



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΜΣ-Πλήρους Φοίτησης

Κατεύθυνση: Κλινική Διατροφή

2011-2013

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« Ολικό και σπλαχνικό λίπος σε σχέση με δείκτες φλεγμονής και
ινσουλινοαντίσταση σε παιδιά. Μελέτη Healthy Growth »

Υπεύθυνη Φοιτήτρια:

Πολυχρονοπούλου Μαρία- Χριστίνα (Α.Μ: 4421104)

Τριμελής Επιτροπή:

Επιβλέπων Καθηγητής: Μανιός Γιάννης

Μέλη: Νομικός Τζώρτζης

Φραγκοπούλου Ελισάβετ

Αθήνα, Φεβρουάριος 2013



ΟΛΙΚΟ & ΣΠΛΑΧΝΙΚΟ ΛΙΠΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ & ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ

σε παιδιά ηλικίας 9-13 ετών.

Επιδημιολογική μελέτη Healthy Growth.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

το Ίδρυμα Μποδοσάκη για την ανεκτίμητη συμβολή του στη διεξαγωγή του παρόντος Μεταπτυχιακού Προγράμματος,

τον κο. Μανίο, Αναπληρωτή Καθηγητή Διατροφικής Αγωγής και Αξιολόγησης, για την εμπιστοσύνη του και την αμέριστη υποστήριξή του,

τον κο. Νομικό, Επίκουρο Καθηγητή Βιοχημείας, και την κα. Φραγκοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων, για τη καθοδήγησή τους και τις συμβουλές τους,

την κα. Καρατζή και τον κο. Μοσχώνη για τις κατευθυντήριες οδηγίες τους αλλά και την ανεκτίμητη συμβολή τους στη συγγραφή της πτυχιακής μου εργασίας.

Περιεχόμενα

<i>Ευχαριστίες</i>	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
Γενικό Μέρος	7
1.1 Παιδική Παχυσαρκία	8
1.1.1 Ορισμός & Επιδημιολογία	8
1.2 Σχέση Παχυσαρκίας, Φλεγμονής & Ινσουλινοαντίστασης(IR) με Δείκτες Υγείας: Ποιο το ενδιαφέρον για τη δημόσια υγεία των παιδιών;	11
1.3 Λιπώδης ιστός & κατανομή αυτού στο σώμα	13
1.3.1 Λιπώδης ιστός: Ένα ενδοκρινές όργανο	13
1.4 Φλεγμονή	15
1.4.1 Παχυσαρκία-Κατανομή λίπους & Δείκτες φλεγμονής	15
1.4.2 Δείκτες Φλεγμονής	15
1.4.3 Μηχανισμοί ‘μεταβολικής φλεγμονής’	18
1.4.3.1 Στρες εντός του ενδοπλασματικού δικτύου	18
1.4.3.2 Υποξία.....	19
1.4.3.3 Υποδοχείς TLR2 & 4 & Κυτοκίνες	20
1.4.3.4 Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος	21
1.5 Ινσουλινοαντίσταση(IR)	24
1.5.1 Παχυσαρκία-Κατανομή λίπους & Ινσουλινοαντίσταση (IR)	24
1.5.2 Μεταβολική φλεγμονή & Ινσουλινοαντίσταση (IR)	25
1.6 Επιδημιολογικά δεδομένα για τη συσχέτιση της παχυσαρκίας, με τους δείκτες φλεγμονής και την IR	27

1.7 Βιβλιογραφικό κενό	29
1.8 Σκοπός.....	29
Πειραματικό Μέρος.....	30
2. Μεθοδολογία.....	31
2.1 Πληθυσμός της Μελέτης	31
2.2 Δειγματοληψία-Τυχαιοποίηση.....	31
2.3.1 Ύψος-Βάρος.....	31
2.3.2 Περίμετρος Μέσης-Ισχίου	32
2.3.3 Δερματικές Πτυχές.....	32
2.3.4 Ορισμός παχυσαρκίας και κεντρικής παχυσαρκίας	32
2. 4 Σύσταση σώματος.....	33
2.4.1 Μετρήσεις συνολικού κοιλιακού και σπλαχνικού λίπους.....	33
2. 5 Κλινική Εξέταση.....	34
2.5.1 Στάδιο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner (ή στάδιο κατά Tanner).....	34
2.6 Διατροφική Αξιολόγηση.....	34
2.6.1 Ανακλήσεις 24ώρου	34
2.6.2 Κατηγοριοποίηση της διατροφικής πρόσληψης	35
2.7 Αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας.....	35
2.7.1 Ποσοτική εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας.....	35
2.8 Αιματολογικές Εξετάσεις	35
2.9 Δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά στοιχεία της οικογένειας.....	36
2.10 Στατιστική Ανάλυση.....	36
3. Αποτελέσματα.....	38
4. Συζήτηση	51
Συμπεράσματα	53
Βιβλιογραφία	55

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η παχυσαρκία και η σύσταση σώματος φαίνεται να συσχετίζονται με τα επίπεδα των λιποκινών, των δεικτών φλεγμονής καθώς και με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στους ενήλικες. **Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της ύπαρξης ανάλογων συσχετίσεων σε παιδικό πληθυσμό, καθώς και ο προσδιορισμός των κατωφλικών τιμών των ανθρωπομετρικών δεικτών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, και συγκεκριμένα δεικτών ολικού και σπλαχνικού λίπους, στις οποίες αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος για την ύπαρξη διαταραγμένων τιμών λιποκινών, αυξημένων τιμών δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης.

Συμμετέχοντες: Ένα τυχαίο δείγμα 1.000 μαθητών από 5 νομούς (Αθηνών, Πειραιά, Αιτωλοακαρνανίας, Ηρακλείου Κρήτης και Θεσσαλονίκης) ηλικίας 9-13 ετών κλήθηκε να συμμετάσχει στη μελέτη. **Μετρήσεις:** Στο σύνολο των ανθρωπομετρικών μεταβλητών που αξιολογήθηκαν ήταν ο δείκτης μάζας σώματος, το άθροισμα δερματοπτυχών, η περιφέρεια μέσης & ισχίου, η λιπώδης μάζα σε κιλά αλλά και σε % ποσοστό, το ολικό λίπος κοιλιάς, το λίπος κορμού και το σπλαχνικό λίπος. Όσον αφορά στους δείκτες ομοιόστασης γλυκόζης οι μεταβλητές που αξιολογήθηκαν ήταν η γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, καθώς και ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR. Όσον αφορά στους δείκτες φλεγμονής αξιολογήθηκαν η IL-6 και η CRP, καθώς και οι λιποκίνες λεπτίνη και αδιπονεκτίνη. **Αποτελέσματα:** Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την ύπαρξη μέτριων έως ισχυρών συσχετίσεων μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεικτών, των δεικτών φλεγμονής, των λιποκινών και των δεικτών ινσουλινοαντίστασης. Αξιοσημείωτο κρίνεται το εύρημα ότι παιδιά με τιμές δείκτη μάζας σώματος, περιφέρειας μέσης και ολικού λίπους σώματος που αντιστοιχούν σε ενδιάμεσα εκατοστημόρια του αυξημένου (85^{ου}) και πολύ αυξημένου (95^{ου}) ή ακόμα και σε μικρότερα του αυξημένου (85^{ου}) μπορούν να έχουν μεταβολικές ανωμαλίες, και συγκεκριμένα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, CRP και ινσουλίνης, καθώς και αυξημένη τιμή για το δείκτη HOMA-IR. Οι κατωφλικές τιμές του % ολικού και % σπλαχνικού λιπώδους ιστού στις οποίες εμφανίζονται ταυτόχρονα όλες οι προαναφερθείσες μεταβολικές διαταραχές είναι 33,8% και 6,05%, αντίστοιχα. Τέλος, προσδιορίστηκαν οι αντίστοιχες κατωφλικές τιμές για όλους τους επιμέρους ανθρωπομετρικούς δείκτες που αξιολογήθηκαν. **Συμπεράσματα:** Σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσης μελέτης η παχυσαρκία, αλλά ακόμα και το υπέρβαρο, μπορούν να συνοδεύονται από ένα παθολογικό μεταβολικό προφίλ, που χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές λεπτίνης, CRP, ινσουλίνης και δείκτη HOMA-IR. Κατά συνέπεια, η παιδική παχυσαρκία είναι μια παθολογική κατάσταση που μπορεί να οδηγεί στη συνύπαρξη μεταβολικών επιπλοκών καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για οργάνωση δράσεων πρόληψης και αντιμετώπισής της.

ABSTRACT

Background: Obesity and body composition seem to be strongly related to adipokines and inflammation markers concentrations, as well as to insulin resistance in adults.

Objective: The objective of the study was to investigate the existence of the above correlations in the pediatric population. Also, the study tried to identify the cut-off points of the anthropometric indices, particularly body fat and visceral fat, at which the risk of abnormal levels of adipokines and inflammatory markers and insulin resistance is significantly increased.

Participants: A random sample of 1.000 students from 5 counties (Athens, Piraeus, Aitolokarnania, Heraklion and Thessaloniki) aged 9-13 years participated in the study. **Main outcome measures:** Measures included body mass index, sum of skinfolds, waist and hip circumference, fat mass, total abdominal fat, trunk fat and visceral fat (body composition indices); glucose, fasting insulin, HOMA-IR and serum concentrations of IL-6 and CRP, leptin and adiponectin.

Results: The findings of this study support the existence of moderate to strong correlations between anthropometric indices, inflammation markers, adipokines and insulin resistance index. Noteworthy is the finding that children with a body mass index, waist circumference and total fat (%) between the 85th and 95th percentiles or smaller than 85th may have metabolic abnormalities and specifically elevated levels of leptin, CRP, insulin and HOMA-IR. The cut-off points of total (%) and visceral (%) adipose tissue at which the above metabolic abnormalities occur simultaneously are 33,8% and 6,05%, respectively. Finally, the corresponding cut-off points for all the evaluated anthropometric indices have been determined. **Conclusions:** According to the data of the present study both obesity and overweight may be accompanied by an abnormal metabolic profile, characterized by elevated leptin, CRP, insulin and HOMA-IR index. Consequently, childhood obesity is a medical condition that leads to the coexistence of metabolic complications, making the prevention and intervention actions an imperative need.

Γενικό Μέρος

1.1 Παιδική Παχυσαρκία

1.1.1 Ορισμός & Επιδημιολογία

Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί μια από τις σπουδαιότερες προκλήσεις του 21^{ου} αιώνα για τη δημόσια υγεία των παιδιών. Ο αυξανόμενος με ταχείς ρυθμούς επιπολασμός της, σε συνδυασμό με τους κινδύνους που αυτή θέτει για την υγεία, την έχουν τοποθετήσει στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος. Ένα σύνολο ερευνητικών πρωτοκόλλων αλλά και δράσεων έχουν διεξαχθεί και διεξάγονται με σκοπό την πρόληψη και αντιμετώπισή της.

Με τους όρους ‘υπέρβαρο/ παχυσαρκία’ αναφερόμαστε στη μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους, η οποία εγκυμονεί κινδύνους για την υγεία [Report of a WHO consultation. 2000]. Μάλιστα, όπως και στους ενήλικες έτσι και στα παιδιά, υπάρχει σαφής διάκριση μεταξύ του ‘υπέρβαρου’ και της ‘παχυσαρκίας’, με το υπέρβαρο να αντιστοιχεί στο ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ φυσιολογικού βάρους και παχυσαρκίας. Μέχρι πρόσφατα, υπήρχε σύγχυση στις διεθνώς δημοσιευμένες μελέτες για τον ορισμό της παιδικής παχυσαρκίας, καθιστώντας τη σύγκριση μεταξύ των χωρών δύσκολη. Τόσο η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για την Παχυσαρκία (IOTF) όσο και το Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη των Ασθενειών (CDC) προτείνουν ότι ο Δείκτης Μάζας Σώματος ($\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{Βάρος}/\text{Υψος}^2$) προσφέρει μια αξιόλογη μέτρηση για το προσδιορισμό της παχυσαρκίας τόσο στην καθημερινή πρακτική όσο και σε ερευνητικό επίπεδο. Για να υπάρχει λοιπόν ένας κοινός ορισμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων η IOTF προτείνει διεθνή cut-off points για το BMI με βάση το φύλο και την ηλικία, συμπεριλαμβάνοντας καμπύλες ανάπτυξης από 6 χώρες και ορίζοντας ως cut-off points για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία τις καμπύλες που προκύπτουν από την προέκταση των αντίστοιχων cut-off points των ενηλίκων [Cole TJ et al. 2000]. Βέβαια, αναντιστοιχίες υπάρχουν και ως προς την ορολογία που χρησιμοποιείται για την παχυσαρκία, καθώς στις ΗΠΑ ο όρος ‘κίνδυνος για υπέρβαρο’ αντικαθιστά τον όρο ‘υπέρβαρο’ και ο όρος ‘υπέρβαρο’ την ‘παχυσαρκία’. Έτσι ο CDC ορίζει ως κίνδυνο για υπέρβαρο $\Delta\text{Μ}\Sigma$ μεταξύ του 85ου και 95ου εκατοστημορίου των αντίστοιχων καμπύλων ανάπτυξης παιδιών ίδιου φύλου, ηλικίας και εθνικότητας, ενώ ως υπέρβαρο $\Delta\text{Μ}\Sigma$ ίσο ή μεγαλύτερο του 95ου εκατοστημορίου [Flegal KM et al. 2002]. Τα αντίστοιχα κατώφλια χρησιμοποιούνται και από την Ευρωπαϊκή Επιστημονική Κοινότητα [Flodmark CE et al. 2004].

Όσον αφορά στα επιδημιολογικά δεδομένα της νόσου, εκτιμάται ότι σε παγκόσμια κλίμακα πάνω από 22 εκατομμύρια παιδιών κάτω της ηλικίας των 5 ετών και 155 εκατομμύρια παιδιών σχολικής ηλικίας είναι παχύσαρκα [World Heart Federation. Geneva: World Heart Federation (cited 2012 November 15)]. Ο επιπολασμός του υπέρβαρου στην Αφρική και την Ασία κυμαίνεται κατά μέσο όρο πολύ κάτω του 10%, ενώ στην Αμερική και στην Ευρώπη πάνω του 20% [Lobstein T et al. 2004]. Στις ΗΠΑ ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους εφήβους έχει αυξηθεί δραματικά από 5% σε 13% στα αγόρια, και από 5% σε 9% στα κορίτσια μεταξύ του 1966-70 και 1988-91 [Report of a WHO consultation. 2000]. Όσον αφορά στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ο αριθμός των υπέρβαρων παιδιών αναμένεται να αυξάνεται κατά 1.3 εκατομμύρια παιδιών κάθε χρόνο, με περισσότερα από 300.000 από αυτά να γίνονται παχύσαρκα κάθε χρόνο χωρίς καμία δράση [Wang Y et al. 2006].

Εξίσου ανησυχητικά είναι τα επιδημιολογικά δεδομένα για την παιδική παχυσαρκία στη χώρα μας. Σύμφωνα με δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη Greco (Greek Childhood Obesity Study), η οποία διεξήχθη το 2009 σε δείγμα 2.315 παιδιών ηλικίας 10-12 ετών, ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας ήταν 29.5% και 13.1% αντίστοιχα για τα αγόρια και 29.5% και 9% αντίστοιχα για τα κορίτσια [Paul Farajian et al. 2012]. Οι Τζελαστοπούλου και συν. σε μια μελέτη, που διεξήχθη το 2009 σε δείγμα 200 παιδιών ηλικίας 10-13 ετών στην Πάτρα, έδειξαν ότι τα ποσοστά του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας διαμορφώνονται σε 32% και 10.5%, αντίστοιχα [Jelastopulu E et al. 2012]. Οι Βελτισίτα και οι συν. σε μια μελέτη, που εξέτασε τη διαχρονική εξέλιξη της παχυσαρκίας σε δείγμα 10.000 νεογνών, έδειξαν ότι το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ήταν 24.3% στην ηλικία των 7 ετών, ενώ διαμορφωνόταν στο 15,1% 11 χρόνια αργότερα στην ηλικία των 18 ετών. Ο επιπολασμός του υπέρβαρου αυξήθηκε κατά τη μετάβαση στην εφηβεία μεταξύ των αγοριών (16.1% σε 19.1%) ενώ μειώθηκε μεταξύ των κοριτσιών (19.2% σε 8%), ενώ το ποσοστό της παχυσαρκίας παρουσίασε μείωση τόσο στα αγόρια (6.2% σε 3.6%) όσο και στα κορίτσια (5.8% σε 1%) [Veltsista A et al. 2010]. Τέλος, δεδομένα από την Εθνική Επιδημιολογική Μελέτη της Ελληνικής Ιατρικής Εταιρείας για την Παχυσαρκία, που διεξήχθη σε δείγμα 3.140 παιδιών ηλικίας 6-12 ετών, υποστηρίζουν ότι το ποσοστό του υπέρβαρου διαμορφώνονται στο 31.2% στα αγόρια και στο 26.5% στα κορίτσια, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την παχυσαρκία είναι 9.4% και 6.4%, αντίστοιχα [Tzotzas T et al. 2011]. Στην ίδια μελέτη η κεντρικού τύπου παχυσαρκία

προσδιοριζόμενη με βάση την περιφέρεια μέσης διαμορφωνόταν στο 12.5% στα αγόρια και στο 14.2% στα κορίτσια, ενώ προσδιοριζόμενη με το λόγο περιφέρεια προς ύψος τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 20% και 25.6%.

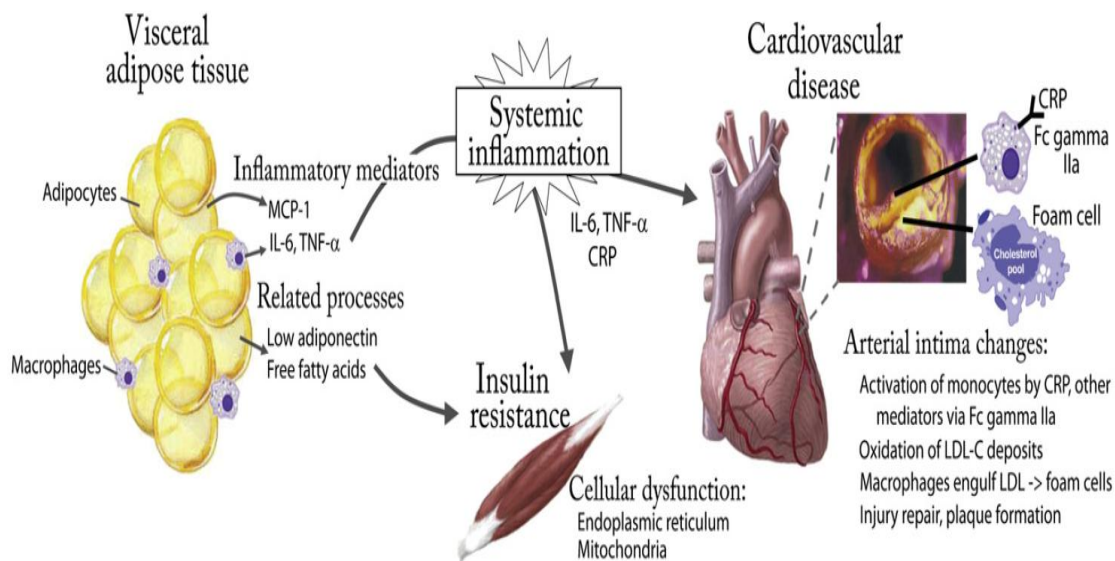
Τα επιδημιολογικά δεδομένα κάνουν σαφές το πρόβλημα τόσο σε παγκόσμια κλίμακα όσο και σε εθνικό επίπεδο, καθιστώντας αδήριτη ανάγκη τη μελέτη των επιπτώσεων αυτής στην υγεία των παιδιών τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα.

1.2 Σχέση Παχυσαρκίας, Φλεγμονής & Ινσουλινοαντίστασης(IR) με Δείκτες Υγείας: Ποιο το ενδιαφέρον για τη δημόσια υγεία των παιδιών;

Η σχέση της παχυσαρκίας με τη χρόνια ήπιου βαθμού φλεγμονή και την ινσουλινοαντίσταση (insulin resistance-IR) είναι εμφανής εδώ και κάποια χρόνια. Οι τρεις αυτοί παράμετροι φαίνεται να περιπλέκονται μεταξύ τους, με την παχυσαρκία να επάγει τόσο τη φλεγμονή όσο και την IR. Επίσης, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η παχυσαρκία μπορεί να επάγει την IR μέσω της χρόνιας ήπιου βαθμού φλεγμονής, όπως υποστηρίζουν ερευνητικά δεδομένα μελετών που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες [Dali-Youcef N et al. 2012].

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα, επιβεβαιώνουν ότι τόσο το υπέρβαρο όσο και η παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση IR και με αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής [Shea S et al. 2003; Akinici G et al. 2008]. Τόσο η μεταβολική φλεγμονή όσο και η IR έχουν προσδιοριστεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ποικίλων μεταβολικών επιπλοκών όχι μόνο στους ενήλικες αλλά και στα παιδιά. Μεταξύ αυτών των επιπλοκών εντάσσεται ο διαβήτης τύπου II και η καρδιαγγειακή νόσος, η οποία περιλαμβάνει την αθηροσκλήρωση, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση [Berg AH et al. 2005; Giuseppe Murdolo et al. 2006; Deboer MD 2012; Valle Jiménez M et al. 2007]. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διερεύνηση της συνύπαρξης της μεταβολικής φλεγμονής και της IR υπό συνθήκες παχυσαρκίας, καθώς και ο βαθμός συσχέτισης αυτών σε παιδικό πληθυσμό, ώστε να γίνει κατανοητός ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου αλληλεπιδρούν οδηγώντας σε μεταβολικές επιπλοκές.

Διάγραμμα 1. Ένα απλοποιημένο μοντέλο του ρόλου της επαγόμενης από την κεντρικού τύπου παχυσαρκία φλεγμονής στην IR και στην ανάπτυξη νόσου.



Visceral adipose tissue: Σπλαχνικός Λιπώδης Ιστός, Adipocytes: Λιποκύτταρα, Macrophages: Μακροφάγα, Inflammatory mediators: Φλεγμονώδεις Μεσολαβητές, MCP-1: Χημειοτακτική Πρωτεΐνη Μακροφάγων-1, IL-6: Ιντερλευκίνη-6, TNF-α: Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α, CRP: C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, Low adiponectin: Χαμηλή αδιπονεκτίνη, Free Fatty Acids: Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα, Systematic inflammation: Συστηματική Φλεγμονή, Insulin Resistance: Ινσουλινοαντίσταση, Cardiovascular disease: Καρδιοαγγειακή Νόσος, Cellular dysfunction: Κυτταρική δυσλειτουργία, Endoplasmic reticulum: Ενδοπλασματικό δίκτυο, Mitochondria: Μιτοχόνδρια, Arterial intima changes: Αλλαγές στον αγγειακό έσω χιτώνα, Foam cell: Αφρώδη κύτταρα.

1.3 Λιπώδης ιστός & κατανομή αυτού στο σώμα

Η λιπώδης μάζα σώματος περιλαμβάνει το απαραίτητο και το αποθηκευτικό λίπος. Το αποθηκευτικό λίπος διακρίνεται σε υποδόριο, εσωτερικό και σπλαχνικό. Το υποδόριο λίπος αντιστοιχεί στον λιπώδη ιστό που βρίσκεται αποθηκευμένος κάτω από την επιδερμίδα, το εσωτερικό λίπος αντιστοιχεί στον λιπώδη ιστό που βρίσκεται εντός των κυττάρων των διαφόρων οργάνων, ενώ το σπλαχνικό/ενδο-κοιλιακό λίπος αντιστοιχεί στον λιπώδη ιστό που βρίσκεται μεταξύ των οργάνων και γύρω από τα όργανα στη θωρακική και κοιλιακή κοιλότητα. Με τον όρο κοιλιακό λίπος αναφερόμαστε στο υποδόριο και σπλαχνικό λίπος της κοιλιακής χώρας [Γ. Μανιός, 2006].

Η κατανομή του λιπώδους ιστού στα υποδόρια ή σπλαχνικά διαμερίσματα του σώματος υπόκειται σε ορμονικό και γενετικό έλεγχο. Συγκεκριμένα οι άντρες, οι παχύσαρκοι και οι ηλικιωμένοι τείνουν να έχουν μεγαλύτερο ποσοστό συνολικού λιπώδους ιστού στα σπλαχνικά διαμερίσματα από ότι οι γυναίκες, τα άτομα φυσιολογικού βάρους και μικρότερης ηλικίας, ακόμα και εάν η συνολική λιπώδης μάζα είναι ίδια [Γ. Μανιός, 2006]. Όπως θα αναφερθεί και στη συνέχεια η κατανομή του λιπώδους ιστού στο σώμα συσχετίζεται σημαντικά με τους δείκτες υγείας.

1.3.1 Λιπώδης ιστός: Ένα ενδοκρινές όργανο

Η κύρια λειτουργία του λευκού λιπώδους ιστού είναι η αποθήκευση τριγλυκεριδίων σε περιόδους θετικού ισοζυγίου ενέργειας, καθώς και η διάσπαση αυτών όταν απαιτείται παροχή ενέργειας στον οργανισμό. Αν και παλαιότερα επικρατούσε η άποψη ότι ο λιπώδης ιστός είναι ένας παθητικός αποθηκευτικός ιστός, σήμερα γνωρίζουμε ότι επιτελεί και σημαντική ενδοκρινολογική δράση. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά ο λιπώδης ιστός παράγει ποικίλες πρωτεΐνες, τις λεγόμενες λιποκίνες, που έχουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων [Gregor MF et al. 2007]. Στα βιολογικά αυτά μόρια περιλαμβάνονται η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, ο αναστολέας ενεργοποίησης πλασμισμινογόνου (PAI-I), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) [Arslan N et al. 2010]. Κάποιες από αυτές τις λιποκίνες έχουν αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες όπως η αδιπονεκτίνη, η οποία όμως μειώνεται αξιοσημείωτα κατά την παχυσαρκία, ενώ άλλες έχουν προ-φλεγμονώδεις ιδιότητες όπως η λεπτίνη, ο TNF-α και η IL-6, οι οποίες αυξάνονται κατά την παχυσαρκία [Tilg H et al. 2006]. Η τροποποίηση της έκκρισης των πρωτεϊνών αυτών σε καταστάσεις

παχυσαρκίας και οι συνέπειες των αλλαγών αυτών, αποτελεί σημαντικό κεφάλαιο της παρούσας μελέτης και αναλύεται εκτενώς στη συνέχεια.

1.4 Φλεγμονή

1.4.1 Παχυσαρκία-Κατανομή λίπους & Δείκτες φλεγμονής

Η θεώρηση της παχυσαρκίας ως μιας «φλεγμονώδους» κατάστασης έχει αρχίσει να αναπτύσσεται τα τελευταία 15 χρόνια. Μετά από ένα έντονο κύκλο ερευνητικών προσπαθειών η παρούσα συσχέτιση είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη, ενώ σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στην κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού μέσω του οποίου η παχυσαρκία πυροδοτεί τα φλεγμονώδη μονοπάτια.

Η φλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία διαφέρει από αυτήν που μεσολαβεί στις λοιμώξεις και στην αυτοανοσία. Πρώτον, η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία φλεγμονή δεν πληρεί τη συνήθη περιγραφή της οξείας φλεγμονής που χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, αυξημένη θερμοκρασία, πόνο και οίδημα, αλλά ακολουθεί μια περισσότερο χρόνια και ήπιου βαθμού πορεία [Andel M et al. 2009]. Δεύτερον, η παρούσα φλεγμονή είναι συστηματική και προσβάλλει πολλά όργανα, ακόμα και αν ξεκινά από ένα ή περισσότερα όργανα. Συγκεκριμένα, οι επιδράσεις αυτής της φλεγμονής ξεκινούν από τον λιπώδη ιστό και λαμβάνουν χώρα σε άλλα μεταβολικά όργανα όπως το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και το πάγκρεας οδηγώντας σε μεταβολική δυσλειτουργία [Gregor MF et al. 2011]. Πρόσφατα, η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία φλεγμονή ονομάστηκε ‘μετα-φλεγμονή’ (προερχόμενη από τη σύμπτυξη του όρου μεταβολική φλεγμονή) και ορίστηκε ως μια χρόνια χαμηλού-βαθμού φλεγμονή, η οποία πυροδοτείται από μεταβολικά και φλεγμονώδη κύτταρα ως απάντηση σε μια υπερβολική συσσώρευση θρεπτικών συστατικών [Gregor MF et al. 2011].

Οι διαμεσολαβητές αυτής της φλεγμονώδους διαδικασίας, όπως για παράδειγμα οι λιποκίνες και οι αντίστοιχοι μηχανισμοί μέσω των οποίων εμφανίζεται η «μεταβολική φλεγμονή» παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και για το λόγο αυτό έχουν μελετηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια, εξηγώντας ως ένα βαθμό τη σχέση παχυσαρκίας – φλεγμονής.

1.4.2 Δείκτες Φλεγμονής

Η λεπτίνη είναι το προϊόν έκφρασης του human obese (OB) γονιδίου. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μια πρωτεΐνη αποτελούμενη από 166 αμινοξέα. Η λεπτίνη παράγεται κυρίως από τον λιπώδη ιστό και εκδηλώνει τις δράσεις τις μέσω του υποδοχέα της (LEPR ή OBR), ο οποίος εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα, ενώ σε μικρότερα επίπεδα στους ενδοπλασμικούς ιστούς, στο

στομάχι και στον πλακούντα. Μετά την έκκρισή της από τον λιπώδη ιστό περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και αφού συνδεθεί με τον υποδοχέα της, εκδηλώνει τις δράσεις της [Arslan N et al. 2010]. Η σημαντικότερη δράση της λεπτίνης είναι η συμμετοχή της στη διατήρηση του ισοζυγίου ενέργειας. Η λεπτίνη, ρυθμίζει την έκφραση ορεξιογόνων και ανορεξιογόνων νευροπεπτιδίων στον εγκέφαλο, καταστέλλοντας το αίσθημα της πείνας και αναστέλλοντας την πρόσληψη τροφής. Γι' αυτό άλλωστε χαρακτηρίζεται ως 'ανορεξιογόνος' ορμόνη [Klok MD et al. 2007]. Η καθαρή δράση της λεπτίνης είναι η αναστολή του αισθήματος της όρεξης, η διέγερση της θερμογένεσης, η ενίσχυση της οξείδωσης λιπαρών οξέων, η μείωση της παραγόμενης από το ήπαρ γλυκόζης κατά τη μετάβαση από το στάδιο νηστείας στο μεταγευματικό στάδιο και εν τέλει η μείωση του σωματικού βάρους και λίπους [Ahima RS et al. 2006]. Μάλιστα, τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα είναι ανάλογα των αποθεμάτων λίπους. Έτσι, καθώς τα επίπεδα λίπους αυξάνονται, η αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης στο πλάσμα έχει ως στόχο την άσκηση ανορεξιογόνων σημάτων και τη μείωση της πρόσληψης ενέργειας [Considine RV et al. 1996]. Παρόλο που τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, δεν μπορούν να ρυθμίσουν αποτελεσματικά το βάρος τους, με αποτέλεσμα να έχει προταθεί ότι στα άτομα αυτά υπάρχει 'αντίσταση' στις δράσεις της λεπτίνης. Η φαινομενική αυτή 'αντίσταση στη λεπτίνη' πιθανά να οφείλεται στη μειωμένη μεταφορά της στον εγκέφαλο ή στην εξασθένηση των σημάτων που αυτή επάγει [Munzberg H et al. 2005]. Η λεπτίνη είναι ένας εν δυνάμει προ-φλεγμονώδης μεσολαβητής, διεγείροντας την έκφραση της IL-1β, IL-6 και του TNF-α. Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, που συνοδεύουν την παχυσαρκία, θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη μεταβολική φλεγμονή που επίσης παρατηρείται [Dixit VD et al. 2004; Loffreda S et al. 1998].

Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 30kDA, η οποία εκφράζεται κυρίως στον λιπώδη ιστό [Arslan N et al. 2010]. Η κλινική σπουδαιότητα της αδιπονεκτίνης οφείλεται στις ιδιότητες που τις αποδίδονται ενάντια στη φλεγμονή, στην ινσουλινοαντίσταση και στην αθηρωμάτωση [Ouchi Net al 2007; Panagoroulou P; 2008]. Μάλιστα, τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται αρνητικά με την παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση, το μεταβολικό σύνδρομο, τον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου II, δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακών νοσημάτων [Okamoto Yet al. 2006; Hopkins TA et al. 2007; Iwashima Y et al. 2004]. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, σε αντίθεση με της λεπτίνης, μειώνονται στους παχύσαρκους ασθενείς

και ιδιαίτερα σε αυτούς με κεντρική εναπόθεση λίπους, ενώ αυξάνονται κατά την απώλεια σωματικού βάρους [Arslan N et al. 2010]. Οι παράγοντες στους οποίους οφείλεται η μείωση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στην παχυσαρκία δεν είναι πλήρως ξεκάθαροι. Πιθανά, η ινσουλινοαντίσταση των λιποκυττάρων να μειώνει την ινσουλινο-εξαρτώμενη έκκριση της αδιπονεκτίνης από τον λιπώδη ιστό, ενώ επιπρόσθετα η αύξηση των επιπέδων του TNF-α και της IL-6, που συνοδεύουν την παχυσαρκία, να προκαλούν καταστολή στην έκκρισή της [Fasshauer M et al. 2003].

Ο TNF-α είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα, και σε μικρότερο βαθμό από τον λιπώδη ιστό [Arslan N et al. 2010]. Τα αυξημένα επίπεδα του TNF-α, που παρατηρούνται στην παχυσαρκία, δεν φαίνεται να οφείλονται στην υπερπαραγωγή του από τον λιπώδη ιστό, αλλά οι συστηματικές δράσεις της λεπτίνης και άλλων λιποκινών πιθανά να αυξάνουν την έκκρισή του από τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα [Koistinen HA et al. 2000]. Οι δύο σπουδαιότερες κλινικές επιδράσεις του TNF-α στους παχύσαρκους ενήλικες και στα παχύσαρκα παιδιά είναι η εμπλοκή του στις μεσολαβούμενες από τη φλεγμονή ενδοθηλιακές αλλαγές και η ινσουλινοαντίσταση [Arslan N et al. 2010].

Η IL-6 είναι μια κυκλοφορούσα κυτοκίνη με ποικίλες δράσεις. Συγκεκριμένα, εμπλέκεται στη φλεγμονώδη διαδικασία, στην άμυνα του ξενιστή και στον ιστικό τραυματισμό [Arslan N et al. 2010]. Παράγεται από πολλούς τύπους κυττάρων και ιστούς, όπως από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τους ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό [Arslan N et al. 2010]. Τα λιποκύτταρα συμβάλλουν στο 15-30% των επιπέδων της κυκλοφορούσας IL-6 απουσία οξείας φλεγμονής [Mohamed-Ali V et al. 1997]. Η παραγωγή της IL-6 αυξάνεται σημαντικά από τον λιπώδη ιστό στην παχυσαρκία και μάλιστα η παραγωγή της ελέγχεται από την IL-1β και τον TNF-α [Fried S et al. 1998]. Οι δύο αρνητικές επιδράσεις των αυξημένων επιπέδων της στην παχυσαρκία είναι η ινσουλινοαντίσταση και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές. Συγκεκριμένα, αναστέλλει τη μεταγωγή σήματος που επάγεται από τον υποδοχέα της ινσουλίνης, αυξάνει τα κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα από τον λιπώδη ιστό και μειώνει την έκφραση της αδιπονεκτίνης [Fasshauer M et al. 2003], [Boden G et al. 2002]. Επιπρόσθετα, ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι αυξάνει τη σύνθεση του ινωδογόνου, ενός σημαντικού παράγοντα πήξης, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα για φαγοκυττάρωση και οξειδωτική δραστηριότητα, η οποία πιθανά να συμβάλλει στο οξειδωτικό στρες [Mullen PG et al. 1995].

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη(CRP) είναι μια παθολογική πρωτεΐνη που εμφανίζεται στο αίμα κατά τη διάρκεια κάθε φλεγμονώδους διαδικασίας και γι' αυτό άλλωστε αποτελεί μια πρωτεΐνη οξείας φάσης. Φυσιολογικά, η CRP απουσιάζει από το αίμα υγιών ατόμων, ενώ εμφανίζεται τάχιστα στο αίμα και στα σωματικά υγρά σαν απάντηση σε κάποιο βλαπτικό ερέθισμα [Fischbach, 2005]. Η CRP παράγεται κυρίως από το ήπαρ, από τα περιφερειακά λευκοκύτταρα, ακόμα και από τον λιπώδη ιστό, ως απάντηση σε πολλαπλά σήματα και ειδικότερα στα υψηλά επίπεδα IL-6 και άλλων συστηματικών φλεγμονωδών κυτοκινών [de Ferranti S et al. 2008; Calabro P 2005]. Η CRP χρησιμοποιείται εδώ και καιρό ως δείκτης υψηλού βαθμού φλεγμονής, αλλά σήμερα έχει αποδειχθεί χρησιμοποιώντας εξαιρετικά ευαίσθητες αναλύσεις ότι ακόμη και ήπιες αυξήσεις στη CRP (εύρος 2-6 mg / L) είναι ενδεικτικές της χαμηλού βαθμού φλεγμονής, που έχουν σημασία σε άλλες κλινικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία και οι μεταβολικές επιπλοκές αυτής [Ridker PM, 2007]. Αξιοσημείωτο είναι το ότι η CRP αυξάνεται υπό την παρουσία κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και η αύξηση αυτή συσχετίζεται θετικά με επεισόδια εμφράγματος του μυοκαρδίου, υποστηρίζοντας ακόμα περισσότερο τη σχέση μεταξύ φλεγμονής και καρδιαγγειακών νοσημάτων [Wee CC et al. 2008; Danenberg HD et al. 2003].

1.4.3 Μηχανισμοί 'μεταβολικής φλεγμονής'

1.4.3.1 Στρες εντός του ενδοπλασματικού δικτύου

Μια πιθανή βάση για την έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας κατά την παχυσαρκία είναι το στρες εντός του ενδοπλασματικού δικτύου (endoplasmic reticulum (ER) stress). Το ER είναι το τμήμα του κυττάρου όπου συντελείται η αναδίπλωση των πρωτεϊνών. Το ER στρες μετράται με βάση το βαθμό ενεργοποίησης μιας απόκρισης, η οποία πυροδοτείται κατά τη μη αναδίπλωση των πρωτεϊνών και ονομάζεται 'unfolded protein response (UPR)'. Πρόκειται για μια σημαντική προσαρμοστική απόκριση των κυττάρων σε ένα σημαντικό μεταβολικό φορτίο [Zhang K et al. 2006]. Η UPR απόκριση μεσολαβείται μέσω τριών διαμεμβρανικών μορίων (το inositol-requiring enzyme-1(IRE-1), τον ATF-6 και την PKR-like eukaryotic initiation factor 2a kinase (PERK)), τα οποία μεταβιβάζουν το ER στρες στο πυρήνα, μέσω ενός αριθμού κυτοπλασματικών μορίων σηματοδότησης και κινασών με σκοπό να ενεργοποιήσουν τη μεταγραφή προ-φλεγμονωδών γονιδίων, όπως του γονιδίου του NFκB και του AP-1, αλλά παράλληλα να μειώσουν τη μεταγραφή του γονιδίου του αναστολέα του NFκB δηλαδή του IκBa [Hotamisligil GS, 1996]. Ο τελικός στόχος της

UPR απόκρισης, η οποία διεγείρει φλεγμονώδη μονοπάτια, είναι να επαναφέρει την ομοιόσταση εντός του ER ευνοώντας τη σωστή αναδίπλωση πρωτεϊνών με τη βοήθεια των συνοδών πρωτεϊνών, να επάγει τη μείωση της σύνθεσης πρωτεϊνών, και να αυξήσει την αποικοδόμηση ενός αριθμού ER πρωτεϊνών. Στην περίπτωση, που οι λειτουργίες του ER δεν είναι σωστές, η UPR απόκριση επάγει την ενεργοποίηση αποπτωτικών μονοπατιών σηματοδότησης [Gregor MF, 2011].

Από μεταβολική άποψη, κατά την παχυσαρκία το ER αντιλαμβάνεται τις αλλαγές στη ροή μεταβολιτών εσωτερικά του κυττάρου και αντιδρά ανάλογα. Συγκεκριμένα, στα λιποκύτταρα η αύξηση των αποθεμάτων λίπους, της τριακυλογλυκερογένεσης, των λιποκινών και των ελεύθερων λιπαρών οξέων λειτουργεί ως σήμα ER στρες επάγοντας φλεγμονώδεις διαδικασίες [Hotamisligil GS, 2010].

1.4.3.2 Υποξία

Κατά την έναρξη της παχυσαρκίας, τα λιποκύτταρα, και κυρίως αυτά του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, υφίσταται μια αξιοσημείωτη υπερτροφία. Αρχικά, τα M₂ μακροφάγα, που φυσιολογικά βρίσκονται στον λιπώδη ιστό, συμβάλλουν στην ιστική και αγγειακή αναδιαμόρφωση του, προσπαθώντας να τον βοηθήσουν να προσαρμοστεί στις νέες περιβαλλοντικές συνθήκες όπου επικρατεί η θρεπτική περίσσεια. Στόχος είναι να προλάβουν την υποξία του λιπώδους ιστού και την επακόλουθη ισχαιμία. Αυτή η ισχαιμία θα μπορούσε να προκαλέσει τη νέκρωση των λιποκυττάρων, η οποία με τη σειρά της θα οδηγούσε στην επιστράτευση άλλων φλεγμονωδών κυττάρων [Rutkowski JM et al. 2009]. Η παχυσαρκία ευνοεί την υποξία του λιπώδους ιστού εξαιτίας της μείωσης των προστατευτικών M₂ μακροφάγων παράλληλα με την αύξηση των επιβλαβών M₁ μακροφάγων. Επιπρόσθετα, τα M₁ μακροφάγα επάγουν τη δημιουργία ενεργών μορίων οξυγόνου (ROS) και μονοξειδίου του αζώτου (NO), τα οποία με τη σειρά τους μεταβάλλουν τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων καταστέλλοντας την αγγειογένεση που απαιτείται για να αντιμετωπιστεί η υποξία [Rutkowski JM et al. 2009; Odegaard JI et al. 2011].

Η εγκαθίδρυση μια χρόνιας χαμηλού-βαθμού φλεγμονής επιτρέπει τον εντοπισμό, στον λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων, περιοχών που χαρακτηρίζονται από ιστική υποξία. Μάλιστα σε αυτές τις περιοχές παρατηρείται αυξημένη έκφραση γονιδίων της υποξίας όπως ο hypoxic inducible factor-1α (HIF-1α). Η αυξημένη έκφραση ή η υπερέκφραση του HIF-1α θα επάγει την έκφραση φλεγμονωδών

γονιδίων, τα οποία με τη σειρά τους θα επιδεινώσουν ακόμα περισσότερο τη μεταβολική φλεγμονή, ξεκινώντας την ίνωση του λιπώδους ιστού [Schenk S et al. 2008; Halberg N et al. 2009].

1.4.3.3 Υποδοχείς TLR2 & 4 & Κυτοκίνες

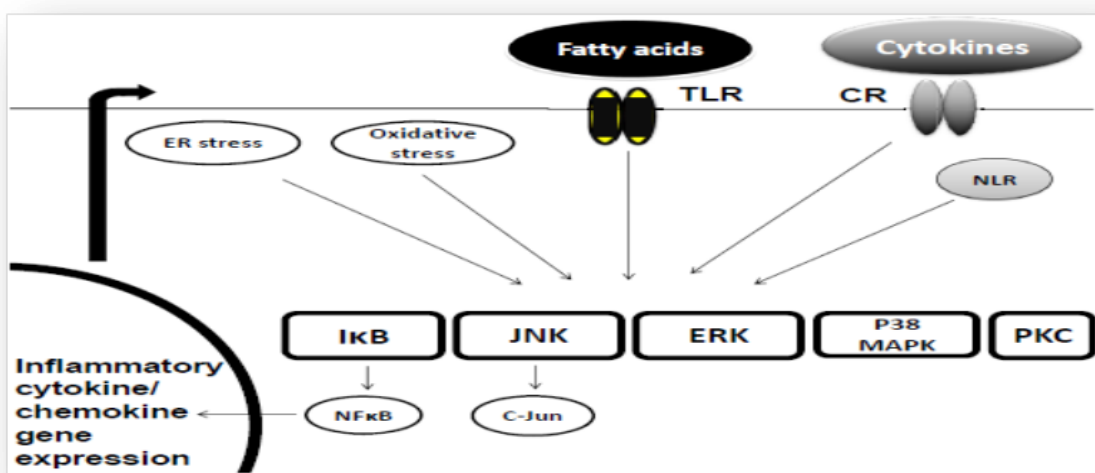
Η φλεγμονώδης διαδικασία ξεκινά από τον λιπώδη ιστό καθώς αυτός αυξάνεται με πρόσθετο λίπος και περιλαμβάνει την ενεργοποίηση φλεγμονωδών διαδικασιών μέσω μονοπατιών σηματοδότησης που επάγονται από θρεπτικά συστατικά. Τα λιπαρά οξέα, και ιδιαίτερα τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, ενεργοποιούν τα κύτταρα που προσομοιάζουν των μακροφάγων μέσω του λιποπολυσακχαριδικού υποδοχέα Toll-like receptor 2 και 4 (TRL 2 & 4) [Nguyen MT et al. 2007]. Οι συγκεντρώσεις των Ελεύθερων Λιπαρών Οξέων (ΕΛΟ) αυξάνονται κατά την παχυσαρκία και μπορούν άμεσα να επάγουν φλεγμονώδεις απαντήσεις τόσο στα μακροφάγα όσο και στα λιποκύτταρα. Συγκεκριμένα, τα ΕΛΟ ενεργοποιούν την παραγωγή του NF-κΒ και διαφόρων κυτοκινών από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η επαγωγή των φλεγμονωδών μονοπατιών αμβλύνεται απουσία λειτουργικού TRL 4 υποδοχέα [Shi H et al. 2006]. Έχει λοιπόν προταθεί ότι οι TRL 2 & 4 υποδοχείς των λιποκυττάρων και των μακροφάγων λειτουργούν ως αισθητήρας των αυξημένων ΕΛΟ επάγοντας φλεγμονώδεις διαδικασίες.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου μπορεί ο TRL 4 να συνδέει την παχυσαρκία με τη φλεγμονή είναι μέσω της επίδρασης της υψηλής σε λίπος δίαιτας στις συγκεντρώσεις των λιποπολυσακχαριδίων (ενδοτοξίνες). Τα λιποπολυσακχαρίδια είναι ένας εν δυνάμει ενεργοποιητής του TRL 4 υποδοχέα. Τα λιποπολυσακχαρίδια παράγονται συνεχώς από τα Gram-αρνητικά βακτήρια του εντέρου και εισέρχονται στην κυκλοφορία μέσω των χυλομικρών, που αποτελεί ένα τρόπο μεταφοράς που θα μπορούσε να ενισχυθεί από την απορρόφηση μιας υψηλής σε λίπος δίαιτας. Κατά συνέπεια, η κατανάλωση μια υψηλής σε λίπος δίαιτας αυξάνει σημαντικά την ενδοτοξαιμία στα ποντίκια [Caní PD et al. 2007], με ανάλογα αποτελέσματα να παρατηρούνται σε μία κλινική δοκιμή όπου μια υψηλή σε λίπος δίαιτα φάνηκε να επάγει μια χαμηλού βαθμού ενδοτοξαιμία [Erridge C et al 2007]. Επίσης, η υψηλή σε λίπος δίαιτα δεν επιδρά μόνο άμεσα στη φλεγμονή του λιπώδους ιστού μέσω αύξηση των τοξινών στο αίμα αλλά επίσης μπορεί να συμβάλλει στην πρόσληψη βάρους [Caní PD et al. 2007]. Επομένως, μια υψηλή σε λίπος δίαιτα

προδιαθέτει την εμφάνιση παχυσαρκίας, και άρα των συνοδών επιπλοκών της, αλλά επίσης επάγει άμεσα φλεγμονώδη μονοπάτια συμβάλλοντας στη χρόνια φλεγμονή.

Οι κυτοκίνες παράγονται ως απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα από διάφορα όργανα και μπορούν να εκδηλώνουν αυτοκρινή, παρακρινή ή ενδοκρινή δράση [Catalan V et al. 2007]. Τα ΕΛΟ και οι κυτοκίνες συγκλίνουν στο να ενεργοποιούν τα ίδια φλεγμονώδη μονοπάτια οδηγώντας στην παραγωγή μεταγραφικών παραγόντων που εισέρχονται στο πυρήνα και επάγουν την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν εξίσου φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προκαλείται μια περαιτέρω αύξηση της παραγωγής κυτοκινών γενικεύοντας τη φλεγμονή [Zeyda M et al. 2007]. Στο παρακάτω σχήμα φαίνονται οι περισσότεροι από τους προτεινόμενους μηχανισμούς μεταβολικής φλεγμονής που αναλύθηκαν παραπάνω.

Διάγραμμα 2. Σύνοψη μηχανισμών μεταβολικής φλεγμονής.



Fatty acids: Λιπαρά Οξέα, Cytokines: Κυτοκίνες, TLR: Toll-like Υποδοχέας, CR: Υποδοχέας Κυτοκινών, ER stress: Στρες Ενδοπλασματικού Δικτύου, Oxidative Stress: Οξειδωτικό Στρες, IκB: Αναστολέας του πυρηνικού παράγοντα επαγωγής της κ-ελαφριάς αλυσού των ενεργοποιημένων B κυττάρων, JNK: Jun N-terminal Κινάση, ERK: Εξωκυτταρική Σηματο-Ρυθμιστική Κινάση, P38MAPK: Mitogen- activated πρωτεϊνική κινάση P38, PKC: Πρωτεϊνική Κινάση C, NFκB: Πυρηνικός παράγοντας επαγωγής της κ-ελαφριάς αλυσού των ενεργοποιημένων B κυττάρων, Inflammatory cytokine: Φλεγμονώδης κυτοκίνη, Chemokine gene expression: Έκφραση γονιδίων χημοκινών.

1.4.3.4 Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος

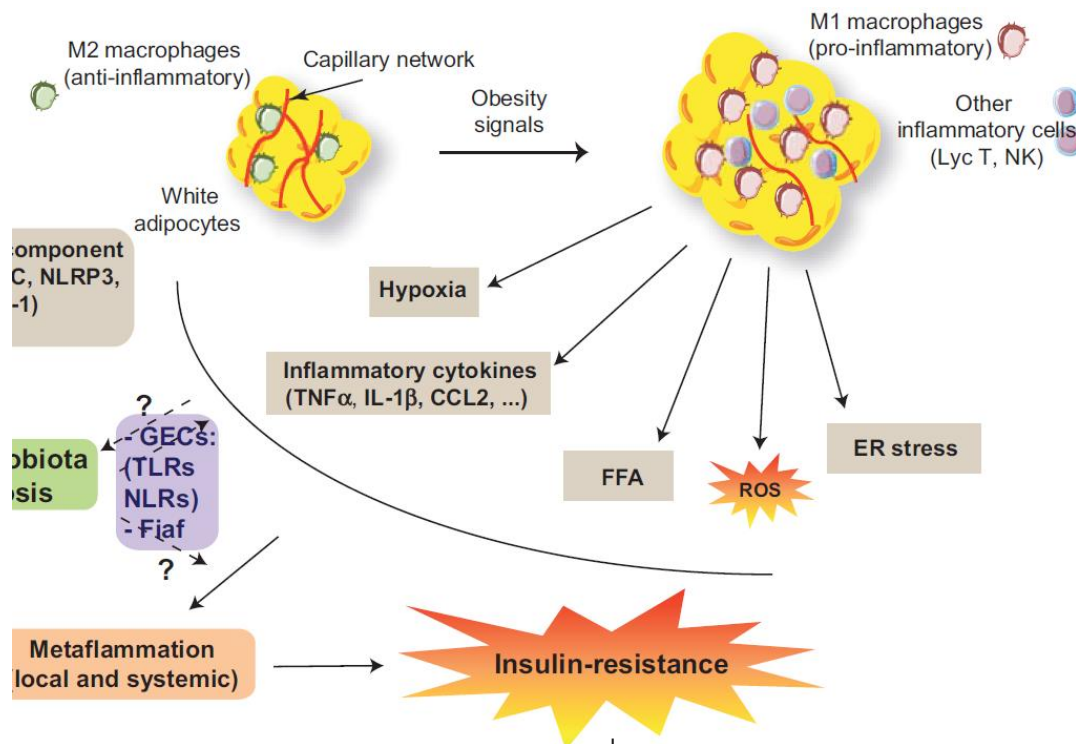
Τα μακροφάγα αποτελούν την κύρια πηγή φλεγμονωδών μεσολαβητών εντός του λιπώδους ιστού κατά την παχυσαρκία, τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο [Fain JN, 2006]. Ωστόσο και άλλα κύτταρα όπως τα λιποκύτταρα, τα πρόωρα λιποκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και τα T-λεμφοκύτταρα συμβάλλουν στην παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών.

Η αξιοσημείωτη αύξηση των φλεγμονωδών λιποκινών, που παρατηρείται στην παχυσαρκία, συσχετίζεται με τον αυξημένο αριθμό των μακροφάγων στον λιπώδη ιστό παχύσαρκων ποντικών, εύρημα που επιβεβαιώθηκε αργότερα και σε ανθρώπους. Μάλιστα, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι περισσότερο μεταβολικά ενεργός σε σχέση με τον υποδόριο, συμβάλλοντας σημαντικά στο παρόν φαινόμενο [Zeyda M et al. 2007]. Η παχυσαρκία προάγει τη νέκρωση των λιποκυττάρων μέσω της παρατηρούμενης υπερτροφίας αυτών και της ανεπαρκούς αιμάτωσής τους. Κατά συνέπεια, η αύξηση του αριθμού των μακροφάγων εντός του λιπώδους ιστού παχύσαρκων ατόμων οφείλεται στο ότι τα μακροφάγα εισέρχονται στον λιπώδη ιστό για να φαγοκυτταρώσουν τα κυτταρικά υπολείμματα και να ελευθερώσουν σταγόνες λίπους [Cinti S et al. 2005]. Αξιοσημείωτο είναι το ότι τα μακροφάγα αποτελούν το 5 με 10% των κυττάρων του λιπώδους ιστού υπό φυσιολογικές συνθήκες, ενώ μια αύξηση του σωματικού βάρους οδηγεί σε μια σημαντική διείσδυση μακροφάγων, με το πληθυσμό τους να αποτελεί μέχρι και το 60% αυτών [Weisberg SP et al. 2003]. Επίσης, τα μακροφάγα εισερχόμενα στο εσωτερικό του λιπώδους ιστού διεγείρονται από κυτοκίνες που εκκρίνουν τα Βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα όπως η ιντερφερόνη-γ και βακτηριακά προϊόντα όπως τα λιποπολυσακχαρίδια, με αποτέλεσμα να επάγεται η μετάθεσή τους από τον αντι-φλεγμονώδη φαινότυπο M_2 στον προ-φλεγμονώδη φαινότυπο M_1 . Κατά την παχυσαρκία λοιπόν συντελείται μια αλλαγή στο προφίλ των μακροφάγων του λιπώδους ιστού οδηγώντας σε απελευθέρωση σημαντικών ποσοτήτων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο $TNF-\alpha$, η $IL-6$ και η $IL-12$, συμβάλλοντας σημαντικά στην εγκατάσταση της μεταβολικής φλεγμονής [Odegaard JI et al. 2008; Lumeng CN et al. 2007].

Εκτός από τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα φαίνεται να έχουν ισχυρή συσχέτιση με τη φλεγμονώδη διαδικασία που συνδέεται με την παχυσαρκία. Η φυσική παρουσία αυτών εντός του λιπώδους ιστού φανερώνει ότι ο λιπώδης ιστός χρησιμοποιεί ανοσολογικούς μηχανισμούς για να ελέγχει λειτουργίες οι οποίες πιθανά να διαταράσσονται κατά την παχυσαρκία [Caspar-Bauguil S et al. 2005]. Η αναλογία των μαστικών κυττάρων και των φυσικών φονέων (natural killer cells) αυξάνεται στον λιπώδη ιστό κατά την παχυσαρκία [Liu J et al. 2009; Ohmura K et al. 2010]. Παράλληλα, θετική συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ τού αριθμού των λεμφοκυττάρων και του βαθμού της παχυσαρκίας, με την παρούσα συσχέτιση να είναι πιο εμφανής στο σπλαχνικό σε σχέση με τον υποδόριο λιπώδη ιστό [Duffaut C et al. 2009]. Αυτό έχει

ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης φλεγμονωδών κυτοκινών που επάγουν τη φαινοτυπική αλλαγή των μακροφάγων από M₂ σε M₁ [Winer S et al. 2009].

Διάγραμμα 3. Μετάθεση των μακροφάγων από τον αντί-φλεγμονώδη φαινότυπο M₂ στο προ-φλεγμονώδη M₁ και επαγωγή της μεταβολικής φλεγμονής.



Hypoxia: Υποξία, Inflammatory cytokines: Φλεγμονώδεις κυτοκίνες, FFA: Ελεύθερα λιπαρά Οξέα, ER stress: Στρες εντός του ενδοπλασματικού δικτύου, Metaflammation (local & systematic): Μεταφλεγμονή (τοπική & συστηματική), IR: Ινσουλινοαντίσταση.

1.5 Ινσουλινοαντίσταση(IR)

Η ινσουλινοαντίσταση (IR) είναι μια παθολογική κατάσταση η οποία προκύπτει όταν η μεταγωγή σήματος που επάγεται από την ινσουλίνη διαταράσσεται, αναγκάζοντας τα β-κύτταρα του παγκρέατος να παράγουν περισσότερη ινσουλίνη, με σκοπό να ανταποκριθούν στις ανάγκες του σώματος και να διατηρήσουν την ομοιόσταση της γλυκόζης. Η ινσουλίνη ρυθμίζει την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς και τις συγκεντρώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η IR εμφανίζεται στους κύριους ιστούς στόχους της ινσουλίνης, οι οποίοι είναι ο λιπώδης ιστός, το ήπαρ και οι μύες. Στον λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη μειώνει τη λιπόλυση, μειώνοντας την έξοδο ελεύθερων λιπαρών οξέων από αυτόν. Στο ήπαρ, η ινσουλίνη μειώνει τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση και άρα τη παραγωγή γλυκόζης από αυτό, ενώ στους μύες αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης επάγοντας τη μετάθεση των GLUT-4 υποδοχέων στην πλασματική μεμβράνη. Όταν το πάγκρεας αδυνατεί να ανταποκριθεί στις αυξημένες απαιτήσεις για έκκριση ινσουλίνης η υπεργλυκαιμία κάνει πλέον την εμφάνισή της, συνοδευόμενη από διαταραχή και των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων [Zeyda M et al. 2009]

Πολλαπλά ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της λεγόμενης συστηματικής IR είναι ποικίλοι. Μεταξύ αυτών των παραγόντων εντάσσεται η παχυσαρκία, και ιδιαίτερα η κεντρικού τύπου, καθώς και η μεταβολική φλεγμονή, που συνοδεύει πολλές φορές την παχυσαρκία. Στη συνέχεια θα αναλυθούν λεπτομερώς πώς η κάθε μία από αυτές επάγει την ινσουλινοαντίσταση.

1.5.1 Παχυσαρκία-Κατανομή λίπους & Ινσουλινοαντίσταση (IR)

Η παχυσαρκία συνδέεται με την εμφάνιση IR και των συνοδών επιπλοκών της. Η κατανομή του λίπους στο σώμα παίζει καθοριστικό ρόλο στην παρούσα σχέση, με τη σπλαχνική εναπόθεση λίπους να είναι σημαντικά πιο επιβλαβής [McLaughlin T et al. 2011].

Ποικίλοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ σπλαχνικού λίπους και IR. Η αποθηκευτική ικανότητα των λιποκυττάρων του υποδόριου ιστού είναι πεπερασμένη, με αποτέλεσμα όταν αυτή εξαντληθεί να επάγεται η εκτοπική εναπόθεση λίπους σε άλλα όργανα όπως στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό, στο ήπαρ και στους μύες [Olga T et al. 2012]. Η εκτοπική εναπόθεση λίπους φαίνεται να συμβάλλει δραματικά στην εμφάνιση IR μέσω της παραγωγής μεταβολικά τοξικών

προϊόντων. Τα κεραμίδια, τα οποία αποτελούν προϊόντα των κορεσμένων λιπαρών οξέων, οι διακυλογλυκερόλες, οι οποίες συσσωρεύονται στο ήπαρ και στους μύες, και άλλα προϊόντα, τα οποία προκύπτουν από την ατελή οξείδωση των λιπαρών οξέων φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στο μονοπάτι μεταγωγής σήματος της ινσουλίνης [Holland WL et al. 2011; Badin PM et al. 2011], [Kumashiro N et al. 2011]. Επίσης, η αγγειογενετική ικανότητα του υποδόριου ιστού συσχετίζεται θετικά με την ινσουλινοευαισθησία. Συγκεκριμένα, η μειωμένη αγγειογενετική ικανότητα του υποδόριου ιστού μπορεί να οδηγήσει σε υποξία των λιποκυττάρων κατά την αύξηση του μεγέθους τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παρεκκλίνουσα αναδιαμόρφωση της εξωκυτταρικής δομής αυτού οδηγώντας σε ίνωση και φλεγμονή, γεγονός που οδηγεί σε IR [Halberg N et al. 2009; Gealekman O et al. 2011]. Τέλος, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός ως έντονα μεταβολικά ενεργός μπορεί να εκκρίνει σημαντικές ποσότητες λιποκινών όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, καθώς και φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF-α και η IL-6. Η αλλαγή των κυκλοφορούντων επιπέδων τόσο των λιποκινών όσο και των φλεγμονωδών κυτοκινών συνδέεται με την εμφάνιση IR μέσω μηχανισμών που αναλύονται στη συνέχεια.

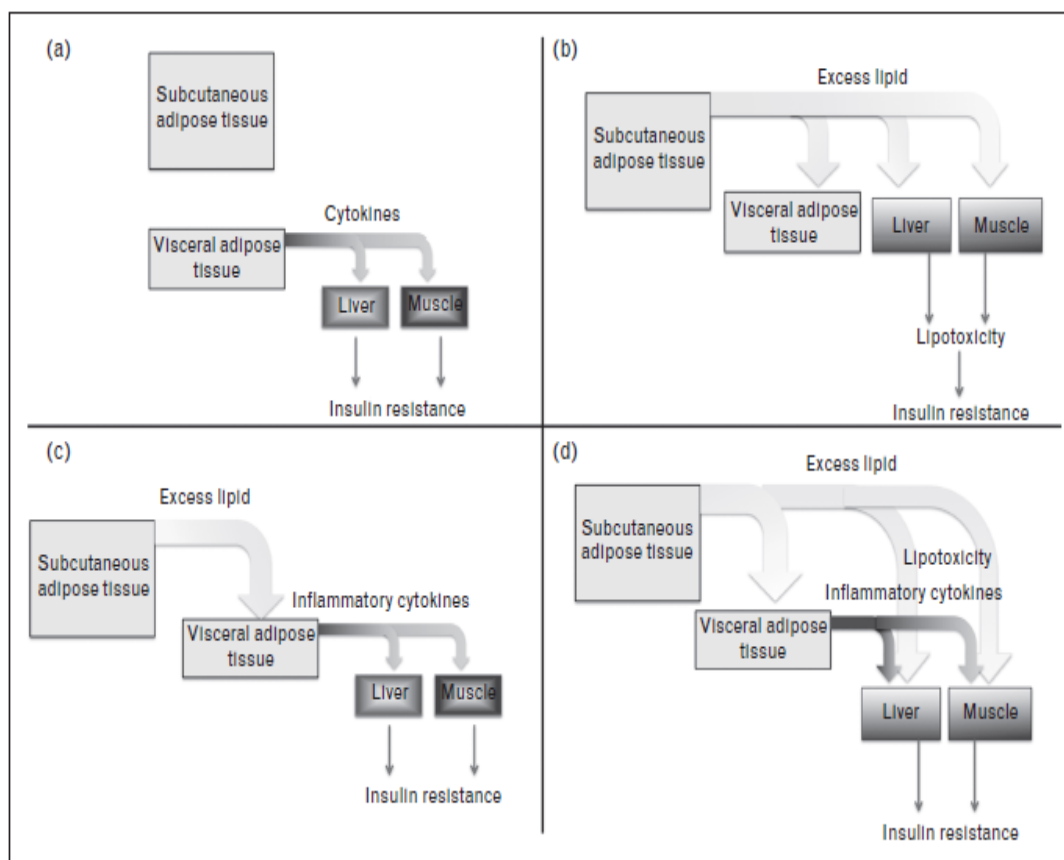
1.5.2 Μεταβολική φλεγμονή & Ινσουλινοαντίσταση (IR)

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η παχυσαρκία οδηγεί στην εγκατάσταση μιας χρόνιας υπο-κλινικής φλεγμονής μέσω ποικίλων μηχανισμών. Η φλεγμονή αυτή έχει ενοχοποιηθεί για πολλές παραμέτρους της παθολογίας που συνοδεύει την παχυσαρκία, με την ινσουλινοαντίσταση να αποτελεί πλέον μια από αυτές. Στην συνέχεια παρουσιάζονται οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η συνοδός με την παχυσαρκία φλεγμονή μπορεί να επάγει την ινσουλινοαντίσταση.

Η σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της (IRS) επάγει την ενεργοποίηση της δράσης αυτού ως τυροσινικής κινάσης και την επακόλουθη αυτό-φωσφορυλίωσή του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μονοπατιών που ρυθμίζουν τη δράση της ινσουλίνης στην πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς, στην καταστολή της γλυκοζογένεσης αλλά και στην έκφραση γονιδίων. Αντίθετα, η φωσφορυλίωση του IRS σε θέσεις σερινών τον απενεργοποιεί και άρα μπλοκάρονται τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος της ινσουλίνης και οι αντίστοιχες δράσεις της. Τέτοιες κινάσες σερινών που φωσφορυλιώνουν τον IRS είναι η I kappa B kinase beta (IKK-β), η C-jun N-terminal kinase (JNK)1 και άλλες πρωτεϊνικές κινάσες όπως η MAPK. Οι προαναφερθείσες κινάσες, οι οποίες συχνά ονομάζονται και κινάσες σερινών του IRS,

είναι τυπικοί μεσολαβητές φλεγμονωδών μονοπατιών, επάγοντας μια ανταγωνιστική αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονωδών και ινσουλινοεπαγόμενων μονοπατιών σε μοριακό επίπεδο. Επίσης, άλλοι μοριακοί μεσολαβητές που καταστέλλουν τη μεταγωγή σήματος μέσω της ινσουλίνης είναι ο suppressor of cytokine signaling (SOCS)1 και 3 και το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Συγκεκριμένα, ο SOCS παράγεται κατά τη διάρκεια φλεγμονής από την IL-6 και επάγει την αποικοδόμηση του IRS. Το μονοξείδιο του αζώτου, η παραγωγή του οποίου επάγεται από ποικίλες φλεγμονώδεις κυτοκίνες, επίσης αυξάνει την αποικοδόμηση του IRS αλλά οδηγεί και σε μείωση της δράσης ενζύμων, όπως η Akt, που παίζουν καθοριστικό ρόλο στο μονοπάτι μεταγωγής σήματος της ινσουλίνης [Zeyda M et al. 2009]. Η σύνοψη των μηχανισμών φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.

Διάγραμμα 4. Σύνοψη μηχανισμών μέσω των οποίων η παχυσαρκία και η μεταβολική φλεγμονή επάγει την IR.



Subcutaneous adipose tissue: Υποδόριος Λιπώδης Ιστός, Visceral adipose tissue: Σπλαχνικός Λιπώδης Ιστός, Inflammatory Cytokines: Φλεγμονώδεις Κυτοκίνες, Liver: Ήπαρ, Muscle: Μύες, Insulin Resistance: Ινσουλινοαντίσταση, Excess lipid: Υπερβολικό Λίπος, Lipotoxicity: Λιποτοξικότητα.

1.6 Επιδημιολογικά δεδομένα για τη συσχέτιση της παχυσαρκίας, με τους δείκτες φλεγμονής και την IR

Η συσχέτιση μεταξύ μεταβολικής φλεγμονής και IR υποστηρίζεται από ερευνητικά δεδομένα τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε επιδημιολογικές μελέτες. Αρχικά, πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι knockout ποντίκια για τον TNF-α ή για το γονίδιο του υποδοχέα του προστατεύονται από την εμφάνιση IR τόσο στην επαγόμενη από την δίαιτα όσο και στην επαγόμενη από την έλλειψη λεπτίνης παχυσαρκία [Uysal KT et al. 1997]. Επίσης, πειράματα σε καλλιέργειες σπλαχνικών λιποκυττάρων υποστήριξαν ότι ο TNF-α ενεργοποιεί μοριακούς παράγοντες που εμπλέκονται στην IR όπως τον IKK-β [Hotamisligil GS et al. 1996] και τον SOCS3 [Shi H et al. 2004]. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι παχύσαρκοι ασθενείς με χαρακτηριστικά μεταβολικού συνδρόμου που τους χορηγήθηκε ένας ανταγωνιστής του TNF-α παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην ομοιόσταση της γλυκόζης και στην IR [Stanley TL et al. 2011].

Όσον αφορά στο ρόλο της IL-6 στην παθοφυσιολογία της IR παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενος. Η IL-6 έχει φανεί να μειώνει την ινσουλινοεπαγόμενη σύνθεση γλυκογόνου στο ήπαρ [Klover PJ et al. 2003], [Senn JJ et al. 2002] και την πρόσληψη γλυκόζης από τα λιποκύτταρα [Rotter V et al. 2003], ενώ αντίθετες έχουν φανεί να είναι οι δράσεις της στις μυϊκές ίνες [Carey AL, et al. 2006; Al Khalili L, et al. 2006]. Συνολικά όμως, τα κυκλοφορούντα επίπεδα της IL-6 είναι αυξημένα σε παχύσαρκα μη ινσουλινοευαίσθητα άτομα, ενώ επίσης έχουν φανεί να συσχετίζονται θετικά με τα αποθέματα περικαρδιακού και ενδοθωρακικού λίπους. [Kern PA et al. 2001], [TM Tadros et al. 2010]. Μάλιστα, σε δείγμα παιδιών η IL-6 έχει φανεί να αποτελεί ανεξάρτητο καθοριστή των συγκεντρώσεων της CRP [Retnakaran R et al. 2006].

Όσον αφορά στην CRP, ποικίλα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ του παιδικού υπέρβαρου και της παχυσαρκίας και των αντίστοιχων επιπέδων αυτής [Marjolein V et al. 2001; Akinçi G, 2008]. Επίσης, επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ δεικτών συστηματικής φλεγμονής όπως η CRP και της παρουσίας IR τόσο σε ενήλικες [Festa A et al. 2000], [Wu T et al. 2002; Forouhi NG et al. 2001] όσο και σε εφήβους [Moran A et al. 2005; Shea S et al. 2003]. Σε μια μελέτη παιδιών, τα επίπεδα της CRP συσχετίζονταν θετικά με τα την ινσουλίνη νηστείας [Shea S et al 2003], ενώ σε μια μελέτη ενηλίκων μετά από παρακολούθηση για 3 έως 10 χρόνια, εκείνοι που βρίσκονταν στο υψηλότερο

τεταρτημόριο για την CRP είχαν 2.03 έως και 4.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαβήτη τύπου II, νόσο επακόλουθη της IR, συγκρινόμενοι με αυτούς που βρίσκονταν στο χαμηλότερο [Barzilay JI et al. 2001; Freeman DJ et al. 2002; Pradhan AD et al. 2001]. Ανάλογες συσχετίσεις έχουν βρεθεί και στα παιδιά, με τα επίπεδα της CRP να συσχετίζονται θετικά με μεταβολικές διαταραχές που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση διαβήτη τύπου II και καρδιαγγειακής νόσου [Retnakaran R, 2006].

Επίσης, επιδημιολογικά δεδομένα σε παιδιά υποστηρίζουν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του υποδόριου λιπώδους ιστού και των επιπέδων λεπτίνης. Αντίθετα, μεταξύ του ενδοσπλαχνικού λιπώδους ιστού και των επιπέδων αδιπονεκτίνης φαίνεται να υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση, με τα παιδιά που ανήκουν στο υψηλότερο τεταρτημόριο για το ενδοσπλαχνικό λίπος να έχουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης [Park KG et al. 2004; Patricia Medina-Bravo et al. 2011]. Οι αλλαγές των επιπέδων της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης που παρατηρούνται ως μέρος της μεταβολικής φλεγμονής κατά την παχυσαρκία φαίνεται να έχουν συσχετιστεί με την αλλαγή στην ινσουλινοευαισθησία. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και το δείκτη HOMA-IR, ενώ τα επίπεδα λεπτίνης έχουν συσχετιστεί θετικά [Park KG et al. 2004]. Ο προστατευτικός ρόλος της αδιπονεκτίνης έναντι της IR είναι πλήρως τεκμηριωμένος, καθώς αυτή καταστέλλει την έκφραση του TNF-α και της IL-6, ενώ παράλληλα καταστέλλει την ηπατική γλυκονεογένεση και επάγει την οξείδωση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και τους μύες. Η μείωση των επιπέδων της κατά την παχυσαρκία θα μπορούσε να εξηγήσει κατά ένα μέρος την εμφανιζόμενη IR [Rabe Ket al. 2008].

1.7 Βιβλιογραφικό κενό

Η παχυσαρκία και κυρίως η κεντρικού τύπου παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με ένα σημαντικό αριθμό παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι μπορούν να επάγουν την εμφάνιση νόσου. Ποικίλα επιδημιολογικά δεδομένα συσχετίζουν την κεντρικού τύπου παχυσαρκία με αλλαγές στα επίπεδα των λιποκινών, με αύξηση των δεικτών φλεγμονής και με εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης [Cnop M et al. 2003; Pearson TA et al. 2003]. Οι αλλαγές αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολικές αλλαγές και σε εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων [Wilson PW et al. 2002; Juonala M et al. 2011; Giuseppe Murdolo et al. 2006] και διαβήτη τύπου II [Giuseppe Murdolo et al. 2006] όπως υποστηρίζουν ποικίλες μελέτες που έχουν διεξαχθεί στους ενήλικες. Λιγότερο ξεκάθαρες είναι οι άμεσες επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην υγεία των παιδιών [Deboer MD 2012; Valle Jiménez M et al. 2007]. Επίσης, οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε παιδικό πληθυσμό για να διερευνήσουν τη συνύπαρξη της φλεγμονής και της IR σε κατάσταση παχυσαρκίας είναι ανεπαρκείς [Jeffrey C et al. 2011; Akinici G et al. 2008]. Τέλος, δεν είναι σαφές εάν η παρουσία της φλεγμονής συσχετίζεται με την παρουσία της IR και μάλιστα σε τι βαθμό.

1.8 Σκοπός

Στο πλαίσιο της συγχρονικής μελέτης “Healthy Growth” θα εξεταστεί πώς το ολικό και σπλαχνικό λίπος σώματος μπορεί να συσχετίζεται με τα επίπεδα των λιποκινών, τα επίπεδα ορισμένων δεικτών φλεγμονής αλλά και με την ινσουλινοαντίσταση σε παιδιά ηλικίας 9-13 ετών. Επίσης, θα εξεταστεί εάν υπάρχουν και ποιές είναι οι κατωφλικές τιμές των ανθρωπομετρικών δεικτών πέραν από τις οποίες αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος για την ύπαρξη υψηλών τιμών λιποκινών, δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης.

Πειραματικό Μέρος

2. Μεθοδολογία

2.1 Πληθυσμός της Μελέτης

Η μελέτη Healthy Growth αποτελεί μία συγχρονική επιδημιολογική μελέτη που επιπλέον συνδυάζει την αναδρομική συλλογή πληροφοριών από παιδιά σχολικής-προεφηβικής ηλικίας (9 έως 13 ετών) και τους γονείς τους. Μετά την εφαρμογή ενός πρώτου πιλοτικού σταδίου ακολούθησε το δεύτερο κυρίως στάδιο της μελέτης με συλλογή του συνόλου των δεδομένων. Η επιλογή των υπό-μελέτη σχολείων πραγματοποιήθηκε μετά από τη λήψη σχετικής έγκρισης από τους αρμόδιους φορείς, ενώ παράλληλα η διεξαγωγή της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός τυχαία επιλεγμένων δημοτικών σχολείων από πέντε νομούς της ελληνικής επικράτειας (Αθηνών, Πειραιά, Αιτωλοακαρνανίας, Ηρακλείου Κρήτης και Θεσσαλονίκης) κλήθηκε να συμμετάσχει στη μελέτη. Μετά τη θετική ανταπόκριση των σχολείων που επιλέχθηκαν, ακολούθησε πλήρης ενημέρωση των γονέων και κηδεμόνων των παιδιών και όσοι από αυτούς συναίνεσαν για τη συμμετοχή του παιδιού τους στη μελέτη υπέγραψαν σχετικό συμφωνητικό.

2.2 Δειγματοληψία-Τυχαιοποίηση

Η δειγματοληψία των σχολείων ήταν τυχαία, πολυσταδιακή και διαστρωματοποιημένη με βάση το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης του ενήλικου πληθυσμού ηλικίας 30-64 ετών, καθώς και του αριθμού του μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9 έως 13 ετών στους αντίστοιχους Δήμους των υπό-μελέτη νομών.

2.3 Ανθρωπομετρήσεις

Σε όλες τις περιοχές που διεξήχθη η μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια εξεταστικά όργανα και η ίδια μεθοδολογία μετρήσεων. Μεταξύ πολλών ανθρωπομετρικών παραμέτρων που αξιολογήθηκαν είναι οι ακόλουθες:

2.3.1 Ύψος-Βάρος

Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca Alpha, Model 770, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 gr. Τα παιδιά της μελέτης ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελαχίστη δυνατή ένδυση. Το ύψος μετρήθηκε με τα παιδιά 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 τη χρήση ενός αναστημομέτρου (Leicester Height Measure, Invicta Plastics Ltd, Oadby, UK), με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις ύψους και βάρους προσδιορίστηκε τελικά ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) των εξεταζομένων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

2.3.2 Περίμετρος Μέσης-Ισχίου

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

2.3.3 Δερματικές Πτυχές

Στο πλαίσιο των ανθρωπομετρήσεων πραγματοποιήθηκε η μέτρηση του πάχους τεσσάρων δερματικών πτυχών, και συγκεκριμένα των δερματικών πτυχών του τρικέφαλου, του δικέφαλου, της υποωμοπλατιαίας και υπερλαγόνιας. Οι μετρήσεις των δερματικών πτυχών έγινε με τη χρήση του δερματοπτυχομέτρου Lange (Cambridge, Maryland) στη δεξιά πλευρά του σώματος, με ακρίβεια $\pm 0,1$ mm. Το πάχος των δερματικών πτυχών τρικέφαλου και δικέφαλου μετρήθηκε στο μέσο σημείο του δεξιού βραχίονα με το χέρι του υποκειμένου να κρέμεται ελεύθερα στο πλάι του σώματος. Η υποωμοπλατιαία δερματική πτυχή μετρήθηκε 1 cm κάτω από την κατώτερη γωνία της ωμοπλάτης με κλίση περίπου 45° σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο και με το υποκείμενο να στέκεται όρθιο με χαλαρούς τους ώμους. Τέλος η υπερλαγόνια δερματική πτυχή μετρήθηκε περίπου 1 cm πάνω από την υπερλαγόνια ακρολοφία της λεκάνης με κλίση περίπου 45° σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο.

2.3.4 Ορισμός παχυσαρκίας και κεντρικής παχυσαρκίας

Τα παιδιά που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη κατηγοριοποιήθηκαν ως ελλειποβαρή, υπέρβαρα ή παχύσαρκα, σύμφωνα με τις “κατωφλικές” τιμές του ΔΜΣ, τις σχετικές με την ηλικία και το φύλο των παιδιών, που ορίστηκαν από το Διεθνή οργανισμό International Obesity Task Force (IOTF) [Cole TJ et al. 2000; Cole TJ et al.

2007]. Επίσης τα κριτήρια του International Diabetes Foundation, προσαρμοσμένα για παιδιά και εφήβους, χρησιμοποιήθηκαν για τον ορισμό της κεντρικής παχυσαρκίας. Συγκεκριμένα, ως κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε η περιφέρεια μέσης $\geq 90^\circ$ ποσοστημόριο [Fernandez JR et al. 2004].

2. 4 Σύσταση σώματος

Η αξιολόγηση της σύστασης του σώματος των υποκειμένων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της βίο-ηλεκτρικής εμπέδησης με τη χρήση της συσκευής Akern BIA 101 (Akern Srl, Florence, Italy). Για την ορθή διεξαγωγή της μέτρησης τα υποκείμενα έπρεπε να ήταν νηστικά. Αφού απομακρύνθηκαν όλα τα μεταλλικά αντικείμενα που έρχονταν σε επαφή με το σώμα του, ο εξεταζόμενος ξάπλωνε σε μια μη-αγώγιμη επιφάνεια με τέτοιο τρόπο ώστε τα χέρια του να μην έρχονται σε επαφή με τον κορμό και οι μηροί να μην ακουμπούν μεταξύ τους. Εν συνεχεία οι περιοχές επικόλλησης των ηλεκτροδίων στις επιφάνειες του χεριού και του ποδιού της δεξιάς πλευράς του σώματος καθαρίζονταν επιμελώς με οινόπνευμα για την απομάκρυνση της λιπαρότητας και τέσσερα αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια (pads) τοποθετούνταν στις κατάλληλες περιοχές στο δεξί χέρι και πόδι. Εν συνεχεία δύο μεταλλικά ηλεκτρόδια προσαρτιόνταν μεταξύ των αυτοκόλλητων και της συσκευής. Με τη χρήση της αρχής της βιοηλεκτρικής εμπέδησης συλλέχτηκαν δεδομένα για την ωμική (R) και τη μη-ωμική αντίστασης (Xc). Οι τιμές των παραπάνω μετρήσεων χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της λιπώδους, ισχνής και της άλιπης μάζας σώματος, καθώς και των συνολικών επιπέδων νερού του σώματος με τη χρήση κατάλληλων εξισώσεων και αλγορίθμων που υπάρχουν διαθέσιμες στη βιβλιογραφία, όπως αυτές που έχουν προταθεί από τους Nielsen και συν [Nielsen BM et al. 2007].

2.4.1 Μετρήσεις συνολικού κοιλιακού και σπλαχνικού λίπους

Η αρχή της βιοηλεκτρικής εμπέδησης χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των επιπέδων του συνολικού κοιλιακού και σπλαχνικού λιπώδους ιστού με τη χρήση της συσκευής Tanita Viscan AB-140 (Kowloon, Hong Kong). Η συγκεκριμένη συσκευή προσδιορίζει στη ψηφιακή της οθόνη αμέσως μετά τη μέτρηση το ποσοστό της συνολικής κοιλιακής λιπώδους μάζας (% Trunk Fat Mass), καθώς επίσης και το επίπεδα σπλαχνικού λίπους σε μια κλίμακα αξιολόγησης από 1 έως 59 (μεταβολή κατά 0,5 μονάδα). Η εκτίμηση της συνολικής κοιλιακής και σπλαχνικής λιπώδους μάζας από τη συγκεκριμένη συσκευή έχει αναφερθεί ότι έχει καλή εγκυρότητα σε

σχέση με την εκτίμηση των συγκεκριμένων δεικτών με τη χρήση της υπολογιστικής τομογραφίας [Browning LM et al. 2010].

2. 5 Κλινική Εξέταση

2.5.1 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 [Tanner JM. 1955]. Πιο συγκεκριμένα, στα κορίτσια το στάδιο κατά Tanner εκτιμήθηκε ανάλογα με το βαθμό της ανάπτυξης του μαστού και από τη τριχοφυΐα του εφηβαίου, ενώ στα αγόρια ανάλογα με το βαθμό της ανάπτυξης του πέους και όρχεων και της σχετικής τριχοφυΐας. Η εκτίμηση πραγματοποιήθηκε οπτικά από εξειδικευμένο και καλά εκπαιδευμένο παιδίατρο.

2.6 Διατροφική Αξιολόγηση

2.6.1 Ανακλήσεις 24ώρου

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών των εξεταζομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της τεχνικής της ανάκλησης 24-ώρου. Συγκεκριμένα σε κάθε εξεταζόμενο πραγματοποιήθηκαν 3 ανακλήσεις 24-ώρου, και συγκεκριμένα δύο ανακλήσεις καθημερινής και μία Σαββατοκύριακου και ειδικότερα Κυριακής. Κατά τη διάρκεια των ανακλήσεων 24-ώρου ζητήθηκε από τα υποκείμενα της μελέτης 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 είχε εμπλουτιστεί 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 [University of Crete. Food Composition Tables; Trichopoulou A. 2004], πληροφορίες οι οποίες στην πλειοψηφία τους έχουν προκύψει από χημικές αναλύσεις των εν λόγω τροφίμων και συνταγών.

2.6.2 Κατηγοριοποίηση της διατροφικής πρόσληψης

Η κατηγοριοποίηση της συνήθους διατροφικής πρόσληψης των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση συστάσεων που προτείνονται από το Institute of Medicine [Institute of Medicine. 2005]. Η πρόσληψη των μακροθρεπτικών συστατικών εκφράστηκε με τη χρήση της Μέσης Εκτιμώμενης Απαιτήσης (Estimated Average Requirement, EAR). Οι τιμές των EAR θα χρησιμοποιηθούν ως τιμές αναφοράς, για την εκτίμηση της αναλογίας του πληθυσμού με συνήθη πρόσληψη μικρότερη του EAR αλλά και μεγαλύτερη.

2.7 Αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας

2.7.1 Ποσοτική εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας

Η ποσοτική εκτίμηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων στη μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός ψηφιακού βηματομετρητή (Yamax SW-200 Digiwalker, Yamax Corporation, Tokyo, Japan). Πριν τη χορήγηση του βηματομετρητή στα παιδιά τα μέλη της ερευνητικής ομάδας έδωσαν ακριβείς και αναλυτικές οδηγίες για την ορθή τοποθέτηση και λειτουργία του βηματομετρητή σύμφωνα το εγχειρίδιο χρήσης του κατασκευαστή. Ο βηματομετρητής χορηγήθηκε στα υποκείμενα της μελέτης για μία εβδομάδα, στο διάστημα της οποίας θα έπρεπε να τον φορούν από τη στιγμή που θα ξυπνούσαν το πρωί και καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας μέχρι το βράδυ πριν τον ύπνο. Παράλληλα στα παιδιά χορηγήθηκε και ένα ημερολόγιο στο οποίο τους ζητήθηκε να καταγράφουν τον συνολικό αριθμό των βημάτων που ο βηματομετρητής είχε καταγράψει κατά τη διάρκεια της ημέρας και μέχρι την ώρα του ύπνου.

2.8 Αιματολογικές Εξετάσεις

Μετά από μία 12-ωρη ολονύχτια νηστεία λήφθηκαν δείγματα φλεβικού αίματος από τους συμμετέχοντες νωρίς το πρωί της επόμενης ημέρας (από 8:15 έως 10:00 π.μ.). Εκπαιδευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό πραγματοποίησε την παραλαβή των δειγμάτων. Μεταξύ των ποικίλων βιοχημικών προσδιορισμών, που πραγματοποιήθηκαν στα παραπάνω δείγματα, είναι ο προσδιορισμός της γλυκόζης

πλάσματος και της ινσουλίνης. Οι ανωτέρω προσδιορισμοί πραγματοποιήθηκαν εις διπλούν. Η αρχή της βιοχημικής μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της γλυκόζης είναι η Ενζυματική Χρωματομετρική Μέθοδος, ενώ της ινσουλίνης η Ανοσοχημειοφωταύγεια. Για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκε το ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης HOMA-IR [(Γλυκόζη Νηστείας (mM)* Ινσουλίνη Νηστείας (mM))/22.5].

Επίσης, στα δείγματα αίματος που λήφθηκαν προσδιορίστηκε η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η CRP και η IL-6. Τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας την τεχνική της σάντουιτς ELISA (BioVendor, Brno, Czech Republic), ενώ ο προσδιορισμός των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στον ορό έγινε με τη μέθοδο της ELISA με χρήση των αντιδραστηρίων R&D systems. Τα επίπεδα ορού της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) προσδιορίστηκαν με τη χρήση της υψηλής ευαισθησίας για την IL-6 Quantikine HS ενζυμικής ανοσοπροσροφητικής δοκιμασίας (ELISA) με αντιδραστήρια R&D Systems (Minneapolis, USA). Τέλος, τα επίπεδα της CRP προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας το Quantikine ELISA (R&D Systems) αντιδραστήριο.

2.9 Δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά στοιχεία της οικογένειας

Μεταξύ των δημογραφικών και κοινωνικο-οικονομικών στοιχείων, που συλλεχτήκαν από τους γονείς, ήταν τα χρόνια εκπαίδευσης και το επάγγελμα του πατέρα και της μητέρας.

2.10 Στατιστική Ανάλυση

Η ανάλυση ισχύος (power calculation) που πραγματοποιήθηκε με σκοπό την εξακρίβωση της επάρκειας του δείγματος για τη διερεύνηση των ερευνητικών υποθέσεων της προτεινόμενης έρευνας (G-Power 3.0.3, Free Software, http://download.cnet.com/G-Power/3000-2054_4-10647045.html), έδειξε ότι με το προβλεπόμενο δείγμα των 2500 συμμετεχόντων εξασφαλίζεται ισχύς μεγαλύτερη από 0,90 σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$ για την εκτίμηση αμφίπλευρων τυποποιημένων διαφορών μεγαλύτερες από 0,5. Για τη διερεύνηση των ερευνητικών υποθέσεων της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες στατιστικές δοκιμασίες:

- Έλεγχος κανονικότητας για τη διερεύνηση της κατανομής των συνεχών μεταβλητών.

- Πραγματοποίηση λογαριθμιστικών μετασχηματισμών των μεταβλητών που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.
- Πραγματοποίηση ελέγχων Student's T-test και Ανάλυση διακύμανσης ή συνδιακύμανσης (Analysis of variance ή Analysis of co-variance) για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ κανονικά κατανεμημένων συνεχών μεταβλητών και ποιοτικών μεταβλητών.
- Πραγματοποίηση μη παραμετρικών ελέγχων Mann-Whitney και Kruskal-Wallis για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ μη-κανονικά κατανεμημένων συνεχών μεταβλητών και ποιοτικών μεταβλητών.
- Πραγματοποίηση μονοπαραγοντικών (univariate) και πολυπαραγοντικών (multivariate) αναλύσεων γραμμικής (linear) ή λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) για την εξακρίβωση των παραγόντων που συσχετίζονται ισχυρότερα με την κατά περίπτωση εξαρτημένη μεταβλητή.
- Πραγματοποίηση καμπυλών λειτουργικών χαρακτηριστικών (ROC).

3. Αποτελέσματα

Στο σύνολο των ανθρωπομετρικών μεταβλητών που συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το άθροισμα δερματοπτυχών (τρικέφαλου, δικέφαλου, υποωμοπλατιαίας και υπερλαγόνιας), η περιφέρεια μέσης & ισχίου, η λιπώδης μάζα σε κιλά αλλά και σε % ποσοστό, το ολικό λίπος κοιλιάς, το λίπος κορμού και το σπλαχνικό λίπος. Επίσης, όσον αφορά στους δείκτες ομοιόστασης γλυκόζης οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν ήταν η γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, καθώς και ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR. Όσον αφορά στους δείκτες φλεγμονής συμπεριλήφθηκαν η IL-6 και η CRP, καθώς και οι λιποκίνες λεπτίνη και αδιπονεκτίνη.

Στους Πίνακες 1 α, β, γ και δ παρουσιάζονται τα κοινωνικοοικονομικά, κλινικά, ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Μετά από έλεγχο της κανονικότητας για το σύνολο των μεταβλητών που μελετήθηκαν, προσδιορίστηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ αυτών με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις μεταξύ του συνόλου των μεταβλητών που εξετάστηκαν. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα αυτό όλοι οι ανθρωπομετρικοί δείκτες συσχετίζονται θετικά μεταξύ τους με τους συντελεστές συσχέτισης να δηλώνουν μέτρια έως πολύ ισχυρή θετική συσχέτιση με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερο του 0,001. Όσον αφορά στη συσχέτιση των ανθρωπομετρικών δεικτών με τους δείκτες της ομοιόστασης γλυκόζης και της ινσουλινοαντίστασης, η ινσουλίνη νηστείας όσο και ο δείκτης HOMA-IR παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με όλους τους ανθρωπομετρικούς δείκτες με τιμές συντελεστών που δηλώνουν ελαφρά θετική συσχέτιση. Όσον αφορά στη συσχέτιση των ανθρωπομετρικών δεικτών με τους δείκτες φλεγμονής και τις λιποκίνες παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ αυτών. Συγκεκριμένα, η CRP παρουσιάζει ελαφρά θετική συσχέτιση με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, η αδιπονεκτίνη παρουσιάζει ελαφρά αρνητική συσχέτιση, ενώ η λεπτίνη συσχετίζεται θετικά μέτρια έως οριακά ισχυρά με τους επιμέρους ανθρωπομετρικούς δείκτες. Παρόλα αυτά, η συσχέτιση της IL-6 με τους ανθρωπομετρικούς δείκτες είναι ασθενής. Επίσης, παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γλυκόζης νηστείας με την ινσουλίνη νηστείας, με το δείκτη HOMA-IR και με τη CRP, όμως οι παρούσες συσχετίσεις είναι ιδιαίτερα

ασθενείς. Παράλληλα, η ινσουλίνη νηστείας και ο δείκτης HOMA-IR παρουσιάζει ελαφριά προς μέτρια συσχέτιση με τη λεπτίνη, ενώ με τη CRP και την αδιπονεκτίνη εάν και οι συσχετίσεις είναι στατιστικά σημαντικές δεν είναι ισχυρές. Τέλος, μεταξύ των δεικτών φλεγμονής οι πιο ισχυρές συσχετίσεις προκύπτουν μεταξύ της CRP με την IL-6 και τη λεπτίνη σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας μικρότερα του 0,001.

Πίνακας 1^α: Κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

	Αγόρια	Κορίτσια	Σύνολο
	%	%	%
Ηλικία (έτη)			
9-11	41.4	41.9	41.6
11-13	58.6	58.1	58.4
Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχολείου			
Χαμηλό	26.7	25.1	25.9
Μέτριο	39.2	32.6	35.9
Υψηλό	34.1	42.3	38.2
Τάξη			
5 ^η Δημοτικού	47.6	49.2	48.5
6 ^η Δημοτικού	52.4	50.8	51.5
Εθνικότητα			
Ελληνική	85.8	83.1	84.4
Άλλη	14.2	16.9	15.6
Μορφωτικό επίπεδο πατρός (έτη)			
<9	26.0	26.9	26.3
9-12	38.7	37.8	38.1
>12	35.3	35.3	35.6
Μορφωτικό επίπεδο μητρός (έτη)			
<9	19.2	23.9	21.6
9-12	40.8	38.1	39.4
>12	40.0	38.0	39.0
Ετήσιο οικογενειακό εισόδημα (€/έτος)			
<12000	21.1	24.1	22.6
12000-20000	26.9	26.5	26.7
20000-30000	23.3	23.9	23.6
30000-40000	14.5	13.7	14.1
40000-50000	8.0	5.6	6.8
>50000	6.3	6.1	6.2

Πίνακας 1^β: Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

	Αγόρια	Κορίτσια	Σύνολο
	%	%	%
Κατηγορία βάρους			
Φυσιολογικό βάρος	55.2	60.0	57.6
Υπέρβαρο	31.5	30.4	30.9
Παχυσαρκία	13.3	9.6*	11.4
Στάδιο Tanner			
1	44.4	21.0*	32.7
2	40.0	39.6	39.8
3	11.2	26.4*	18.8
4	3.9	10.5*	7.2
5	0.5	2.5*	1.5

* $P < 0.05$, στατιστικά σημαντικότερο από τα αγόρια.

Πίνακας 1^γ: Βασικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

	Σύνολο	Αγόρια	Κορίτσια	<i>P</i>
Βάρος (kg)	45.2 ± 10.9	45.3 ± 10.8	45.0 ± 11.1	0.664
Ύψος (cm)	149 ± 8	148 ± 7	149 ± 8	0.057
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m²)	20.3 ± 3.8	20.4 ± 3.9	20.1 ± 3.7	0.063
Περιφέρεια μέσης (cm)	68.7 ± 9.6	69.8 ± 10.0	67.6 ± 9.1	<0.001
Περιφέρεια ισχίου (cm)	84.5 ± 9.3	84.0 ± 9.1	84.9 ± 9.5	0.026
Λόγος μέσης/ισχίου	0.81 ± 0.06	0.83 ± 0.06	0.80 ± 0.06	<0.001
Ποσοστό λίπους (%)	28.4 ± 9.4	28.4 ± 9.2	29.4 ± 9.6	0.020

Πίνακας 1^δ: Βιοχημικοί δείκτες πληθυσμού

	Σύνολο	Αγόρια	Κορίτσια	<i>P</i>
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	92 ± 9.9	93 ± 10.5	91 ± 9.2	<0.001
Επίπεδα ινσουλίνης ορού (micro-units/mL)	11.8 ± 8.1	10.8 ± 8.8	12.8 ± 7.1	<0.001
HOMA_IR	2.67 ± 1.93	2.50 ± 2.16	2.85 ± 1.63	<0.001
CRP (ng/mL)	1135 ± 1512	1338 ± 1845	1200 ± 2192	0.19

Πίνακας 2. Συσχετίσεις μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεικτών, των δεικτών φλεγμονής, των λιποκινών και των δεικτών ινσουλινοαντίστασης. Συσχετίσεις Pearson.

	ΔΜΣ (kg/m ²)	Άθροισμα δερματοπτυχών	Περιφέρεια Μέσης	Περιφέρεια Ισχίου	Λιπώδης Μάζα (%)	Λιπώδης Μάζα (kg)	Ολικό λίπος Κοιλίας	Ολικό λίπος Κορμού (%)	Σπλαχνικό λίπος	Γλυκόζη Νηστείας (mmol/L)	Ινσουλίνη Νηστείας (μu/ml)	HOMA-IR	C-RP	IL-6 (pg/ml)	Λεπτίνη (ng/ml)	Αδιπονεκτίνη
ΔΜΣ (kg/m ²)	-															
Άθροισμα δερματοπτυχών	0,810**	-														
Περιφέρεια Μέσης	0,909**	0,823**	-													
Περιφέρεια Ισχίου	0,885**	0,722**	0,848**	-												
Λιπώδης Μάζα (%)	0,894**	0,851**	0,849**	0,815**	-											
Λιπώδης Μάζα (kg)	0,950**	0,828**	0,901**	0,904**	0,939**	-										
Ολικό λίπος Κοιλίας	0,855**	0,791**	0,869**	0,824**	0,837**	0,880**	-									
Ολικό λίπος Κορμού (%)	0,793**	0,780**	0,777**	0,765**	0,818**	0,828**	0,823**	-								
Σπλαχνικό λίπος	0,755**	0,699**	0,821**	0,679**	0,720**	0,769**	0,806**	0,635**	-							
Γλυκόζη νηστείας(mmol/L)	0,053	0,007	0,065*	0,076*	-0,013	0,030	0,044	0,009	0,071*	-						
Ινσουλίνη νηστείας (μu/ml)	0,447**	0,397**	0,423**	0,442**	0,400**	0,459**	0,417**	0,463**	0,334**	0,119**	-					
HOMA-IR	0,424**	0,371**	0,402**	0,422**	0,370**	0,430**	0,395**	0,432**	0,330**	0,245**	0,985**	-				
C-RP	0,329**	0,352**	0,346**	0,267**	0,355**	0,342**	0,302**	0,303**	0,342**	-0,064*	0,132**	0,117**	-			
IL-6 (pg/ml)	0,131**	0,124**	0,145**	0,114**	0,133**	0,140**	0,105**	0,135**	0,104**	-0,042	0,025	0,020	0,301**	-		
Λεπτίνη (ng/ml)	0,772**	0,735**	0,727**	0,722**	0,765**	0,796**	0,719**	0,796**	0,614**	0,035	0,536**	0,508**	0,333**	0,128**	-	
Αδιπονεκτίνη	-0,181**	-0,178**	-0,213**	-0,137**	-0,149**	-0,162**	-0,186**	-0,147**	-0,186**	-0,007	-0,114**	-0,109**	-0,063*	-0,037	-0,106**	-

** $p < 0,01$ / * $p < 0,05$

Στους πίνακες 3^α, 3^β και 3^γ παρουσιάζονται τα μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με τους δείκτες φλεγμονής, ομοιόστασης γλυκόζης και ινσουλινοαντίστασης να αποτελούν τις εξαρτημένες μεταβλητές και τους ανθρωπομετρικούς δείκτες να εξετάζονται καθένας ξεχωριστά ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Παράλληλα, στα παρόντα μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν ως συγχυτικοί παράγοντες το στάδιο Tunner, το φύλο, η ενεργειακή πρόσληψη, η μέτρια έως έντονη έντασης φυσική δραστηριότητα και το επίπεδο μόρφωσης των γονέων. Στο πίνακα 3^α βλέπουμε τους συντελεστές πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που προέκυψαν λαμβάνοντας την IL-6 και τη CRP ως εξαρτημένες μεταβλητές και τις ανθρωπομετρικές μεταβλητές ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης είναι στατιστικά σημαντικά με επίπεδο σημαντικότητας μικρότερο του 0,01. Κατά την αύξηση του ΔΜΣ κατά μία μονάδα τα επίπεδα της IL-6 και της CRP αυξάνονται κατά 3,876 pg/ml και 12,024 μονάδες αντίστοιχα. Ανάλογα ερμηνεύονται και οι υπόλοιποι συντελεστές πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που προκύπτουν για τους υπόλοιπους ανθρωπομετρικούς δείκτες, με την αύξηση κατά μία μονάδα του ποσοστού ολικού λίπους κορμού να προκαλεί τη μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα της IL-6 και την αύξηση κατά μία μονάδα του ποσοστού της λιπώδους μάζας να προκαλεί τη μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα της CRP.

Πίνακας 3^α. Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση με εξαρτημένες μεταβλητές την IL-6 & τη CRP

	IL-6 (pg/ml)		CRP	
	β	p-value	β	p-value
<i>ΔΜΣ (kg/m²)</i>	3,876	<0,001	12,024	<0,001
<i>Άθροισμα</i>	3,749	<0,001	12,369	<0,001
<i>δερματοπτυχών</i>				
<i>Περιφέρεια Μέσης</i>	4,385	<0,001	12,337	<0,001
<i>Περιφέρεια</i>	3,497	<0,001	10,940	<0,001
<i>Ισχίου</i>				
<i>Λιπώδης Μάζα (%)</i>	4,022	<0,001	12,924	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (kg)</i>	4,288	<0,001	13,022	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κοιλίας</i>	3,130	0,002	11,067	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κορμού</i>	4,490	<0,001	12,745	<0,001
<i>(%)</i>				
<i>Σπλαχνικό λίπος</i>	3,121	0,002	11,213	<0,001

*Διόρθωση για στάδιο Tanner, φύλο, ενεργειακή πρόσληψη, μέτρια έως έντονη έντασης φυσική δραστηριότητα, επίπεδο εκπαίδευσης γονέων

Στη συνέχεια, στο πίνακα 3^β βλέπουμε τους συντελεστές πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που προέκυψαν λαμβάνοντας τη λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη ως εξαρτημένες μεταβλητές και τις ανθρωπομετρικές μεταβλητές ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης είναι στατιστικά σημαντικά με επίπεδο σημαντικότητας μικρότερο του 0,001. Κατά την αύξηση του ΔΜΣ κατά μία μονάδα τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται κατά 41,193 ng/ml ενώ της αδιπονεκτίνης μειώνονται κατά 5,231 μονάδες. Ανάλογα ερμηνεύονται και οι υπόλοιποι συντελεστές πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που προκύπτουν για τους υπόλοιπους ανθρωπομετρικούς δείκτες, με την αύξηση κατά ένα κιλό της λιπώδους μάζας σώματος να προκαλεί τη μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα της λεπτίνης και την αύξηση κατά μία μονάδα της περιφέρειας μέσης να προκαλεί τη μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης.

Πίνακας 3^β. Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση με εξαρτημένες μεταβλητές τη Λεπτίνη & την Αδιπονεκτίνη

	Λεπτίνη (ng/ml)		Αδιπονεκτίνη	
	β	p-value	β	p-value
ΔΜΣ (kg/m ²)	41,193	<0,001	-5,231	<0,001
Άθροισμα δερματοπτυχών	34,613	<0,001	-5,588	<0,001
Περιφέρεια Μέσης	36,940	<0,001	-6,119	<0,001
Περιφέρεια Ισχίου	34,457	<0,001	-3,865	<0,001
Λιπώδης Μάζα (%)	37,474	<0,001	-4,655	<0,001
Λιπώδης Μάζα (kg)	43,307	<0,001	-4,756	<0,001
Ολικό λίπος Κοιλίας	33,667	<0,001	-5,487	<0,001
Ολικό λίπος Κορμού (%)	39,957	<0,001	-5,512	<0,001
Σπλαχνικό λίπος	31,919	<0,001	-5,297	<0,001

*Διόρθωση για στάδιο Tanner, φύλο, ενεργειακή πρόσληψη, μέτρια έως έντονη έντασης φυσική δραστηριότητα, επίπεδο εκπαίδευσης γονέων

Στη συνέχεια, στο πίνακα 3^γ βλέπουμε τους συντελεστές πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που προέκυψαν λαμβάνοντας την ινσουλίνη νηστείας και το δείκτη HOMA-IR ως εξαρτημένες μεταβλητές και τις ανθρωπομετρικές μεταβλητές ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης είναι στατιστικά σημαντικά με επίπεδο σημαντικότητας μικρότερο του 0,001. Κατά την αύξηση του ΔΜΣ κατά μία μονάδα τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας αυξάνονται κατά 14,948 μu/ml ενώ ο HOMA-IR κατά 13,787 μονάδες. Ανάλογα ερμηνεύονται και οι υπόλοιποι συντελεστές πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που προκύπτουν για τους υπόλοιπους ανθρωπομετρικούς δείκτες, με την αύξηση μιας

μονάδας του ΔΜΣ να προκαλεί τις μεγαλύτερες αυξήσεις τόσο στα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας όσο και στο δείκτη HOMA-IR.

Πίνακας 3^Υ. Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση με εξαρτημένες μεταβλητές την Ινσουλίνη Νηστείας & το HOMA-IR

	Ινσουλίνη Νηστείας (mu/ml)		HOMA-IR	
	β	p-value	β	p-value
ΔΜΣ (kg/m ²)	14,948	<0,001	13,787	<0,001
Άθροισμα δερματοπτυχών	12,747	<0,001	11,678	<0,001
Περιφέρεια Μέσης	14,388	<0,001	13,214	<0,001
Περιφέρεια Ισχίου	14,011	<0,001	13,101	<0,001
Λιπώδης Μάζα (%)	12,566	<0,001	11,385	<0,001
Λιπώδης Μάζα (kg)	14,934	<0,001	13,621	<0,001
Ολικό λίπος Κοιλίας	13,315	<0,001	12,307	<0,001
Ολικό λίπος Κορμού (%)	14,606	<0,001	13,655	<0,001
Σπλαχνικό λίπος	13,043	<0,001	12,380	<0,001

*Διόρθωση για στάδιο Tanner, φύλο, ενεργειακή πρόσληψη, μέτρια έως έντονη έντασης φυσική δραστηριότητα, επίπεδο εκπαίδευσης γονέων

Στους πίνακες 4 έως 9 παρατίθενται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση των καμπύλων λειτουργικών χαρακτηριστικών ROC με τους δείκτες φλεγμονής, ομοιοστάσης γλυκόζης και ινσουλινοαντίστασης καθώς και τις λιποκίνες να αποτελούν τις εξαρτημένες μεταβλητές και τους ανθρωπομετρικούς δείκτες να εξετάζονται καθένας ξεχωριστά ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Το σύνολο των αποτελεσμάτων που προέκυψαν χαρακτηρίζονται από στατιστική σημαντικότητα. Στους πίνακες βλέπουμε τις κατωφλικές εκείνες τιμές των ανθρωπομετρικών δεικτών πάνω από τις οποίες τα παιδιά έχουν σημαντικό κίνδυνο να έχουν αυξημένες τιμές των δεικτών, δηλαδή να βρίσκονται στο 4^ο τεταρτημόριο. Για παράδειγμα παιδιά που έχουν δείκτη μάζας σώματος ίσο ή μεγαλύτερο από 20,53 kg/m² έχουν 68,6% πιθανότητα να έχουν παθολογική τιμή του δείκτη HOMA-IR, δηλαδή τιμή μεγαλύτερη από 3.16. Ανάλογα ερμηνεύονται και τα αποτελέσματα για τους υπόλοιπους ανθρωπομετρικούς δείκτες και για τις επόμενες εξαρτημένες μεταβλητές.

Πίνακας 4. Κατωφλικές τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών που προσδιορίζουν τον κίνδυνο για την ύπαρξη υψηλών επιπέδων του HOMA-IR (>3, 16). ROC ανάλυση.

	<i>Cutoff</i>	<i>Εναισθησία</i>	<i>Ειδικότητα</i>	<i>AUC(95% CI)</i>	<i>p-value</i>
<i>ΔΜΣ (kg/m²)</i>	20,5275	0,686	0,688	0,738 (0,716-0,760)	<0,001
<i>Άθροισμα δερματοπτυχών</i>	55,05	0,675	0,658	0,716 (0,694-0,739)	<0,001
<i>Περιφέρεια Μέσης</i>	68,45	0,714	0,659	0,741 (0,720-0,763)	<0,001
<i>Περιφέρεια Ισχίου</i>	85,675	0,691	0,696	0,752 (0,731-0,773)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (%)</i>	31,5743	0,659	0,686	0,722 (0,699-0,744)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (kg)</i>	14,8363	0,675	0,716	0,745 (0,723-0,767)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κοιλίας</i>	74,5	0,659	0,695	0,726 (0,698-0,754)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κορμού (%)</i>	23,25	0,695	0,698	0,748 (0,721-0,776)	<0,001
<i>Σπλαχνικό λίπος</i>	4,15	0,661	0,648	0,682 (0,652-0,713)	<0,001

*Cutoff: Κατωφλική τιμή ανεξάρτητης μεταβλητής

Πίνακας 5. Κατωφλικές τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών που προσδιορίζουν τον κίνδυνο για την ύπαρξη υψηλών επιπέδων της CRP (4ο τεταρτημόριο). ROC ανάλυση.

	<i>Cutoff</i>	<i>Εναισθησία</i>	<i>Ειδικότητα</i>	<i>AUC(95% CI)</i>	<i>p-value</i>
<i>ΔΜΣ (kg/m²)</i>	20,9173	0,693	0,667	0,732 (0,700-0,764)	<0,001
<i>Άθροισμα δερματοπτυχών</i>	62,125	0,666	0,718	0,749 (0,719-0,779)	<0,001
<i>Περιφέρεια Μέσης</i>	70,1	0,672	0,681	0,737 (0,705-0,770)	<0,001
<i>Περιφέρεια Ισχίου</i>	85,775	0,649	0,622	0,684 (0,651-0,718)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (%)</i>	33,6314	0,689	0,715	0,763 (0,733-0,792)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (kg)</i>	15,6953	0,652	0,695	0,735 (0,704-0,766)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κοιλίας</i>	78,5	0,59	0,741	0,694 (0,649-0,740)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κορμού (%)</i>	23,05	0,688	0,7	0,711 (0,666-0,755)	<0,001
<i>Σπλαχνικό λίπος</i>	4,05	0,731	0,6	0,702 (0,658-0,747)	<0,001

*Cutoff: Κατωφλική τιμή ανεξάρτητης μεταβλητής

Πίνακας 6. Κατωφλικές τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών που προσδιορίζουν τον κίνδυνο για την ύπαρξη υψηλών επιπέδων της IL-6 (4ο τεταρτημόριο). ROC ανάλυση.

	<i>Cutoff</i>	<i>Εναισθησία</i>	<i>Ειδικότητα</i>	<i>AUC (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
<i>ΔΜΣ (kg/m²)</i>					
<i>Αγόρια</i>	20,5463	0,563	0,589	0,585 (0,542-0,629)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	19,6844	0,587	0,547	0,585 (0,543-0,627)	<0,001
<i>Άθροισμα δερματοπτυχών</i>					
<i>Αγόρια</i>	54,375	0,563	0,584	0,589 (0,546-0,632)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	51,875	0,616	0,518	0,568 (0,525-0,611)	0,001
<i>Περιφέρεια Μέσης</i>					
<i>Αγόρια</i>	69,45	0,584	0,571	0,601 (0,558-0,643)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	65,85	0,632	0,511	0,585 (0,543-0,627)	<0,001
<i>Περιφέρεια Ισχίου</i>					
<i>Αγόρια</i>	83,875	0,571	0,541	0,582 (0,539-0,625)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	85,4	0,545	0,56	0,554 (0,512-0,595)	0,012
<i>Λιπώδης Μάζα (%)</i>					
<i>Αγόρια</i>	30,0786	0,584	0,573	0,597 (0,554-0,641)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	30,2039	0,603	0,573	0,594 (0,552-0,636)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (kg)</i>					
<i>Αγόρια</i>	13,5002	0,567	0,579	0,589 (0,546-0,633)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	13,5047	0,57	0,579	0,586 (0,544-0,628)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κοιλίας</i>					
<i>Αγόρια</i>	69,5	0,64	0,481	0,579 (0,523-0,634)	0,005
<i>Κορίτσια</i>	74,5	0,503	0,613	0,562 (0,507-0,616)	0,026
<i>Ολικό λίπος Κορμού (%)</i>					
<i>Αγόρια</i>	20,35	0,5	0,629	0,586 (0,530-0,641)	0,002
<i>Κορίτσια</i>	26,95	0,521	0,65	0,587 (0,532-0,642)	0,002
<i>Σπλαχνικό λίπος</i>					
<i>Αγόρια</i>	4,35	0,62	0,499	0,558 (0,502-0,614)	0,037
<i>Κορίτσια</i>	3,85	0,556	0,617	0,578 (0,523-0,633)	0,005

*Cutoff: Κατωφλική τιμή ανεξάρτητης μεταβλητής

Πίνακας 7. Κατωφλικές τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών που προσδιορίζουν τον κίνδυνο για την ύπαρξη υψηλών επιπέδων της λεπτίνης (4ο τεταρτημόριο). ROC ανάλυση.

	<i>Cutoff</i>	<i>Εναισθησία</i>	<i>Ειδικότητα</i>	<i>AUC(95% CI)</i>	<i>p-value</i>
<i>ΔΜΣ (kg/m²)</i>					
<i>Αγόρια</i>	21,4534	0,87	0,803	0,914 (0,895-0,933)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	21,2511	0,832	0,819	0,901 (0,880-0,923)	<0,001
<i>Άθροισμα δερματοπτυχών</i>					
<i>Αγόρια</i>	61,125	0,87	0,806	0,904 (0,885-0,923)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	60,875	0,816	0,781	0,887 (0,865-0,909)	<0,001
<i>Περιφέρεια Μέσης</i>					
<i>Αγόρια</i>	72,25	0,839	0,796	0,896 (0,875-0,918)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	70,7	0,762	0,825	0,874 (0,850-0,899)	<0,001
<i>Περιφέρεια Ισχίου</i>					
<i>Αγόρια</i>	87,075	0,783	0,802	0,882 (0,859-0,905)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	88,325	0,77	0,796	0,866 (0,841-0,891)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (%)</i>					
<i>Αγόρια</i>	33,7561	0,861	0,836	0,924 (0,907-0,942)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	33,7846	0,893	0,817	0,916 (0,896-0,936)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (kg)</i>					
<i>Αγόρια</i>	15,5809	0,857	0,805	0,909 (0,889-0,928)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	15,5949	0,893	0,802	0,909 (0,889-0,930)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κοιλίας</i>					
<i>Αγόρια</i>	79,5	0,774	0,853	0,892 (0,862-0,922)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	77,5	0,813	0,848	0,879 (0,847-0,910)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κορμού (%)</i>					
<i>Αγόρια</i>	22,45	0,887	0,848	0,916 (0,889-0,942)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	28,15	0,827	0,826	0,896 (0,866-0,927)	<0,001
<i>Σπλαχνικό λίπος</i>					
<i>Αγόρια</i>	6,05	0,843	0,808	0,894 (0,861-0,926)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	4,45	0,833	0,821	0,883 (0,854-0,913)	<0,001

*Cutoff: Κατωφλική τιμή ανεξάρτητης μεταβλητής

Πίνακας 8. Κατωφλικές τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών που προσδιορίζουν τον κίνδυνο για την ύπαρξη υψηλών επιπέδων της αδιπνονεκτίνης (1ο τεταρτημόριο). ROC ανάλυση.

	<i>Cutoff</i>	<i>Εναισθησία</i>	<i>Ειδικότητα</i>	<i>AUC(95% CI)</i>	<i>p-value</i>
<i>ΔΜΣ (kg/m²)</i>					
<i>Αγόρια</i>	18,7394	0,527	0,358	0,404 (0,367-0,440)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	18,503	0,542	0,347	0,404 (0,368-0,440)	<0,001
<i>Άθροισμα δερματοπτυχών</i>					
<i>Αγόρια</i>	46,45	0,435	0,415	0,395 (0,359-0,432)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	46,875	0,563	0,37	0,412 (0,376-0,477)	<0,001
<i>Περιφέρεια Μέσης</i>					
<i>Αγόρια</i>	65,15	0,509	0,336	0,382 (0,345-0,418)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	64,65	0,441	0,37	0,370 (0,335-0,406)	<0,001
<i>Περιφέρεια Ισχίου</i>					
<i>Αγόρια</i>	82,95	0,435	0,44	0,407 (0,371-0,444)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	81,875	0,552	0,342	0,408 (0,371-0,444)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (%)</i>					
<i>Αγόρια</i>	26,4453	0,448	0,411	0,423 (0,386-0,460)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	26,395	0,573	0,369	0,426 (0,389-0,463)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (kg)</i>					
<i>Αγόρια</i>	10,2799	0,548	0,363	0,412 (0,376-0,449)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	10,9514	0,523	0,378	0,407 (0,371-0,444)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κοιλίας</i>					
<i>Αγόρια</i>	67,5	0,553	0,361	0,416 (0,362-0,471)	0,004
<i>Κορίτσια</i>	69,5	0,488	0,391	0,390 (0,339-0,441)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κορμού (%)</i>					
<i>Αγόρια</i>	17,75	0,431	0,462	0,428 (0,374-0,483)	0,013
<i>Κορίτσια</i>	22,65	0,528	0,39	0,405 (0,353-0,456)	0,001
<i>Σπλαχνικό λίπος</i>					
<i>Αγόρια</i>	3,95	0,528	0,373	0,424 (0,370-0,477)	0,008
<i>Κορίτσια</i>	2,55	0,52	0,319	0,396 (0,317-0,421)	<0,001

*Cutoff: Κατωφλική τιμή ανεξάρτητης μεταβλητής

Πίνακας 9. Κατωφλικές τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών που προσδιορίζουν τον κίνδυνο για την ύπαρξη υψηλών επιπέδων της Ινσουλίνης (4^ο τεταρτημόριο). ROC ανάλυση.

	<i>Cutoff</i>	<i>Εναισθησία</i>	<i>Ειδικότητα</i>	<i>AUC(95% CI)</i>	<i>p-value</i>
<i>ΔΜΣ (kg/m²)</i>					
<i>Αγόρια</i>	21,4375	0,649	0,734	0,744 (0,711-0,776)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	20,96	0,68	0,744	0,774 (0,744-0,805)	<0,001
<i>Άθροισμα δερματοπτυχών</i>					
<i>Αγόρια</i>	58,375	0,653	0,698	0,717 (0,684-0,751)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	58,625	0,686	0,702	0,751 (0,719-0,783)	<0,001
<i>Περιφέρεια Μέσης</i>					
<i>Αγόρια</i>	70,75	0,704	0,693	0,753 (0,721-0,785)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	68,35	0,754	0,71	0,793 (0,763-0,822)	<0,001
<i>Περιφέρεια Ισχίου</i>					
<i>Αγόρια</i>	85,675	0,708	0,701	0,756 (0,724-0,787)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	86,05	0,716	0,686	0,768 (0,738-0,798)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (%)</i>					
<i>Αγόρια</i>	31,3666	0,67	0,676	0,725 (0,691-0,759)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	32,554	0,703	0,702	0,746 (0,714-0,779)	<0,001
<i>Λιπώδης Μάζα (kg)</i>					
<i>Αγόρια</i>	14,8414	0,695	0,706	0,749 (0,716-0,781)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	14,6205	0,747	0,698	0,776 (0,745-0,807)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κοιλίας</i>					
<i>Αγόρια</i>	74,5	0,692	0,674	0,735 (0,693-0,778)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	75,5	0,665	0,725	0,746 (0,707-0,784)	<0,001
<i>Ολικό λίπος Κορμού (%)</i>					
<i>Αγόρια</i>	21,05	0,659	0,723	0,739 (0,695-0,782)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	26,35	0,698	0,709	0,754 (0,714-0,794)	<0,001
<i>Σπλαχνικό λίπος</i>					
<i>Αγόρια</i>	5,85	0,654	0,723	0,727 (0,683-0,771)	<0,001
<i>Κορίτσια</i>	3,85	0,731	0,697	0,760 (0,721-0,799)	<0,001

*Cutoff: Κατωφλική τιμή ανεξάρτητης μεταβλητής

Μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών που εξετάστηκαν η λεπτίνη παρουσιάζει την καλύτερη διαγνωστική αξία καθώς χαρακτηρίζεται από τις υψηλότερες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας αλλά και από το μεγαλύτερο εμβαδό κάτω από την καμπύλη. Δηλαδή οι κατωφλικές τιμές των ανθρωπομετρικών δεικτών που ορίστηκαν για αυτή μπορούν να προβλέπουν με υψηλά ποσοστά ορθότητας ότι τα παιδιά με τιμές ανθρωπομετρικών δεικτών πάνω αυτές θα έχουν και αυξημένη τιμή λεπτίνης. Μετά τη λεπτίνη μεταβλητές με υψηλή διαγνωστική αξία είναι ο HOMA-IR, η ινσουλίνη και η CRP, ενώ η αδιπονεκτίνη και η IL-6 έχουν πολύ χαμηλή διαγνωστική αξία.

4. Συζήτηση

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την ύπαρξη μέτριων έως ισχυρών συσχετίσεων μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεικτών, των δεικτών φλεγμονής και των δεικτών ινσουλινοαντίστασης. Οι συσχετίσεις των ανθρωπομετρικών δεικτών τόσο με τους δείκτες φλεγμονής όσο και με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης παραμένουν στατιστικά σημαντικές και μετά από διορθώσεις για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως το στάδιο Tanner, το φύλο, η ενεργειακή πρόσληψη, η ένταση της φυσικής δραστηριότητας και το επίπεδο εκπαίδευσης γονέων. Επιπρόσθετα, από τα παρόντα δεδομένα φάνηκε ότι παιδιά με τιμές δείκτη μάζας σώματος, περιφέρειας μέσης και ολικού λίπους σώματος που αντιστοιχούν σε ενδιάμεσα εκατοστημόρια του αυξημένου (85^{ου}) και πολύ αυξημένου (95^{ου}) ή ακόμα και σε μικρότερα του αυξημένου, μπορούν να εμφανίζουν μεταβολικές ανωμαλίες, και συγκεκριμένα αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, ινσουλίνης και δείκτη HOMA-IR, καθώς και διαταραγμένες τιμές λιποκινών.

Η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεικτών και των δεικτών φλεγμονής [Fain JN et al. 2006] και ινσουλινοαντίστασης [McLaughlin T et al. 2011] έχει παρατηρηθεί επανειλημμένα σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί στους ενήλικες. Η παρούσα μελέτη επεκτείνει τα παρόντα ευρήματα και στα παιδιά ηλικίας 9-13 ετών, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα κάποιων μελετών που έχουν διεξαχθεί επί του παρόντος ζητήματος [Shea S et al. 2003; Akinci G et al. 2008]. Επίσης, η παρούσα μελέτη εξετάζει ταυτόχρονα τη συσχέτιση και των τριών παραμέτρων, δηλαδή πως οι ανθρωπομετρικοί δείκτες συσχετίζονται με τους δείκτες φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης αλλά και πώς οι δύο τελευταίοι συσχετίζονται μεταξύ τους. Μάλιστα, οι δείκτες ομοιόστασης γλυκόζης και ινσουλινοαντίστασης φάνηκε να συσχετίζονται με τα επίπεδα λιποκινών, όπως και σε μελέτες που έχουν εξετάσει το παρόν ζήτημα στους ενήλικες [Dali-Youcef N et al. 2012]. Στους ενήλικες η μεταβολική φλεγμονή, που συνοδεύει την παχυσαρκία, και η ινσουλινοαντίσταση έχουν συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και διαβήτη τύπου II [Andel M et al. 2009; Anders H et al. 2005]. Παρόλα αυτά, οι επιπτώσεις των παρόντων μεταβολικών διαταραχών δεν είναι πλήρως ξεκάθαρες για την υγεία των παιδιών τόσο στο άμεσο μέλλον όσο και στη μετέπειτα ενήλικη ζωή. Βέβαια η επιστημονική κοινότητα θεωρεί επιτακτική την ανάγκη για την εύρεση εργαλείων αξιολόγησης που θα μπορούσαν να ανιχνεύουν τα παιδιά εκείνα που έχουν ανάγκη παρέμβασης [Deboer MD. 2012].

Επιπρόσθετα, οι κατωφλικές τιμές των ανθρωπομετρικών δεικτών που προσδιορίστηκαν ως εκείνες οι τιμές στις οποίες αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος για την ύπαρξη ταυτόχρονα αυξημένων επιπέδων δεικτών φλεγμονής, διαταραγμένων τιμών λιποκινών και αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης νηστείας και HOMA-IR, μπορεί να είναι μικρότερες από το εκατοστημόριο που προσδιορίζουν πολύ αυξημένες και σε ορισμένες περιπτώσεις αυξημένες τιμές του δείκτη. Για παράδειγμα, σύμφωνα με τις καμπύλες ανάπτυξης του Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (CDC) των ΗΠΑ το 85^ο και 95^ο εκατοστημόριο για το ΔΜΣ των αγοριών είναι 18,25 kg/m² και 21 kg/m² αντίστοιχα για αγόρια ηλικίας 9 ετών και 22 kg/m² και 25 kg/m² αντίστοιχα για αγόρια ηλικίας 13 ετών. Τα αντίστοιχα εκατοστημόρια για το ΔΜΣ των κοριτσιών είναι 18,5 kg/m² και 21,75 kg/m² για κορίτσια ηλικίας 9 ετών και 22,5 kg/m² και 26,25 kg/m² για κορίτσια ηλικίας 13 ετών [Flegal KM et al. 2002]. Κατά συνέπεια, αξιοσημείωτο κρίνεται το αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης που υποστηρίζει ότι ΔΜΣ μεγαλύτερος από 21,45 kg/m² μπορεί να συνοδεύεται ταυτόχρονα από αυξημένες τιμές ινσουλίνης, HOMA-IR, CRP και λεπτίνης ανεξαρτήτως φύλου. Ανάλογα, όταν η περιφέρεια μέσης είναι ίση ή μεγαλύτερη από 72 cm, η περιφέρεια ισχίου ίση ή μεγαλύτερη από 88 cm και το άθροισμα δερματοπτυχών ίσο ή μεγαλύτερο από 62 cm μπορεί να συνυπάρχουν αυξημένες τιμές για τις προαναφερθείσες μεταβλητές. Στην προκειμένη περίπτωση αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η κατωφλική τιμή για την περιφέρεια μέσης συγκρινόμενη με τα εκατοστημόρια που έχουν προσδιοριστεί για τον Ευρωπαϊκό/Αμερικάνικο και τον Ελβετικό μαθητικό πληθυσμό [Isabelle Aeberli et al. 2011; Fernandez JR et al. 2004] είναι μικρότερη από το 95^ο εκατοστημόριο για παιδιά ηλικίας 9 ετών και μικρότερη από το 85^ο και 95^ο εκατοστημόριο για παιδιά ηλικίας 13 ετών. Οι κατωφλικές τιμές για τους ανθρωπομετρικούς δείκτες της σύστασης σώματος, στις οποίες παρουσιάζεται ένα παθολογικό μεταβολικό προφίλ, είναι 15,7 kg για τη λιπώδη μάζα, 33,8% για το % ποσοστό της λιπώδους μάζας, 79,5% για το % ποσοστό του ολικού κοιλιακού λίπους επί του ολικού λίπους, 28,15% για το % ποσοστό ολικού λίπους κορμού και 6,05% για το % ποσοστό σπλαχνικού λίπους. Στην προκειμένη περίπτωση αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η κατωφλική τιμή για το % ολικό λίπος σώματος, συγκρινόμενη με τα εκατοστημόρια που έχουν προσδιοριστεί για τον Αμερικάνικο και τον Τουρκικό μαθητικό πληθυσμό [Laurson KR et al. 2011; Kurtoglu S et al. 2010], βρίσκεται μεταξύ του 85^{ου} και 95^{ου} εκατοστημόριο τόσο για τα παιδιά ηλικίας 9 ετών όσο και 13 ετών.

Επομένως, η παρούσα μελέτη έρχεται να προσθέσει κάποιες πρώτες ενδείξεις ότι οι τιμές των ανθρωπομετρικών δεικτών και τα αντίστοιχα εκατοστημόρια στα οποία ανήκουν μπορούν να έχουν σημαντική κλινική σημασία, όχι μόνο αξιολογούμενες ως αυξημένες ή πολύ αυξημένες αλλά ως δείκτες συνοδών μεταβολικών διαταραχών. Μάλιστα, οι μεταβολικές αυτές διαταραχές μπορούν να εμφανίζονται σε εκατοστημόρια μικρότερα από εκείνα που προσδιορίζονται ως πολύ αυξημένα ή ακόμα και αυξημένα. Μελλοντικά, μετά από επιβεβαίωση των παρόντων ευρημάτων και από άλλα ερευνητικά πρωτόκολλα, ο επιστήμονας υγείας θα μπορούσε αξιολογώντας την τιμή ενός ανθρωπομετρικού δείκτη στα παιδιά να μην λαμβάνει πληροφόρηση μόνο για την κατάταξη του ατόμου με βάση τα ορισμένα κατώφλια αλλά πιθανά να μπορεί να αξιολογήσει και την ύπαρξη ενός ευρύτερου παθολογικού προφίλ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς. Λόγω του συγχρονικού σχεδιασμού της τα αποτελέσματα δεν μπορούν να ισχυριστούν αιτιότητα, δηλαδή να προσδιορίσουν το αίτιο και το αποτέλεσμα, καθώς δεν πληρούν τη βασική αρχή αιτιότητας που είναι η χρονική διαδοχή. Παράλληλα, τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευτούν σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 9 ετών ή μεγαλύτερης των 13 ετών, καθώς το δείγμα της συμπεριέλαβε παιδιά ηλικίας 9-13 ετών.

Τέλος, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καθιστούν αδήριτη την ανάγκη για διεξαγωγή προοπτικών μελετών που θα εξέταζαν πως το παθολογικό προφίλ που μπορεί να συνοδεύει την παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία μπορεί να επηρεάζει το επίπεδο υγείας κατά τα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης αλλά και μετέπειτα κατά την ενήλικη ζωή.

Συμπεράσματα

Ο συνεχώς αυξανόμενος επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σύμφωνα, με τα δεδομένα της παρούσης μελέτης τόσο το υπέρβαρο όσο και η παχυσαρκία μπορούν να συνοδεύονται από ένα παθολογικό μεταβολικό προφίλ, που χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές λεπτίνης, CRP, ινσουλίνης και δείκτη HOMA-IR. Επομένως, το υπέρβαρο και η παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία μπορούν να συνοδεύονται από μια κατάσταση μεταβολικής φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης που μπορούν με τη σειρά τους να αυξάνουν τη νοσηρότητα είτε άμεσα είτε κατά την ενηλικίωση. Συμπερασματικά, η παιδική παχυσαρκία είναι μια παθολογική κατάσταση που οδηγεί στη συνύπαρξη μεταβολικών

επιπλοκών καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για την οργάνωση και διεξαγωγή προγραμμάτων πρόληψης αλλά και αντιμετώπισης του παιδικού υπέρβαρου και παχύσαρκου. Τόσο οι σχολικές όσο και οι κρατικές δομές θα πρέπει να θέσουν τα θεμέλια προς αυτή την κατεύθυνση.

Βιβλιογραφία

- Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* (Silver Spring). 2006 Aug;14 Suppl 5:242S-249S. Review.
- Akinci G, Akinci B, Coskun S, Bayindir P, Hekimsoy Z, Ozmen B. Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk for overweight. *Hormones* (Athens). 2008 Apr-Jun;7(2):156-62.
- Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lönnqvist F, Koistinen HA, Krook A. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Mol Endocrinol*. 2006 Dec;20(12):3364-75.
- Andel M, Polák J, Kraml P, Dlouhý P, Stich V. [Chronic mild inflammation links obesity, metabolic syndrome, atherosclerosis and diabetes]. *Vnitr Lek*. 2009 Jul-Aug;55(7-8):659-65. Review. Czech.
- Arslan N, Erdur B, Aydin A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr*. 2010 Oct;47(10):829-39. Review.
- Badin PM, Louche K, Mairal A, Liebisch G, Schmitz G, Rustan AC, Smith SR, Langin D, Moro C. Altered skeletal muscle lipase expression and activity contribute to insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2011 Jun;60(6):1734-42.
- Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*. 2001 Oct;50(10):2384-9.
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005 May 13;96(9):939-49. Review.
- Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002 Jun;32 Suppl 3:14-23. Review.
- Browning LM, Mugridge O, Chatfield MD, Dixon AK, Aitken SW, Joubert I, Prentice AM, Jebb SA. Validity of a new abdominal bioelectrical impedance device to measure abdominal and visceral fat: comparison with MRI. *Obesity* (Silver Spring). 2010 Dec;18(12):2385-91. doi: 10.1038/oby.2010.71. Epub 2010 Apr 1.
- Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):1112-3.

- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72.
- Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, Prelovsek O, Hohnen-Behrens C, Watt MJ, James DE, Kemp BE, Pedersen BK, Febbraio MA. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2688-97.
- Caspar-Bauguil S, Cousin B, Galinier A, Segafredo C, Nibbelink M, André M, Casteilla L, Pénicaud L. Adipose tissues as an ancestral immune organ: site-specific change in obesity. *FEBS Lett*. 2005 Jul 4;579(17):3487-92.
- Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Ramirez B, Rotellar F, Pastor C, Silva C, Rodríguez A, Gil MJ, Cienfuegos JA, Frühbeck G. Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. *Obes Surg*. 2007 Nov;17(11):1464-74.
- Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005 Nov;46(11):2347-55.
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003 Apr;46(4):459-69.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1240-3.
- Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007 Jul 28;335(7612):194.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):292-5.

- Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, Andr  s E. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med*. 2012 Jul 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22834949.
- Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, Seifert P, Fay WP, Simon DI, Edelman ER. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation*. 2003 Aug 5;108(5):512-5.
- de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008 Jun;54(6):945-55.
- Deboer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutrition*. 2013 Feb;29(2):379-86.
- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 2004 Jul;114(1):57-66.
- Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, Decaunes P, Maumus M, Chiotasso P, Sengen  s C, Lafontan M, Galitzky J, Bouloumi   A. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Oct;29(10):1608-14.
- Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2007 Nov;86(5):1286-92.
- Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm*. 2006;74:443-77. Review.
- Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, Paschke R. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Feb 21;301(4):1045-50.
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004 Oct;145(4):439-44.

- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):42-7.
- Fischbach, 2005, Εγχειρίδιο Εργαστηριακών Εξετάσεων, εκδ. Πασχαλίδης, Αθήνα, σελ: 604.
- Flegal KM, Wei R, Ogden C. Weight-for-stature compared with body mass index-for-age growth charts for the United States from the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Clin Nutr*. 2002 Apr;75(4):761-6.
- Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Sep;25(9):1327-31.
- Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N; West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002 May;51(5):1596-600.
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Mar;83(3):847-50. Review.
- Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, Apotheker S, Gorgoglione M, Gurav K, Tran KV, Straubhaar J, Nicoloro S, Czech MP, Thompson M, Perugini RA, Corvera S. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*. 2011 Jan 18;123(2):186-94.
- Giuseppe Murdolo, Ulf Smith. The dysregulated adipose tissue: A connecting link between insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2006) 16, S35eS38.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322. Review.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*. 2007 Sep;48(9):1905-14. Epub 2007 May 9. Review.
- Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, Wang ZV, Landskroner-Eiger S, Dineen S, Magalang UJ, Brekken RA, Scherer PE. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol*. 2009 Aug;29(16):4467-83.

- Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Apr;19(2):81-7.
- Holland WL, Bikman BT, Wang LP, Yuguang G, Sargent KM, Bulchand S, Knotts TA, Shui G, Clegg DJ, Wenk MR, Pagliassotti MJ, Scherer PE, Summers SA. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest*. 2011 May;121(5):1858-70.
- Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2007 Apr 1;74(1):11-8. Epub 2006 Oct 20. Review.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996 Feb 2;271(5249):665-8.
- Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):900-17.
- Isabelle Aeberli, Marisa Gut-Knabenhans, Rachel S. Kusche-Ammann, Luciano Molinari, Michael B. Zimmermann. Waist circumference and waist-to-height ratio percentiles in a nationally representative sample of 6–13 year old children in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13227.
- Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1318-23.
- Jeffrey C. Winer, Tosca L. Zern, Sara E. Taksali, James Dziura, Anna M. G. Cali, Margaret Wollschlager, Aisha A. Seyal, Ram Weiss, Tania S. Burgert, and Sonia Caprio, Adiponectin in Childhood and Adolescent Obesity and Its Association with Inflammatory Markers and Components of the Metabolic Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(11):4415–4423.
- Jelastopulu E, Kallianezos P, Merikoulias G, Alexopoulos EC, Sapountzi-Krepia D. Prevalence and risk factors of excess weight in school children in West Greece. *Nurs Health Sci*. 2012 Sep;14(3):372-80.
- Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1876-85.

- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 May;280(5):E745-51.
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007 Jan;8(1):21-34. Review.
- Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes*. 2003 Nov;52(11):2784-9.
- Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Andreelli F, Jardel C, Donner M, Meyer L, Moulin P, Hainque B, Riou JP, Laville M, Koivisto VA, Vidal H. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest*. 2000 Apr;30(4):302-10.
- Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, Kahn M, Beddow SA, Chu X, Still CD, Gerhard GS, Han X, Dziura J, Petersen KF, Samuel VT, Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Sep 27;108(39):16381-5.
- Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Ozturk A, Hatipoglu N, Cicek B, Ustunbas HB. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2010 Nov;169(11):1329-35.
- Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Body fat percentile curves for U.S. children and adolescents. *Am J Prev Med*. 2011 Oct;41(4 Suppl 2):S87-92.
- Liu J , Divoux A , Sun J , Zhang J , Clement K , Glickman J N, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med*. 2009; 15: 940– 5, Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Horii S, et al . Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 ; 30 : 193 – 9
- Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004 May;5 Suppl 1:4-104. Review.
- Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*. 1998 Jan;12(1):57-65.

- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):175-84.
- McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):E1756-60.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Dec;82(12):4196-200.
- Moran A, Steffen LM, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Pankow JS, Hong CP, Tracy RP, Sinaiko AR. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1763-8.
- Mullen PG, Windsor AC, Walsh CJ, Fowler AA 3rd, Sugerman HJ. Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 selectively regulate neutrophil function in vitro. *J Surg Res*. 1995 Feb;58(2):124-30.
- Münzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci*. 2005 May;8(5):566-70. Review.
- Murdolo G, Smith U. The dysregulated adipose tissue: a connecting link between insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006 Mar;16 Suppl 1:S35-8.
- Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, Liu-Bryan R, Glass CK, Neels JG, Olefsky JM. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem*. 2007 Nov 30;282(48):35279-92.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
- Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:275-97. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130138. Review.
- Odegaard JI, Chawla A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Nov;4(11):619-26.
- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006 Mar;110(3):267-78.
- Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007 May 1;380(1-2):24-30. Epub 2007 Feb 2. Review.

- Panagopoulou P, Galli-Tsinopoulou A, Fleva A, Pavlitou-Tsiontsi E, Vavatsi-Christaki N, Nousia-Arvanitakis S. Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Sep;47(3):356-62.
- Park KG, Park KS, Kim MJ, Kim HS, Suh YS, Ahn JD, Park KK, Chang YC, Lee IK. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004 Feb;63(2):135-42.
- Patricia Medina-Bravo, Ruth Meza-Santib, Patricia Rosas-Fern, Rosa Galv_an-Duarte, Renata Saucedo-Garc, Lubia Vel_azquez-L,d and Margarita Torres-Tamayo. Decrease in Serum Adiponectin Levels Associated with Visceral Fat Accumulation Independent of Pubertal Stage in Children and Adolescents. *Archives of Medical Research* 42 (2011) 115e121.
- Paul Farajian, Demosthenes B Panagiotakos, Grigoris Risvas, Konstantina Karasouli, Vasiliki Bountziouka, Nikolaos Voutzourakis and Antonis Zampelas. Socioeconomic and demographic determinants of childhood obesity prevalence in Greece: the GRECO (Greek Childhood Obesity) study. *Public Health Nutrition*, Available on CJO 2012. Review.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107: 499–511.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001 Jul 18;286(3):327-34.
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51. doi: 10.2119/2008-00058.Rabe. Epub 2008 Sep 17. Review.
- Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, Harris SB, Zinman B. Elevated C-reactive protein in Native Canadian children: an ominous early complication of childhood obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2006 Sep;8(5):483-91.
- Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 29;49(21):2129-38. Epub 2007 Apr 30. Review.

- Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003 Nov 14;278(46):45777-84.
- Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J*. 2009 Oct;276(20):5738-46. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07303.x. Epub 2009 Sep 15. Review.
- Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008 Sep;118(9):2992-3002.
- Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12):3391-9.
- Shea S, Aymong E, Zybert P, Shamoon H, Tracy RP, Deckelbaum RJ, Basch CE. Obesity, fasting plasma insulin, and C-reactive protein levels in healthy children. *Obes Res*. 2003 Jan;11(1):95-103. Erratum in: *Obes Res*. 2003 Mar;11(3):491.
- Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006 Nov;116(11):3015-25.
- Shi H, Tzameli I, Bjørbaek C, Flier JS. Suppressor of cytokine signaling 3 is a physiological regulator of adipocyte insulin signaling. *J Biol Chem*. 2004 Aug 13;279(33):34733-40. Epub 2004 Jun 4.
- Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, Khor VK, Ahima RS, Grinspoon SK. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):E146-50.
- Tadros TM, Massaro JM, Rosito GA, Hoffmann U, Vasan RS, Larson MG, Keaney JF Jr, Lipinska I, Meigs JB, Kathiresan S, O'Donnell CJ, Fox CS, Benjamin EJ. Pericardial fat volume correlates with inflammatory markers: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 May;18(5):1039-45.
- Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell Scientific, 1955.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006 Oct;6(10):772-83. Epub 2006 Sep 22. Review.
- Trichopoulou A. Composition tables of foods and Greek dishes. School of Medicine: Department of Hygiene and Epidemiology. Athens, Greece, 2004.
- Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanou D. Prevalence of overweight and abdominal

obesity in Greek children 6-12 years old: Results from the National Epidemiological Survey. *Hippokratia*. 2011 Jan;15(1):48-53.

- University of Crete. Food Composition Tables. nutrition.med.uoc.gr/GreekTables, 1991.
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*. 1997 Oct 9;389(6651):610-4.
- Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol*. 2007 Apr;156(4):497-502.
- Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol*. 2007 Apr;156(4):497-502.
- Veltsista A, Kanaka C, Gika A, Lekea V, Roma E, Bakoula C. Tracking of overweight and obesity in Greek youth. *Obes Facts*. 2010 Jun;3(3):166-72.
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001 Jan;107(1):E13.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25. Review.
- Wee CC, Mukamal KJ, Huang A, Davis RB, McCarthy EP, Mittleman MA. Obesity and C-reactive protein levels among white, black, and hispanic US adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Apr;16(4):875-80. doi: 10.1038/oby.2008.7. Epub 2008 Feb 7.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1796-808.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 9;162(16):1867-72.
- Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, Dorfman R, Wang Y, Zielenski J, Mastronardi F, Maezawa Y, Drucker DJ, Engleman E, Winer D, Dosch HM. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med*. 2009 Aug;15(8):921-9.
- World Heart Federation [homepage on the Internet]. Geneva: World Heart Federation (cited 2012 November 15).

- Wu T, Dorn JP, Donahue RP, Sempos CT, Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2002 Jan 1;155(1):65-71.
- Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, Zlabinger GJ, Stulnig TM. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond).* 2007 Sep;31(9):1420-8.
- Zeyda M, Stulnig TM. Adipose tissue macrophages. *Immunol Lett.* 2007 Oct 15;112(2):61-7. Epub 2007 Jul 31. Review.
- Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance—a mini-review. *Gerontology.* 2009;55(4):379-86. doi: 10.1159/000212758. Epub 2009 Apr 8. Review.
- Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response: a stress signaling pathway critical for health and disease. *Neurology.* 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S102-9. Review.
- Γ. Μανιός, 2006, *Διατροφική Αξιολόγηση*, εκδ. Πασχαλίδης, Αθήνα, σελ: 138-142.