης λίπους και αύξησης της ινσουλινοευαισθησίας [9]. Αρκετές συγχρονικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους που εξέτασαν τη συσχέτιση της κατανάλωσης ολικού λίπους με την ινσουλινοαντίσταση δεν έχουν καταλήξει σε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις [31, 94, 174]. Ωστόσο, σε μία μελέτη σε παιδιά 7-14 ετών Αφρο-αμερικανικής και λευκής φυλής, η υψηλή πρόσληψη διαιτητικού λίπους –σε ποσότητα μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη (>AMDR, Acceptable Macronutrient Distribution Range)- συσχετίστηκε με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία, ανεξάρτητα από το σωματικό λίπος, την ηλικία και το στάδιο βιολογικής ωρίμανσης, με το εύρημα αυτό όμως να περιορίζεται στα παιδιά Αφρο-Αμερικανικής φυλής [188]. Επιπλέον πολλές κλινικές μελέτες σε ενήλικες έχουν εξετάσει την επίδραση του λόγου «λίπος/υδατάνθρακες» της δίαιτας στην ινσουλινοευαισθησία, καταλήγοντας σε αντικρουόμενα αποτελέσματα [185]. Αντίστοιχα, σε μία διασταυρούμενη μελέτη σε παιδιά και εφήβους βρέθηκε πως η κατανάλωση μίας δίαιτας υψηλή σε λίπος/χαμηλή σε υδατάνθρακες (30%/55%) σε σχέση με μία δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες/ χαμηλής σε λίπος (60%/25%) για 7 ημέρες οδήγησε σε μείωση της ινσουλινοευαισθησίας, με το εύρημα αυτό να περιορίζεται στα παιδιά εφηβικής ηλικίας [189].

Αναφορικά με την επίδραση του είδους του λίπους στην ινσουλινοευαισθησία, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, κυρίως λόγω μεθοδολογικών περιορισμών των υπαρχόντων μελετών [183]. Ανασκοπήσεις μελετών που αφορούν ενήλικες καταλήγουν πως η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών της δίαιτας με μονοακόρεστα και πολυακόρεστα δύναται να έχει όφελος στην ινσουλινοευαισθησία και στη μείωση του κινδύνου για ΣΔΙΙ. Επιπλέον, αναφορικά με τα ω-3 λιπαρά, τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν υποστηρίζουν κάποια ευνοϊκή επίδραση αυτών στην ινσουλινοευαισθησία ή στον μεταβολισμό της γλυκόζης [184-187], ενώ τα trans λιπαρά φαίνεται να ασκούν αρνητική επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία, κυρίως όμως σε άτομα

παχύσαρκα ή/και άτομα με ΣΔΠ [190, 191]. Αξίζει να αναφερθεί η μελέτη παρέμβασης των Kaitossari και συν., στην οποία εξετάστηκε η επίδραση της χορήγησης διαιτητικών συμβουλών στους γονείς σχετικά με τον περιορισμό της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών από τα παιδιά τους (παρέμβαση/συνεδρίες 2 φορές τον χρόνο από την ηλικία των 7 μηνών). Βρέθηκε λοιπόν πως στην ηλικία των 9 ετών τα παιδιά της ομάδας παρέμβασης είχαν μειωμένη πρόσληψη λίπους και κορεσμένων λιπαρών και μεγαλύτερη ινσουλινοευαισθησία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [192]. Τέλος, σε μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη σε εφήβους η υψηλότερη κατανάλωση ψαριών φάνηκε να σχετίζεται με υψηλότερες τιμές ινσουλίνης νηστείας και χειρότερο μεταβολικό προφίλ σε σχέση με τις χαμηλότερες, εύρημα που πιθανόν εν μέρει αποδίδεται στην ύπαρξη και άλλων παραμέτρων του τρόπου ζωής που δεν λήφθηκαν υπόψη [193].

1.5.2.2 Γευματικές Συνήθειες

- Συχνότητα Κατανάλωσης Γευμάτων

Η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της διατροφικής συμπεριφοράς το οποίο συγκεντρώνει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας αναφορικά με τον ρόλο του στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και την εξασφάλιση της γενικότερης υγείας. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με την συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε παιδιά και εφήβους. Δεδομένα από την Bogalusa Heart Study δείχνουν μία μείωση στον αριθμό των διατροφικών επεισοδίων σε παιδιά 10 ετών στις Η.Π.Α από 6.6 σε 5.2 ($p < 0.0001$) μεταξύ του 1973-1974 και του 1993-1994 [194]. Στην μελέτη AVENA στην Ισπανία 18% των αγοριών και 24.3% των κοριτσιών κατανάλωναν λιγότερα από 4 γεύματα την ημέρα, με την πλειοψηφία ωστόσο των εφήβων να καταναλώνουν 4 ή περισσότερα γεύματα την ημέρα. Στην Ευρώπη, δεδομένα από την μελέτη HELENA δείχνουν τα κορίτσια να καταναλώνουν περισσότερα γεύματα την ημέρα σε σχέση με τα αγόρια (4.8 vs. 4.6) με τη μέση συχνότητα να κυμαίνεται μεταξύ 4.1 και 5.1 γεύματα την ημέρα και με το μεσημεριανό να αποτελεί το συνηθέστερο γεύμα στον εφηβικό αυτό πληθυσμό [195].

Ο Fabry και συν. το 1966 πραγματοποίησαν τη μοναδική έως σήμερα παρεμβατική έρευνα για την μελέτη της συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων σε παιδιά και εφήβους και βρήκαν μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους σε αγόρια (11-16 ετών) και κορίτσια (10-16 ετών) που κατανάλωναν 3 γεύματα την ημέρα σε σχέση με εκείνα που κατανάλωναν 5 ή 7 [196]. Μία πρόσφατη ανασκόπηση συγχρονικών μελετών σε παιδιά και εφήβους καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η αύξηση στην συχνότητα των γευμάτων στα 5 την ημέρα (με την επαρκή σύνθεση σε κύρια γεύματα και ενδιάμεσα) μπορεί να αποτελέσει στόχο για την πρόσληψη της παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων, όπως ο ΣΔ και τα καρδιαγγειακά [197]. Δύο πρόσφατες προοπτικές μελέτες

επίσης παρατήρησαν μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των γευμάτων και σε χαμηλότερες τιμές ΔΜΣ [198, 199]. Ωστόσο, ανασκοπήσεις σε ενήλικες αξιολογώντας μελέτες επιδημιολογικές [200] και παρέμβασης [201] δεν υποστηρίζουν την αρνητική συσχέτιση μεταξύ συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων και σωματικού βάρους.

Αναφορικά με την επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων στην ινσουλινοαντίσταση δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Ενδείξεις από παλιότερες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν καλύτερη ανοχή στην γλυκόζη και χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε υγιή άτομα που κατανάλωναν μεγαλύτερο αριθμό γευμάτων την ημέρα [202, 203]. Επιπλέον, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα από μελέτες παρέμβασης για απώλεια ή/και διατήρηση του σωματικού βάρους σε ενήλικες, οι οποίες μεταξύ άλλων εξέτασαν την επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων στις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης [201, 204]. Μία διασταρούμενη μελέτη απώλειας βάρους διάρκειας 5 εβδομάδων βρήκε μείωση στην από του στόματος ανοχή της γλυκόζης όταν καταναλωνόταν 1 γεύμα/ ημέρα, προτείνοντας την αρνητική επίδραση της μειωμένης συχνότητας γευμάτων [205]. Σε 3 άλλες μελέτες τυχαιοποιημένες παρέμβασης μεγαλύτερης διάρκειας δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη συσχέτιση όταν συγκρίθηκε η κατανάλωση 3 ή 4 γευμάτων σε σχέση με 6 [206-208]. Ο Jenkins και συν. έδειξαν μείωση στα επίπεδα ινσουλίνης μετά την κατανάλωση 17 γευμάτων σε σχέση με 3 την ημέρα σε περιορισμένο δείγμα (7 άνδρες) [209, 210], καθώς και άλλες μελέτες που παρατήρησαν ευνοϊκή επίδραση των περισσότερων γευμάτων στις καμπύλες γλυκόζης/ ινσουλίνης [211, 212], είτε δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές [211] είτε δεν είχε πραγματοποιηθεί η απαιτούμενη στατιστική ανάλυση [212]. Τέλος, απουσία σημαντικών συσχετίσεων παρατηρείται και σε άλλες αντίστοιχες μελέτες [213-217], δυσκολεύοντας την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με το εάν η υιοθέτηση ενός προτύπου που χαρακτηρίζεται από υψηλή συχνότητα γευμάτων μπορεί να ωφελήσει την ανοχή στην γλυκόζη.

Αν και το πεδίο της μελέτης της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων συγκεντρώνει το ερευνητικό ενδιαφέρον εδώ και τουλάχιστον 40 χρόνια, υπάρχουν αρκετοί λόγοι που δυσχεραίνουν τη διεξαγωγή συμπερασμάτων. Αρχικά δεν υπάρχει ομοφωνία για τον τρόπο με τον οποίο ορίζεται το γεύμα, πως δηλαδή ένα διατροφικό επεισόδιο θεωρείται ξεχωριστό από το προηγούμενο ή το επόμενο του. Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί του γεύματος βάσει της ώρας κατανάλωσης, του θερμιδικού περιεχομένου, της παρουσίας άλλων ατόμων, της ποικιλίας των καταναλισκόμενων τροφίμων ή τόσο του ενεργειακού περιεχομένου και του μεσοδιαστήματος μεταξύ των γευμάτων [218, 219]. Ενδεικτικά, κάποιοι ερευνητές ορίζουν δύο διατροφικά επεισόδια ως ξεχωριστά εάν λαμβάνουν χώρα με διαφορά πάνω από 15 λεπτά [220-222]. Επιπλέον, τα αποτελέσματα αρκετών ερευνών είναι πιθανόν να οφείλονται σε υπο-καταγραφή

ή/και αντίστροφη αιτιολογία. Τα παχύσαρκα άτομα είναι πιο πιθανό να υπο-καταγράφουν την διατροφική τους πρόσληψη αποφεύγοντας την αναφορά κάποιου γεύματος/ σνακ και άρα τελικά φαίνεται λανθασμένα ότι έχουν χαμηλότερη συχνότητα γευμάτων. Επίσης, είναι πιθανόν τα υπέρβαρα/ παχύσαρκα άτομα να μειώνουν τον αριθμό των καταναλισκόμενων γευμάτων προκειμένου να χάσουν βάρος ή να προλάβουν την αύξησή του [200]. Τέλος, αναφορικά με την διερεύνηση της σχέσης της συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων με την ινσουλίνη και την γλυκόζη απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες σε επαρκή στατιστική ισχύ [201].

Τέλος, αξίζει να αναφερθούν και οι μελέτες του Farshchi και συν. οι οποίοι χρησιμοποιώντας έναν πρωτότυπο σχεδιασμό διερεύνησαν την επίδραση ενός μιας «μη τακτικής» κατανομής των γευμάτων μεταξύ άλλων και στην ινσουλινοευαισθησία σε πληθυσμό 9 και 10 γυναικών, φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκων αντίστοιχα. Πρόκειται για ένα διασταυρούμενο σχεδιασμό, 2 φάσεων διάρκειας 14 ημερών η καθεμία: στην 1^η φάση τα άτομα κατανάλωναν τη συνήθη δίαιτα σε 6 τακτικές χρονικές στιγμές (6 γεύματα/ ημέρα), ενώ στη 2^η ακολουθούσαν ένα «μη τακτικό» πλάνο (δηλ. 7, 4, 9, 3, 5, 8, 6, 5, 9, 8, 3, 4, 7 και 6 γεύματα τις ημέρες 1-14 αντίστοιχα), με το μέσο όρο των γευμάτων/ ημέρα να είναι ωστόσο ίδιος στις 2 φάσεις. Στο τέλος της κάθε φάσης μετρήθηκαν τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης πριν και 3 ώρες μετά την κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες. Στις φυσιολογικού βάρους γυναίκες που ακολούθησαν το «μη τακτικό πλάνο» σημειώθηκε μία -εντός των φυσιολογικών ορίων- αύξηση του HOMA-IR, μεγαλύτερη απόκριση μεταγευματικής ινσουλίνης και μεγαλύτερη επιφάνεια κάτω από την καμπύλη για την ινσουλίνη. Παρόμοια αποτελέσματα αναφορικά με την απόκριση της ινσουλίνης βρέθηκαν και στις παχύσαρκες γυναίκες, αν και δεν σημειώθηκε αντίστοιχη μεταβολή για τον HOMA-IR, καθώς μία πιθανή ύπαρξη ενός βαθμού ινσουλινοαντίστασης στον πληθυσμό αυτό μπορεί να μην οδηγεί σε εμφανή μείωση του δείκτη αυτού στο διάστημα των 2 εβδομάδων. Επομένως, φαίνεται πως η υιοθέτηση ενός «μη τακτικού» πλάνου όσον αφορά τη συχνότητα κατανάλωσης των γευμάτων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και μείωση της ινσουλινοευαισθησίας [223, 224].

- Πρωινό Γεύμα

Παρόλο ότι είναι γενικά αποδεκτό πως το πρωινό αποτελεί ένα βασικό στοιχείο της ισορροπημένης διατροφής, η παράλειψη αυτού του γεύματος είναι πλέον ένα συχνό φαινόμενο. Εκτιμάται ότι το ποσοστό των ατόμων που δεν καταναλώνουν πρωινό κυμαίνεται μεταξύ 10-30% σε Η.Π.Α και Ευρώπη, ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, τον πληθυσμό και τον ορισμό του πρωινού [225]. Η παράλειψη πρωινού ή/και η κατανάλωση μη ισορροπημένου πρωινού είναι συχνότερη στα κορίτσια και στα χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα και αυξάνεται με την ηλικία [226, 227], ενώ παράλληλα φαίνεται ότι σχετίζεται και με άλλους παράγοντες του

τρόπου ζωής που είναι επιβαρυντικοί για την υγεία, όπως το κάπνισμα, η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα και η έντονη ενασχόληση με το σωματικό βάρος [225]. Στα «εμπόδια» για την κατανάλωση πρωινού συμπεριλαμβάνονται η έλλειψη χρόνου, η απουσία πείνας το πρωί και ο φόβος αύξησης βάρους [228]. Επιπλέον, η παρουσία ενός τουλάχιστον γονέα κατά το πρωινό έχει φανεί πως αυξάνει την πιθανότητα κατανάλωσης αυτού του γεύματος από τους εφήβους [229], ενώ έχουν βρεθεί και ισχυρές συσχετίσεις με την κατανάλωση πρωινού από τους γονείς και τη διαμονή και με τους δύο γονείς [230]. Αξίζει να σημειωθεί, μάλιστα, πως η συχνή κατανάλωση πρωινού κατά την παιδική και εφηβική ηλικία έχει φανεί πως μπορεί να διατηρηθεί και στην ενήλικη ζωή [229].

Ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας που έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού και της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους, έχουν σε γενικές γραμμές καταλήξει στην ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της παράλειψης αυτού και του σωματικού βάρους τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη [225, 231]. Αναφορικά με άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες, μία πρόσφατη προοπτική μελέτη στην Αυστραλία [232] βρήκε ότι τα άτομα που παρέλειπαν πρωινό κατά την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή είχαν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και υψηλότερες τιμές ινσουλίνης νηστείας, ολικής και LDL χοληστερόλης σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωναν πρωινό και τις δύο αυτές χρονικές περιόδους. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παραπάνω στατιστική ανάλυση είχε γίνει έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, παράγοντες κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και τρόπου ζωής, ενώ όταν σε αυτούς συμπεριλήφθηκαν και η ποιότητα της διατροφής και η περιφέρεια μέσης, εξασθένησαν σε ένα βαθμό οι συσχετίσεις, εξακολουθώντας όμως να παραμένουν στατιστικά σημαντικές. Ωστόσο, σε μία συγχρονική μελέτη σε μικρό δείγμα υπέρβαρων εφήβων της Λατινικής φυλής [233], αν και βρέθηκε θετική σχέση μεταξύ της παράλειψης πρωινού και του σπλαχνικού λίπους, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη σχέση για τον δείκτη της ινσουλινευαισθησίας (ISI) και την απόκριση της ινσουλίνης. Τέλος, σε μία διασταρούμενη μελέτη 14 ημερών σε 10 φυσιολογικού βάρους γυναίκες βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς και μικρότερη μεταγευματική απόκριση της ινσουλίνης. Αξιοσημείωτο είναι ότι στη μελέτη αυτή εξετάστηκε σε ένα βαθμό και η ποιότητα του πρωινού, καθώς το πρωινό συμπεριελάμβανε ολικής αλέσεως δημητριακά και γάλα χαμηλό σε λιπαρά [234].

Σε κάθε περίπτωση δεδομένου ότι τα συμπεράσματα έχουν προκύψει από συγχρονικές μελέτες, υπάρχει το ενδεχόμενο τα υπέρβαρα/ παχύσαρκα παιδιά να αποφεύγουν την κατανάλωση πρωινού για λόγους ελέγχου του βάρους. Επομένως, απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες που να εξετάζουν παράλληλα και την επίδραση του πρωινού και σε άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, μεταξύ των οποίων και της ινσουλinoαντίστασης.

1.5.2.3 Φυσική Δραστηριότητα & Καθιστικές συνήθειες

Παρά τον εξέχοντα ρόλο που κατέχει η φυσική δραστηριότητα στη σωματική και πνευματική ανάπτυξη των παιδιών, φαίνεται ότι τα αγόρια ασκούνται περισσότερο από τα κορίτσια και ότι η συνολική διάρκεια που αφιερώνεται σε άσκηση μειώνεται κατά την εφηβεία και με την αύξηση της ηλικίας [128, 235, 236]. Μάλιστα, σε μια συγκριτική μελέτη 34 χωρών, μόνο το 35,5% των ερωτηθέντων παιδιών και εφήβων απάντησε πως συμμετέχει συστηματικά για 60 λεπτά ή περισσότερο σε σωματικές δραστηριότητες 5 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα [237].

Αναφορικά με την ινσουλινοαντίσταση, έχει αναγνωριστεί επισήμως η συμβολή της άσκησης στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας στα παιδιά [9]. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν εξετάσει συγχρονικά τη σχέση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας -την οποία αξιολόγησαν είτε με τη χρήση ερωτηματολογίων [31, 238] είτε επιταχυνσιογράφων [128, 235, 239-242]- και της ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά και εφήβους και έχουν δείξει στην πλειοψηφία τους αρνητική συσχέτιση ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος [235, 239-242], με ελάχιστες να μην βρίσκουν κάποια σχέση [31, 128]. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί και διαφορά στα δύο φύλα, με τη συσχέτιση να είναι πιο ισχυρή στα αγόρια τόσο προοπτικά [128], όσο και συγχρονικά [238]. Τέλος, σε μελέτες παρέμβασης 8-12 εβδομάδων με αερόβια ή/και με άσκηση με αντιστάσεις σε παχύσαρκα παιδιά 9-15 ετών βρέθηκε βελτίωση στην απόκριση της ινσουλίνης και αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας, χωρίς αλλαγές στο σωματικό βάρος και στη σύσταση σώματος [243, 244].

Το ερευνητικό ενδιαφέρον συγκεντρώνει τα τελευταία χρόνια και η επίδραση των καθιστικών δραστηριοτήτων στην εξασφάλιση της υγείας [245], υποδεικνύοντας ότι πως πέρα από την αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας, για τη μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου είναι εξίσου σημαντική και η μείωση του χρόνου που δαπανάται στις καθιστικές δραστηριότητες. Μάλιστα, δεδομένα από χώρες της Ευρώπης, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, δείχνουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των παιδιών και των εφήβων παρουσιάζουν περισσότερο χρόνο τηλεθέασης σε σχέση με τις συστάσεις [246].

Έχει βρεθεί ότι στα παιδιά, ο καθιστικός τρόπος ζωής –έτσι όπως αυτός εκφράζεται από τις ώρες τηλεθέασης- είναι μια σημαντική συμπεριφορά υγείας που διαφέρει από τη φυσική δραστηριότητα και φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο, με τη συσχέτιση αυτή να δικαιολογείται εν μέρει από την παχυσαρκία. Μάλιστα, οι ώρες τηλεθέασης έχουν συσχετιστεί θετικά και ανεξάρτητα με τα επίπεδα ινσουλίνης [242]. Επιπλέον, όταν η καθιστική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση επιταχυνσιογράφων βρέθηκε θετική συσχέτιση με την ινσουλινοαντίσταση σε παιδιά, ανεξάρτητα από την κεντρική παχυσαρκία [235]. Πρόσφατα η αυξημένη τηλεθέαση (παρακολούθηση τηλεόρασης, ενασχόληση με βιντεοπαιχνίδια και ηλεκτρονικό υπολογιστή για διασκέδαση) αναδέχτηκε ως σημαντική

συμπεριφορά που σχετίζεται με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο στα παιδιά, καθώς βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τον HOMA-IR και τη συγκέντρωση του C-πεπτιδίου ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και την κατανάλωση λιπαρών και σακχάρων [247]. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και αναφορικά με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου σε εφήβους, παρατηρώντας μια δοσοεξαρτώμενη ανεξάρτητη θετική συσχέτιση με τις ώρες τηλεθέασης, υποδεικνύοντας την πιθανή ύπαρξη μεμονωμένων μηχανισμών μέσω των οποίων ασκεί αρνητική δράση αυτός ο παράγοντας του τρόπου ζωής [248].

1.5.2.4 Ύπνος

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν πως η διάρκεια ή/και ποιότητα του ύπνου συγκαταλέγεται στους παράγοντες του τρόπου ζωής που σχετίζονται τόσο με την παχυσαρκία, όσο και την ινσουλινοαντίσταση και γενικότερα με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο [249-253]. Πρόσφατα επιβεβαιώθηκε η παρατήρηση της μείωσης της διάρκειας ύπνου στα παιδιά και τους εφήβους, τάση που συμβαδίζει με την πανδημία της παχυσαρκίας αλλά και της εμφάνισης του ΣΔ ΙΙ σε αυτές τις ηλικίες. Συγκεκριμένα εκτιμήθηκε πως η μείωση αυτή είναι 0,75 λεπτά/χρόνο τα τελευταία 103 έτη, πως είναι εμφανέστερη στα αγόρια και αυξανόμενη της ηλικίας και είναι μεγαλύτερη στην Ευρώπη. Φαίνεται πως οφείλεται στο γεγονός ότι τα παιδιά πηγαίνουν αργότερα για ύπνο στις μέρες μας το βράδυ, ενώ σηκώνονται την ίδια ώρα το πρωί [254] και πιθανολογείται ότι μεταξύ άλλων αυτό συμβαίνει λόγω της αύξησης της ενασχόλησής τους με την τεχνολογία [250].

Αρχικά, οι μειωμένες ώρες ύπνου έχουν συνδεθεί με την παχυσαρκία τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιά και σε εφήβους, με μία πρόσφατη ανασκόπηση να αναφέρει ότι η σχέση αυτή είναι πιο συνεπής στις μικρότερες ηλικίες και να θέτει μεταξύ άλλων προβληματισμούς σχετικά με την ανάγκη να λαμβάνονται υπόψη και άλλες συμπεριφορές υγείας που πιθανόν μεσολαβούν/ συμβάλλουν σε αυτή τη σχέση [250]. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει συσχέτιση της στέρησης ύπνου με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία και ανοχή στη γλυκόζη [252]. Προοπτικές μελέτες σε ενήλικες έχει βρεθεί ότι οι μειωμένη διάρκεια ύπνου (συνήθως <5-6 ώρες) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΙΙ, ενώ υπάρχουν και ενδείξεις ότι αρνητική επίδραση έχει και η αυξημένη διάρκεια ύπνου (συνήθως >8-9 ώρες) [249, 252].

Τα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά είναι περιορισμένα. Σε μία μελέτη σε 40 παχύσαρκα παιδιά με αναφερόμενα προβλήματα ύπνου, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της μικρής διάρκειας ύπνου (<6 ώρες) και της παρουσίας ινσουλινοαντίστασης ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ και την ηλικία. Ωστόσο, λόγω του συγχρονικού σχεδιασμού και του μη

αντιπροσωπευτικού δείγματος δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Παράλληλα, βρέθηκε και θετική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του χρόνου ύπνου και του HOMA-IR, προτείνοντας την πιθανή ύπαρξη μη γραμμικής σχέσης (μορφής U) μεταξύ της διάρκειας ύπνου και διαταραχής στον μεταβολισμό της ινσουλίνης [255, 256]. Επιπλέον, όταν εξετάστηκε σε μία άλλη μεγαλύτερη συγχρονική μελέτη η σχέση της μικρής διάρκειας ύπνου (<9 ώρες σε εφήβους και <10 ώρες σε παιδιά) με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, βρέθηκε θετική συσχέτιση με τον ΔΜΣ (αγόρια και κορίτσια) και τα επίπεδα λεπτίνης (κορίτσια) και αρνητική με τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης (αγόρια). Αναφορικά με το HOMA-IR και τα επίπεδα ινσουλίνης, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση με τις ώρες ύπνου στα κορίτσια, η οποία όμως δεν ήταν ανεξάρτητη από την περιφέρεια μέσης [257]. Τέλος, σε μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε παιδιά ηλικίας 4-10 ετών, η μικρότερη διάρκεια ύπνου ή/και μεγάλη διακύμανση σε αυτή βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο μεταβολικό κίνδυνο, όπως μεταξύ άλλων ερμηνεύεται από διαταραγμένες τιμές ινσουλίνης [258].

1.5.3 Βάρος Γέννησης και μετέπειτα αύξηση του σωματικού βάρους

Ο όρος μικρόσωμο για την ηλικία γέννησης (Small for Gestational Age, SGA) χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα νεογνό του οποίου το βάρος ή/και μήκος κατά τη γέννηση είναι τουλάχιστον 2 τυπικές αποκλίσεις μικρότερο από το μέσο για την ηλικία γέννησης και το φύλο του [259]. Τα SGA παιδιά εμφανίζουν, μεταξύ άλλων, αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, προδιαβήτη και ΣΔ II στην ενήλικη ζωή [260, 261], καθώς επίσης το χαμηλό βάρος γέννησης σχετίζεται ισχυρά και ανεξάρτητα με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης, ήδη από την παιδική ηλικία [262-265]. Στους προτεινόμενους μηχανισμούς για την ερμηνεία αυτής της συσχέτισης συγκαταλέγονται οι εξής υποθέσεις:

i) «Ο φαινότυπος της εξοικονόμησης» (“thrifty phenotype” hypothesis): το έμβρυο προσαρμόζεται σε ένα δυσμενές και ανεπαρκές ενδομήτριο περιβάλλον προωθώντας τα περιορισμένα θρεπτικά συστατικά προς τα υψηλής σημασίας ζωτικά όργανα -όπως είναι ο εγκέφαλος- εις βάρος των δευτερευόντων για την επιβίωσή του οργάνων -όπως είναι το πάγκρεας- αναστέλλοντας έτσι την πλήρη ανάπτυξή του. Έτσι, προκαλούνται αλλαγές στη μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος και την ινσουλινοευαισθησία, οι οποίες ενώ βραχυπρόθεσμα είναι απαραίτητες την επιβίωση του εμβρύου και δε διαταράσσουν τη φυσιολογική ομοιοστασία της γλυκόζης, αργότερα σε ένα διατροφικά πλούσιο περιβάλλον οδηγούν σε αύξηση των αποθηκών του σωματικού λίπους, λόγω της ταχείας ανάπτυξης (catch-up growth), και προδιαθέτουν ισχυρά για ανάπτυξη ΣΔ II [266]

ii) «Ο γονότυπος της εξοικονόμησης» (“thrifty genotype” hypothesis): τα γονίδια που προωθούν την εμβρυική επιβίωση και ανάπτυξη σε δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον, προωθούν και την ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης σε ευνοϊκό μεταγεννητικό περιβάλλον και φαίνεται να είναι τα υπεύθυνα για την κωδικοποίηση της ινσουλίνης και του υποδοχέα της [267].

Ο όρος μεγαλόσωμο για την ηλικία γέννησης (Large for Gestational Age, LGA) χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα νεογνό το οποίο βρίσκεται πάνω από το 90^ο εκατοστημόριο των πινάκων ανάπτυξης με βάση την ηλικία και το φύλο [268]. Η γέννηση τέτοιων νεογνών σχετίζεται με το αυξημένο βάρος της μητέρας ή/και την εμφάνιση διαβήτη κύησης [269, 270], αν και ο κίνδυνος παχυσαρκίας και διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη/διαβήτη έχει βρεθεί να είναι επίσης μεγαλύτερος σε φυσιολογικού βάρους απογόνους μητέρων με ΣΔΙ/ΣΔΙΙ ή διαβήτη κύησης [271]. Τα παιδιά αυτά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ινσουλινοαντίσταση [265, 272-274], παχυσαρκία [275] και μεταβολικό σύνδρομο [273]. Φαίνεται πως η σύσταση σώματος αυτών των παιδιών, με τη χαρακτηριστική αύξηση της λιπώδους σε σχέση με την άλιπη μάζα τόσο κατά τη νεογνική ηλικία όσο και για την υπόλοιπη ζωή τους [276], προκαλεί τις μεταβολικές αυτές δυσλειτουργίες. Μια ακόμη πιθανή εξήγηση εμπλέκει τη λεπτίνη και την αντιπονεκτίνη, καθώς έχει παρατηρηθεί πως τα LGA παιδιά έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και χαμηλότερα αντιπονεκτίνης σε σχέση με τους φυσιολογικούς για την ηλικία γέννησης συνομηλίκους τους που έχουν τον ίδιο ΔΜΣ [277, 278].

Τέλος, η αύξηση του σωματικού βάρους στη βρεφική και παιδική ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο της ινσουλινοαντίστασης σε παιδιά φυσιολογικά και μικρόσωμα για την ηλικία γέννησης [9]. Συγκεκριμένα, η γρήγορη αύξηση του βάρους στη βρεφική ηλικία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης και αυξημένη λιπώδη μάζα στα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες [264, 279-281] και προβλέπει τις επιπλοκές της ινσουλινοαντίστασης στην ενήλικη ζωή [282, 283]. Ωστόσο, το χρονικό διάστημα στο οποίο συντελείται αυτή η γρήγορη αύξηση του βάρους αποτελεί θέμα αντιπαράθεσης, με άλλες μελέτες να αναφέρονται στη 1^η βρεφική ηλικία (0-6 μηνών) και άλλες μεταξύ 2-11 ετών [279-281]. Στην περίπτωση των SGA παιδιών, ο αυξημένος κίνδυνος για παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση και ΣΔΙΙ επιτείνεται από την αύξηση του βάρους και του σωματικού λίπους τα πρώτα χρόνια της ζωής [264, 284, 285].

1.5.4 Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

Το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο κατά τη παιδική ηλικία έχει φανεί πως επηρεάζει την εμφάνιση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου στην ενήλικη ζωή, ανεξάρτητα από την παρούσα τότε κοινωνικοοικονομική κατάσταση [3]. Προοπτική μελέτη στη Φιλανδία έδειξε συσχέτιση μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης και του χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου σε άνδρες κάτω των

40 ετών, όχι όμως στις γυναίκες του δείγματος [286]. Ωστόσο, αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και σε συγχρονική έρευνα με μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες στην Αγγλία –ακόμα και αν αυτές ανήλθαν σε υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο στην ενήλικη ζωή- [287], υποδηλώνοντας ότι ίσως στην προαναφερόμενη μελέτη η απουσία συσχέτισης να οφείλεται στην προστατευτική δράση των οιστρογόνων ή/και στη μικρότερη ηλικία των γυναικών [286]. Στην Αμερική το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων φάνηκε να σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση σε εφηβικό πληθυσμό, τόσο συγχρονικά όσο και προοπτικά [288]. Τέλος, συγχρονικά δεδομένα από παιδιά ηλικίας 9-15 ετών στη Δανία αναφέρουν μεγαλύτερη ινσουλινοευαισθησία σε παιδιά με γονείς υψηλότερου μορφωτικού επιπέδου και με μεγαλύτερο εισόδημα, ενώ αντίθετη σχέση βρέθηκε για την Πορτογαλία και την Εσθονία [289]. Στους πιθανούς μηχανισμούς που ευθύνονται για την σχέση μεταξύ χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και της ινσουλινοαντίστασης συγκαταλέγονται οι επιρροές του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου σε συμπεριφορές υγείας (π.χ. διαίτα και άσκηση), στην ενδομήτρια ανάπτυξη ή/και στην ανάπτυξη κατά τη βρεφική ηλικία καθώς και στο ψυχολογικό στρες, στα χαρακτηριστικά της γειτονιάς και στη προσβασιμότητα σε υπηρεσίες υγείας [286, 290].

1.6 ΠΟΛΥΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΑΝΑΛΥΣΗ: ΠΡΟΤΥΠΑ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Για πολλά χρόνια η έρευνα ήταν επικεντρωμένη στην εκτίμηση της σχέσης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων ή άλλων μεμονωμένων παραγόντων του τρόπου ζωής με την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων. Ωστόσο, οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά ή τρόφιμα, αλλά συνδυασμούς τροφίμων σε γεύματα.. Έτσι, πολλοί επιστήμονες υποστηρίζουν ότι είναι χρήσιμη η «ολιστική αποτίμηση» της διατροφικής συμπεριφοράς [291-294], δηλαδή η αξιολόγηση διατροφικών προτύπων τα οποία περιγράφουν πώς διάφορα τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά καταναλώνονται σε συνδυασμούς. Παράλληλα, δεδομένης της πολυπλοκότητας της διατροφικής συμπεριφοράς (πχ. γευματικές συνήθειες) αλλά και της αλληλεπίδρασής της με παράγοντες της φυσικής δραστηριότητας, καθίσταται χρήσιμη και η αξιολόγηση των προτύπων σε επίπεδο «τρόπου ζωής» [195, 295].

Η μελέτη των προτύπων είναι σημαντική από βιολογική σκοπιά, καθώς στοχεύει στην αξιολόγηση του συνόλου της διαίτας/συμπεριφοράς και λαμβάνει υπ' όψη ότι τα τρόφιμα καταναλώνονται σε πολύπλοκους συνδυασμούς, ότι υπάρχουν αλληλεπιδράσεις και συνέργιες μεταξύ των διατροφικών συστατικών, της διατροφικής συμπεριφοράς και των γενικότερων συμπεριφορών υγείας, καθώς και ότι η ισορροπία μεταξύ των προστατευτικών και των επιβαρυντικών παραγόντων μπορεί να είναι σημαντική. Επιπλέον, στο πλαίσιο της δημόσιας

υγείας η μελέτη των προτύπων μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανάπτυξη συστάσεων διατροφής/τρόπου ζωής [296].

Για τον προσδιορισμό των διατροφικών προτύπων δύο μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη βιβλιογραφία [294, 297]. Η μία μέθοδος (εκ των προτέρων ανάλυση- *a priori analysis*) οδηγεί στον προσδιορισμό προτύπων μέσω της δημιουργίας δεικτών, οι οποίοι προκύπτουν χρησιμοποιώντας θεωρητικές γνώσεις διατροφής/άσκησης (πχ. αντίστοιχες συστάσεις διατροφής ή/και άσκησης). Τα πρότυπα αυτά καλούνται «θεωρητικά πρότυπα». Η άλλη μέθοδος (εκ των υστέρων ανάλυση-*a posterior analysis*) στηρίζεται σε πολύπλοκες στατιστικές τεχνικές πολυμεταβλητής ανάλυσης, όπως είναι η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Principal Component Analysis-PCA), η παραγοντική ανάλυση (Factor Analysis) και η συσταδική ανάλυση (Cluster Analysis), βάσει των οποίων προκύπτουν «εμπειρικά πρότυπα». Πρόσφατα στη διατροφική επιδημιολογία έχει προταθεί και η μέθοδος μειωμένου βαθμού παλινδρόμησης (Reduced Rank Regression- RRR) που οδηγεί στον προσδιορισμό προτύπων που σχετίζονται με μία συγκεκριμένη έκβαση (π.χ. νόσος ή βιοχημικοί δείκτες) [298, 299].

Η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Principal Component Analysis-PCA) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον προσδιορισμό των εκάστοτε προτύπων. Πρόκειται για ένα καθαρά μαθηματικό μετασχηματισμό των αρχικών υπό μελέτη μεταβλητών που έχει ως σκοπό να δημιουργήσει γραμμικούς συνδυασμούς των αρχικών αυτών μεταβλητών, έτσι ώστε οι γραμμικοί αυτοί συνδυασμοί να είναι ασυσχέτιστοι μεταξύ τους, αλλά να περιέχουν όσο γίνεται μεγαλύτερο μέρος της διακύμανσης των αρχικών μεταβλητών. Τα πλεονεκτήματα από αυτή τη διαδικασία είναι πολλαπλά. Αρχικά από ένα σύνολο συσχετισμένων μεταβλητών καταλήγουμε σε ένα σύνολο ασυσχέτιστων μεταβλητών με αποτέλεσμα να αποφεύγεται το πρόβλημα της πολυσυγγραμμικότητας. Επιπλέον, εάν θεωρήσουμε ότι οι συσχετίσεις μεταξύ των αρχικών μεταβλητών είναι αρκετά ισχυρές υπάρχει δυνατότητα μικρότερος αριθμός νέων μεταβλητών, σε σχέση με τον αριθμό των αρχικών μεταβλητών, να ερμηνεύει σε ικανό βαθμό ποσοστό της αρχικής πληροφορίας με κόστος, βέβαια την απώλεια κάποιου μέρους αυτής [300].

Η μελέτη των διατροφικών προτύπων στο πλαίσιο της διατροφικής επιδημιολογίας έχει λοιπόν ευρέως διαδοθεί και αναπτυχθεί τα τελευταία 10 χρόνια ως μια εναλλακτική μέθοδος διερεύνησης της σχέσης μεταξύ διατροφής και χρόνιων νοσημάτων [291-293]. Ωστόσο, τα δεδομένα που αφορούν παιδιά και εφήβους είναι ελάχιστα [296]. Περιορισμένος αριθμός μελετών σε αυτούς τους πληθυσμούς έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ διατροφικών προτύπων και παχυσαρκίας ή/και άλλων παραγόντων κινδύνου για χρόνια νοσήματα, [301-307] Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την συσχέτιση διατροφικών προτύπων και ινσουλινοντίστασης περιορίζονται σε μελέτες ενηλίκων [308-314]. Επιπλέον, αντίστοιχα δεδομένα σε επίπεδο

προτύπων «τρόπου ζωής» δεν είναι διαθέσιμα. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες σε ελληνικό παιδικό πληθυσμό έχουν συμπεριλάβει στις αναλύσεις τους εκτός από αμιγώς διατροφικούς παράγοντες και γευματικές συνήθειες, δεδομένα άσκησης και καθιστικής δραστηριότητας διερευνώντας την συνδυαστική επίδραση αυτών στην παχυσαρκία [315, 316].

Επομένως, αναφορικά με την ινσουλινοαντίσταση, τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τους παράγοντες του τρόπου ζωής που σχετίζονται με την εμφάνισή της σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας είναι συγκεχυμένα και προέρχονται στην πλειονηφία τους -όπως παρουσιάστηκε στις παραπάνω θεματικές ενότητες- από μελέτες που εξετάζουν την μεμονωμένη επίδραση αυτών στην παρουσία της παθολογικής αυτής κατάστασης. Δεδομένης της συμβολής της ινσουλινοαντίστασης από την παιδική κιόλας ηλικία στην αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου, καθώς και των πλεονεκτημάτων της πολυμεταβλητής ανάλυσης, εγείρεται η ανάγκη εφαρμογής αυτής της μεθόδου στη διερεύνηση των παραγόντων τρόπου ζωής που σχετίζονται με αυτή, προκειμένου να διατυπωθούν αντίστοιχες συστάσεις σε επίπεδο δημόσιας υγείας.

Διάφοροι παράγοντες –συνήθειες διατροφής, άσκησης, ύπνου- έχουν συσχετιστεί μεμονωμένα με την εμφάνιση της ινσουλινοαντίστασης, η οποία στις μέρες μας είναι συχνή στα παιδιά και στους εφήβους και συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του συνδυασμού παραγόντων τρόπου ζωής και της ινσουλινοαντίστασης σε ελληνικό παιδικό πληθυσμό ηλικίας 9-13 ετών.

Συγκεκριμένα, αρχικά η παρούσα διατριβή είχε ως σκοπό τον προσδιορισμό των προτύπων του τρόπου ζωής για το σύνολο του δείγματος και στη συνέχεια τη συσχέτιση αυτών με δείκτες ινσουλινοαντίστασης ή/και την παρουσία ινσουλινοαντίστασης.

Η πρακτική αξία των αποτελεσμάτων έγκειται στην «ολιστική αποτίμηση» των συμπεριφορών υγείας που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της ινσουλινοαντίστασης, γεγονός πολύ σημαντικό, καθώς χωρίς την κατάλληλη πρόληψη σε επίπεδο δημόσιας υγείας ή/και αποτελεσματική αντιμετώπιση, η συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση επιδεινώνεται και ακολουθεί το άτομο στην ενήλικη ζωή του.

3.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη Healthy Growth είναι μία συγχρονική (cross-sectional) επιδημιολογική μελέτη που επιπλέον συνδυάζει την αναδρομική συλλογή πληροφοριών από παιδιά σχολικής-προεφηβικής ηλικίας (9 έως 13 ετών) και τους γονείς τους. Η μελέτη ξεκίνησε τον Μάιο του 2007 με την εφαρμογή ενός πρώτου πιλοτικού σταδίου, το οποίο ολοκληρώθηκε στα μέσα Ιουνίου του 2007 και είχε ως στόχο τον ποιοτικό έλεγχο των παρατηρήσεων και του τρόπου συλλογής τους. Από τα μέσα Σεπτεμβρίου του 2007, με την έναρξη της νέας σχολικής χρονιάς (2007-2008), ξεκίνησε το δεύτερο κυρίως στάδιο της μελέτης, το οποίο και ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 2009. Η επιλογή των υπό-μελέτη σχολείων έγινε μετά από τη λήψη σχετικής έγκρισης από το Τμήμα Αγωγής Υγείας και Περιβαλλοντικής Αγωγής του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων (Αριθμός Πρωτοκόλλου: 7055/Γ7-Αθήνα, 19-01-2007), μετά την γνωμοδότηση του Τμήματος Ερευνών Τεκμηρίωσης και Εκπαιδευτικής Τεχνολογίας του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου. Επιπλέον, έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης ελήφθη από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Στη μελέτη κλήθηκε να συμμετάσχει ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός τυχαία επιλεγμένων δημόσιων και ιδιωτικών δημοτικών σχολείων από τέσσερις νομούς της ελληνικής επικράτειας (Αττικής, Αιτωλοακαρνανίας, Λασιθίου Κρήτης και Θεσσαλονίκης). Μετά την θετική ανταπόκριση των σχολείων που επιλέχθηκαν για να συμμετάσχουν στη μελέτη, όλοι οι γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών που φοιτούσαν στις Ε΄ και ΣΤ΄ τάξεις των σχολείων αυτών έλαβαν ένα εκτενές ενημερωτικό γράμμα που περιέγραφε αναλυτικά τους σκοπούς, τα στάδια και τις μετρήσεις που θα ελάμβαναν χώρα στα πλαίσια της μελέτης. Όσοι γονείς ή κηδεμόνες συναίνεσαν για την συμμετοχή του παιδιού τους στην μελέτη υπέγραψαν και επέστρεψαν στην ερευνητική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου το σχετικό συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής που υπήρχε στο τέλος του ενημερωτικού γράμματος. Υπογεγραμμένες δηλώσεις συμμετοχής συλλέχθηκαν από 2655 από το σύνολο των 4145 παιδιών (ποσοστό ανταπόκρισης-response rate: 64.1%).

3.2 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΣΧΟΛΕΙΩΝ-ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η δειγματοληψία των σχολείων ήταν τυχαία, πολυσταδιακή (multi-stage sampling) και διαστρωματοποιημένη (stratified) βάσει του μέσου επιπέδου εκπαίδευσης (χρόνια εκπαίδευσης) του ενήλικου πληθυσμού ηλικίας 25-65 ετών, καθώς και του αριθμού του μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9 έως 13 ετών στους αντίστοιχους Δήμους των υπό-μελέτη νομών. Συγκεκριμένα η δειγματοληψία περιελάμβανε τα ακόλουθα βήματα [317]:

- Εύρεση και καταγραφή από τα πιο πρόσφατα αρχεία απογραφής του ελληνικού πληθυσμού της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας (ΕΣΥΕ, Απογραφή 2001) πληροφοριών σχετικά με το εκπαιδευτικό επίπεδο ατόμων ηλικίας 25 έως 65 ετών και με το μέγεθος του προεφηβικού πληθυσμού ηλικίας 9 έως 13 ετών ανά αστική/ ημι-αστική/ αγροτική περιοχή σε κάθε ένα από τους τέσσερις υπό-μελέτη νομούς.
- Υπολογισμός για κάθε Δήμο στους τέσσερις νομούς του μέσου επιπέδου εκπαίδευσης του πληθυσμού ενηλίκων ηλικίας 25 έως 55 ετών, ηλικιακό εύρος στο οποίο εντάσσονται οι γονείς των παιδιών 9 έως 13 ετών που απαρτίζουν τον μαθητικό πληθυσμό του δείγματός της παρούσας μελέτης.
- Σύμφωνα με τα στοιχεία που προέκυψαν για το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης του πληθυσμού των ενηλίκων δημοτών ηλικίας 25 έως 65 ετών σε κάθε Δήμο, οι Δήμοι σε κάθε νομό κατανεμήθηκαν σε 3 κατηγορίες-στρώματα (strata) διαφορετικού επιπέδου εκπαίδευσης, και συγκεκριμένα σε δήμους Χαμηλότερου, Μέσου και Υψηλότερου εκπαιδευτικού επιπέδου γονέων.
- Στη συνέχεια ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός Δήμων επιλέχθηκε τυχαία από την κάθε κατηγορία-στρώμα Δήμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο γονέων, αναλογικά με την ποσοστιαία κατανομή του προεφηβικού μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9 έως 14ετών που κατοικούν στους εν λόγω Δήμους σύμφωνα πάντα με τα στοιχεία της ΕΣΥΕ.
- Εν συνεχεία ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός σχολείων επιλέχθηκε τυχαία από τον κάθε Δήμο, αναλογικά με την ποσόστωση του μαθητικού πληθυσμού (9-13 ετών/ Ε και ΣΤ τάξεων) που είναι εγγεγραμμένος στα σχολεία των επιλεγμένων Δήμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο γονέων σύμφωνα με τα στοιχεία από το Παιδαγωγικό Ινστιτούτο καθώς και από τα κατά τόπους γραφεία Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης.
- Στην περίπτωση που ένα τυχαία επιλεγμένο σχολείο αρνήθηκε τη συμμετοχή του στη μελέτη ή απορρίφθηκε λόγω χαμηλής συμμετοχής (<70%) υπήρχαν εναλλακτικές επιλογές σχολείων, τέτοιες ώστε να διατηρηθεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

3.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Σε όλες τις περιοχές που διεξήχθη η μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια ακριβή εξεταστικά όργανα και η ίδια μεθοδολογία μετρήσεων. Η πραγματοποίηση των μετρήσεων και η καταγραφή των τιμών λάμβανε χώρα από δύο καλά εκπαιδευμένα μέλη της ερευνητικής ομάδας καθένα από τα οποία κατείχε το ρόλο του κύριου και του βοηθού ερευνητή, αντίστοιχα. Ο ρόλος του βοηθού ερευνητή ήταν να βοηθά στη σωστή τοποθέτηση των υποκειμένων στα όργανα μέτρησης, ενώ ο κύριος ερευνητής κατέγραφε τις μετρήσεις.

3.3.1 Ύψος-Βάρος

Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca, Hamburg, Germany) με ακρίβεια $\pm 100\text{g}$. Τα υποκείμενα της μελέτης ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελαχίστη δυνατή ένδυση. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurt plane). Η μέτρηση του ύψους έγινε με την χρήση ενός αναστημόμετρου (Leicester Height Measure) με ακρίβεια $\pm 0,5\text{cm}$. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) των εξεταζομένων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

3.3.2 Περίμετρος μέσης

Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με μία μη-εκτατή ταινία (Höchstmass, Germany) με ακρίβεια $\pm 0,1\text{cm}$. Το υποκείμενο βρισκόταν σε όρθια θέση, με τα χέρια του να κρέμονται ελεύθερα στο πλάι του σώματος από τους ώμους και τα πόδια ενωμένα. Με την κοιλιά του χαλαρή στο τέλος μίας ελαφριάς εκπνοής, τοποθετούνταν η ταινία σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης και παράλληλα με το δάπεδο, στο επίπεδο του ομφαλού και στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγώνιας ακρολοφίας.

3.4 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Μία ημέρα πριν τη διεξαγωγή των αιματολογικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε επίσκεψη στο κάθε σχολείο που συμμετείχε στη μελέτη, κατά την οποία οι εθελοντές έλαβαν σαφείς οδηγίες ώστε να τηρήσουν μία 12ωρη νηστεία από το βράδυ της προηγούμενης ημέρας έως το επόμενο πρωινό.

Μετά από τη 12-ωρη ολονύχτια νηστεία ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος από τους συμμετέχοντες στη μελέτη νωρίς το πρωί της επόμενης ημέρας (από 8:15 έως 10:00 πμ.). Εκπαιδευμένο προσωπικό, πραγματοποίησε φλεβοκεντήσεις για τη συλλογή συνολικά 23 ml αίματος. Το αίμα τοποθετήθηκε σε τέσσερα διαφορετικού όγκου σωληνάρια, δύο των 2,6 ml και δύο των 9 ml. Τα τρία σωληνάρια περιείχαν αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA) ως αντιπηκτικό ενώ το τέταρτο δεν είχε αντιπηκτικό. Τα δύο σωληνάρια EDTA των 2,6 ml χρησιμοποιήθηκαν για τη συλλογή ολικού αίματος. Το υπόλοιπο δείγμα αίματος που συγκεντρώθηκε στο σωληνάριο με EDTA χρησιμοποιήθηκε για την απομόνωση πλάσματος. Το εναπομένον αίμα που συγκεντρώθηκε στο σωληνάριο των 9 ml χωρίς πρόσθετο αντιπηκτικό,

διατηρήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για δύο ώρες, όπου αφέθηκε να πήξει, καθώς το δείγμα αυτό προοριζόταν για διαχωρισμό και παραλαβή του ορού.

Η φυγοκέντρηση για τον διαχωρισμό των δειγμάτων ορού και πλάσματος πραγματοποιήθηκε στο χώρο του σχολείου στις 4000 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά της ώρας με τη χρήση μίας φορητής φυγοκέντρου (Hermle Z200A, Wehingen, Germany). Ειδικά για τα δείγματα πλάσματος η φυγοκέντρηση των δειγμάτων του αίματος πραγματοποιήθηκε μέσα στα επόμενα 10 min από την χρονική στιγμή της φλεβοκέντησης, με στόχο τη μείωση του χρόνου δράσης των πρωτεολυτικών και γλυκολυτικών ενζύμων. Ένα μέρος του ορού (1,5 ml) και του πλάσματος (0,5 ml) χρησιμοποιήθηκαν απευθείας για βιοχημικές αναλύσεις, ενώ τα εναπομένοντα δείγματα ορού και πλάσματος διαμοιράστηκαν σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorfs), σε ποσότητα ~0,5ml στο καθένα και αποθηκεύτηκαν στη βαθιά κατάψυξη σε θερμοκρασία -80°C. Η αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε στο «Εργαστήριο Διατροφής και Μεταβολισμού» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

3.4.1 Γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας

Στα παραπάνω δείγματα πραγματοποιήθηκαν διάφοροι βιοχημικοί προσδιορισμοί μεταξύ των οποίων η Γλυκόζη πλάσματος (G_F) και η Ινσουλίνη ορού (I_F) με τη χρήση φωτομετρικών (Roche Diagnostics SA, Vasilisa, Swiss) και ραδιοανοσοενζυμικών (Kyowa Medex Ltd, Minami-Ishiki, Japan) μεθόδων αντίστοιχα. Για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες:

- Ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης

(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance): $HOMA-IR = [I_F \text{ (mU/L)} \times G_F \text{ (mmol/L)}] / 22.5$

- Πηλίκο Γλυκόζης Νηστείας προς Ινσουλίνη Νηστείας

(Fasting Glucose to Fasting Insulin Ratio): $FGIR = G_F / I_F$

Οι δείκτες αυτοί είναι αξιόπιστοι για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης τόσο στα παιδιά όσο και στους εφήβους [22].

3.5 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

3.5.1 Ανακλήσεις 24-ώρου

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών των εξεταζομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της τεχνικής της ανάκλησης 24-ώρου. Συγκεκριμένα σε κάθε εξεταζόμενο πραγματοποιήθηκαν τρεις ανακλήσεις 24-ώρου, και συγκεκριμένα δύο ανακλήσεις καθημερινής και μία Σαββατοκύριακου και ειδικότερα Κυριακής. Όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας διεξήγαγαν τις συνεντεύξεις-ανακλήσεις ήταν κατάλληλα εκπαιδευμένα για να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα καταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης. Κατά τη διάρκεια των ανακλήσεων 24-ώρου ζητήθηκε από τους εξεταζόμενους να ανακαλέσουν τον τύπο και την ποσότητα των τροφίμων και ροφημάτων που κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα με χρονική διαδοχή, δηλαδή από τη στιγμή που ξύπνησαν το πρωί έως την ίδια χρονική στιγμή την επόμενη ημέρα. Για να βελτιωθεί η ακρίβεια κατά τη περιγραφή των καταναλισκόμενων τροφίμων, αλλά και κατά την εκτίμηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας χρησιμοποιήθηκαν προπλάσματα τροφίμων (Dairy Food Council, ΗΠΑ), καθώς και μεζούρες οικιακής χρήσης (κούπες, κουταλάκια του γλυκού και κουτάλια της σούπας κτλ).

Η ανάλυση των στοιχείων που συλλέχθηκαν από τις ανακλήσεις 24-ώρου έγινε με τη χρήση του λογισμικού διατροφικής ανάλυσης Nutritionist V (First Databank, San Bruno, CA), η βάση του οποίου εμπλουτίστηκε εκτενώς ώστε να περιλαμβάνει την ακριβή συγκέντρωση σε μακρο- και μικρο-θρεπτικά συστατικά για μία ευρεία γκάμα σύνθετων επεξεργασμένων τροφίμων που είναι διαθέσιμα στην ελληνική αγορά, καθώς και ελληνικών συνταγών [318, 319], πληροφορίες οι οποίες στην πλειοψηφία τους έχουν προκύψει από χημικές αναλύσεις των εν λόγω τροφίμων και συνταγών.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ομαδοποίηση των τροφίμων που εμφανίζονταν στο Nutritionist V. Συνολικά 47 ομάδες τροφίμων προέκυψαν αρχικά βάσει κοινών χαρακτηριστικών και θρεπτικών συστατικών. Τα σύνθετα επεξεργασμένα τρόφιμα, όπως οι συνταγές, αποσυντέθηκαν και κατατάχθηκαν στις ομάδες τροφίμων ανάλογα με τα κύρια συστατικά. Μία παρόμοια μεθοδολογία για την εξαγωγή ομάδων τροφίμων έχει αναφερθεί σε μελέτες με μικρότερο μέγεθος δείγματος και με μόνο μία ανάκληση 24-ώρου διαθέσιμη [320]. Παραδείγματα τροφίμων που συμπεριλαμβάνονται στις διάφορες ομάδες τροφίμων υπάρχουν ήδη διαθέσιμα στη βιβλιογραφία [321]. Συνολικά δημιουργήθηκαν τελικά 18 κύριες και ευρύτερες κατηγορίες τροφίμων (ολικής αλέσεως τρόφιμα, επεξεργασμένα τρόφιμα, γαλακτοκομικά προϊόντα, λαχανικά, φρούτα, κόκκινο κρέας, αλλαντικά, αυγά, πατάτες, όσπρια, ψάρια, θαλασσινά, λευκό κρέας, λίπη και έλαια, φρέσκοι φυσικοί χυμοί, ζαχαρούχα ποτά, αλμυρά σνακ και γλυκά) και οι αντίστοιχες τιμές

υπολογίστηκαν ως ημερήσια κατανάλωση σε γραμμάρια. Ένα μέρος από αυτές τις κύριες ομάδες τροφίμων χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση που περιγράφεται παρακάτω.

3.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

3.6.1 Ποιοτική εκτίμηση των επιπέδων Φυσικής Δραστηριότητας

Η αποτίμηση της μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα (Moderate to vigorous physical activity (MVPA) έγινε με τυποποιημένη συνέντευξη για τη φυσική δραστηριότητα, βασισμένη σε ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από μέλος της ερευνητικής ομάδας. Τα παιδιά ανέφεραν το χρόνο που αφιέρωναν σε διάφορες φυσικές δραστηριότητες σε δύο καθημερινές και μία ημέρα Σαββατοκύριακου. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η εγκυρότητα του ερωτηματολογίου εκτείνεται από $r=0.715$ σε $r=0.815$ για τις τρεις μέρες και η αξιοπιστία της εξέτασης-επανεξέτασης του ερωτηματολογίου έχει βρεθεί να είναι $r=0.64$ [322]. Από τα παιδιά ζητήθηκε να αναφέρουν όλες τις δραστηριότητες που έκαναν είτε μόνα τους ή με φίλους ή με την επίβλεψη ενός γυμναστή. Οι αναφερόμενες δραστηριότητες κατηγοριοποιούνταν από ένα μέλος της ερευνητικής ομάδας σε μέτριας προς υψηλής έντασης φυσικές δραστηριότητες (που αντιστοιχούν σε ένταση μεγαλύτερη από τέσσερα μεταβολικά ισοδύναμα-Metabolic Equivalents, METS) στις οποίες συμπεριλαμβάνονται: μέτριας έντασης άσκηση (όπως ζωνρό περπάτημα, μπαλέτο/ χορός, ιππασία, ποδηλασία, και κωπηλασία), υψηλής έντασης άσκηση (όπως καλαθοσφαίριση/ ποδόσφαιρο/ χειροσφαίριση, κολύμβηση, σκι, γυμναστική, κωπηλασία με κανό και γενικότερα η συμμετοχή σε δραστήρια παιχνίδια σε εξωτερικούς χώρους) και πολύ υψηλής έντασης άσκηση (όπως πρωταθλητισμός και δρόμος μεγάλων αποστάσεων-αντοχής). Δεδομένης της ηλικιακής ομάδας της μελέτης, η μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα ορίστηκε ως η συνεχόμενη άσκηση που προκαλεί εφίδρωση και βαριά αναπνοή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 15 λεπτών, αλλά με ευκαιριακά διαλείμματα στην ένταση και δεν χρησιμοποιήθηκε ο αυστηρός ορισμός των 20 συνεχόμενων λεπτών αερόβιας άσκησης που είναι κατάλληλος για ενήλικες. Τέλος, οι ώρες που το παιδί αφιέρωνε σε καθιστικές δραστηριότητες και πιο συγκεκριμένα στην παρακολούθηση τηλεόρασης/βίντεο/DVD, σε βιντεοπαιχνίδια και τη χρήση του υπολογιστή για διασκέδαση σε δύο καθημερινές και μία ημέρα Σαββατοκύριακου αξιολογήθηκαν από δύο ερωτήσεις του ίδιου ερωτηματολογίου. Η μέση διάρκεια της εκάστοτε δραστηριότητας ανά ημέρα υπολογίστηκε από την εξίσωση: [(διάρκεια δραστηριότητας καθημερινής x 5) + διάρκεια δραστηριότητας Σαβ/ κου]/7.

3.7 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΓΟΝΕΩΝ

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

3.7.1 Περιγεννητικοί παράγοντες

Με την χρήση του ερωτηματολογίου των γονέων πραγματοποιήθηκε η καταγραφή διαφόρων περιγεννητικών πληροφοριών που αφορούσαν: το σύννηθες βάρος της μητέρας 2 έως 3 μήνες πριν τη σύλληψη του παιδιού της; το βάρος (σε κιλά) που πήρε η μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της; τη συνολική διάρκεια της κύησης (σε εβδομάδες); του είδους του τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική); της χρήσης συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος και σιδήρου για κάθε τρίμηνο εγκυμοσύνης; των συνηθειών καπνίσματος (ενεργητικού και παθητικού) κατά της διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού; του βάρους, του μήκους και της περιμέτρου της κεφαλής του βρέφους κατά τη γέννηση, καθώς και κάθε μήνα μέχρι τη συμπλήρωση των 12 πρώτων μηνών της ζωής του, σύμφωνα πάντα με τα διαθέσιμα δεδομένα από το βιβλιάριο υγείας του παιδιού; της ανάπτυξης διαβήτη ή υπέρτασης κατά τη διάρκεια της κύησης; της διατροφής του βρέφους κατά τους 12 πρώτους μήνες της ζωής του παιδιού.

3.7.2 Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό

Στο ερωτηματολόγιο των γονέων υπήρχαν επίσης ερωτήσεις για την καταγραφή του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού χρόνιων ή κληρονομικών νοσημάτων για συγγενείς 1^{ου} βαθμού του παιδιού, δηλαδή για τους γονείς του παιδιού και τους γονείς και των 2 γονέων του παιδιού (παππούς- γιαγιά). Συγκεκριμένα, για το καθένα από τα παραπάνω μέλη της οικογένειας ζητήθηκε να διευκρινιστεί αν πάσχουν ή έχουν ασθενήσει από τουλάχιστον μία ή από περισσότερες από τις παρακάτω ασθένειες-παθήσεις: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I ή II; Υπερλιπιδαιμίες (υψηλά επίπεδα χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων); Έμφραγμα του μυοκαρδίου; Στηθάγχη; Χειρουργική επέμβαση στη καρδιά; Εγκεφαλικό επεισόδιο; Οστεοπόρωση; Κάταγμα στο καρπό, στη κεφαλή του μηριαίου οστού και στη σπονδυλική στήλη; ή από κάποια άλλη ασθένεια που δεν θα αναφέρεται στην παραπάνω λίστα.

3.7.3 Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά & κοινωνικό-οικονομικά στοιχεία της οικογένειας

Μεταξύ των στοιχείων συλλέχθηκαν από τους γονείς ήταν: α) το βάρος, το ύψος και η ηλικία του πατέρα, της μητέρας και των αδελφών του παιδιού; η καταγωγή τα χρόνια εκπαίδευσης και το επάγγελμα του πατέρα και της μητέρας; β) Ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζει ο πατέρας ή/και η μητέρα συνολικά και εντός σπιτιού, καθώς και το χρονικό διάστημα των καπνιστικών συνηθειών των δύο γονέων; γ) το ετήσιο οικογενειακό εισόδημα τα τελευταία τρία χρόνια; δ) Το είδος της κατοικίας (ιδιόκτητη ή μη) καθώς και το μέγεθος (σε τετραγωνικά μέτρα: m²) της κύριας κατοικίας της οικογένειας; ε) ο αριθμός των αυτοκινήτων που υπάρχουν στην οικογένεια, στ) η οικογενειακή κατάσταση του γονέα που παραχώρησε τη συνέντευξη (Άγαμη/ος; Παντρεμένη/ος; Διαζευμένη/ος; Χήρα/ος); και ζ) ο συνολικός αριθμός και η ταυτότητα καθενός από τα μέλη της οικογένειας που κατοικούν εντός της κύριας κατοικίας.

3.7.4 Συνήθειες & ποιότητα ύπνου των παιδιών

Χρησιμοποιώντας έγκυρες και σταθμισμένες ερωτήσεις [323] υπολογίστηκε ο καθημερινός χρόνος ύπνου του παιδιού ζητώντας από τους γονείς να αναφέρουν την ώρα που το παιδί τους συνήθως ξυπνάει το πρωί και την ώρα που πέφτει για ύπνο το βράδυ τόσο κατά τις καθημερινές όσο και το Σαββατοκύριακο. Επιπλέον, ζητήθηκε από τους γονείς να αναφέρουν αν το παιδί τους κοιμάται τις μεσημεριανές ώρες τόσο τις καθημερινές όσο και το Σαββατοκύριακο και για πόση ώρα. Τέλος, η ποιότητα ύπνου του παιδιού εκτιμήθηκε ζητώντας από τους γονείς να απαντήσουν στην ερώτηση: “Γενικά πως θα χαρακτηρίζατε την ποιότητα ‘ύπνου του παιδιού σας;” επιλέγοντας μία από τις ακόλουθες απαντήσεις: “Πολύ Καλή (Κοιμάται καθ’όλη τη διάρκεια της νύχτας χωρίς να ξυπνά)”; “Καλή (Μερικές φορές ξυπνά κατά τη διάρκεια της νύχτας)”; “Κακή (Ξυπνά πολύ συχνά κατά τη διάρκεια της νύχτας, αλλά δεν δυσκολεύεται να κοιμηθεί το βράδυ και να ξυπνήσει το πρωί)”; “Πολύ Κακή (Είναι ανήσυχο κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ παράλληλα δυσκολεύεται να κοιμηθεί το βράδυ και να ξυπνήσει το πρωί)”; “Δεν ξέρω/ Δεν γνωρίζω”.

3.8 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ

3.8.1 Στάδιο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner (ή στάδιο κατά Tanner)

Το στάδιο της βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner είναι πολύ πιο ενδεικτικό της ωρίμανσης του παιδιού σε σύγκριση με την ημερολογιακή του ηλικία. Καθώς το στάδιο της βιολογικής ωρίμανσης ενός παιδιού καθορίζει τις απαιτήσεις του σε θρεπτικά συστατικά και επηρεάζει σημαντικά ορμονικές και μεταβολικές πορείες, η αξιολόγηση του κρίνεται πολύ σημαντική ιδιαίτερα σε μια μεταβατική ηλικία, όπως η προεφηβική. Η αξιολόγηση του σταδίου κατά Tanner

έγινε σε πέντε στάδια (Tanner Stage 1 έως 5) σύμφωνα με τη σχετική μεθοδολογία [324]. Πιο συγκεκριμένα, στα κορίτσια το στάδιο κατά Tanner εκτιμήθηκε ανάλογα με το βαθμό της ανάπτυξης του μαστού και την τριχοφυΐα του εφηβαίου, ενώ στα αγόρια ανάλογα με το βαθμό της ανάπτυξης του πέους και όρχεων και της σχετικής τριχοφυΐας. Η εκτίμηση πραγματοποιήθηκε οπτικά από εξειδικευμένη και καλά εκπαιδευμένη παιδίατρο.

3.9 ΟΡΙΣΜΟΙ-ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

3.9.1 Ορισμός Ινσουλिनoαντίστασης

Καθώς δεν υπάρχει ένας ευρέως αποδεκτός αριθμητικός ορισμός της ινσουλινoαντίστασης στα παιδιά [30], χρησιμοποιήθηκαν διάφορες κατωφλικές τιμές που προτείνονται από τη βιβλιογραφία:

- HOMA-IR > 3,16 [32]
- HOMA-IR > 3,99, κατώφλι που προέρχεται από μελέτες σε ενήλικες [325]
- HOMA-IR > 5,56, κατώφλι που αντιστοιχεί στο 97,5^ο εκατοστημόριο των παιδιών του δείγματος με φυσιολογικό σωματικό βάρος, όπως έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μελέτες [31, 35]
- FGIR < 7 [34]

3.9.2 Κατηγοριοποίηση Σωματικού Βάρους

Τα παιδιά που συμμετείχαν στη παρούσα μελέτη ταξινομήθηκαν ως λιποβαρή, φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα, σύμφωνα με τις «κατωφλικές» τιμές του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) τις σχετικές με την ηλικία και το φύλο τους, όπως αυτές ορίζονται από το διεθνή οργανισμό International Obesity Task Force (IOTF) [326, 327].

3.9.3 Ορισμός Κεντρικής Παχυσαρκίας

Κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε όταν η περιφέρεια μέσης βρίσκεται στο 90^ο εκατοστημόριο της αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας ή πάνω από αυτό [328].

3.9.4 Αξιολόγηση των Συνηθειών Κατανάλωσης Πρωινού & της Συχνότητας Γευμάτων

Αν και δεν υπάρχει κάποιος ευρέως αποδεκτός ορισμός για την κατανάλωση του πρωινού, ένα ισορροπημένο πρωινό προτείνεται ότι ως πρώτο γεύμα της ημέρας θα μπορούσε να περιέχει επιλογές από τις εξής τρεις ομάδες τροφίμων: γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα; δημητριακά (ολικής αλέσεως κατά προτίμηση) και φρούτα (φρέσκα φρούτα ή φυσικοί χυμοί χωρίς ζάχαρη)

[329]. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από τις ανακλήσεις 24-ώρου και λαμβάνοντας υπόψη τον προαναφερόμενο ορισμό του ισορροπημένου πρωινού, δημιουργήθηκε μία κατηγορική μεταβλητή προκειμένου να αξιολογηθεί η επάρκεια του πρωινού που κατανάλωναν τα παιδιά της μελέτης. Συγκεκριμένα δημιουργήθηκαν οι εξής κατηγορίες: 0= αλμυρά, γλυκά ή άλλα νόστιμα σνακ, 1= καμία μερίδα γαλακτοκομικών, δημητριακών ή φρούτων, 2= μία μερίδα γαλακτοκομικών ή δημητριακών ή φρούτων, 3= μία μερίδα γαλακτοκομικών και μία μερίδα δημητριακών ή φρούτων, 4= μία ή περισσότερες μερίδες γαλακτοκομικών, δημητριακών και φρούτων.

Τα δεδομένα των ανακλήσεων 24-ώρου χρησιμοποιήθηκαν επίσης για να οριστεί η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων. Συγκεκριμένα η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων (δηλαδή ο αριθμός των καταναλισκόμενων γευμάτων την ημέρα) εκτιμήθηκε αθροίζοντας τον αριθμό των γευμάτων (πρωινό, δεκατιανό, μεσημεριανό, απογευματινό, βραδινό, προ του ύπνου) στα οποία είχε καταναλωθεί κάποια μερίδα οποιουδήποτε τροφίμου.

Το μέγεθος της μερίδας για τα φρούτα ορίστηκε σύμφωνα με τα διαβητικά ισοδύναμα (ανάλογα με το βάρος του εκάστοτε φρούτου), για τα υγρά τρόφιμα η μερίδα αντιστοιχούσε στα 245γρ, για το τυρί στα 30γρ, για το γιαούρτι στα 200γρ, για το κρέας/ψάρι και τα αλλαντικά στα 30γρ, για τα όσπρια/μακαρόνια/δημητριακά στο ½ φλιτζάνι, για τις πατάτες στα 100γρ, για το ρύζι στα 70γρ, για το ψωμί στα 30γρ, για τις φρυγανιές στα 20γρ, για τα βραστά λαχανικά στο ½ φλιτζάνι, για τα ωμά λαχανικά στο 1 φλιτζάνι, για τα λιπαρά στα 5γρ και για τα γλυκά/αλμυρά σνακ η μία μερίδα κυμαινόταν μεταξύ 20-50γρ, έτσι ώστε να περιέχει 15γρ υδατανθράκων σε κάθε περίπτωση.

3.9.5 Δείκτης αξιολόγησης της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης της οικογένειας (Socio-Economic Status index, SES Index)

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν από τα ερωτηματολόγια των γονέων και αφορούσαν την κοινωνικοοικονομική κατάσταση της οικογένειας συνδυάστηκαν και βαθμολογήθηκαν για τη δημιουργία του αντίστοιχου δείκτη. Συγκεκριμένα για την εκτίμηση της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης κάθε οικογένειας χρησιμοποιήθηκαν επίσης ως επιμέρους δείκτες οι εξής μεταβλητές: επίπεδο εκπαίδευσης του πατέρα/μητέρας, το μέγεθος της κατοικίας που διαμένει καθώς και η πιθανή ιδιοκτησία αυτής και ο αριθμός των αυτοκινήτων που κάθε οικογένεια κατέχει.

Το κάθε ένα συστατικό στοιχείο του δείκτη βαθμολογήθηκε ξεχωριστά με τη χρήση μιας κλίμακας τεσσάρων βαθμών (0-3 βαθμοί) εκτός από ένα στοιχείο για το οποίο χρησιμοποιήθηκε κλίμακα δύο βαθμών (0-1 βαθμοί). Συγκεκριμένα η βαθμονόμηση του δείκτη έγινε ως εξής: 0,1,2 και 3 βαθμοί αντιστοιχούν σε <9, 9-12, 12-16 και >16 χρόνια εκπαίδευσης του πατέρα/μητέρας

αντίστοιχα; 0,1,2 και 3 βαθμοί αντιστοιχούν σε κατοχή <20, 20-25, 25-30 και >30m² κατοικίας ανά μέλος της οικογένειας αντίστοιχα; 0,1,2 και 3 βαθμοί αντιστοιχούν στην κατοχή 0,1,2 και ≥ 3 αυτοκινήτων στην οικογένεια αντίστοιχα και τέλος 0 και 1 βαθμοί αντιστοιχούν σε μη ιδιοκτησία ή ιδιοκτησία κατοικίας αντίστοιχα (πίνακας 3.1). Η συνολική βαθμολογία του SES-Index προέκυψε από το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών για κάθε ένα συστατικό στοιχείο του δείκτη με αποτέλεσμα αυτή να κυμαίνεται από 0 έως 13, με την υψηλότερη βαθμολογία υποδεικνύει υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (ΚΟΕ).

Πίνακας 3.1: Τρόπος βαθμονόμησης του δείκτη κοινωνικοοικονομικής κατάστασης της οικογένειας (SES Index)

Βαθμολογία	0	1	2	3
Στοιχεία κοινωνικό-οικονομικής κατάστασης				
Επίπεδο εκπαίδευσης πατέρα/μητέρας	< 9 χρόνια εκπαίδευσης	9-12 χρόνια εκπαίδευσης	12-16 χρόνια εκπαίδευσης	>16 χρόνια εκπαίδευσης
Τετραγωνικά μέτρα κατοικίας / μέλος οικογένειας	<20m ² /άτομο	20-25m ² /άτομο	25-30m ² /άτομο	>30m ² /άτομο
Αριθμός ιδιοκτητην αυτοκινήτων	0	1	2	≥ 3
Ιδιοκτησία σπιτιού	Όχι	Ναι		

3.9.6 Έλεγχος υποκαταγραφής της διατροφικής πρόσληψης

Για τον έλεγχο υποκαταγραφής της διατροφικής πρόσληψης χρησιμοποιήθηκε ο λόγος της προσδιοριζόμενης ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης προς τον προβλεπόμενο βασικό μεταβολικό ρυθμό. Ο βασικός μεταβολικός ρυθμός εκτιμήθηκε σύμφωνα με τις εξισώσεις του Schofield [330], λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος των παιδιών. Για τον εντοπισμό των υποκειμένων που έκαναν υποκαταγραφή της διατροφικής τους πρόσληψης χρησιμοποιήθηκαν οι κατωφλικές τιμές (cut-off points) του λόγου ενεργειακής πρόσληψης/ βασικό μεταβολικό ρυθμό που προτείνονται από τους Sichert-Hellert και συν. [331] για αγόρια και κορίτσια ηλικίας 6-13 ετών, αντίστοιχα. Οι κατωφλικές αυτές τιμές είναι: 1,04 για αγόρια και 1,01 για κορίτσια.

3.10 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

3.10.1 Αναγνώριση των προτύπων τρόπου ζωής

Η Ανάλυση σε Κύριες Συνιστώσες (Principal Components Analysis, PCA) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των προτύπων τρόπου ζωής του δείγματος της παρούσας μελέτης. Πρόκειται όπως αναφέρθηκε και παραπάνω (βλ. ενότητα 1.6) για μία πολυμεταβλητή στατιστική μέθοδο η οποία σκοπό έχει -εκμεταλλευόμενη τις πιθανές συσχετίσεις σε ένα σύνολο χαρακτηριστικών (μεταβλητών) ενός δείγματος- να δημιουργήσει ένα σύνολο νέων μεταβλητών, οι οποίες είναι ασυσχέτιστες μεταξύ τους και αποτελούν γραμμικούς συνδυασμούς των αρχικών μεταβλητών από τις οποίες προέκυψαν. Το κριτήριο Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τις συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών (διατροφικών συνηθειών και συνηθειών άσκησης, καθιστικής ζωής και ύπνου) που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση και βρέθηκε να ισούται με 0.581. Όσο πιο κοντά στη μονάδα κυμαίνονται οι τιμές του KMO κριτηρίου, τόσο πιο κατάλληλα κρίνονται τα δεδομένα για να εισαχθούν στην ανάλυση. Η τεχνική της «περιστροφής των αξόνων» (orthogonal rotation- varimax option) χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή των βέλτιστων ασυσχέτιστων συνιστωσών/ προτύπων. Πρόκειται για μια τεχνική στην οποία μπορεί να καταφύγει ο ερευνητής προκειμένου να διευκολύνει τη διαδικασία ερμηνείας των κύριων συνιστωσών και η οποία καταλήγει στο αποτέλεσμα κάθε συνιστώσα να έχει λίγους συντελεστές με μεγάλες απόλυτες τιμές ενώ όλοι οι υπόλοιποι να είναι κοντά στο μηδέν. Σε κάθε περίπτωση αριθμός των συνιστωσών που μπορούν να διεξαχθούν από την ανάλυση είναι ισάριθμος του αντίστοιχου των μεταβλητών που εισάγονται σε αυτήν.

Προκειμένου να αποφασιστεί ο αριθμός των συνιστωσών που θα διατηρηθούν, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο του Kaiser (δηλαδή η ιδιοτιμή των συνιστωσών- eigen values να είναι >1 το οποίο πρακτικά σημαίνει ότι η συνιστώσα ερμηνεύει περισσότερο την μεταβλητότητα στις συσχετίσεις σε σύγκριση με την μεμονωμένη μεταβλητή). Η ερμηνεία της μεθόδου των κύριων συνιστωσών βασίστηκε στους συντελεστές των γραμμικών σχέσεων (factor loadings) που κάθε μια από αυτές έχει με τις αρχικές μεταβλητές (διατροφικές συνήθειες και συνήθειες άσκησης, καθιστικής ζωής και ύπνου) πάνω στις οποίες βασίστηκε η συγκεκριμένη ανάλυση (δηλαδή στο ειδικό βάρος της κάθε αρχικής μεταβλητής ως προς κάθε μία από τις νέες μεταβλητές). Οι συντελεστές αυτοί εξετάστηκαν τόσο ως προς τις απόλυτες τιμές τους όσο και ως προς τα πρόσημά τους, με τις υψηλότερες θετικές τιμές να υποδεικνύουν ότι η εκάστοτε μεταβλητή συμβάλλει θετικά περισσότερο στην ερμηνεία της επιμέρους συνιστώσας/ προτύπου (βλ. πίνακα 4.7). Για την ερμηνεία και τον χαρακτηρισμό των προτύπων που προέκυψαν, λήφθηκε υπόψη το υποκειμενικό κριτήριο, ότι δηλαδή κάθε συνιστώσα/ πρότυπο χαρακτηρίζεται κυρίως από εκείνες τις μεταβλητές των οποίων οι συντελεστές είναι $\geq |0,4|$. Στην περίπτωση που κάποια από τις αρχικές

μεταβλητές εμφάνιζε σε παραπάνω από ένα πρότυπο τιμή συντελεστή $\geq |0.4|$, συμμετείχε στην ερμηνεία του προτύπου στο οποίο εμφάνιζε την μεγαλύτερη τιμή. Για κάθε μονάδα του δείγματος δημιουργήθηκε μια τιμή για κάθε μια από τις κύριες συνιστώσες που αποφασίστηκε να διατηρηθούν. Αυτό προέκυψε πολλαπλασιάζοντας, σε κάθε συνδυασμό αρχικών μεταβλητών σε μια κύρια συνιστώσα, την τιμή κάθε συντελεστή με την τιμή που έχει η συγκεκριμένη μονάδα για την αντίστοιχη μεταβλητή στο δείγμα.

3.10.2 Άλλες στατιστικές αναλύσεις

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά (frequencies- %) ενώ οι συνεχείς ως Μέση Τιμή $\pm$ Τυπική Απόκλιση/ T.A (Mean $\pm$ Standard Deviation). Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση συνεχών μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (chi-square test) ή ο two-sample z-test for proportions, για πολλαπλές συγκρίσεις όπου αυτό ενδείκνυται. Αντίστοιχα για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student's T-test, ενώ για πολλαπλές συγκρίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών εφαρμόστηκε Ανάλυση Διακύμανσης (One way ANOVA). Στην περίπτωση μη κανονικής κατανομής των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney ή Kruskal-Wallis Test, αντίστοιχα.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (Multiple linear regression analysis) εφαρμόστηκε για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ των δεικτών της ινσουλινοαντίστασης με τα πρότυπα τρόπου ζωής τα οποία και χρησιμοποιήθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές. Συγκεκριμένα εφαρμόστηκαν τρία διαφορετικά μοντέλα: μοντέλο 1- μη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες; μοντέλο 2- διόρθωση για φύλο και στάδιο κατά Tanner; μοντέλο 3- διόρθωση για φύλο, στάδιο κατά Tanner, περιφέρεια μέσης, μέσο όρο ΔΜΣ γονέων, βαθμολογία SES Index και βάρος γέννησης. Τα αποτελέσματα από τα μοντέλα της γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται ως σταθμισμένοι συντελεστές β (standardized beta coefficients) και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως $P < 0,05$.

Επιπλέον, οι τιμές των προτύπων που υπολογίστηκαν για τους συμμετέχοντες της μελέτης (βλ. ενότητα 3.10.1) κατηγοριοποιήθηκαν σε τεταρτημόρια έτσι ώστε για κάθε πρότυπο το 4^ο τεταρτημόριο να αντιστοιχεί σε άτομα των οποίων οι συνήθειες διατροφής και άσκησης να συμφωνούν περισσότερο με αυτό (δηλαδή πρόκειται για τα άτομα να εμφανίζουν τη μεγαλύτερη προσκόλληση στο εκάστοτε πρότυπο του τρόπου ζωής). Βάσει των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων που προέκυψαν από την γραμμική παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε λογαριθμιστική παλινδρόμηση (Logistic regression analysis) για να εκτιμηθεί η συσχέτιση μεταξύ

των τεταρτημορίων των προτύπων τρόπου ζωής και της πιθανότητας παρουσίας ινσουλινοαντίστασης. Τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται ως Σχετικοί Λόγοι/ ΣΛ (Odds Ratios) και 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης/ ΔΕ (95% Confidence Interval/ CI).

Για όλες τις προαναφερόμενες στατιστικές αναλύσεις των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 13.0, 2004, SPSS Inc, Chicago, IL).

4.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πληροφορίες σχετικά με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των οικογενειών των παιδιών του δείγματος, δημογραφικά στοιχεία, περιγεννητικά, κλινικά, βιοχημικά και διατροφικά δεδομένα, καθώς και πληροφορίες αναφορικά με τη φυσική/καθιστική δραστηριότητα των παιδιών και των συνηθειών ύπνου συλλέχθηκαν από 2026 παιδιά (49,9% αγόρια και 50,1% κορίτσια) από το σύνολο των 2665 παιδιών των οποίων οι κηδεμόνες είχαν υπογράψει το συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής στη μελέτη. Αυτό οφείλεται κυρίως στην μετέπειτα προσθήκη των ερωτήσεων σχετικά με τον ύπνο και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (αριθμός αυτοκινήτων, τετραγωνικά και ιδιοκτησία κατοικίας). Ωστόσο, το δείγμα των 2026 παιδιών που εξετάστηκε τελικά στην παρούσα μελέτη ήταν επαρκές για να εξασφαλίσει την επιθυμητή στατιστική ισχύ.

4.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Στον πίνακα 4.1 παρουσιάζονται ενδεικτικά κάποια χαρακτηριστικά αναφορικά με τις οικογένειες των παιδιών του δείγματος, όπως είναι η ηλικία, ο ΔΜΣ και οι κατηγορίες βάρους των γονέων, καθώς και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο όπως αυτό αξιολογήθηκε από τον αντίστοιχο δείκτη (SES Index) που δημιουργήθηκε. Στην πλειοψηφία τους οι πατέρες φάνηκε να είναι υπέρβαροι, ενώ οι μητέρες λιποβαρείς ή/και φυσιολογικού βάρους, καθώς επίσης το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των οικογενειών βρέθηκε να κυμαίνεται κυρίως στις μεσαίες κατηγορίες του δείκτη.

Στον πίνακα 4.2 παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανά φύλο. Τα αγόρια βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο βάρος γέννησης (3301,7 vs. 3191,4 kg, $P<0,05$), μικρότερο ύψος (148,3 vs. 149,2 cm, $P<0,05$) και υψηλότερες τιμές ΔΜΣ (20,4 vs. 20,0 kg/m², $P<0,05$) και περιφέρειας μέσης (69,9 vs. 67,5 cm, $P<0,05$) σε σχέση με τα κορίτσια. Αναφορικά με τον επιπολασμό της παχυσαρκίας και του υπέρβαρου, αυτός ήταν 11,1% και 29,8% αντίστοιχα για σύνολο του δείγματος, με υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας να παρατηρούνται στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (13,1% vs. 9,2%, $P<0,05$). Επιπλέον, στον πίνακα 4.2 παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στο επίπεδο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner μεταξύ των δύο φύλων, με τα ποσοστά των αγοριών που βρίσκονταν στο στάδιο 1 να είναι μεγαλύτερο (43,4% vs. 21,2%, $P<0,05$) και τα αντίστοιχα των σταδίων 3 και 4 να είναι μικρότερα σε σχέση με τα κορίτσια (9,5% vs. 27,2% και 2,9% vs. 9,3% αντίστοιχα, $P<0,05$), ενώ το 42,6% των παιδιών του δείγματος βρισκόταν στο στάδιο 2.

Πίνακας 4.1. Χαρακτηριστικά των οικογενειών των παιδιών του δείγματος

	Σύνολο (n=2026)
	Μέση Τιμή ± Τ.Α
Ηλικία πατέρα (έτη)	44,2 ± 5,3
Ηλικία μητέρας (έτη)	39,9 ± 4,9
ΔΜΣ πατέρα (kg/m²)	27,4 ± 3,9
ΔΜΣ μητέρας (kg/m²)	24,8 ± 4,5
Κατηγορίες Βάρους πατέρα	%
Λιποβαρείς & Φυσιολογικού βάρους	26,1
Υπέρβαροι	53,5
Παχύσαρκοι	20,4
Κατηγορίες Βάρους μητέρας	%
Λιποβαρείς & Φυσιολογικού βάρους	60,6
Υπέρβαρες	27,9
Παχύσαρκες	11,5
Βαθμολογία Δείκτη αξιολόγησης της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης (SES Index)	%
1 ^ο τεταρτημόριο (χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο)	24,6
2 ^ο & 3 ^ο τεταρτημόριο (μεσαίο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο)	54,8
4 ^ο τεταρτημόριο (υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο)	20,5

Συντομογραφίες: ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

Πίνακας 4.2. Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών του δείγματος ανά φύλο

	Αγόρια (v=1011)	Κορίτσια (v=1015)	Σύνολο (v=2026)
	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A
Ηλικία (έτη)	11,2 ± 0,7	11,2 ± 0,7	11,2 ± 0,7
Σωματικό Βάρος (kg)	45,3 ± 11,0	45,0 ± 10,9	45,2 ± 10,9
Ύψος (cm)	148,3 ± 7,4*	149,2 ± 8,1	148,7 ± 7,8
ΔΜΣ (kg/m²)	20,4 ± 3,9*	20,0 ± 3,7	20,2 ± 3,8
Περιφέρεια Μέσης (cm)	69,9 ± 9,9*	67,5 ± 9,0	68,7 ± 9,5
Σωματικό Βάρος Γέννησης (g)	3301,7 ± 518,6*	3191,4 ± 519,3	3246,4 ± 521,8
Κατηγορίες Βάρους [326, 327]	%	%	%
Λιποβαρή	2,2	3,6	2,9
Φυσιολογικού βάρους	54,0 [†]	58,4	56,2
Υπέρβαρα	30,7	28,8	29,8
Παχύσαρκα	13,1 [†]	9,2	11,1
Κατηγορίες Κεντρικής	%	%	%
Κατανομής Βάρους [328]			
Φυσιολογικά	84,3	86,0	85,1
Κεντρικού τύπου παχυσαρκία	15,7	14,0	14,9
Στάδιο κατά Tanner	%	%	%
Στάδιο 1	43,4 [†]	21,2	32,0
Στάδιο 2	45,2	40,1	42,6
Στάδιο 3	9,5 [†]	27,2	18,5
Στάδιο 4	2,9 [†]	9,3	5,7
Στάδιο 5	0,0 [‡]	2,3	1,2

*P-value< 0,05 για διαφορές ανάμεσα στα φύλα βάσει ελέγχου Student's T-test

[†] P-value< 0,05 για διαφορές ανάμεσα στα φύλα βάσει ελέγχου χ^2 και two-sample z-test for proportions για πολλαπλές συγκρίσεις όπου αυτό ενδείκνυται

[‡] Αδυναμία διεξαγωγής επιμέρους σύγκρισης λόγω ύπαρξης μηδενικού ποσοστού
Συντομογραφίες: ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, T.A: Τυπική Απόκλιση

Στους πίνακες 4.3 και 4.4 παρουσιάζονται τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, οι τιμές των δεικτών ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR) και ινσουλινοευαισθησίας (FGIR) που μελετήθηκαν, καθώς και ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βάσει διαφόρων κατωφλίων αυτών (βλ. μεθοδολογία), ανά φύλο και ανά κατηγορία σωματικού βάρους, αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης για το σύνολο του δείγματος κυμάνθηκε από 5,9% όταν αυτή ορίστηκε βάσει HOMA-IR>5,56 έως 31,1% όταν αυτή ορίστηκε βάσει FGIR<7. Ανεξαρτήτως από το κατώφλι των δεικτών που λήφθηκε υπόψη για τον ορισμό της ινσουλινοαντίστασης, ο επιπολασμός της βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στα κορίτσια σε σύγκριση με τα αγόρια, καθώς και στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά σε σχέση με φυσιολογικού βάρους. Παράλληλα, τα κορίτσια και τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης και HOMA-IR και χαμηλότερες FGIR σε σχέση με τα αγόρια και τα φυσιολογικού βάρους παιδιά αντίστοιχα ($P<0,05$ και $P<0,001$ για τις συγκρίσεις ανά φύλο και ανά κατηγορία σωματικού βάρους αντίστοιχα).

Πίνακας 4.3. Βιοχημικοί Δείκτες των παιδιών του δείγματος ανά φύλο και επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βάσει διαφόρων κατωφλικών τιμών των δεικτών HOMA-IR και FGIR

	Αγόρια ($n=1011$)	Κορίτσια ($n=1015$)	Σύνολο ($n=2026$)
	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dl)	93,6 ± 10,4*	91,6 ± 9,1	92,6 ± 9,8
Ινσουλίνη ορού νηστείας (μIU/ml)	10,7 ± 7,9*	12,9 ± 7,3	11,8 ± 7,71
HOMA-IR	2,46 ± 2,01*	2,90 ± 1,68	2,68 ± 1,87
FGIR	12,0 ± 7,34*	9,39 ± 5,49	10,7 ± 6,61
Ινσουλινοαντίσταση	%	%	%
HOMA-IR >5,56	4,5 [†]	7,4	5,9
HOMA-IR>3,16 [32]	22,4 [†]	33,2	27,8
HOMA-IR>3,99 [325]	12,2 [†]	20,2	16,1
FGIR <7 [34]	23,8 [†]	38,4	31,1

* P -value< 0,05 για διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα βάσει ελέγχου Student's T-test

[†] P -value< 0,05 για διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα βάσει ελέγχου χ^2

Συντομογραφίες: HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment; FGIR: Fasting Glucose-to-Insulin Ratio, T.A: Τυπική Απόκλιση

Πίνακας 4.4. Βιοχημικοί Δείκτες των παιδιών του δείγματος ανά κατηγορία βάρους και επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βάσει διαφόρων κατωφλικών τιμών των δεικτών HOMA-IR και FGIR (v=2026)

	Φυσιολογικού βάρους (v=1199)	Υπέρβαρα (v=602)	Παχύσαρκα (v=225)	
	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	P-value
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dl)	92,4 ± 9,66	92,9 ± 10,2	92,6 ± 9,78	0,613*
Ινσουλίνη ορού νηστείας (mg/dl)	9,77 ± 5,41 ^{a,c}	13,3 ± 7,28 ^{b,c}	18,5 ± 12,9 ^{a,b}	<0,001*
HOMA-IR	2,22 ± 1,31 ^{a,c}	3,03 ± 1,74 ^{b,c}	4,19 ± 3,24 ^{a,b}	<0,001*
FGIR	12,2 ± 6,65 ^{a,c}	9,27 ± 6,50 ^{b,c}	6,64 ± 3,44 ^{a,b}	<0,001*
Ινσουλινοαντίσταση	%	%	%	
HOMA-IR >5,56	2,4 ^{d,f}	8,0 ^{e,f}	19,1 ^{d,e}	<0,001[†]
HOMA-IR >3,16 [32]	16,7 ^{d,f}	38,0 ^{e,f}	59,6 ^{d,e}	<0,001[†]
HOMA-IR >3,99 [325]	8,5 ^{d,f}	22,8 ^{e,f}	39,1 ^{d,e}	<0,001[†]
FGIR <7 [34]	20,3 ^{d,f}	41,4 ^{e,f}	60,9 ^{d,e}	<0,001[†]

*Βάσει Ανάλυσης Διακύμανσης One way ANOVA

[†] Βάσει ελέγχου χ^2

^{a,b,c} P-value<0,05για διαφορές ανάμεσα στις κατηγορίες βάρους που μοιράζονται τα ίδια γράμματα βάσει ANOVA Post-Hoc tests

^{d,e,f} P-value<0,05για διαφορές ανάμεσα στις κατηγορίες βάρους που μοιράζονται τα ίδια γράμματα βάσει ελέγχου two-sample z-test for proportions

Συντομογραφίες: HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment; FGIR: Fasting Glucose-to-Insulin Ratio, T.A: Τυπική Απόκλιση

4.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ & ΠΡΟΤΥΠΑ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Στον πίνακα 4.5 παρουσιάζονται οι τιμές των παραγόντων διατροφής, γευματικών συνηθειών, άσκησης, καθιστικής δραστηριότητας και ύπνου, οι οποίοι εμφάνιζαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τους σύμφωνα με την τιμή του KMO κριτηρίου και έτσι τελικά συμπεριλήφθησαν στην πολυμεταβλητή ανάλυση για την αναγνώριση των προτύπων τρόπου ζωής του δείγματος της παρούσας μελέτης. Στατιστικά σημαντικά υψηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος και σακχαρούχων ροφημάτων και περισσότερος χρόνος φυσικής δραστηριότητας παρατηρήθηκε για τα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια. Επιπλέον, η πρόσληψη ενέργειας, πρωτεΐνης και φυτικών ινών ήταν μεγαλύτερη στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.6 ($P<0,05$) .

Πίνακας 4.5. Παράγοντες τρόπου ζωής των παιδιών του δείγματος ανά φύλο

	Αγόρια (v=1011)	Κορίτσια (v=1015)	Σύνολο (v=2026)
	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A
Κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ^a (g/ημέρα)	397,0 ± 211,6 *	364,9 ± 201,9	380,9 ± 207,4
Κατανάλωση φρούτων (g/ημέρα)	96,4 ± 129,8	92,7 ± 126,2	94,5 ± 128,0
Κατανάλωση λαχανικών (g/ημέρα)	84,3 ± 96,6	77,9 ± 83,8	81,1 ± 90,5
Κατανάλωση τροφίμων ολικής αλέσεως ^b (g/ημέρα)	8,07 ± 21,6	7,52 ± 18,2	7,80 ± 20,0
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος (g/ημέρα)	63,9 ± 71,4 †	51,2 ± 56,1	57,5 ± 64,5
Κατανάλωση ψαριού ^c (g/ημέρα)	5,05 ± 20,3	5,06 ± 19,7	5,06 ± 20,0
Κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων ^d (g/ημέρα)	106,2 ± 167,8 †	80,5 ± 144,4	93,3 ± 157,0
Επαρκής κατανάλωση πρωινού	%	%	%
- αλμυρά, γλυκά ή άλλα νόστιμα σνακ	8,2	9,0	8,6
- 0 μερίδες γαλακτοκομικών, δημητριακών ή φρούτων	20,1	21,9	21,0
- 1 μερίδα γαλακτοκομικών ή δημητριακών ή φρούτων	46,8	47,0	46,9
- 1 μερίδα γαλακτοκομικών και 1μερίδα δημητριακών ή φρούτων	21,3	18,2	19,7
- 1 ή > μερίδες γαλακτοκομικών, δημητριακών & φρούτων	3,7	3,9	3,8
Συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων (αριθμός γευμάτων/ημέρα)	4,79 ± 0,89	4,74 ± 0,86	4,76 ± 0,88
Χρόνος τηλεθέασης ^e (ώρες/ημέρα)	2,31 ± 1,40	2,32 ± 1,39	2,31 ± 1,40
Χρόνος φυσικής δραστηριότητας ^f (λεπτά/ημέρα)	79,8 ± 64,4 †	59,1 ± 58,2	69,4 ± 62,3
Διάρκεια ύπνου ^g (ώρες/ημέρα)	8,87 ± 0,72	8,86 ± 0,70	8,87 ± 0,71

^aΚατανάλωση γάλακτος, γιαουρτιού και τυριού, ^bΚατανάλωση ψωμιού και δημητριακών ολικής αλέσεως, ^cΚατανάλωση ψαριών εξαιρουμένων των τηγανητών, ^dΚατανάλωση αναψυκτικών (εξαιρουμένων των light) και χυμών με προσθήκη ζάχαρης, ^eΧρόνος που αφιερώνεται σε τηλεθέαση (τηλεόραση, DVD, βίντεο) ή/και σε βιντεοπαιχνίδια ή/και σε χρήση υπολογιστή για διασκέδαση, ^fΧρόνος που αφιερώνεται σε μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα, ^gΔιάρκεια ύπνου τις καθημερινές

*P-value< 0,05 για διαφορές ανάμεσα στα φύλα βάσει ελέγχου Student's T-test

† P-value< 0,05 για διαφορές ανάμεσα στα φύλα βάσει μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney

Συντομογραφίες: T.A: Τυπική Απόκλιση

Πίνακας 4.6. Πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών των παιδιών του δείγματος ανά φύλο

	Αγόρια (v=1011)	Κορίτσια (v=1015)	Σύνολο (v=2026)
	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	1894,1 ± 573,3*	1695,6 ± 502,4	1794,7 ± 547,9
Μακροθρεπτικά συστατικά (% της Ενεργειακής Πρόσληψης)			
Υδατάνθρακες	45,8 ± 8,21	45,7 ± 8,54	45,7 ± 8,37
Λίπος	40,5 ± 7,13	41,0 ± 7,22	40,8 ± 7,17
Πρωτεΐνη	15,8 ± 3,17*	15,5 ± 3,54	15,7 ± 3,37
Φυτικές Ίνες (g/ ημέρα)	14,7 ± 7,81*	12,7 ± 6,87	13,7 ± 7,42

*P-value< 0,05 για διαφορές ανάμεσα στα φύλα βάσει ελέγχου Student's T-test
Συντομογραφίες: T.A: Τυπική Απόκλιση

Στον πίνακα 4.7 παρουσιάζονται οι συντελεστές των γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ των κύριων συνιστωσών (προτύπων τρόπου ζωής) και των αρχικών μεταβλητών (παράγοντες τρόπου ζωής), όπως προέκυψαν από την εφαρμογή της ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες στον πληθυσμό της μελέτης. Συγκεκριμένα, πέντε πρότυπα τρόπου ζωής αναγνωρίστηκαν τα οποία συνολικά ερμηνεύουν το 52,7% της διακύμανσης των αρχικών μεταβλητών. Λαμβάνοντας υπόψη τους συντελεστές αυτούς (βλ. μεθοδολογία), τα πρότυπα αυτά χαρακτηρίστηκαν ως εξής: γαλακτοκομικά και ισορροπημένο πρωινό (πρότυπο τρόπου ζωής 1), φρούτα, λαχανικά και ολικής αλέσεως τρόφιμα (πρότυπο τρόπου ζωής 2), αυξημένος χρόνος τηλεθέασης, μικρή διάρκεια ύπνου και αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων (πρότυπο τρόπου ζωής 3), αυξημένη μέτρια προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα και μεγαλύτερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων (πρότυπο τρόπου ζωής 4), αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και μειωμένη κατανάλωση ψαριού (πρότυπο τρόπου ζωής 5).

Πίνακας 4.7. Συντελεστές των γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ των κύριων συνιστωσών (προτύπων τρόπου ζωής) και των αρχικών μεταβλητών, όπως προέκυψαν από την εφαρμογή της ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες στον πληθυσμό της μελέτης

Αρχικές Μεταβλητές	Συνιστώσες				
	1	2	3	4	5
Κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ^a	0,793 ^h	0,154	-0,113	0,099	0,002
Κατανάλωση φρούτων	0,051	0,620 ^h	-0,006	0,149	<0,001
Κατανάλωση λαχανικών	-0,050	0,739 ^h	0,113	-0,037	0,038
Κατανάλωση τροφίμων ολικής αλέσεως ^b	0,108	0,501 ^h	-0,223	-0,090	-0,110
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος	0,014	-0,055	0,066	0,116	0,719 ^h
Κατανάλωση ψαριού ^c	-0,013	-0,011	0,069	0,114	-0,753 ^h
Κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων ^d	-0,171	-0,154	0,560 ^h	0,362	0,114
Επαρκής κατανάλωση πρωινού	0,760 ^h	-0,088	-0,016	-0,130	0,034
Συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων	0,446 ^h	0,352	0,123	0,476 ^h	-0,035
Χρόνος τηλεθέασης ^e	0,040	-0,062	0,680 ^h	-0,214	-0,018
Χρόνος φυσικής δραστηριότητας ^f	-0,039	-0,004	-0,124	0,822 ^h	-0,001
Διάρκεια ύπνου ^g	0,033	-0,072	-0,580 ^h	0,008	0,033
Διακύμανση των αρχικών μεταβλητών που ερμηνεύουν οι συνιστώσες (%)	12,1	11,4	10,2	9,7	9,3

^aΚατανάλωση γάλακτος, γιαουρτιού και τυριού, ^bΚατανάλωση ψωμιού και δημητριακών ολικής αλέσεως, ^cΚατανάλωση ψαριών εξαιρουμένων των τηγανητών, ^dΚατανάλωση αναψυκτικών (εξαιρουμένων των light) και χυμών με προσθήκη ζάχαρης, ^eΧρόνος που αφιερώνεται σε τηλεθέαση (τηλεόραση, DVD, βίντεο) ή/και σε βιντεοπαιχνίδια ή/και σε χρήση υπολογιστή για διασκέδαση, ^fΧρόνος που αφιερώνεται σε μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα, ^gΔιάρκεια ύπνου τις καθημερινές

^hΜεταβλητή με τον μεγαλύτερο συντελεστή συσχέτισης για την εκάστοτε συνιστώσα (>|0,4|). Για την ερμηνεία των προτύπων λήφθηκε υπόψη η μεγαλύτερη τιμή του συντελεστή συσχέτισης της εκάστοτε αρχικής μεταβλητής

4.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ & ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Ο πίνακας 4.8 παρουσιάζει τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τα τρία διαφορετικά μοντέλα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ανάμεσα στο HOMA-IR και FGIR και καθένα από τα πέντε πρότυπα τρόπου ζωής. Ο HOMA-IR βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με το πρότυπο ζωής 3 και αρνητικά με το πρότυπο τρόπου ζωής 4, ακόμα και έπειτα από έλεγχο για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες στο Μοντέλο 3 ($\beta=0,086$; $P=0,024$ και $\beta=-0,059$; $P=0,004$). Αντίθετα αναφορικά με το FGIR, παρατηρήθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση με το πρότυπο ζωής 3 και θετική συσχέτιση με το πρότυπο ζωής 4 ($\beta=-0,050$; $P=0,016$ και $\beta=0,102$; $P<0,001$).

Όταν η παραπάνω στατιστική ανάλυση επαναλήφθηκε αφαιρώντας από το δείγμα τους υποκαταγραφείς της ενεργειακής πρόσληψης –οι οποίοι αποτελούσαν το 25,7% του υπό μελέτη πληθυσμού– οι συσχετίσεις που αναφέρονται παραπάνω διατηρήθηκαν σε μεγάλο βαθμό, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.9. Ωστόσο ο FGIR βρέθηκε να μην εξακολουθεί να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το πρότυπο ζωής 3, έπειτα από διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες στο Μοντέλο 3 ($\beta=-0,043$; $P=0,078$). Επιπλέον, στο Μοντέλο 2 εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του FGIR και του προτύπου τρόπου ζωής 5 ($\beta=-0,057$; $P=0,024$).

Πίνακας 4.8. Μοντέλα Γραμμικής Παλινδρόμησης που εξετάζουν τις συσχετίσεις των προτύπων τρόπου ζωής με δείκτες ινσουλινοαντίστασης (n=2026)

Συνιστώσες	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
	β	P-value	β	P-value	β	P-value
HOMA-IR						
Πρότυπο τρόπου ζωής 1: γαλακτοκομικά & ισορροπημένο πρωινό	-0,031	0,165	-0,027	0,217	0,005	0,810
Πρότυπο τρόπου ζωής 2: φρούτα, λαχανικά & τρόφιμα ολικής αλέσεως	-0,005	0,806	-0,005	0,822	0,015	0,450
Πρότυπο τρόπου ζωής 3: αυξημένος χρόνος τηλεθέασης, μικρή διάρκεια ύπνου & αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων	0,086	<0,001	0,059	0,008	0,047	0,024
Πρότυπο τρόπου ζωής 4: αυξημένη μέτρια προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα & μεγαλύτερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων	-0,090	<0,001	-0,068	0,002	-0,059	0,004
Πρότυπο τρόπου ζωής 5: αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος & μειωμένη κατανάλωση ψαριού	0,001	0,975	0,020	0,366	0,016	0,429
FGIR						
Πρότυπο τρόπου ζωής 1: γαλακτοκομικά & ισορροπημένο πρωινό	0,015	0,499	0,007	0,751	-0,019	0,353
Πρότυπο τρόπου ζωής 2: φρούτα, λαχανικά & τρόφιμα ολικής αλέσεως	0,034	0,123	0,033	0,130	0,012	0,547
Πρότυπο τρόπου ζωής 3: αυξημένος χρόνος τηλεθέασης, μικρή διάρκεια ύπνου & αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων	-0,087	<0,001	-0,061	0,005	-0,050	0,016
Πρότυπο τρόπου ζωής 4: αυξημένη μέτρια προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα & μεγαλύτερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων	0,145	<0,001	0,115	<0,001	0,102	<0,001
Πρότυπο τρόπου ζωής 5: αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος & μειωμένη κατανάλωση ψαριού	-0,003	0,884	-0,033	0,134	-0,036	0,078

Μοντέλο 1: μη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες; Μοντέλο2: διόρθωση για φύλο και στάδιο κατά Tanner; Μοντέλο 3:διόρθωση για φύλο, στάδιο κατά Tanner, περιφέρεια μέσης, μέσο όρο ΔΜΣ γονέων, βαθμολογία SES Index και βάρος γέννησης

Συντομογραφίες: HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment; FGIR: Fasting Glucose-to-Insulin Ratio, β : σταθμισμένοι συντελεστές β

Πίνακας 4.9. Μοντέλα Γραμμικής Παλινδρόμησης που εξετάζουν τις συσχετίσεις των προτύπων τρόπου ζωής με δείκτες ινσουλινοαντίστασης λαμβάνοντας υπόψη τους υποκαταγραφείς της ενεργειακής πρόσληψης (v=1505)

Συνιστώσες	Μοντέλο1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
	β	P-value	β	P-value	β	P-value
HOMA-IR						
Πρότυπο τρόπου ζωής 1: γαλακτοκομικά & ισορροπημένο πρωινό	-0,031	0,231	-0,025	0,320	-0,005	0,838
Πρότυπο τρόπου ζωής 2: φρούτα, λαχανικά & τρόφιμα ολικής αλέσεως	-0,016	0,546	-0,013	0,611	-0,001	0,971
Πρότυπο τρόπου ζωής 3: αυξημένος χρόνος τηλεθέασης, μικρή διάρκεια ύπνου & αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων	0,118	<0,001	0,094	<0,001	0,065	0,007
Πρότυπο τρόπου ζωής 4: αυξημένη μέτρια προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα & μεγαλύτερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων	-0,114	<0,001	-0,088	0,001	-0,078	0,001
Πρότυπο τρόπου ζωής 5: αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος & μειωμένη κατανάλωση ψαριού	0,014	0,590	0,042	0,097	0,019	0,417
FGIR						
Πρότυπο τρόπου ζωής 1: γαλακτοκομικά & ισορροπημένο πρωινό	0,008	0,752	-0,003	0,901	-0,017	0,469
Πρότυπο τρόπου ζωής 2: φρούτα, λαχανικά & τρόφιμα ολικής αλέσεως	0,034	0,191	0,030	0,233	0,018	0,461
Πρότυπο τρόπου ζωής 3: αυξημένος χρόνος τηλεθέασης, μικρή διάρκεια ύπνου & αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων	-0,094	<0,001	-0,071	0,005	-0,043	0,078
Πρότυπο τρόπου ζωής 4: αυξημένη μέτρια προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα & μεγαλύτερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων	0,137	<0,001	0,103	<0,001	0,084	<0,001
Πρότυπο τρόπου ζωής 5: αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος & μειωμένη κατανάλωση ψαριού	-0,021	0,410	-0,057	0,024	-0,045	0,057

Μοντέλο 1: μη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες; Μοντέλο2: διόρθωση για φύλο και στάδιο κατά Tanner; Μοντέλο 3:διόρθωση για φύλο, στάδιο κατά Tanner, περιφέρεια μέσης, μέσο όρο ΔΜΣ γονέων, βαθμολογία SES Index και βάρος γέννησης

Συντομογραφίες: HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment; FGIR: Fasting Glucose-to-Insulin Ratio, β : σταθμισμένοι συντελεστές β

Η λογαριθμιστική παλινδρόμηση, η οποία παρουσιάζεται στον πίνακα 4.10, έδειξε ότι τα παιδιά που εμφάνιζαν μεγαλύτερη συμμόρφωση με το πρότυπο ζωής 4 (δηλαδή αυτά που βρίσκονταν στο 3^ο και 4^ο τεταρτημόριο αυτού), είχαν 33,6%-39,5% και 38,4% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση βάσει του HOMA-IR (για τα κατώφλια: 3,16 και 3,99) σε σύγκριση με τα παιδιά των οποίων ο τρόπος ζωής απείχε από αυτό το πρότυπο (δηλαδή αυτά που βρίσκονταν στο 1^ο τεταρτημόριο αυτού), μετά από έλεγχο για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Παρόμοιες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν και όταν χρησιμοποιήθηκε FGIR για τον ορισμό της ινσουλινοαντίστασης, εμφανίζοντας 44,2% και 45% μικρότερη πιθανότητα παρουσίας ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά που εμφάνιζαν μεγαλύτερη συμμόρφωση με το πρότυπο ζωής 4 (δηλαδή αυτά που βρίσκονταν στο 3^ο και 4^ο τεταρτημόριο αυτού), σε σχέση με τα παιδιά των οποίων ο τρόπος ζωής απείχε από αυτό το πρότυπο (δηλαδή αυτά που βρίσκονταν στο 1^ο τεταρτημόριο αυτού), έπειτα από έλεγχο για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες.

Τέλος, στον πίνακα 4.11 παρουσιάζονται ο χρόνος φυσικής δραστηριότητας και η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων (Μέση Τιμή $\pm$ Τυπική Απόκλιση) ανά τεταρτημόριο του Προτύπου ζωής 4. Συγκεκριμένα, για τα παιδιά τα οποία εμφάνιζαν μεγαλύτερη συμμόρφωση με το πρότυπο αυτό (δηλαδή βρίσκονταν στο 3^ο και 4^ο τεταρτημόριο), ο χρόνος που αφιέρωναν σε φυσική δραστηριότητα κυμαίνονταν από $72,2 \pm 37,8$ έως $141,8 \pm 67,4$ λεπτά την ημέρα, ενώ παράλληλα κατανάλωναν από $5,05 \pm 0,75$ έως $5,22 \pm 0,72$ γεύματα την ημέρα.

Πίνακας 4.10. Λογαριθμιστική Παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις μεταξύ των τεταρτημορίων των προτύπων τρόπου ζωής και της ινσουλινοαντίστασης βασισμένη σε διαφορετικά κατώφλια των δεικτών HOMA-IR και FGIR (v=2026)

Τεταρτημόρια Προτύπου τρόπου ζωής 3 (αυξημένος χρόνος τηλεθέασης, μικρή διάρκεια ύπνου & αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων)				
	1 ^ο	2 ^ο	3 ^ο	4 ^ο
		ΣΛ (95% ΔΕ)	ΣΛ (95% ΔΕ)	ΣΛ (95% ΔΕ)
Ινσουλινοαντίσταση				
βάσει:				
HOMA-IR>5,56	1,00	1,361 (0,750-2,469)	1,151 (0,625-2,120)	1,707 (0,970-3,004)
HOMA-IR>3,16 [32]	1,00	0,972 (0,719-1,315)	1,154 (0,858-1,552)	1,282 (0,956-1,719)
HOMA-IR>3,99 [325]	1,00	0,995 (0,689-1,438)	0,975 (0,675-1,409)	1,403 (0,990-1,987)
FGIR<7 [33, 34]	1,00	1,012 (0,759-1,349)	1,051 (0,790-1,400)	1,185 (0,892-1,574)
Τεταρτημόρια Προτύπου τρόπου ζωής 4 (αυξημένη μέτρια προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα & μεγαλύτερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων)				
	1 ^ο	2 ^ο	3 ^ο	4 ^ο
		ΣΛ (95% ΔΕ)	ΣΛ (95% ΔΕ)	ΣΛ (95% ΔΕ)
Ινσουλινοαντίσταση				
βάσει:				
HOMA-IR>5,56	1,00	1,023 (0,605-1,731)	0,790 (0,447-1,397)	1,034 (0,603-1,774)
HOMA-IR>3,16 [32]	1,00	0,922 (0,698-1,217)	0,605 (0,450-0,813)	0,616 (0,457-0,829)
HOMA-IR>3,99 [325]	1,00	0,954 (0,688-1,322)	0,664 (0,466-0,946)	0,616 (0,428-0,886)
FGIR<7[33, 34]	1,00	0,857 (0,654-1,122)	0,558 (0,420-0,742)	0,550 (0,412-0,734)

Συντομογραφίες: ΣΛ: Σχετικός Λόγος; ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης; HOMA-IR: Homeostasis Μοντέλο Assessment; FGIR: Fasting Glucose-to-Insulin Ratio

Διόρθωση για ηλικία, στάδιο κατά Tanner, περιφέρεια μέσης, μέσο όρος ΔΜΣ γονέων, βαθμολογία SES Index και βάρος γέννησης

Πίνακας 4.11. Χρόνος φυσικής δραστηριότητας και συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων ανά τεταρτημόριο του Προτύπου ζωής 4 (v=2026)

Τεταρτημόρια Προτύπου τρόπου ζωής 4 (αυξημένη μέτρια προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα & μεγαλύτερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων)					
	1 ^ο	2 ^ο	3 ^ο	4 ^ο	P-value
	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	Μέση Τιμή ± T.A	
Χρόνος φυσικής δραστηριότητας ^a (λεπτά/ημέρα)	20,0 ± 22,6	44,8 ± 28,6	72,2 ± 37,8	141,8 ± 67,4	<0,001*
Συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων (αριθμός γευμάτων/ ημέρα)	4,09 ± 0,84	4,70 ± 0,74	5,05 ± 0,75	5,22 ± 0,72	<0,001 [†]

^a Χρόνος που αφιερώνεται σε μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα

*Βάσει Ανάλυσης Διακύμανσης One way ANOVA

[†]Βάσει μη παραμετρικού ελέγχου Kruskal-Wallis Test

Η μελέτη Healthy Growth παρέχοντας μεταξύ άλλων δεδομένα τόσο ανθρωπομετρικά και βιοχημικά, όσο και πληροφορίες σχετικά με διάφορους παράγοντες του τρόπου ζωής από αντιπροσωπευτικό πληθυσμό άνω των 2000 παιδιών προεφηβικής ηλικίας, δύναται να εξετάσει την ολιστική αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των παραγόντων και διαφόρων καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Δεδομένης της ύπαρξης περιορισμένων αντίστοιχων δεδομένων στη βιβλιογραφία, η παρούσα διατριβή επικεντρώθηκε στην αναγνώριση διαφόρων προτύπων τρόπου ζωής μέσω της χρήσης PCA και στην συσχέτιση αυτών με δείκτες ινσουλινοαντίστασης.

Αρχικά εξετάστηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού. Αναφορικά με τα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας, αυτά βρέθηκαν να είναι 29,8% και 11,1% για το σύνολο του δείγματος, ενώ παράλληλα υψηλότερο ποσοστό παχυσαρκίας παρατηρήθηκε στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (13,1% vs. 9,2%, $P < 0,05$). Πρόσφατες μελέτες σε αντιπροσωπευτικά δείγματα του ελληνικού παιδικού και εφηβικού πληθυσμού αναφέρουν παρόμοιες αντίστοιχες τιμές [332, 333]. Σε 4786 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών ο επιπολασμός του υπέρβαρου ήταν 25,9% και της παχυσαρκίας 11,7%, με τα ποσοστά αυτά να είναι επίσης υψηλότερα στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (29,9% vs. 29,2% και 12,9% vs. 10,6% αντίστοιχα, $P < 0,05$) [332]. Ο Tzotzas και συν. μελετώντας 3140 παιδιά ηλικίας 6-12 ετών βρήκαν ότι 31,2% των αγοριών και 26,5% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα (συμπεριλαμβανομένων και των παχύσαρκων), ενώ 9,4% των αγοριών και 6,4% των κοριτσιών ήταν παχύσαρκα, με τα ποσοστά αυτά να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα δύο φύλα [333]. Η διαφορά αυτή ανάμεσα στα δύο φύλα μπορεί να αποδοθεί στην επιθυμία των κοριτσιών να διατηρούν ένα πιο αδύνατο σώμα, ακολουθώντας συνήθως και πιο περιοριστικές δίαιτες.

Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη τα αγόρια εμφάνιζαν μεγαλύτερες τιμές περιφέρειας μέσης και ΔΜΣ σε σχέση με τα κορίτσια ($P < 0,05$). Το τελευταίο μπορεί να ερμηνευτεί και από τη στατιστικά σημαντική μικρότερη τιμή ύψους που παρατηρήθηκε στα αγόρια. Ο Tzotzas και συν. βρήκαν αριθμητικά συγκρίσιμες τιμές περιφέρειας μέσης και ΔΜΣ καθώς και αντίστοιχες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα ($P < 0,01$) για παιδιά ηλικίας 11-12 ετών, προτείνοντας πως οι μεγαλύτερες τιμές περιφέρειας μέσης στα αγόρια μπορούν να αντικατοπτρίζουν μεγαλύτερη συσσώρευση λίπους στη περιοχή λόγω της έναρξης της εφηβείας [333]. Αναφορικά με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, τα ποσοστά δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα αγόρια (15,7%) και κορίτσια (14%), όπως βρέθηκε και στην προαναφερθείσα μελέτη (12,5% και 14,5% αντίστοιχα) [333]. Αξίζει να σημειωθεί πως λαμβάνοντας υπόψη τον ΔΜΣ και την περιφέρεια μέσης για την κατάταξη των παιδιών ως παχύσαρκα, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν

μεγαλύτερα στη δεύτερη περίπτωση, υποδεικνύοντας πως ο ΔΜΣ υστερεί στην εκτίμηση της κεντρικής συσσώρευσης λίπους και πιθανόν να οδηγεί σε υποεκτίμηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας που μπορεί να συμβάλλει σε εμφάνιση μεταβολικών επιπλοκών [333].

Τελειώνοντας με την ανάλυση των περιγραφικών χαρακτηριστικών του δείγματος, αξιολογήθηκαν επίσης κλινικοί και περιγεννητικοί παράγοντες, οι οποίοι συμπεριλήφθησαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες στις ακόλουθες αναλύσεις. Αναφορικά με το βάρος γέννησης, αυτό βρέθηκε να είναι μεγαλύτερο στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια. Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί συστηματικά και σε άλλες μελέτες και μάλιστα υπάρχει η υπόθεση ότι γονίδια ειδικά για το κάθε φύλο που επηρεάζουν την ινσουλινοευαισθησία, είναι και υπεύθυνα για αυτή την παρατηρούμενη διαφορά στο βάρος γέννησης [334]. Σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα ανιχνεύτηκε και για το στάδιο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner, με περισσότερα κορίτσια απ' ότι αγόρια να βρίσκονται στην εφηβεία (στάδια 3,4,5). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και από την ανασκόπηση του Papadimitriou A. [335], η οποία λαμβάνοντας υπόψη στοιχεία ανάπτυξης παιδιών από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ελλάδα από το 1928 μέχρι το 1995, καταλήγει πως τα κορίτσια φαίνεται να εμφανίζουν τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου σε ηλικία μικρότερη από τα αγόρια. Το φαινόμενο αυτό επιβεβαιώνεται και από το εύρημα ότι στα κορίτσια η μέγιστη αύξηση του ύψους εμφανίζεται στην ηλικία των 11-12 ετών, ενώ στα αγόρια στα 13-14 έτη [335], το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία και με την διαφορά στο ύψος ανάμεσα στα δύο φύλα που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη.

Αναφορικά με τον επιπολασμό του καρδιομεταβολικού παράγοντα κινδύνου που μελετήθηκε, δεδομένου ότι δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός της ινσουλινοντίστασης στα παιδιά, από κάθε ερευνητική ομάδα χρησιμοποιούνται αυθαίρετα και διαφορετικά κατώφλια για το σκοπό αυτό, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των δεδομένων μεταξύ των διαφόρων μελετών. Έτσι λοιπόν, στην παρούσα μελέτη, από τα 2026 παιδιά με μέση ηλικία τα 11,2 έτη που εξετάστηκαν, ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βρέθηκε να ισούται με 5,9%, 16,1%, 27,8% και 31,1% για HOMA-IR>5,56 (που αντιστοιχεί στο 97,5^ο εκατοστημόριο των παιδιών του δείγματος με φυσιολογικό σωματικό βάρος), >3,99 (κατώφλι που προέρχεται από μελέτες σε ενήλικες [325]) και >3,16 (κατώφλι που προέρχεται από μελέτες σε παιδιά [32]) και για FGIR<7 (κατώφλι που προέρχεται από μελέτες σε παιδιά [34]), αντίστοιχα. Στην μελέτη των Manios και συν. σε δείγμα 522 παιδιών στην Κρήτη ηλικίας 10-12 ετών ο επιπολασμός ινσουλινοαντίστασης βρέθηκε να είναι μικρότερος σε σχέση με την παρούσα μελέτη. Συγκεκριμένα, για HOMA-IR>2,7 (που αντιστοιχεί στο 97,5^ο εκατοστημόριο των παιδιών του δείγματος με φυσιολογικό

σωματικό βάρος), $>3,16$ και για $FGIR < 7$, τα αντίστοιχα ποσοστά ινσουλινοαντίστασης ήταν 9,18%, 3,06% και 17,35% [31].

Ανεξάρτητα από τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στα κορίτσια σε σχέση με αγόρια, με τις αντίστοιχες τιμές να κυμαίνονται μεταξύ 7,4%-38,4% και 4,5-23,8% αντίστοιχα ($P < 0,05$). Στην μελέτη των Manios και συν., αν και –όπως και στην παρούσα μελέτη- τα κορίτσια εμφάνιζαν μεγαλύτερες τιμές HOMA-IR και μικρότερες τιμές FGIR σε σχέση με τα αγόρια, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της ινσουλινοαντίστασης ανάμεσα στα δύο φύλα [31]. Αντίστοιχες επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ [35, 97] έχουν επίσης δείξει πως τα κορίτσια εμφανίζουν υψηλότερες μέσες τιμές HOMA-IR και ινσουλίνης νηστείας, ακόμα και έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως ο ΔΜΣ. Η παρατηρούμενη αυτή διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στο ότι η έναρξη της εφηβείας στα κορίτσια συνήθως εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία και συνοδεύεται από αύξηση της λιπώδους μάζας του σώματός τους, η οποία σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης [98].

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι ανεξάρτητα από τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερος στα φυσιολογικού βάρους παιδιά σε σχέση με τα υπέρβαρα και τα παχύσαρκα, με τις αντίστοιχες τιμές να κυμαίνονται μεταξύ 2,4%-20,4%, 8,0%-41,4%, και 19,1-60,9% ($P < 0,001$). Στην μελέτη των Manios και συν., τα παχύσαρκα ήταν πιο πιθανό να είναι ινσουλινοαντιστεκόμενα συγκριτικά με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά ($P < 0,001$), με τα αντίστοιχα ποσοστά ωστόσο να κυμαίνονται σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με την παρούσα μελέτη (1,94%-6,8% vs. 10,34%-45,94%) [31]. Η ίδια τάση έχει φανεί και σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες [35, 36]. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Lee και συν. [35] σε 4092 εφήβους 12-19 ετών στις ΗΠΑ ο επιπολασμός της ινσουλινοαντίστασης ήταν 3,1%, 15% και 52,1% στους φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρους και παχύσαρκους εφήβους αντίστοιχα (με κατώφλι το $HOMA-IR > 4,39$ που αντιστοιχεί στο 97,5ο εκατοστημόριο των νορμογλυκαιμικών φυσιολογικού σωματικού βάρους εφήβων του δείγματος), ενώ στη μελέτη των Valerio και συν. σε 150 παιδιά 8-12 ετών στην Ιταλία ήταν 3% και 40,8% στα φυσιολογικού σωματικού βάρους και παχύσαρκα παιδιά αντίστοιχα (με κατώφλι το $HOMA-IR > 2,5$) [36]. Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνουν τον ισχυρισμό ότι η ινσουλινοαντίσταση συνήθως σχετίζεται με την παχυσαρκία, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, αποτελώντας το πιο κοινό παθοφυσιολογικό αίτιο [9].

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η συνδυαστική επίδραση παραγόντων αναφορικά τόσο με την διατροφή, όσο και με τις γευματικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα, τις καθιστικές δραστηριότητες και τον ύπνο των παιδιών, στην εμφάνιση της ινσουλινοαντίστασης. Σχετικά με τη διατροφή, συμπεριλήφθησαν ομάδες τροφίμων και όχι μεμονωμένα τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά, καθώς έχει φανεί πως έτσι προσδίδεται μεγαλύτερη σταθερότητα στα προσδιοριζόμενα πρότυπα [336]. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη είναι η μόνη που εξέτασε συνδυαστικά και την συμβολή του ύπνου, μιας βιολογικής διεργασίας που σχετίζεται με την πρόσληψη τροφής μέσω πολύπλοκων ορμονικών μονοπατιών, στα οποία φαίνεται πως αν διαταραχθεί η ομοιόσταση δύναται να έχει αρνητικές μεταβολικές επιπτώσεις τόσο βραχυπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα [249]. Αξίζει να σημειωθεί πως προκειμένου να εξαχθούν πιο συνεπή αποτελέσματα, στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι ώρες ύπνου τις καθημερινές -και όχι αθροιστικά με τις αντίστοιχες του σαββατοκύριακου- αποφεύγοντας έτσι τις μεγάλες διακυμάνσεις που παρατηρούνται συχνά τα σαββατοκύριακα [337], δεδομένης επίσης και της παρατήρησης ότι η αύξηση που συχνά παρατηρείται στη διάρκεια ύπνου τα σαββατοκύριακα μπορεί να αντισταθμίσει την αρνητική επίδραση των λίγων ωρών ύπνου τις καθημερινές [258]. Με την ίδια λογική, για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων, από την ομάδα των ψαριών αποκλείστηκαν τα τηγανητά [193] και στην ομάδα των λαχανικών δεν συμπεριλήφθησαν οι πατάτες [316].

Οι παράγοντες τρόπου ζωής που φάνηκε να συσχετίζονται σημαντικά μεταξύ τους (σύμφωνα με την τιμή του KMO κριτηρίου) και έτσι τελικά συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση για την αναγνώριση των αντίστοιχων προτύπων ήταν η κατανάλωση γαλακτοκομικών, φρούτων, λαχανικών, τροφίμων ολικής αλέσεως, κόκκινου κρέατος, ψαριού και σακχαρούχων ροφημάτων, η κατανάλωση πρωινού (η οποία αξιολογήθηκε και ως προς την επάρκειά της), η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων, ο χρόνος τηλεθέασης και φυσικής δραστηριότητας και η διάρκεια ύπνου. Εξετάζοντας αυτούς τους παράγοντες μεμονωμένα στο σύνολο του δείγματος βρέθηκε, σε συμφωνία εν μέρει με άλλες μελέτες, υψηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος και σακχαρούχων ροφημάτων [172, 236] και περισσότερος χρόνος φυσικής δραστηριότητας [128, 235, 236] για τα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια. Αξίζει τέλος να σημειωθεί πως τα αγόρια εμφάνιζαν μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη σε σχέση με τα κορίτσια, κάτι που έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες μελέτες σε παιδιά ηλικίας 10-11 ετών στην Ελλάδα [338, 339].

Στην παρούσα μελέτη με τη χρήση της PCA αναδείχτηκαν πέντε διακριτά πρότυπα, εκ των οποίων τα δύο φάνηκε να σχετίζονται με τους δείκτες της ινσουλινοαντίστασης που μελετήθηκαν. Μετά από διόρθωση για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, στάδιο κατά

Tanner, περιφέρεια μέσης, ΔΜΣ γονέων, βάρος γέννησης και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο) το πρότυπο που συσχετίστηκε θετικά με το HOMA-IR χαρακτηριζόταν από αυξημένο χρόνο τηλεθέασης/χρήσης υπολογιστή, μικρότερη διάρκεια ύπνου και υψηλότερη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων, ενώ αυτό που συσχετίστηκε αρνητικά με αυτό χαρακτηριζόταν από αυξημένο χρόνο μέτριας-προς-υψηλής έντασης ΦΔ και συχνότερα γεύματα. Αντίστοιχες συσχετίσεις βρέθηκαν για το FGIR.

Οι μέχρι στιγμής διαθέσιμες μελέτες που έχουν εξετάσει τη συσχέτιση προτύπων με την ινσουλινοαντίσταση ή δείκτες αυτής, αφορούν ενήλικες και συγκεκριμένα έχουν προσδιοριστεί διατροφικά πρότυπα (με τη χρήση πολυμεταβλητών μεθόδων ανάλυσης, όπως PCA, Factor Analysis, Cluster Analysis, RRR) και στις συσχετίσεις τους με τη νόσο έχει γίνει έλεγχος για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται και η φυσική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών συγκλίνουν στο ότι «υγιεινά» διατροφικά πρότυπα που συμπεριλαμβάνουν φρούτα [308, 310, 311, 313, 314], λαχανικά [308-311, 313, 314], μη επεξεργασμένα δημητριακά [309-311, 314], όσπρια [308], πουλερικά [308, 310, 314], γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά [309-311], ψάρι [310, 313] και κρασί [309] σχετίζονται αρνητικά με την ινσουλινοαντίσταση [308-311] ή τα επίπεδα ινσουλίνης [314], ή τις τιμές HOMA-IR[310] ή την ανοχή στη γλυκόζη [313]. Από την άλλη, «ανθυγιεινά» διατροφικά πρότυπα που συμπεριλαμβάνουν κόκκινο κρέας [308, 309, 314], επεξεργασμένα δημητριακά [309, 311, 312, 314], τρόφιμα πλούσια σε λίπος [308, 309, 312], γλυκά [308, 311], σακχαρούχα ροφήματα [308, 311, 312], πλήρη γαλακτοκομικά [308, 311, 314], έχουν συσχετιστεί θετικά με την ινσουλινοαντίσταση [308, 309, 311] ή τα επίπεδα ινσουλίνης [314], ή τις τιμές HOMA-IR[312].

Αντίστοιχες μελέτες σε παιδιά ή/και εφήβους έχουν συσχετίσει διατροφικά πρότυπα με παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, χωρίς να υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με την ινσουλινοαντίσταση. Σε μία μελέτη σε εφήβους στην Αυστραλία το «υγιεινό» διατροφικό πρότυπο (λαχανικά, φρούτα, ολικής αλέσεως τρόφιμα και όσπρια) συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ενώ το «Δυτικού τύπου» διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε αρνητικά με το σύνολο (cluster) των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου [305]. Επιπλέον, σε μία άλλη μελέτη το διατροφικό πρότυπο που χαρακτηριζόταν από φρούτα, δημητριακά, λαχανικά και ψάρι συσχετίστηκε με αρνητικά με τη διαστολική πίεση σε εφήβους [303]. Αντίστοιχες συσχετίσεις μεταξύ «υγιεινών» και «ανθυγιεινών» διατροφικών προτύπων με επίπεδα HDL ή/και LDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων ή/και περιφέρειας μέσης έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες συγχρονικές [302, 307] και προοπτικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους [301, 304].

Στις προαναφερθείσες μελέτες στον προσδιορισμό των προτύπων δεν συμπεριλήφθησαν άλλοι παράγοντες εκτός από την κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων ή/και ομάδων αυτών, καθιστώντας δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με την παρούσα μελέτη. Στο πλαίσιο της διερεύνησης της συνδυαστικής επίδρασης διατροφής (τόσο σε επίπεδο ομάδων τροφίμων, όσο και σε επίπεδο γευμάτων), καθώς και της φυσικής/καθιστικής δραστηριότητας στην παχυσαρκία, έχουν κινηθεί δύο πρόσφατες σε ελληνικό παιδικό και εφηβικό πληθυσμό. Στη μελέτη των Kontogianni και συν. το πρότυπο που χαρακτηριζόταν από υψηλότερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων, κατανάλωση πρωινού και υψηλότερο σκορ προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή (KIDMED score) σχετίστηκε αρνητικά με τον ΔΜΣ, έπειτα από έλεγχο για ηλικία, φύλο και εκπαίδευση γονέων, καθώς και αφού αποκλείστηκαν οι υποκαταγραφείς της διαιτητικής πρόσληψης [315]. Στην μελέτη των Yannakoulia και συν. το πρότυπο που χαρακτηριζόταν από κατανάλωση λαχανικών, μαγειρεμένων γευμάτων και κατανάλωση βραδινού γεύματος συσχετίστηκε αρνητικά με τον ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης και τη δερματοπτυχή τρικεφάλου έπειτα από έλεγχο για ηλικία, φύλο, στάδιο κατά Tanner και εκπαίδευση γονέων, καθώς και αφού αποκλείστηκαν οι υποκαταγραφείς της διαιτητικής πρόσληψης [316]. Ωστόσο, δεδομένου ότι στις δύο παραπάνω μελέτες και στην παρούσα συμπεριλήφθησαν διαφορετικοί παράγοντες τρόπου ζωής για τον προσδιορισμό των αντίστοιχων προτύπων, καθίσταται επίσης ανέφικτη η μεταξύ τους σύγκριση.

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε πως ο αυξημένος χρόνος τηλεθέασης σε συνδυασμό με μικρή διάρκεια ύπνου και αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων σχετίζεται θετικά με δείκτες ινσουλινοαντίστασης. Είναι η πρώτη φορά που οι παραπάνω παράγοντες τρόπου ζωής αξιολογούνται συνδυαστικά σε ένα πρότυπο, υποδεικνύοντας την ύπαρξη πιθανής μεταξύ τους αλληλοσυσχέτισης. Έχει φανεί από προηγούμενες μελέτες πως η αυξημένη καθιστική δραστηριότητα σχετίζεται με την αυξημένη κατανάλωση θερμιδικά πυκνών τροφίμων, μεταξύ άλλων και σακχαρούχων ροφημάτων, σε ευρωπαϊκό [246] και ελληνικό εφηβικό πληθυσμό [340, 341], καθώς επίσης πρόσφατα δεδομένα από την μελέτη HELENA αναφέρουν ότι οι έφηβοι που κοιμούνται λιγότερο από 8 ώρες/ημέρα έχουν αυξημένη καθιστική ζωή, αφιερώνουν περισσότερο χρόνο στο να βλέπουν τηλεόραση και δεν υιοθετούν υγιεινές διατροφικές συνήθειες [342]. Έτσι, τα ευρήματα αυτά σε ένα βαθμό υποστηρίζουν τον προσδιορισμό αυτού του προτύπου στον υπό μελέτη πληθυσμό της παρούσας μελέτης.

Η επίδραση καθενός από τους παράγοντες που απαρτίζουν το 3^ο πρότυπο τρόπου ζωής στην ινσουλινοαντίσταση έχουν εξεταστεί στο παρελθόν μεμονωμένα. Συγχρονικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων [172, 174] ή απλών σακχάρων [31] και δεικτών ινσουλινοαντίστασης. Επιπλέον, τόσο η

καθιστική δραστηριότητα [235, 242], όσο και συγκεκριμένα ο χρόνος τηλεθέασης [247] έχουν βρεθεί να σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση στα παιδιά, ανεξάρτητα και από το σωματικό βάρος. Παράλληλα, αναφορικά με τον ύπνο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που δείχνουν ότι η μικρή διάρκεια αυτού σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση [255] ή/και αυξημένο μεταβολικό κίνδυνο [257] [258] στα παιδιά, ενώ έχει προταθεί και ότι η μεγάλη διάρκεια ύπνου μπορεί να έχει αντίστοιχες αρνητικές επιπτώσεις [255, 256]. Ο συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων στην παρούσα μελέτη υποδεικνύει την ύπαρξη κάποιας πιθανής συνεργιστικής δράσης αυτών. Ωστόσο, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να ερμηνεύσουν τη μεμονωμένη επίδραση της κατανάλωσης σακχαρούχων ποτών και του ύπνου με διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης, ενώ αντίστοιχα δεδομένα για τις καθιστικές δραστηριότητες δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί [343].

Αρχικά η κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους μέσω αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης [195]. Έχει προταθεί πως αυτό μπορεί να οφείλεται και στο χαμηλό αίσθημα κορεσμού που προκαλούν αυτά τα ροφήματα οδηγώντας σε μη αντιστάθμιση για την συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια στα γεύματα που ακολουθούν την πρόσληψη αυτών των «υγρών» θερμίδων [344-347]. Επιπλέον, τα σακχαρούχα ποτά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΠ ανεξάρτητα της παχυσαρκίας, καθώς η μεγάλη περιεκτικότητά τους σε ταχείας απορρόφησης υδατάνθρακες (π.χ. σουκρόζη ή HFCS), σε συνδυασμό συχνά με τη μεγάλη κατανάλωσή τους, συμβάλλουν σε αυξημένο γλυκαιμικό φορτίο το οποίο έχει φανεί σε ενήλικες πως οδηγεί σε φλεγμονή, ινσουλινοαντίσταση και διαταραγμένη λειτουργία των β- παγκρεατικών κυττάρων [348-350]. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη κυρίως μελέτες σε πειραματόζωα έχουν προταθεί μηχανισμοί μέσω των οποίων η περιεχόμενη φρουκτόζη (ως μέρος της σουκρόζης και HFCS) μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της ινσουλινοαντίστασης. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι μεταβολές στον μεταβολισμό του λίπους (υπερτριγλυκεριδαιμία) και η λιποτοξικότητα (συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και έκτοπου λίπους στους μύες) ως αποτέλεσμα της de novo λιπογένεσης στο ήπαρ από τη φρουκτόζη, η εμπλοκή της φρουκτόζης στο οξειδωτικό στρες, καθώς και η πιθανή διαταραχή στην ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω της αύξησης της παραγωγής ουρικού οξέος [351-353].

Αναφορικά με τον ύπνο, η μειωμένη διάρκεια αυτού μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και ΣΔΠ μέσω πολλαπλών μηχανισμών -οι οποίοι έχουν προταθεί από πειραματικές μελέτες στέρησης ύπνου σε ενήλικες-, όπως μέσω i) αύξησης της συμπαθητικής δραστηριότητας που οδηγεί σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, ii) μειωμένης χρήσης της γλυκόζης από τον εγκέφαλο που προωθεί τη μείωση της ανοχής στη γλυκόζη, iii) αύξησης των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης πριν τον ύπνο που μπορούν να οδηγήσουν σε

μείωση της ινσουλινοευαισθησίας στα μυϊκά κύτταρα, καταλήγοντας σε μειωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από αυτά, αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και ακολούθως σε εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και σε άλλους ιστούς, iii) αύξησης των επιπέδων απογευματινής κορτιζόλης τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της ινσουλινοευαισθησίας το ακόλουθο πρωινό, iv) αύξησης των επιπέδων κυτοκινών που προδιαθέτουν για ινσουλινοαντίσταση και v) αύξησης της υποθαλαμικής δραστηριότητας (ορεξιογόνοι νευρώνες-έκκριση ορεξινών), μείωσης των επιπέδων λεπτίνης και αύξησης των επιπέδων γκρελίνης, οδηγώντας σε αυξημένη όρεξη και πείνα, αύξηση του σωματικού βάρους και τελικά σε παχυσαρκία και έμμεσα σε ινσουλινοαντίσταση [249]. Παράλληλα, αξίζει να σημειωθεί ότι οι λιγότερες ώρες ύπνου αντιστοιχούν και σε περισσότερες «ευκαιρίες» για πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως επίσης και σε μειωμένη φυσική δραστηριότητα (λόγω ενδεχόμενης κόπωσης-υπνηλίας) καταλήγοντας έτσι βραχυχρόνια σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας και μακροχρόνια επίσης σε αύξηση του σωματικού βάρους [250]. Αναφορικά με την αρνητική επίδραση και της αυξημένης διάρκειας ύπνου, αυτή έχει αποδοθεί σε πιθανή παρουσία κατάθλιψης ή/και χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, αν και δεν είναι εξακριβωμένο, δεδομένης της υποκειμενικής καταγραφής, μήπως ουσιαστικά πρόκειται για περισσότερες ώρες παραμονής στο κρεβάτι [249]. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία, ο ΣΔΠ και η ινσουλινοαντίσταση έχουν συνδεθεί με την παρουσία άπνοιας ύπνου, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει σε μειωμένη διάρκεια και ποιότητα ύπνου, σχηματίζοντας έναν φαύλο κύκλο [252].

Ο «ευεργετικός» συνδυασμός της αυξημένης συχνότητας γευμάτων και του αυξημένου χρόνου φυσικής δραστηριότητας στο 4^ο πρότυπο που ανέδειξε η πολυμεταβλητή ανάλυση στη παρούσα μελέτη, επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η υψηλή συχνότητα γευμάτων έχει προταθεί πως ασκεί και έμμεσα την οποιαδήποτε θετική επίδραση, καθώς σχετίζεται τόσο με καλύτερες διατροφικές επιλογές, όσο και με υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας [195, 221]. Δεδομένα από τη μελέτη Project EAT δείχνουν ότι οι έφηβοι που συμμετείχαν σε οργανωμένη άσκηση είχαν αφενός υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και αφετέρου υψηλότερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων και υψηλότερες προσλήψεις σε θρεπτικά συστατικά σε σχέση με τους συνομήλικους τους που δεν συμμετείχαν σε οργανωμένη άσκηση [354]. Η αυξημένη συχνότητα γευμάτων έχει συσχετιστεί με αυξημένη φυσική δραστηριότητα και στους ενήλικες [220-222], χωρίς όμως να υποστηρίζεται από όλες τις μελέτες [206, 217, 355, 356]. Μάλιστα σε μια πρόσφατη έρευνα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η αυξημένη φυσική δραστηριότητα φάνηκε να μεσολαβεί την αντίστροφη σχέση μεταξύ συχνότητας γευμάτων και ΔΜΣ, καθώς αυτή έπαψε να είναι σημαντική όταν έγινε διόρθωση για την ενέργεια που κατανάλωναν λόγω φυσικής δραστηριότητας και για το VO₂ max [221]. Επιπλέον, η απουσία συσχέτισης μεταξύ της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων και του ΔΜΣ σε αντίστοιχο δείγμα γυναικών παρά την

[75]

θετική συσχέτιση της πρώτης με την ενεργειακή πρόσληψη, μπορεί να ερμηνευτεί από τα επίσης παρατηρούμενα υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας [220, 222].

Επομένως, η υψηλότερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων μπορεί να είναι η αιτία ή/και το αποτέλεσμα των υψηλότερων επιπέδων φυσικής δραστηριότητας που παρατηρείται παράλληλα. Από τη μία πλευρά τα άτομα που καταναλώνουν πολλά γεύματα, καταναλώνουν πιθανότατα στα γεύματα αυτά και υδατάνθρακες, οι οποίοι αποτελούν το κύριο καύσιμο του οργανισμού και έτσι μπορεί να παραχθεί έργο πιο εύκολα και τα άτομα αυτά καθίστανται αυθόρμητα πιο δραστήρια. Μάλιστα έχει αναπτυχθεί και ο προβληματισμός ότι αν προταθεί η μη συχνή κατανάλωση γευμάτων, θα είναι πολύ δύσκολη η επίτευξη των συστάσεων για φυσική δραστηριότητα, καθώς το δυσάρεστο αίσθημα που προκαλείται μετά την κατανάλωση ενός μεγάλου γεύματος πιθανότατα αποτρέπει το άτομο από το να ασκηθεί. Από την άλλη πλευρά, τα άτομα που έχουν υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, έχουν περισσότερη όρεξη και μεγαλύτερη ανάγκη για ενέργεια [220, 357, 358], καθώς επίσης τα άτομα που αθλούνται συστηματικά ενθαρρύνονται να διατηρούν υγιεινές γευματικές συνήθειες, στοχεύοντας σε αύξηση της αθλητικής απόδοσης [204, 354].

Η συμβολή της άσκησης στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας στα παιδιά έχει αναγνωριστεί και επισήμως [9]. Συγχρονικές μελέτες έχουν δείξει στην πλειοψηφία τους αρνητική συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με την ινσουλινοαντίσταση ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος [235, 239-242], ενώ ελάχιστες είναι αυτές που δεν έχουν βρει κάποια σχέση [31, 128]. Επιπλέον και σε μελέτες παρέμβασης με αερόβια ή/και με άσκηση με αντιστάσεις σε παχύσαρκα παιδιά έχει παρατηρηθεί βελτίωση στην απόκριση της ινσουλίνης και αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας, χωρίς μάλιστα αλλαγές στο σωματικό βάρος και στη σύσταση σώματος [243, 244]. Αναφορικά με τη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων, αν και συγχρονικές [197] και προοπτικές [198, 199] μελέτες έχουν δείξει πως ο αυξημένος αριθμός γευμάτων/ημέρα σχετίζεται με χαμηλότερες τιμές ΔΜΣ σε παιδιά και εφήβους, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την επίδρασή της στην ινσουλινοαντίσταση. Παρόλα αυτά, επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν καλύτερη ανοχή στην γλυκόζη και χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε υγιείς ενήλικες που καταναλώναν μεγαλύτερο αριθμό γευμάτων την ημέρα [202, 203], ενώ από διασταυρούμενες μελέτες έχει φανεί ότι η υιοθέτηση ενός «μη τακτικού» πλάνου όσον αφορά τη συχνότητα κατανάλωσης των γευμάτων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και μείωση της ινσουλινοευαισθησίας [223, 224]. Ωστόσο, τα δεδομένα από μελέτες παρέμβασης για απώλεια ή/και διατήρηση του σωματικού βάρους σε ενήλικες, οι οποίες μεταξύ άλλων εξέτασαν την επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων στις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης είναι αντικρουόμενα [201, 204].

Αναφορικά με τους προτεινόμενους μηχανισμούς, η φυσική δραστηριότητα έχει προταθεί πως ασκεί τις ευεργετικές δράσεις της μέσω διαφόρων φυσιολογικών προσαρμογών στους σκελετικούς μύες. Ανάμεσα σε αυτές συγκαταλέγονται: i) η αύξηση της αιματικής ροής των τριχοειδών αγγείων στην περιοχή [359], ii) η αύξηση της μεταφοράς της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα ανεξάρτητα της δράσης της ινσουλίνης, η οποία -καθώς φθίνει η οξεία δράση της άσκησης- αντικαθίσταται από αυξημένη ευαισθησία του μυϊκού ιστού στην ινσουλίνη (έως και 50% μικρότερες απαιτήσεις σε ινσουλίνη) [360], iii) η αύξηση της έκφρασης των γονιδίων των υποδοχέων της γλυκόζης GLUT-4, καθώς και της μετατόπισής τους προς την επιφάνεια των μυϊκών κυττάρων [361, 362], αλλά και iv) η αύξηση της οξειδωτικής ικανότητας των μυών ως αποτέλεσμα της βελτίωσης της δραστηριότητας συγκεκριμένων ενζύμων [361, 363]. Τέλος, μπορεί να ειπωθεί πως η φυσική δραστηριότητα επιδρά και έμμεσα στην ινσουλινοαντίσταση, καθώς προωθεί την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στη μείωση του ποσοστού του σωματικού λίπους [364].

Από την άλλη, τα περισσότερα γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορούν να συμβάλλουν σε καλύτερη ινσουλινοευαισθησία αφενός έμμεσα μέσω της καλύτερης ρύθμισης του σωματικού βάρους. Δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που να υποστηρίζουν ότι τα άτομα που καταναλώνουν πολλά γεύματα ίσως έχουν μεταβολικό πλεονέκτημα λόγω υψηλότερης τροφογενούς θερμογένεσης, ενώ είναι πιθανόν να έχουν όφελος στην απόκριση της ινσουλίνης, περιορίζοντας έτσι τη λιπογένεση [365]. Επιπλέον, τα συχνά γεύματα θεωρείται ότι βοηθούν στον έλεγχο του αισθήματος της πείνας-κορεσμού μειώνοντας έτσι την πιθανότητα υπερφαγίας, με τελικό αποτέλεσμα τα άτομα να προσαρμόζουν την ενεργειακή πρόσληψη στις ανάγκες τους, ενώ τα τρόφιμα που καταναλώνονται ως σνακ συνήθως έχουν μικρότερη περιεκτικότητα σε λίπος και μεγαλύτερη σε υδατάνθρακες, συμβάλλοντας έτσι πιθανώς στη καλύτερη διαχείριση του βάρους [358]. Αφετέρου, στους φυσιολογικούς μηχανισμούς που έχουν προταθεί για την αρνητική σχέση μεταξύ της συχνότητας γευμάτων και του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΠ περιλαμβάνονται: i) το χαμηλότερο γλυκαιμικό φορτίο της δίαιτας λόγω της διασποράς της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών μέσα στην ημέρα, ii) η καταστολή της απελευθέρωσης λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό (η οποία προάγει τη διάθεση/ κατανομή της γλυκόζης στους ιστούς), iii) μία πιθανή μείωση της παραγωγής ινσουλίνης με τη μεγαλύτερη συχνότητα γευμάτων (λόγω αρνητικής σχέσης μεταξύ των γλυκοζοεξαρτώμενων ινσουλινοτροπικών πολυπεπτιδίων και της συχνότητας γευμάτων) και iv) μία πιθανή πιο αργή κένωση του στομάχου όταν καταναλώνονται πολλά μικρά γεύματα σε σχέση με λιγότερα και μεγαλύτερα που οδηγεί σε πιο αργή μεταφορά των θρεπτικών συστατικών στο έντερο και τελικά σε μικρότερη απαίτηση σε ινσουλίνη για τον έλεγχο της γλυκόζης αίματος [201].

Στη διερεύνηση της σχέσης της κατανάλωσης πρωινού με διαφόρους δείκτες υγείας στον πληθυσμό έχουν προκύψει ποικίλα μεθοδολογικά προβλήματα. Αρχικά, η χρήση διαφορετικών ορισμών για το πρωινό από τις διάφορες μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα [366]. Έχει επίσης έχει προταθεί πως απαιτείται πλέον διερεύνηση της επίδρασης όχι μόνο της κατανάλωσης ή μη του πρωινού αλλά και της επάρκειάς του ως προς τα τρόφιμα που καταναλώνονται στους διάφορους δείκτες υγείας [367, 368]. Έτσι, στην παρούσα μελέτη δημιουργήθηκε μία νέα μεταβλητή θεωρώντας ως ισορροπημένο προϊόν εκείνο που περιλαμβάνει τουλάχιστον μία μερίδα γαλακτοκομικών, δημητριακών και φρούτου ή φυσικού χυμού [329]. Επιπλέον, δεδομένου ότι άλλες υγιεινές συνήθειες του τρόπου ζωής (π.χ. αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, μεγαλύτερη κατανάλωση λαχανικών και γάλακτος και μικρότερη κατανάλωση αναψυκτικών) σχετίζονται με την κατανάλωση πρωινού και πιθανόν να μεσολαβούν στα παρατηρούμενα αποτελέσματα [368], με την πολυμεταβλητή ανάλυση μπόρεσε να εξεταστεί παράλληλα πως συνδυάζεται η κατανάλωση του πρωινού με άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής. Έτσι, στο 1^ο από τα 5 πρότυπα που προέκυψαν χαρακτηρίστηκε από την κατανάλωση ισορροπημένου πρωινού σε συνδυασμό με την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Γενικά στη βιβλιογραφία έχει βρεθεί πως το γάλα αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του πρωινού γεύματος, ενώ συχνά σε αυτό προστίθενται και τα δημητριακά ή/και τα φρούτα. Ωστόσο, παρατηρείται το φαινόμενο με την αύξηση της ηλικίας να μειώνονται τα καταναλισκόμενα τρόφιμα στο γεύμα αυτό [369], γεγονός που επιβεβαιώνει εν μέρει τις μεταβλητές που απαρτίζουν το 1^ο πρότυπο του τρόπου ζωής «γαλακτοκομικά και ισορροπημένο πρωινό».

Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν φάνηκε τα γαλακτοκομικά σε συνδυασμό με το ισορροπημένο πρωινό να ασκούν στατιστικά σημαντική θετική επίδραση έναντι της ινσουλινοαντίστασης. Αντίστοιχα, τα δεδομένα μελετών που έχουν εξετάσει την μεμονωμένη επίδραση αυτών των παραγόντων είναι περιορισμένα. Προοπτικές μελέτες έχουν προτείνει ότι τα γαλακτοκομικά είναι πιθανό να ασκούν προστατευτικό στο σωματικό βάρος κατά την παιδική ηλικία [152, 153], ενώ σε μια συγχρονική μελέτη και μία μελέτη παρέμβασης η ημερήσια κατανάλωση ≥ 4 σε σχέση με ≤ 1 μερίδων γαλακτοκομικών/ γάλακτος σχετίστηκε αντίστοιχα με χαμηλότερες τιμές HOMA-IR και ινσουλίνης νηστείας [155] και μικρότερη απόκριση της ινσουλίνης έπειτα από τεστ ανοχής γλυκόζης [154]. Αξίζει να σημειωθεί ότι καθώς έχει προταθεί ότι ίσως δεν έχουν όλα τα γαλακτοκομικά την ίδια επίδραση στην υγεία (πχ. γιαούρτι/γάλα vs. τυριά) [146], η ομαδοποίηση που έγινε στην παρούσα μελέτη μπορεί εν μέρει να οφείλεται και για την απουσία συσχετίσεων. Αναφορικά με την κατανάλωση πρωινού, αν και σε γενικές γραμμές φαίνεται η παράλειψη αυτού να σχετίζεται αρνητικά με το σωματικό βάρος στα παιδιά [225, 231], τα δεδομένα που αφορούν την ινσουλινοαντίσταση είναι συγκεχυμένα. Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη στην Αυστραλία [232] βρήκε ότι τα άτομα που παρέλειπαν πρωινό κατά την παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή

είχαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης νηστείας συγκριτικά με εκείνα που κατανάλωναν πρωινό και τις δύο αυτές χρονικές περιόδους, καθώς επίσης σε μία διασταρούμενη μελέτη φυσιολογικού βάρους γυναίκες στην οποία εξετάστηκε σε ένα βαθμό και η ποιότητα του πρωινού παρατηρήθηκε μικρότερη μεταγευματική απόκριση της ινσουλίνης με την κατανάλωση αυτού [234]. Ωστόσο, σε μία συγχρονική μελέτη σε μικρό δείγμα υπέρβαρων εφήβων της Λατινικής φυλής [233], δεν παρατηρήθηκε κάποια σχέση μεταξύ της παράλειψης πρωινού και της ινσουλινοευαισθησίας.

Αν και υποστηρίζεται ότι η πιθανή ευεργετική δράση της υψηλής κατανάλωσης γαλακτοκομικών στην υγεία μπορεί να οφείλεται στην παράλληλη υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί φυσιολογικοί μηχανισμοί που εστιάζουν κυρίως στα περιεχόμενα θρεπτικά συστατικά τους [146]. Αρχικά, ρόλο κλειδί φαίνεται πως παίζει το περιεχόμενο ασβέστιο, καθώς από μελέτες σε πειραματόζωα, έχειδειχθεί πως η ανεπαρκής πρόσληψη αυτού αυξάνει την παραγωγή της ενεργού μορφής της βιταμίνης D και ακολούθως την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του ασβεστίου, καταλήγοντας σε αύξηση της μεταγραφής της συνθάσης των λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα και αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης από το πάγκρεας. Έτσι, η λιπογένεση και η έκκριση της ινσουλίνης αυξάνονται και παράλληλα καταστέλλεται η λιπόλυση [370]. Επιπλέον, το μαγνήσιο έχει προταθεί πως δρα ως συμπαράγοντας των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, με μελέτες *in vitro* και σε πειραματόζωα να αποκαλύπτουν πως η ανεπάρκειά του μειώνει τη δραστηριότητα της τυροσινικής κινάσης στο μονοπάτι μετάδοσης σήματος της ινσουλίνης [371]. Τέλος και άλλα συστατικά των γαλακτοκομικών προϊόντων, όπως π.χ. τα διακλαδισμένης αλύσου αμινοξέα, η λευκίνη, το συζευγμένο λινολενικό οξύ, ενδέχεται να ασκούν συνεργιστική δράση [146, 152].

Παράλληλα, διάφοροι συμπεριφοριστικοί και βιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού και των χρόνιων νοσημάτων. Η κατανάλωση πρωινού σχετίζεται και με ένα υγιεινότερο τρόπο ζωής εξασφαλίζοντας καλύτερους δείκτες υγείας. Επιπλέον, η παράλειψη πρωινού μπορεί να συμβάλλει σε μειωμένο έλεγχο της όρεξης και του κορεσμού, οδηγώντας σε σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους και δυσμενείς αλλαγές σε παράγοντες κινδύνου για διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα αναφορικά με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, έχει προταθεί ότι η «οικονομία» στην έκκριση της ινσουλίνης σε ένα γεύμα μπορεί να επηρεάσει την ινσουλινοευαισθησία και την ανοχή στη γλυκόζη και στα ακόλουθα γεύματα, με τελικό αποτέλεσμα την μείωση του κινδύνου για χρόνια νοσήματα [329, 368].

Το 2^ο όπως και το 5^ο πρότυπο τρόπου ζωής που αναδείχτηκαν στην παρούσα μελέτη συμπεριελάμβαναν μόνο διατροφικούς παράγοντες και δεν φάνηκε να συσχετίζονται με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης. Σε μελέτες που έχουν εξετάσει διατροφικά πρότυπα σε ενήλικες

έχει φανεί ότι η συμμόρφωση με «υγιεινά» πρότυπα διατροφής στα οποία συμπεριλαμβάνονταν τα φρούτα, τα λαχανικά και τα ολικής αλέσεως τρόφιμα [310, 311, 314] ή το ψάρι [310, 313] συσχετίστηκε αρνητικά με την ινσουλινοαντίσταση, ενώ η συμμόρφωση με «ανθυγιεινά» πρότυπα στα οποία συμπεριλαμβάνονταν το κόκκινο κρέας [308, 309, 314] συσχετίστηκε θετικά με αυτήν. Στην παρούσα μελέτη η απουσία συσχετίσεων μεταξύ των παραπάνω διατροφικών προτύπων και των δεικτών ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά μπορεί να υποδηλώνει ότι η επίδραση της διατροφής στην υγεία είναι πιθανόν να είναι περισσότερο εμφανής σε μετέπειτα στάδια της ζωής. Μελέτες σε παιδιά και εφήβους που έχουν εξετάσει την μεμονωμένη κατανάλωση αυτών τροφίμων, είτε έδειξαν ότι η κατανάλωση φρούτων [94], λαχανικών [94], ολικής αλέσεως τροφίμων [181] ή φυτικών ινών [182] σχετίζεται θετικά με την ινσουλινοευαισθησία, είτε δεν ανέδειξαν την ενδεχόμενη ευνοϊκή επίδραση της κατανάλωσης αυτών [155] [174]. Αντίστοιχα δεδομένα για την κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ψαριού δεν υπάρχουν, αν και έχει προταθεί πως τα κορεσμένα λιπαρά της δίαιτας φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά την ινσουλινοευαισθησία, ενώ αναφορικά με τα ω-3 λιπαρά δεν υπάρχουν ενδείξεις που να υποδεικνύουν κάποια ευνοϊκή δράση [184-187, 192, 193].

Τα πιθανά οφέλη της κατανάλωσης των φρούτων, των λαχανικών και των μη επεξεργασμένων τροφίμων έναντι της ινσουλινοαντίστασης αρχικά μπορούν να αποδοθούν στις φυτικές ίνες που περιέχονται σε αυτά. Πέρα από την ευεργετική τους δράση μέσω μείωσης του γλυκαιμικού δείκτη των τροφίμων πλούσιων σε αυτές, οι φυτικές ίνες προστατεύουν και εμμέσως από την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης καθώς συμμετέχουν στην αποτελεσματικότερη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Πιο συγκεκριμένα, αφενός μειώνουν την ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων που τις περιέχουν [372] και αφετέρου προωθούν το αίσθημα του κορεσμού [373], ενώ παράλληλα έχει παρατηρηθεί πως η κατανάλωσή τους συνδυάζεται συνήθως και με την υιοθέτηση ενός γενικότερου υγιεινού τρόπου ζωής [178]. Επίσης, η παρουσία φυτικών ινών στο γαστρεντερικό σωλήνα επάγει τη μεταφορά των μη απορροφήσιμων τριγλυκεριδίων προς το κόλον, τα οποία στη συνέχεια, αφού διασπαστούν από τα παρακείμενα βακτήρια σε βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα, συμβάλλουν στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [374]. Αξίζει τέλος να σημειωθεί πως οι φυτικές ίνες πιθανότατα να οφείλουν μέρος των ιδιοτήτων τους στη συνεργιστική τους δράση με συστατικά τα οποία συνυπάρχουν στα προαναφερθέντα τρόφιμα, όπως τα φυτοχημικά, το μαγνήσιο, η βιταμίνη E και άλλα αντιοξειδωτικά [178].

Από την άλλη, οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα διάφορα είδη διαιτητικού λίπους ασκούν την επίδρασή τους στην ινσουλινοευαισθησία δεν είναι πλήρως εξακριβωμένοι. Έχει προταθεί πως η ποιότητα του διαιτητικού λίπους επηρεάζει αντίστοιχα και την σύσταση των κυτταρικών μεμβρανών. Η σύσταση των κυτταρικών μεμβρανών σε λιπαρά οξέα μπορεί στη

συνέχεια να επηρεάσει τις λειτουργίες αυτών, όπως τη μετατόπιση των μεταφορέων της ινσουλίνης από το εσωτερικό των κυττάρων στην επιφάνειά τους, τη ρευστότητά τους και τη διαπερατότητά τους, καθώς και την συγγένεια του υποδοχέα της ινσουλίνης [375]. Πιο πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν επίσης την άμεση επίδραση των προσλαμβανόμενων λιπαρών στην έκφραση γονιδίων και την ενζυμική δραστηριότητα [376]. Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι αν και η κατανάλωση κορεσμένων ή πολυακόρεστων αυξάνει ομοιοτρόπως τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA), τα πρώτα κατευθύνουν τα FFA προς σχηματισμό βλαπτικών για την έκκριση/δράση της ινσουλίνης ουσιών όπως οι διακυλογλυκερόλες και τα κεραμίδια [377, 378].

Στην παρούσα μελέτη όταν εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ τεταρτημορίων των προτύπων τρόπου ζωής και της ινσουλινοαντίστασης, βάσει διαφορετικών κατωφλικών τιμών των δεικτών HOMA-IR και FGIR, βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη συμμόρφωση (3^ο και 4^ο τεταρτημόριο) με το 4^ο πρότυπο τρόπου ζωής συνέβαλε σε μικρότερη κατά 33,6%-45% πιθανότητα παρουσίας ινσουλινοαντίστασης στα παιδιά. Από πρακτική σκοπιά, δεδομένου ότι η μελέτη των προτύπων μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανάπτυξη συστάσεων διατροφής/τρόπου ζωής στο πλαίσιο της δημόσιας υγείας [296], τα παιδιά που αφιέρωναν κατά μέσο όρο σε φυσική δραστηριότητα από $72,2 \pm 37,8$ λεπτά την ημέρα, ενώ παράλληλα κατανάλωναν από $5,05 \pm 0,75$ γεύματα την ημέρα φάνηκε να ωφελούνταν. Σε γενικές γραμμές αυτή η παρατήρηση είναι σύμφωνη με τις υπάρχουσες συστάσεις για τα παιδιά και τους εφήβους, οι οποίες προτείνουν τουλάχιστον 60 λεπτά την ημέρα να αφιερώνονται σε μέτρια προς υψηλής ένταση φυσική δραστηριότητα [379]. Παράλληλα, αναφορικά με τη συχνότητα γευμάτων, μία πρόσφατη ανασκόπηση συγχρονικών μελετών σε παιδιά και εφήβους καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η αύξηση στην συχνότητα των γευμάτων στα 5 την ημέρα (με την επαρκή σύνθεση σε κύρια γεύματα και ενδιάμεσα) μπορεί να αποτελέσει στόχο για την πρόσληψη της παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων [197]. Αν και στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ του 3^{ου} προτύπου τρόπου ζωής και της παρουσίας ινσουλινοαντίστασης, δεν μπορεί να μη ληφθεί υπόψη η σημασία της επίδρασης των παραγόντων που το απαρτίζουν στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Οι υπάρχουσες συστάσεις αναφέρουν ότι οι ώρες τηλεθέασης για τα παιδιά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 2 ώρες την ημέρα [379], ενώ παράλληλα προτείνεται και ο περιορισμός της κατανάλωσης σακχαρούχων ποτών [8, 379]. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι αν και δεν υπάρχει συνιστώμενη διάρκεια ύπνου [254], σε μία πρόσφατη ανασκόπηση οι αντίστοιχες προτεινόμενες «τιμές αναφοράς» για τις ηλικίες των 9-12 ετών βρέθηκε να είναι 9,3 και 8,9 ώρες αντίστοιχα [337].

Η παρούσα μελέτη έχει τόσο πλεονεκτήματα, όσο και περιορισμούς. Αρχικά, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι αφορά ένα μεγάλο αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών προεφηβικής ηλικίας και οι συσχετίσεις που βρέθηκαν μεταξύ των προτύπων τρόπου ζωής και των δεικτών

ινσουλινοαντίστασης παρέμειναν στατιστικά σημαντικές ακόμη και μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες, όπως το φύλο, το στάδιο βιολογικής ωρίμανσης, ο ΔΜΣ των γονέων, το βάρος γέννησης, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, καθώς και η περιφέρεια μέσης υποδεικνύοντας ότι η συνδυαστική επίδραση των παραγόντων που μελετήθηκαν ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία παχυσαρκίας. Επιπλέον, όταν από τις αναλύσεις αποκλείστηκαν οι υποκαταγραφείς της ενεργειακής πρόσληψης οι παρατηρούμενες συσχετίσεις διατηρήθηκαν σε μεγάλο βαθμό. Σε κάθε περίπτωση, ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη πως πρόκειται για συγχρονική μελέτη και συνεπώς δεν δύναται να καθοριστούν σχέσεις αιτίας-αποτελέσματος, αλλά είναι μόνο δυνατή η διατύπωση υποθέσεων. Παράλληλα, αν και χρησιμοποιήθηκαν υποκατάστατες μέθοδοι για τον προσδιορισμό της ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR, FGIR), προηγούμενες μελέτες αναφέρουν υψηλή συσχέτιση αυτών με το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp, που αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς [22]. Αναφορικά με τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν, οι πολλαπλές ανακλήσεις 24ώρου που πραγματοποιήθηκαν από εκπαιδευμένους ερευνητές, έχει φανεί πως μπορούν να αξιολογήσουν με ακρίβεια τη συνήθη διαιτητική πρόσληψη στα παιδιά, ενώ παράλληλα είναι δυνατή και η ποσοτικοποίηση της συλλεγόμενης πληροφορίας [380]. Επιπλέον, αν και τα επίπεδα φυσικής/καθιστικής δραστηριότητας και η διάρκεια ύπνου αξιολογήθηκαν έμμεσα, αφενός στην πρώτη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ένα έγκυρο και αξιόπιστο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της φυσικής δραστηριότητας [322] και αφετέρου η λήψη των δεδομένων για τη διάρκεια ύπνου των παιδιών από ερωτηματολόγια των γονέων, έχει βρεθεί ότι δίνει καλές συσχετίσεις με αντικειμενικές αντίστοιχες αξιολογήσεις [381].

Αναφορικά με την χρήση της PCA, έχει και αυτή ως μέθοδος περιορισμούς. Αυτό οφείλεται κυρίως στις υποκειμενικές αποφάσεις που πρέπει να ληφθούν κατά τη διαδικασία της αναγνώρισης των προτύπων από τους ερευνητές, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η ταξινόμηση των καταναλισκόμενων τροφίμων πριν την ανάλυση, η επιλογή των μεταβλητών που θα συμπεριληφθούν στην ανάλυση, η επιλογή του αριθμού των προτύπων που θα αναδειχθούν καθώς και η ερμηνεία/ονομασία αυτών. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που προκύπτουν κάθε φορά εξαρτώνται από τον πληθυσμό της εκάστοτε μελέτης, καθιστώντας δύσκολες τις συγκρίσεις μεταξύ των μελετών και αναγκαίο τον έλεγχο της αξιοπιστίας και της επαναληψιμότητάς τους και σε άλλες μελέτες/πληθυσμούς. Τέλος, αν και η χρήση των προτύπων δε συμβάλλει στον προσδιορισμό του μηχανισμού ο οποίος διαμεσολαβεί την οποιαδήποτε επίδραση της διατροφής ή άλλου παράγοντα τρόπου ζωής στην υγεία, σε επίπεδο δημόσιας υγείας, δεν είναι απαραίτητη η εξακρίβωση του εκάστοτε μηχανισμού προκειμένου να εφαρμοστούν δραστηριότητες προαγωγής υγείας και παρεμβάσεις [292, 295].

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου που εμφανίζονται ολοένα και πιο συχνά τα τελευταία χρόνια στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό συμπεριλαμβάνεται και η ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον, η παρουσία αυτής σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας είναι ιδιαίτερα ανησυχητική, δεδομένου ότι οι επιπλοκές της μπορούν να επιδεινωθούν περαιτέρω λόγω της μείωσης της ινσουλινοευαισθησίας που παρουσιάζεται φυσιολογικά κατά την εφηβεία. Εκτός από τους γενετικούς καθώς και άλλους περιβαλλοντικούς και δημογραφικούς παράγοντες στους οποίους δεν μπορούμε να επέμβουμε, υπάρχουν και τροποποιήσιμοι παράγοντες οι οποίοι κυρίως αφορούν τον τρόπο ζωής και φαίνεται ότι μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης. Η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα, οι καθιστικές συνήθειες και ο ύπνος απαρτίζουν το σύνολο των συμπεριφορών υγείας το οποίο μπορεί να αποτελέσει τον στόχο προγραμμάτων πρόληψης και παρέμβασης. Παράλληλα, δεδομένου ότι η έναρξη της εφηβείας συνοδεύεται και από υιοθέτηση λιγότερο υγιεινού τρόπου ζωής, η ανάγκη αυτή κρίνεται επιτακτική.

Η μονοπραγοντική προσέγγιση φαίνεται να είναι πολύ απλοϊκή και λιγότερο αποτελεσματική στη διερεύνηση της επίδρασης του τρόπου ζωής στην ινσουλινοαντίσταση, ακόμα και μετά από διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Αφενός η συσχέτιση μεταξύ των συνηθειών διατροφής, άσκησης και ύπνου καθιστούν δύσκολη την εξέταση της μεμονωμένης επίδρασης κάθε παράγοντα, ενώ παράλληλα δύναται να υπάρχουν και μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις που να αποδυναμώνουν ή να ενισχύουν την σχέση τους με τη νόσο. Έτσι, η χρήση της πολυμεταβλητής ανάλυσης, αναδεικνύοντας τα αντίστοιχα πρότυπα, επιτρέπει την συνδυαστική διερεύνηση των διαφόρων παραγόντων. Άλλωστε για την προώθηση της υγείας, σημασία δεν έχει μόνο η διατροφή ή η άσκηση ή ο ύπνος, αλλά είναι απαραίτητη η υιοθέτηση συγκεκριμένων συμπεριφορών με τον επιθυμητό συνδυασμό και στον κατάλληλο βαθμό.

Στην παρούσα μελέτη οι παράγοντες τρόπου ζωής που φάνηκε να συσχετίζονται και να ασκούν θετική και αρνητική συνεργιστική δράση στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης ήταν η αυξημένη μέτρια προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα και η μεγαλύτερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων, καθώς και αυξημένος χρόνος τηλεθέασης, η μικρή διάρκεια ύπνου και η αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων, αντίστοιχα. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν τον ρόλο των προτύπων τρόπου ζωής στην εμφάνιση τόσο της ινσουλινοαντίστασης, όσο και άλλων καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου στην παιδική και εφηβική ηλικία, προκειμένου να παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες για την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης ή/και θεραπείας.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brunzell, J.D., et al., *Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation*. Diabetes Care, 2008. **31**(4): p. 811-22.
2. Ford, E.S., *C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000*. Circulation, 2003. **108**(9): p. 1053-8.
3. Kempf, K., W. Rathmann, and C. Herder, *Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents*. Diabetes Metab Res Rev, 2008. **24**(6): p. 427-37.
4. Camhi, S.M. and P.T. Katzmarzyk, *Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood*. Int J Pediatr Obes. **5**(2): p. 122-9.
5. Bao, W., et al., *Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study*. Arch Intern Med, 1994. **154**(16): p. 1842-7.
6. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
7. Ten, S. and N. Maclaren, *Insulin resistance syndrome in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2526-39.
8. Nelson, R.A. and A.A. Bremer, *Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population*. Metab Syndr Relat Disord. **8**(1): p. 1-14.
9. Levy-Marchal, C., et al., *Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions*. J Clin Endocrinol Metab. **95**(12): p. 5189-98.
10. Wilcox, G., *Insulin and insulin resistance*. Clin Biochem Rev, 2005. **26**(2): p. 19-39.
11. Nelson D.L, *Principles of Biochemistry*. Fifth ed, ed. Lehninger. 2008.
12. Kahn, C.R., *Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction*. Metabolism, 1978. **27**(12 Suppl 2): p. 1893-902.
13. Matthaei, S., et al., *Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance*. Endocr Rev, 2000. **21**(6): p. 585-618.
14. Bajaj, M. and R.A. Defronzo, *Metabolic and molecular basis of insulin resistance*. J Nucl Cardiol, 2003. **10**(3): p. 311-23.
15. Biddinger, S.B. and C.R. Kahn, *From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes*. Annu Rev Physiol, 2006. **68**: p. 123-58.
16. Arslanian, S.A., *Clamp techniques in paediatrics: what have we learned?* Horm Res, 2005. **64 Suppl 3**: p. 16-24.
17. Wallace, T.M. and D.R. Matthews, *The assessment of insulin resistance in man*. Diabet Med, 2002. **19**(7): p. 527-34.
18. Bergman, R.N., et al., *Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp*. J Clin Invest, 1987. **79**(3): p. 790-800.
19. Bergman, R.N., *Minimal model: perspective from 2005*. Horm Res, 2005. **64 Suppl 3**: p. 8-15.
20. Bergman, R.N., et al., *Quantitative estimation of insulin sensitivity*. Am J Physiol, 1979. **236**(6): p. E667-77.
21. Borai, A., C. Livingstone, and G.A. Ferns, *The biochemical assessment of insulin resistance*. Ann Clin Biochem, 2007. **44**(Pt 4): p. 324-42.
22. Conwell, L.S., et al., *Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 314-9.
23. Yeckel, C.W., et al., *Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1096-101.

24. Gungor, N., et al., *Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents*. J Pediatr, 2004. **144**(1): p. 47-55.
25. Schwartz, B., et al., *Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures*. Diabetes Care, 2008. **31**(4): p. 783-8.
26. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
27. Soonthornpun, S., et al., *Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(3): p. 1019-23.
28. Sinha, R., et al., *Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity*. N Engl J Med, 2002. **346**(11): p. 802-10.
29. Motaghedi, R., et al., *Insulin-like growth factor binding protein-1 to screen for insulin resistance in children*. Diabetes Technol Ther, 2007. **9**(1): p. 43-51.
30. Eyzaguirre, F. and V. Mericq, *Insulin resistance markers in children*. Horm Res, 2009. **71**(2): p. 65-74.
31. Manios, Y., et al., *Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the Children Study*. Diabet Med, 2008. **25**(1): p. 65-72.
32. Keskin, M., et al., *Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents*. Pediatrics, 2005. **115**(4): p. e500-3.
33. Hrebicek, J., et al., *Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(1): p. 144-7.
34. Vuguin, P., P. Saenger, and J. Dimartino-Nardi, *Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(10): p. 4618-21.
35. Lee, J.M., et al., *Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study*. Diabetes Care, 2006. **29**(11): p. 2427-32.
36. Valerio, G., et al., *Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(4): p. 279-84.
37. Lee, S., et al., *Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers*. J Pediatr, 2008. **152**(2): p. 177-84.
38. Ramachandran, A., et al., *Insulin resistance and clustering of cardiometabolic risk factors in urban teenagers in southern India*. Diabetes Care, 2007. **30**(7): p. 1828-33.
39. Sinaiko, A.R., et al., *Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence*. Circulation, 2005. **111**(15): p. 1985-91.
40. Chiarelli, F. and M.L. Marcovecchio, *Insulin resistance and obesity in childhood*. Eur J Endocrinol, 2008. **159 Suppl 1**: p. S67-74.
41. Marcovecchio, M.L., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance*. J Hypertens, 2006. **24**(12): p. 2431-6.
42. D'Adamo, E., et al., *Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(3): p. 677-83.
43. Giannini, C., et al., *Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children*. Atherosclerosis, 2008. **197**(1): p. 448-56.
44. Caprio, S., et al., *Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity*. J Pediatr, 1989. **114**(6): p. 963-7.

45. Sinaiko, A.R., et al., *Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19.* Hypertension, 2006. **48**(4): p. 730-6.
46. Cali, A.M., et al., *Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents.* Diabetes Care, 2009. **32**(3): p. 456-61.
47. Lillioja, S., et al., *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians.* N Engl J Med, 1993. **329**(27): p. 1988-92.
48. Ferreira, A.P., C.E. Oliveira, and N.M. Franca, *Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR).* J Pediatr (Rio J), 2007. **83**(1): p. 21-6.
49. Patsch, J.R., et al., *Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state.* Arterioscler Thromb, 1992. **12**(11): p. 1336-45.
50. Pykalisto, O.J., P.H. Smith, and J.D. Brunzell, *Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal- and diet-induced activity.* J Clin Invest, 1975. **56**(5): p. 1108-17.
51. Arner, P., *Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues.* Ann Med, 1995. **27**(4): p. 435-8.
52. Goran, M.I., et al., *Insulin resistance and associated compensatory responses in african-american and Hispanic children.* Diabetes Care, 2002. **25**(12): p. 2184-90.
53. Lurbe, E., et al., *Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents.* Hypertension, 2008. **51**(3): p. 635-41.
54. Maffeis, C., et al., *Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children.* Nutr Metab Cardiovasc Dis. **20**(4): p. 266-73.
55. Landsberg, L., *Insulin resistance and hypertension.* Clin Exp Hypertens, 1999. **21**(5-6): p. 885-94.
56. DeFronzo, R.A., *The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications.* Diabetologia, 1981. **21**(3): p. 165-71.
57. Zeng, G. and M.J. Quon, *Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells.* J Clin Invest, 1996. **98**(4): p. 894-8.
58. Vincent, M.A., et al., *Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **285**(1): p. E123-9.
59. Shaul, P.W., *Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location.* Annu Rev Physiol, 2002. **64**: p. 749-74.
60. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome.* Lancet, 2005. **365**(9468): p. 1415-28.
61. Cook, S., et al., *Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. **157**(8): p. 821-7.
62. Duncan, G.E., S.M. Li, and X.H. Zhou, *Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000.* Diabetes Care, 2004. **27**(10): p. 2438-43.
63. Pan, Y. and C.A. Pratt, *Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents.* J Am Diet Assoc, 2008. **108**(2): p. 276-86; discussion 286.
64. Weiss, R., et al., *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.* N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2362-74.
65. Browning, J.D. and J.D. Horton, *Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury.* J Clin Invest, 2004. **114**(2): p. 147-52.

66. Burgert, T.S., et al., *Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4287-94.
67. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2004. **81**(1): p. 19-25.
68. Dunaif, A., et al., *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1989. **38**(9): p. 1165-74.
69. Dunaif, A. and D.T. Finegood, *Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(3): p. 942-7.
70. Ehrmann, D.A., *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med, 2005. **352**(12): p. 1223-36.
71. Arslanian, S.A., et al., *Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1555-9.
72. Nathan, B.M. and A. Moran, *Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008. **15**(1): p. 21-9.
73. Legro, R.S., et al., *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(1): p. 165-9.
74. Wild, S., et al., *Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **52**(5): p. 595-600.
75. Ehrmann, D.A., et al., *Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome*. Diabetes Care, 1999. **22**(1): p. 141-6.
76. Al-Shawwa, B.A., et al., *Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents*. J Asthma, 2007. **44**(6): p. 469-73.
77. Liu, L., K. Hironaka, and C. Pihoker, *Type 2 diabetes in youth*. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2004. **34**(7): p. 254-72.
78. Dedoussis, G.V., A.C. Kaliora, and D.B. Panagiotakos, *Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review*. Rev Diabet Stud, 2007. **4**(1): p. 13-24.
79. Souren, N.Y., et al., *Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities*. Diabetologia, 2007. **50**(10): p. 2107-16.
80. Poulsen, P., et al., *Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins*. Diabetes, 2005. **54**(1): p. 275-83.
81. Willer, C.J., et al., *Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation*. Nat Genet, 2009. **41**(1): p. 25-34.
82. Buzzetti, R., et al., *PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity*. Pediatr Res, 2005. **57**(1): p. 138-40.
83. Warram, J.H., et al., *Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents*. Ann Intern Med, 1990. **113**(12): p. 909-15.
84. Ishikawa, M., et al., *Obesity-independent hyperinsulinemia in nondiabetic first-degree relatives of individuals with type 2 diabetes*. Diabetes, 1998. **47**(5): p. 788-92.
85. Goran, M.I., et al., *Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(1): p. 207-12.
86. Arslanian, S.A., et al., *Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth*. Diabetes Care, 2005. **28**(1): p. 115-9.

87. Danadian, K., et al., *Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 1999. **22**(8): p. 1325-9.
88. Petersen, K.F., et al., *Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 664-71.
89. Patti ME, B.A., et al. , *Coordinated reduction in genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes*. N. Engl. J. Med., 2004. **350**: p. 664-671.
90. Svec, F., et al., *Black-white contrasts in insulin levels during pubertal development. The Bogalusa Heart Study*. Diabetes, 1992. **41**(3): p. 313-7.
91. Arslanian, S., C. Suprasongsin, and J.E. Janosky, *Insulin secretion and sensitivity in black versus white prepubertal healthy children*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(6): p. 1923-7.
92. Arslanian, S.A., et al., *Hyperinsulinemia in african-american children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity*. Diabetes, 2002. **51**(10): p. 3014-9.
93. Whincup, P.H., et al., *Early evidence of ethnic differences in cardiovascular risk: cross sectional comparison of British South Asian and white children*. BMJ, 2002. **324**(7338): p. 635.
94. Lindquist, C.H., B.A. Gower, and M.I. Goran, *Role of dietary factors in ethnic differences in early risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(3): p. 725-32.
95. Ku, C.Y., et al., *Racial differences in insulin secretion and sensitivity in prepubertal children: role of physical fitness and physical activity*. Obes Res, 2000. **8**(7): p. 506-15.
96. Gower, B.A., et al., *Using genetic admixture to explain racial differences in insulin-related phenotypes*. Diabetes, 2003. **52**(4): p. 1047-51.
97. Moran, A., et al., *Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children*. Diabetes, 1999. **48**(10): p. 2039-44.
98. Travers, S.H., et al., *Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(1): p. 172-8.
99. Goran, M.I., G.D. Ball, and M.L. Cruz, *Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1417-27.
100. Arslanian, S.A. and S.C. Kalhan, *Protein turnover during puberty in normal children*. Am J Physiol, 1996. **270**(1 Pt 1): p. E79-84.
101. Caprio, S., et al., *Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels*. Am J Physiol, 1994. **266**(6 Pt 1): p. E885-91.
102. Amiel, S.A., et al., *Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes*. N Engl J Med, 1986. **315**(4): p. 215-9.
103. Goran, M.I. and B.A. Gower, *Longitudinal study on pubertal insulin resistance*. Diabetes, 2001. **50**(11): p. 2444-50.
104. Ball, G.D., et al., *Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty*. J Pediatr, 2006. **148**(1): p. 16-22.
105. Hoffman, R.P., et al., *Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model*. Pediatr Res, 2000. **48**(3): p. 384-8.
106. Caprio, S., *Insulin resistance in childhood obesity*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002. **15 Suppl 1**: p. 487-92.
107. Weiss, R. and F.R. Kaufman, *Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk*. Diabetes Care, 2008. **31 Suppl 2**: p. S310-6.
108. Cali, A.M. and S. Caprio, *Obesity in children and adolescents*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(11 Suppl 1): p. S31-6.
109. Weiss, R. and S. Caprio, *Altered glucose metabolism in obese youth*. Pediatr Endocrinol Rev, 2006. **3**(3): p. 233-8.

110. Sesti, G., *Pathophysiology of insulin resistance*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. **20**(4): p. 665-79.
111. Caprio, S., et al., *Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children*. Diabetologia, 1996. **39**(12): p. 1489-97.
112. Griffin, M.E., et al., *Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade*. Diabetes, 1999. **48**(6): p. 1270-4.
113. Randle, P.J., *Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years*. Diabetes Metab Rev, 1998. **14**(4): p. 263-83.
114. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. Lancet, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
115. Valle, M., et al., *Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(1): p. 13-8.
116. Huang, K.C., et al., *Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(4): p. 470-5.
117. Chu, N.F., et al., *Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan--The Taipei Children Heart Study*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(10): p. 1265-71.
118. Steinberger, J., et al., *Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children*. Obes Res, 2003. **11**(9): p. 1124-30.
119. Arslanian, S., et al., *Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure*. Metabolism, 1998. **47**(3): p. 309-12.
120. Steppan, C.M., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001. **409**(6818): p. 307-12.
121. Matsuzawa, Y., *White adipose tissue and cardiovascular disease*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005. **19**(4): p. 637-47.
122. Lee, J.H., et al., *Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(10): p. 4848-56.
123. Gerber, M., et al., *Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(8): p. 4503-9.
124. Fukuhara, A., et al., *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. Science, 2005. **307**(5708): p. 426-30.
125. Haider, D.G., et al., *The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006. **43**(4): p. 548-9.
126. Fraser, A.M., J.E. Brockert, and R.H. Ward, *Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes*. N Engl J Med, 1995. **332**(17): p. 1113-7.
127. Bryan, S.M. and P.C. Hindmarsh, *Normal and abnormal fetal growth*. Horm Res, 2006. **65 Suppl 3**: p. 19-27.
128. Telford, R.D., et al., *Contrasting longitudinal and cross-sectional relationships between insulin resistance and percentage of body fat, fitness, and physical activity in children-the LOOK study*. Pediatr Diabetes, 2009. **10**(8): p. 500-7.
129. Despres, J.P., *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med, 2006. **38**(1): p. 52-63.
130. Gil-Campos, M., R.R. Canete, and A. Gil, *Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity*. Clin Nutr, 2004. **23**(5): p. 963-74.

131. Lee, S., et al., *Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity*. Diabetes Care, 2006. **29**(1): p. 51-6.
132. Winer, J.C., et al., *Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4415-23.
133. Weiss, R., et al., *The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3731-7.
134. Lee, J.M., *Insulin resistance in children and adolescents*. Rev Endocr Metab Disord, 2006. **7**(3): p. 141-7.
135. Bacha, F., et al., *Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2534-40.
136. Goran, M.I., R.N. Bergman, and B.A. Gower, *Influence of total vs. visceral fat on insulin action and secretion in African American and white children*. Obes Res, 2001. **9**(8): p. 423-31.
137. Tanaka, Y., et al., *Lower birth weight and visceral fat accumulation are related to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese Japanese children*. Hypertens Res, 2005. **28**(6): p. 529-36.
138. Lee, S., et al., *Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth*. Diabetes Care, 2007. **30**(8): p. 2091-7.
139. Bacha, F., et al., *Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents?* Diabetes Care, 2006. **29**(7): p. 1599-604.
140. Jacob, S., et al., *Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects*. Diabetes, 1999. **48**(5): p. 1113-9.
141. Thamer, C., et al., *Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1785-91.
142. Weiss, R., et al., *Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning*. Lancet, 2003. **362**(9388): p. 951-7.
143. Guo, Z.K., *Intramyocellular lipid kinetics and insulin resistance*. Lipids Health Dis, 2007. **6**: p. 18.
144. Guo, Z., *Intramyocellular lipids: maker vs. marker of insulin resistance*. Med Hypotheses, 2008. **70**(3): p. 625-9.
145. Yudkin, J.S., E. Eringa, and C.D. Stehouwer, *"Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease*. Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1817-20.
146. Warensjo, E., D. Nolan, and L. Tapsell, *Dairy food consumption and obesity-related chronic disease*. Adv Food Nutr Res. **59**: p. 1-41.
147. Tremblay, A. and J.A. Gilbert, *Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes*. J Am Coll Nutr, 2009. **28 Suppl 1**: p. 91S-102S.
148. Huang, T.T. and M.A. McCrory, *Dairy intake, obesity, and metabolic health in children and adolescents: knowledge and gaps*. Nutr Rev, 2005. **63**(3): p. 71-80.
149. Crichton, G.E., et al., *Dairy consumption and metabolic syndrome: a systematic review of findings and methodological issues*. Obes Rev. **12**(5): p. e190-201.
150. Pittas, A.G., et al., *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(6): p. 2017-29.
151. Fumeron, F., et al., *Dairy consumption and the incidence of hyperglycemia and the metabolic syndrome: results from a french prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR)*. Diabetes Care. **34**(4): p. 813-7.

152. Moore, L.L., et al., *Low dairy intake in early childhood predicts excess body fat gain*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(6): p. 1010-8.
153. Carruth, B.R. and J.D. Skinner, *The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(4): p. 559-66.
154. St-Onge, M.P., L.L. Goree, and B. Gower, *High-milk supplementation with healthy diet counseling does not affect weight loss but ameliorates insulin action compared with low-milk supplementation in overweight children*. J Nutr, 2009. **139**(5): p. 933-8.
155. Hirschler, V., et al., *Inverse association between insulin resistance and frequency of milk consumption in low-income Argentinean school children*. J Pediatr, 2009. **154**(1): p. 101-5.
156. Hu, F.B. and V.S. Malik, *Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: epidemiologic evidence*. Physiol Behav. **100**(1): p. 47-54.
157. Duffey, K.J. and B.M. Popkin, *Shifts in patterns and consumption of beverages between 1965 and 2002*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(11): p. 2739-47.
158. Nielsen, S.J. and B.M. Popkin, *Changes in beverage intake between 1977 and 2001*. Am J Prev Med, 2004. **27**(3): p. 205-10.
159. Ismail, A.I., J.M. Tanzer, and J.L. Dingle, *Current trends of sugar consumption in developing societies*. Community Dent Oral Epidemiol, 1997. **25**(6): p. 438-43.
160. Naska, A., V. Bountziouka, and A. Trichopoulou, *Soft drinks: time trends and correlates in twenty-four European countries. A cross-national study using the DAFNE (Data Food Networking) databank*. Public Health Nutr. **13**(9): p. 1346-55.
161. Malik, V.S., M.B. Schulze, and F.B. Hu, *Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(2): p. 274-88.
162. Malik, V.S., W.C. Willett, and F.B. Hu, *Sugar-sweetened beverages and BMI in children and adolescents: reanalyses of a meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(1): p. 438-9; author reply 439-40.
163. Olsen, N.J. and B.L. Heitmann, *Intake of calorically sweetened beverages and obesity*. Obes Rev, 2009. **10**(1): p. 68-75.
164. Vartanian, L.R., M.B. Schwartz, and K.D. Brownell, *Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis*. Am J Public Health, 2007. **97**(4): p. 667-75.
165. Forshee, R.A., P.A. Anderson, and M.L. Storey, *Sugar-sweetened beverages and body mass index in children and adolescents: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(6): p. 1662-71.
166. Gibson, S., *Sugar-sweetened soft drinks and obesity: a systematic review of the evidence from observational studies and interventions*. Nutr Res Rev, 2008. **21**(2): p. 134-47.
167. Wolff, E. and M.L. Dansinger, *Soft drinks and weight gain: how strong is the link?* Medscape J Med, 2008. **10**(8): p. 189.
168. Nissinen, K., et al., *Sweets and sugar-sweetened soft drink intake in childhood in relation to adult BMI and overweight. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. Public Health Nutr, 2009. **12**(11): p. 2018-26.
169. Viner, R.M. and T.J. Cole, *Who changes body mass between adolescence and adulthood? Factors predicting change in BMI between 16 year and 30 years in the 1970 British Birth Cohort*. Int J Obes (Lond), 2006. **30**(9): p. 1368-74.
170. Malik, V.S., et al., *Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Care. **33**(11): p. 2477-83.
171. Yoshida, M., et al., *Surrogate markers of insulin resistance are associated with consumption of sugar-sweetened drinks and fruit juice in middle and older-aged adults*. J Nutr, 2007. **137**(9): p. 2121-7.
172. Bremer, A.A., P. Auinger, and R.S. Byrd, *Sugar-Sweetened Beverage Intake Trends in US Adolescents and Their Association with Insulin Resistance-Related Parameters*. J Nutr Metab. **2010**.

173. Bremer, A.A., P. Auinger, and R.S. Byrd, *Relationship between insulin resistance-associated metabolic parameters and anthropometric measurements with sugar-sweetened beverage intake and physical activity levels in US adolescents: findings from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009. **163**(4): p. 328-35.
174. Davis, J.N., et al., *The relation of sugar intake to beta cell function in overweight Latino children*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(5): p. 1004-10.
175. Kavey, R.E., *How sweet it is: sugar-sweetened beverage consumption, obesity, and cardiovascular risk in childhood*. J Am Diet Assoc. **110**(10): p. 1456-60.
176. Wolfram, T. and F. Ismail-Beigi, *Efficacy of high-fiber diets in the management of type 2 diabetes mellitus*. Endocr Pract. **17**(1): p. 132-42.
177. Anderson, J.W., et al., *Health benefits of dietary fiber*. Nutr Rev, 2009. **67**(4): p. 188-205.
178. Murtaugh, M.A., et al., *Epidemiological support for the protection of whole grains against diabetes*. Proc Nutr Soc, 2003. **62**(1): p. 143-9.
179. Canete, R., et al., *Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child*. Eur J Nutr, 2007. **46**(4): p. 181-7.
180. Epstein, L.H., et al., *Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk for childhood obesity*. Obes Res, 2001. **9**(3): p. 171-8.
181. Steffen, L.M., et al., *Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents*. Am J Epidemiol, 2003. **158**(3): p. 243-50.
182. Kynde, I., et al., *Intake of total dietary sugar and fibre is associated with insulin resistance among Danish 8-10- and 14-16-year-old girls but not boys*. European Youth Heart Studies I and II. Public Health Nutr. **13**(10): p. 1669-74.
183. Galgani, J.E., et al., *Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity*. Br J Nutr, 2008. **100**(3): p. 471-9.
184. Isharwal, S., et al., *Diet & insulin resistance: a review & Asian Indian perspective*. Indian J Med Res, 2009. **129**(5): p. 485-99.
185. McAuley, K. and J. Mann, *Thematic review series: patient-oriented research. Nutritional determinants of insulin resistance*. J Lipid Res, 2006. **47**(8): p. 1668-76.
186. Riserus, U., W.C. Willett, and F.B. Hu, *Dietary fats and prevention of type 2 diabetes*. Prog Lipid Res, 2009. **48**(1): p. 44-51.
187. Riserus, U., *Fatty acids and insulin sensitivity*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008. **11**(2): p. 100-5.
188. Weigensberg, M.J., et al., *Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children*. Obes Res, 2005. **13**(9): p. 1630-7.
189. Sunehag, A.L., et al., *Effects of dietary macronutrient content on glucose metabolism in children*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 5168-78.
190. Mozaffarian, D., A. Aro, and W.C. Willett, *Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence*. Eur J Clin Nutr, 2009. **63 Suppl 2**: p. S5-21.
191. Odegaard, A.O. and M.A. Pereira, *Trans fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes*. Nutr Rev, 2006. **64**(8): p. 364-72.
192. Kaitosaari, T., et al., *Low-saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study*. Diabetes Care, 2006. **29**(4): p. 781-5.
193. Lauritzen, L., et al., *Fish intake, erythrocyte n-3 fatty acid status and metabolic health in Danish adolescent girls and boys*. Br J Nutr: p. 1-8.
194. Nicklas, T.A., et al., *Children's meal patterns have changed over a 21-year period: the Bogalusa Heart Study*. J Am Diet Assoc, 2004. **104**(5): p. 753-61.
195. Moreno, L.A., et al., *Trends of dietary habits in adolescents*. Crit Rev Food Sci Nutr. **50**(2): p. 106-12.
196. Fabry, P., et al., *Effect of meal frequency in schoolchildren. Changes in weight-height proportion and skinfold thickness*. Am J Clin Nutr, 1966. **18**(5): p. 358-61.

197. Koletzko, B. and A.M. Toschke, *Meal patterns and frequencies: do they affect body weight in children and adolescents?* Crit Rev Food Sci Nutr. **50**(2): p. 100-5.
198. Franko, D.L., et al., *The relationship between meal frequency and body mass index in black and white adolescent girls: more is less.* Int J Obes (Lond), 2008. **32**(1): p. 23-9.
199. Thompson, O.M., et al., *Dietary pattern as a predictor of change in BMI z-score among girls.* Int J Obes (Lond), 2006. **30**(1): p. 176-82.
200. Bellisle, F., R. McDevitt, and A.M. Prentice, *Meal frequency and energy balance.* Br J Nutr, 1997. **77 Suppl 1**: p. S57-70.
201. Palmer, M.A., S. Capra, and S.K. Baines, *Association between eating frequency, weight, and health.* Nutr Rev, 2009. **67**(7): p. 379-90.
202. Edelstein, S.L., et al., *Increased meal frequency associated with decreased cholesterol concentrations; Rancho Bernardo, CA, 1984-1987.* Am J Clin Nutr, 1992. **55**(3): p. 664-9.
203. Fabry, P., et al., *The Frequency of Meals. Its Relation to Overweight, Hypercholesterolaemia, and Decreased Glucose-Tolerance.* Lancet, 1964. **2**(7360): p. 614-5.
204. La Bounty, P.M., et al., *International Society of Sports Nutrition position stand: meal frequency.* J Int Soc Sports Nutr. **8**: p. 4.
205. Young, C.M., et al., *Frequency of feeding, weight reduction, and nutrient utilization.* J Am Diet Assoc, 1971. **59**(5): p. 473-80.
206. Berteus Forslund, H., et al., *Should snacks be recommended in obesity treatment? A 1-year randomized clinical trial.* Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(11): p. 1308-17.
207. Finkelstein, B. and B.A. Fryer, *Meal frequency and weight reduction of young women.* Am J Clin Nutr, 1971. **24**(4): p. 465-8.
208. Poston, W.S., et al., *Weight loss with meal replacement and meal replacement plus snacks: a randomized trial.* Int J Obes (Lond), 2005. **29**(9): p. 1107-14.
209. Jenkins, D.J., et al., *Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency.* N Engl J Med, 1989. **321**(14): p. 929-34.
210. Jenkins, D.J., et al., *Effect of nibbling versus gorging on cardiovascular risk factors: serum uric acid and blood lipids.* Metabolism, 1995. **44**(4): p. 549-55.
211. Arnold, L.M., et al., *Effect of isoenergetic intake of three or nine meals on plasma lipoproteins and glucose metabolism.* Am J Clin Nutr, 1993. **57**(3): p. 446-51.
212. Gwinup, G., et al., *Effect of nibbling versus gorging on glucose tolerance.* Lancet, 1963. **2**(7300): p. 165-7.
213. Arnold, L., M. Ball, and J. Mann, *Metabolic effects of alterations in meal frequency in hypercholesterolaemic individuals.* Atherosclerosis, 1994. **108**(2): p. 167-74.
214. Chapelot, D., et al., *Consequence of omitting or adding a meal in man on body composition, food intake, and metabolism.* Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(2): p. 215-27.
215. Maislos, M., et al., *Gorging and plasma HDL-cholesterol--the Ramadan model.* Eur J Clin Nutr, 1998. **52**(2): p. 127-30.
216. Maislos, M., et al., *Marked increase in plasma high-density-lipoprotein cholesterol after prolonged fasting during Ramadan.* Am J Clin Nutr, 1993. **57**(5): p. 640-2.
217. Stote, K.S., et al., *A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults.* Am J Clin Nutr, 2007. **85**(4): p. 981-8.
218. Oltersdorf, U., D. Schlettwein-gsell, and G. Winkler, *Assessing eating patterns-an emerging research topic in nutritional sciences: introduction to the symposium.* Appetite, 1999. **32**(1): p. 1-7.
219. Gatenby, S.J., *Eating frequency: methodological and dietary aspects.* Br J Nutr, 1997. **77 Suppl 1**: p. S7-20.
220. Drummond, S.E., et al., *Evidence that eating frequency is inversely related to body weight status in male, but not female, non-obese adults reporting valid dietary intakes.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(2): p. 105-12.

221. Duval, K., et al., *Physical activity is a confounding factor of the relation between eating frequency and body composition*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(5): p. 1200-5.
222. Yannakoulia, M., et al., *Association of eating frequency with body fatness in pre- and postmenopausal women*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(1): p. 100-6.
223. Farshchi, H.R., M.A. Taylor, and I.A. Macdonald, *Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women*. Eur J Clin Nutr, 2004. **58**(7): p. 1071-7.
224. Farshchi, H.R., M.A. Taylor, and I.A. Macdonald, *Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting lipid profiles in healthy obese women*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(1): p. 16-24.
225. Rampersaud, G.C., et al., *Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents*. J Am Diet Assoc, 2005. **105**(5): p. 743-60; quiz 761-2.
226. Moreno, L.A., et al., *How to measure dietary intake and food habits in adolescence: the European perspective*. Int J Obes (Lond), 2005. **29 Suppl 2**: p. S66-77.
227. Siega-Riz, A.M., B.M. Popkin, and T. Carson, *Trends in breakfast consumption for children in the United States from 1965-1991*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(4): p. 748S-756S.
228. Reddan, J., K. Wahlstrom, and M. Reicks, *Children's perceived benefits and barriers in relation to eating breakfast in schools with or without Universal School Breakfast*. J Nutr Educ Behav, 2002. **34**(1): p. 47-52.
229. Merten, M.J., A.L. Williams, and L.H. Shriver, *Breakfast consumption in adolescence and young adulthood: parental presence, community context, and obesity*. J Am Diet Assoc, 2009. **109**(8): p. 1384-91.
230. Pearson, N., S.J. Biddle, and T. Gorely, *Family correlates of breakfast consumption among children and adolescents. A systematic review*. Appetite, 2009. **52**(1): p. 1-7.
231. Szajewska, H. and M. Ruszczyński, *Systematic review demonstrating that breakfast consumption influences body weight outcomes in children and adolescents in Europe*. Crit Rev Food Sci Nutr. **50**(2): p. 113-9.
232. Smith, K.J., et al., *Skipping breakfast: longitudinal associations with cardiometabolic risk factors in the Childhood Determinants of Adult Health Study*. Am J Clin Nutr. **92**(6): p. 1316-25.
233. Alexander, K.E., et al., *Association of breakfast skipping with visceral fat and insulin indices in overweight Latino youth*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(8): p. 1528-33.
234. Farshchi, H.R., M.A. Taylor, and I.A. Macdonald, *Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(2): p. 388-96.
235. Sardinha, L.B., et al., *Objectively measured time spent sedentary is associated with insulin resistance independent of overall and central body fat in 9- to 10-year-old Portuguese children*. Diabetes Care, 2008. **31**(3): p. 569-75.
236. Collison, K.S., et al., *Sugar-sweetened carbonated beverage consumption correlates with BMI, waist circumference, and poor dietary choices in school children*. BMC Public Health. **10**: p. 234.
237. Janssen, I., et al., *Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns*. Obes Rev, 2005. **6**(2): p. 123-32.
238. Bremer, A.A., R.S. Byrd, and P. Auinger, *Differences in male and female adolescents from various racial groups in the relationship between insulin resistance-associated parameters with sugar-sweetened beverage intake and physical activity levels*. Clin Pediatr (Phila). **49**(12): p. 1134-42.
239. Rizzo, N.S., et al., *Associations between physical activity, body fat, and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents: the European Youth Heart Study*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(3): p. 586-92.

240. Krekoulia, M., et al., *Elevated total and central adiposity and low physical activity are associated with insulin resistance in children*. Metabolism, 2007. **56**(2): p. 206-13.
241. Brage, S., et al., *Objectively measured physical activity correlates with indices of insulin resistance in Danish children. The European Youth Heart Study (EYHS)*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(11): p. 1503-8.
242. Ekelund, U., et al., *TV viewing and physical activity are independently associated with metabolic risk in children: the European Youth Heart Study*. PLoS Med, 2006. **3**(12): p. e488.
243. Nassis, G.P., et al., *Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls*. Metabolism, 2005. **54**(11): p. 1472-9.
244. Bell, L.M., et al., *Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(11): p. 4230-5.
245. Katzmarzyk, P.T., et al., *Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(5): p. 998-1005.
246. Vereecken, C.A., et al., *Television viewing behaviour and associations with food habits in different countries*. Public Health Nutr, 2006. **9**(2): p. 244-50.
247. Danielsen, Y.S., et al., *The relationship between life-style and cardio-metabolic risk indicators in children: the importance of screen time*. Acta Paediatr. **100**(2): p. 253-9.
248. Mark, A.E. and I. Janssen, *Relationship between screen time and metabolic syndrome in adolescents*. J Public Health (Oxf), 2008. **30**(2): p. 153-60.
249. Knutson, K.L., *Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. **24**(5): p. 731-43.
250. Magee, L. and L. Hale, *Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: A systematic review*. Sleep Med Rev.
251. Spiegel, K., et al., *Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes*. J Appl Physiol, 2005. **99**(5): p. 2008-19.
252. Tasali, E., R. Leproult, and K. Spiegel, *Reduced sleep duration or quality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes*. Prog Cardiovasc Dis, 2009. **51**(5): p. 381-91.
253. Aldabal, L. and A.S. Bahammam, *Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation*. Open Respir Med J. **5**: p. 31-43.
254. Matricciani, L., T. Olds, and J. Petkov, *In search of lost sleep: Secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents*. Sleep Med Rev.
255. Flint, J., et al., *Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children*. J Pediatr, 2007. **150**(4): p. 364-9.
256. Crisalli, J. and R.S. Amin, *The systemic effects of short sleep period*. J Pediatr, 2007. **150**(4): p. 331-2.
257. Hitze, B., et al., *Determinants and impact of sleep duration in children and adolescents: data of the Kiel Obesity Prevention Study*. Eur J Clin Nutr, 2009. **63**(6): p. 739-46.
258. Spruyt, K., D.L. Molfese, and D. Gozal, *Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children*. Pediatrics. **127**(2): p. e345-52.
259. Lee, P.A., et al., *International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001*. Pediatrics, 2003. **111**(6 Pt 1): p. 1253-61.
260. Hales, C.N., et al., *Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64*. BMJ, 1991. **303**(6809): p. 1019-22.
261. Osmond, C., et al., *Early growth and death from cardiovascular disease in women*. BMJ, 1993. **307**(6918): p. 1519-24.
262. Veening, M.A., M.M. Van Weissenbruch, and H.A. Delemarre-Van De Waal, *Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(10): p. 4657-61.

263. Saenger, P., et al., *Small for gestational age: short stature and beyond*. Endocr Rev, 2007. **28**(2): p. 219-51.
264. Mericq, V., et al., *Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children*. Diabetologia, 2005. **48**(12): p. 2609-14.
265. Evagelidou, E.N., et al., *Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth*. Eur J Endocrinol, 2007. **156**(2): p. 271-7.
266. Hales, C.N. and D.J. Barker, *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*. Diabetologia, 1992. **35**(7): p. 595-601.
267. Neel, J.V., *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?* Am J Hum Genet, 1962. **14**: p. 353-62.
268. Viswanathan, M., et al., *Outcomes of maternal weight gain*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2008(168): p. 1-223.
269. Clausen, T., et al., *Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study*. Eur J Endocrinol, 2005. **153**(6): p. 887-94.
270. Ormoy, A., *Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes*. Pediatr Endocrinol Rev, 2005. **3**(2): p. 104-13.
271. Silverman, B.L., et al., *Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism*. Diabetes Care, 1995. **18**(5): p. 611-7.
272. Darendeliler F, P.S., Sancakli O, Bas F, Gokcay G, Aki S, Eskiyurt N. . May;.. . *Adiponectin is an indicator of insulin resistance in non-obese prepubertal children born large for gestational age (LGA) and is affected by birth weight*. . Clin Endocrinol (Oxf), 2009, Epub 2008 Aug 28. **70**(5): p. 710-6.
273. Boney, C.M., et al., *Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus*. Pediatrics, 2005. **115**(3): p. e290-6.
274. Vela-Huerta, M.M., et al., *Leptin, insulin, and glucose serum levels in large-for-gestational-age infants of diabetic and non-diabetic mothers*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2008. **21**(1): p. 17-22.
275. Péter S, B.L., Németh A, Antal M. , *Association between birth weight and childhood obesity in a Budapest metropolitan survey*. 2008. **149**(9): p. 407-10.
276. Hammami, M., et al., *Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates*. J Pediatr, 2001. **138**(6): p. 817-21.
277. Darendeliler, F., et al., *Adiponectin is an indicator of insulin resistance in non-obese prepubertal children born large for gestational age (LGA) and is affected by birth weight*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(5): p. 710-6.
278. Giapros, V., et al., *Serum adiponectin and leptin levels and insulin resistance in children born large for gestational age are affected by the degree of overweight*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **66**(3): p. 353-9.
279. Eriksson, J.G., et al., *Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life*. Diabetologia, 2003. **46**(2): p. 190-4.
280. Ong, K.K., et al., *Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels*. Diabetologia, 2004. **47**(6): p. 1064-70.
281. Sinaiko, A.R., et al., *Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study*. Circulation, 1999. **99**(11): p. 1471-6.
282. Barker, D.J., *The origins of the developmental origins theory*. J Intern Med, 2007. **261**(5): p. 412-7.

283. Leunissen, R.W., et al., *Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood*. JAMA, 2009. **301**(21): p. 2234-42.
284. Ibanez, L., et al., *Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(6): p. 2153-8.
285. Jaquet, D., et al., *Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(4): p. 1401-6.
286. Kivimaki, M., et al., *Socioeconomic position in childhood and adult cardiovascular risk factors, vascular structure, and function: cardiovascular risk in young Finns study*. Heart, 2006. **92**(4): p. 474-80.
287. Lawlor, D.A., S. Ebrahim, and G. Davey Smith, *Socioeconomic position in childhood and adulthood and insulin resistance: cross sectional survey using data from British women's heart and health study*. BMJ, 2002. **325**(7368): p. 805.
288. Goodman, E., S.R. Daniels, and L.M. Dolan, *Socioeconomic disparities in insulin resistance: results from the Princeton School District Study*. Psychosom Med, 2007. **69**(1): p. 61-7.
289. Lawlor, D.A., et al., *Association of socioeconomic position with insulin resistance among children from Denmark, Estonia, and Portugal: cross sectional study*. BMJ, 2005. **331**(7510): p. 183.
290. Loucks, E.B., et al., *Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III*. Ann Epidemiol, 2007. **17**(1): p. 19-26.
291. Kant, A.K., *Dietary patterns: biomarkers and chronic disease risk*. Appl Physiol Nutr Metab. **35**(2): p. 199-206.
292. Kant, A.K., *Dietary patterns and health outcomes*. J Am Diet Assoc, 2004. **104**(4): p. 615-35.
293. Tucker, K.L., *Dietary patterns, approaches, and multicultural perspective*. Appl Physiol Nutr Metab. **35**(2): p. 211-8.
294. Panagiotakos, D.B., *A-priori versus a-posterior methods in dietary pattern analysis, a Review in nutrition epidemiology*. Nutrition Bulletin, 2008. **33**: p. 311-315.
295. Martinez, M.E., J.R. Marshall, and L. Sechrest, *Invited commentary: Factor analysis and the search for objectivity*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(1): p. 17-9.
296. McNaughton, S.A., *Understanding the eating behaviors of adolescents: application of dietary patterns methodology to behavioral nutrition research*. J Am Diet Assoc. **111**(2): p. 226-9.
297. Hu, F.B., *Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology*. Curr Opin Lipidol, 2002. **13**(1): p. 3-9.
298. Hoffmann, K., et al., *Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology*. Am J Epidemiol, 2004. **159**(10): p. 935-44.
299. Manios, Y., et al., *Comparison of two methods for identifying dietary patterns associated with obesity in preschool children: the GENESIS study*. Eur J Clin Nutr. **64**(12): p. 1407-14.
300. Σιταρά Μ., Παναγιωτάκος Δ., Κουρλαμπά Γ., *Ειδικά Θέματα Ανάλυσης Δεδομένων (Σημειώσεις)*. 2010.
301. Ritchie, L.D., et al., *Dietary patterns in adolescence are related to adiposity in young adulthood in black and white females*. J Nutr, 2007. **137**(2): p. 399-406.
302. Nicklas, T.A., et al., *A multivariate model for assessing eating patterns and their relationship to cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study*. Am J Clin Nutr, 1989. **49**(6): p. 1320-7.
303. McNaughton, S.A., et al., *Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension*. J Nutr, 2008. **138**(2): p. 364-70.

304. Mikkila, V., et al., *Major dietary patterns and cardiovascular risk factors from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study.* Br J Nutr, 2007. **98**(1): p. 218-25.
305. Ambrosini, G.L., et al., *Dietary patterns and markers for the metabolic syndrome in Australian adolescents.* Nutr Metab Cardiovasc Dis. **20**(4): p. 274-83.
306. Alexy, U., et al., *Pattern of long-term fat intake and BMI during childhood and adolescence--results of the DONALD Study.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(10): p. 1203-9.
307. Alavian, S.M., et al., *Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated lifestyle factors in a national population of youths: CASPIAN Study.* J Trop Pediatr, 2008. **54**(3): p. 169-77.
308. Esmaillzadeh, A., et al., *Dietary patterns, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women.* Am J Clin Nutr, 2007. **85**(3): p. 910-8.
309. Liese, A.D., et al., *Dietary patterns, insulin sensitivity and adiposity in the multi-ethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study population.* Br J Nutr, 2004. **92**(6): p. 973-84.
310. Villegas, R., et al., *Prudent diet and the risk of insulin resistance.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2004. **14**(6): p. 334-43.
311. Liu, E., et al., *Cross-sectional association of dietary patterns with insulin-resistant phenotypes among adults without diabetes in the Framingham Offspring Study.* Br J Nutr, 2009. **102**(4): p. 576-83.
312. McNaughton, S.A., G.D. Mishra, and E.J. Brunner, *Dietary patterns, insulin resistance, and incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II Study.* Diabetes Care, 2008. **31**(7): p. 1343-8.
313. Williams, D.E., et al., *A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome.* Br J Nutr, 2000. **83**(3): p. 257-66.
314. Fung, T.T., et al., *Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk.* Am J Clin Nutr, 2001. **73**(1): p. 61-7.
315. Kontogianni, M.D., et al., *Associations between lifestyle patterns and body mass index in a sample of Greek children and adolescents.* J Am Diet Assoc. **110**(2): p. 215-21.
316. Yannakoulia, M., et al., *Consumption of vegetables, cooked meals, and eating dinner is negatively associated with overweight status in children.* J Pediatr. **157**(5): p. 815-20.
317. Moschonis, G., et al., *Social, economic and demographic correlates of overweight and obesity in primary-school children: preliminary data from the Healthy Growth Study.* Public Health Nutr, 2010. **13**(10A): p. 1693-700.
318. University of Crete, *Food Composition Tables.* nutrition.med.uoc.gr/GreekTables. 1991.
319. Trichopoulou, A., *Composition tables of foods and Greek dishes.* School of Medicine: Department of Hygiene and Epidemiology. 2004, Athens, Greece.
320. Nicklas, T.A., et al., *Secular trends in dietary intakes and cardiovascular risk factors of 10-y-old children: the Bogalusa Heart Study (1973-1988).* Am J Clin Nutr, 1993. **57**(6): p. 930-7.
321. Nicklas, T.A., et al., *Food sources of nutrients: a tool for dietary management and health. The Bogalusa Heart Study. 1973-1983.* Tulane Center for Cardiovascular Health. 1990, New Orleans, LA.
322. Manios, Y., A. Kafatos, and G. Markakis, *Physical activity in 6-year-old children: validation of two proxy reports.* Pediatric Exercise Science, 1998. **10**: p. 176-188.
323. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research.* Psychiatry Res, 1989. **28**(2): p. 193-213.
324. Tanner, J.M., *Growth at adolescence.* 1955, Oxford: Blackwell Scientific. 212.
325. Wahrenberg, H., et al., *Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study.* Bmj, 2005. **330**(7504): p. 1363-4.
326. Cole, T.J., et al., *Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey.* Bmj, 2007. **335**(7612): p. 194.

327. Cole, T.J., et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. *Bmj*, 2000. **320**(7244): p. 1240-3.
328. Fernandez, J.R., et al., *Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents*. *J Pediatr*, 2004. **145**(4): p. 439-44.
329. Giovannini, M., et al., *Breakfast: a good habit, not a repetitive custom*. *J Int Med Res*, 2008. **36**(4): p. 613-24.
330. Schofield, W.N., *Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work*. *Hum Nutr Clin Nutr*, 1985. **39 Suppl 1**: p. 5-41.
331. Alexy, U., et al., *Macronutrient intake of 3- to 36-month-old German infants and children: results of the DONALD Study. Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study*. *Ann Nutr Metab*, 1999. **43**(1): p. 14-22.
332. Farajian, P., et al., *Very high childhood obesity prevalence and low adherence rates to the Mediterranean diet in Greek children: The GRECO study*. *Atherosclerosis*. **217**(2): p. 525-30.
333. Tzotzas, T., et al., *Prevalence of overweight and abdominal obesity in Greek children 6-12 years old: Results from the National Epidemiological Survey*. *Hippokratia*. **15**(1): p. 48-53.
334. Wilkin, T.J. and M.J. Murphy, *The gender insulin hypothesis: why girls are born lighter than boys, and the implications for insulin resistance*. *Int J Obes (Lond)*, 2006. **30**(7): p. 1056-61.
335. Papadimitriou, A., *Sex differences in the secular changes in pubertal maturation*. *Pediatrics*, 2001. **108**(4): p. E65.
336. Bountziouka, V., et al., *Short-term stability of dietary patterns defined a priori or a posterior*. *Maturitas*. **68**(3): p. 272-8.
337. Galland, B.C., et al., *Normal sleep patterns in infants and children: A systematic review of observational studies*. *Sleep Med Rev*.
338. Manios, Y., et al., *Behavioral and physiological indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece*. *Am J Hum Biol*, 2004. **16**(6): p. 639-47.
339. Roma-Giannikou, E., et al., *Nutritional survey in Greek children: nutrient intake*. *Eur J Clin Nutr*, 1997. **51**(5): p. 273-85.
340. Kourlaba, G., et al., *Dietary patterns in relation to socio-economic and lifestyle characteristics among Greek adolescents: a multivariate analysis*. *Public Health Nutr*, 2009. **12**(9): p. 1366-72.
341. Yannakoulia, M., et al., *Nutrition-related habits of Greek adolescents*. *Eur J Clin Nutr*, 2004. **58**(4): p. 580-6.
342. Garaulet, M., et al., *Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study*. *Int J Obes (Lond)*.
343. Hamilton, M.T., D.G. Hamilton, and T.W. Zderic, *Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease*. *Diabetes*, 2007. **56**(11): p. 2655-67.
344. Harnack, L., J. Stang, and M. Story, *Soft drink consumption among US children and adolescents: nutritional consequences*. *J Am Diet Assoc*, 1999. **99**(4): p. 436-41.
345. DiMeglio, D.P. and R.D. Mattes, *Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. **24**(6): p. 794-800.
346. St-Onge, M.P., et al., *Added thermogenic and satiety effects of a mixed nutrient vs a sugar-only beverage*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004. **28**(2): p. 248-53.
347. Bellisle, F. and M.F. Rolland-Cachera, *How sugar-containing drinks might increase adiposity in children*. *Lancet*, 2001. **357**(9255): p. 490-1.
348. Schulze, M.B., et al., *Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women*. *Am J Clin Nutr*, 2004. **80**(2): p. 348-56.

349. Pradhan, A.D., et al., *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. JAMA, 2001. **286**(3): p. 327-34.
350. Liu, S., et al., *Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(3): p. 492-8.
351. Tappy, L., et al., *Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions*. Nutrition. **26**(11-12): p. 1044-9.
352. Tappy, L. and K.A. Le, *Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity*. Physiol Rev. **90**(1): p. 23-46.
353. Bray, G.A., *Soft drink consumption and obesity: it is all about fructose*. Curr Opin Lipidol. **21**(1): p. 51-7.
354. Croll, J.K., et al., *Adolescents involved in weight-related and power team sports have better eating patterns and nutrient intakes than non-sport-involved adolescents*. J Am Diet Assoc, 2006. **106**(5): p. 709-17.
355. Dallosso, H.M., P.R. Murgatroyd, and W.P. James, *Feeding frequency and energy balance in adult males*. Hum Nutr Clin Nutr, 1982. **36C**(1): p. 25-39.
356. Verboeket-van de Venne, W.P. and K.R. Westerterp, *Frequency of feeding, weight reduction and energy metabolism*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1993. **17**(1): p. 31-6.
357. Drummond, S., N. Crombie, and T. Kirk, *A critique of the effects of snacking on body weight status*. Eur J Clin Nutr, 1996. **50**(12): p. 779-83.
358. Kirk, T.R., *Role of dietary carbohydrate and frequent eating in body-weight control*. Proc Nutr Soc, 2000. **59**(3): p. 349-58.
359. Hawley, J.A., *Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002. **29**(3): p. 218-22.
360. Holloszy, J.O., *Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity*. J Appl Physiol, 2005. **99**(1): p. 338-43.
361. Short, K.R., et al., *Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity*. Diabetes, 2003. **52**(8): p. 1888-96.
362. Christ-Roberts, C.Y. and L.J. Mandarino, *Glycogen synthase: key effect of exercise on insulin action*. Exerc Sport Sci Rev, 2004. **32**(3): p. 90-4.
363. Hoppeler, H. and M. Fluck, *Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(1): p. 95-104.
364. Ruiz, J.R., et al., *Relations of total physical activity and intensity to fitness and fatness in children: the European Youth Heart Study*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(2): p. 299-303.
365. Toschke, A.M., et al., *Meal frequency and childhood obesity*. Obes Res, 2005. **13**(11): p. 1932-8.
366. Dialektakou, K.D. and P.B. Vranas, *Breakfast skipping and body mass index among adolescents in Greece: whether an association exists depends on how breakfast skipping is defined*. J Am Diet Assoc, 2008. **108**(9): p. 1517-25.
367. Pereira, M.A., et al., *Breakfast frequency and quality may affect glycemia and appetite in adults and children*. J Nutr. **141**(1): p. 163-8.
368. Timlin, M.T. and M.A. Pereira, *Breakfast frequency and quality in the etiology of adult obesity and chronic diseases*. Nutr Rev, 2007. **65**(6 Pt 1): p. 268-81.
369. Lytle, L.A., et al., *How do children's eating patterns and food choices change over time? Results from a cohort study*. Am J Health Promot, 2000. **14**(4): p. 222-8.
370. Zemel, M.B. and S.L. Miller, *Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk*. Nutr Rev, 2004. **62**(4): p. 125-31.
371. Huerta, M.G., et al., *Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children*. Diabetes Care, 2005. **28**(5): p. 1175-81.
372. Pereira, M.A. and D.S. Ludwig, *Dietary fiber and body-weight regulation. Observations and mechanisms*. Pediatr Clin North Am, 2001. **48**(4): p. 969-80.

373. Slavin, J.L., *Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber*. J Am Diet Assoc, 2008. **108**(10): p. 1716-31.
374. Slavin, J., *Why whole grains are protective: biological mechanisms*. Proc Nutr Soc, 2003. **62**(1): p. 129-34.
375. Storlien, L.H., et al., *Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance*. Lipids, 1996. **31 Suppl**: p. S261-5.
376. Clarke, S.D., *The multi-dimensional regulation of gene expression by fatty acids: polyunsaturated fats as nutrient sensors*. Curr Opin Lipidol, 2004. **15**(1): p. 13-8.
377. Kennedy, A., et al., *Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications*. J Nutr, 2009. **139**(1): p. 1-4.
378. Lee, J.S., et al., *Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites*. J Appl Physiol, 2006. **100**(5): p. 1467-74.
379. Gidding, S.S., et al., *Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association*. Circulation, 2005. **112**(13): p. 2061-75.
380. Burrows, T.L., R.J. Martin, and C.E. Collins, *A systematic review of the validity of dietary assessment methods in children when compared with the method of doubly labeled water*. J Am Diet Assoc. **110**(10): p. 1501-10.
381. Wolfson, A.R., et al., *Evidence for the validity of a sleep habits survey for adolescents*. Sleep, 2003. **26**(2): p. 213-6.