



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΤΡΟΦΗΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**Αλληλεπίδραση γενετικού σκορ και τρόπου ζωής σε δείκτες
παχυσαρκίας εφήβων από την μελέτη TEENAGE**

Διπλωματική εργασία

Ηρακλέους Παλαιολόγου Παναγιώτα

ΑΘΗΝΑ, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES & EDUCATION

DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

APPLIED NUTRITION AND DIETETICS

MOLECULAR NUTRITION

Interaction between the genetic score and lifestyle on obesity markers among teenagers from the TEENAGE study

Master Thesis

Irakleous Palaiologou Panagiota

ATHENS, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Γεώργιος Δεδούσης

Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Παπανικολάου Γεώργιος

Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Βαρλάμης Ηρακλής

Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Ηρακλέους Παλαιολόγου Παναγιώτα

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω των επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Γεώργιο Δεδούση, για το θέμα που μου ανέθεσε και τη βοήθεια και τη καθοδήγησή του σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τις Καφύρα Μαρία, Ιωάννα Γάβρα και Καλαφάτη Ιωάννα-Παναγιώτα για τη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθειά τους για την εκπόνηση της μεταπτυχιακής διατριβής μου.

Τέλος θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και τους φίλους μου για τη στήριξή τους και τη βοήθειά και που ήταν πάντα δίπλα μου σε ότι τους χρειάστηκα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	8
Περίληψη στα Αγγλικά.....	9
Κατάλογος Εικόνων.....	10
Κατάλογος Πινάκων.....	11
Κατάλογος Σχημάτων.....	12
Κεφ.1 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ.....	13
1.1 Ορισμός παχυσαρκίας.....	13
1.2 Διαγνωστικά κριτήρια.....	13
1.3 Επιπολασμός.....	13
1.4 Επιπτώσεις.....	18
1.5 Αιτιολογία.....	18
1.5.1 Ύπνος.....	18
1.5.2 Διατροφικές συνήθειες.....	18
1.5.3 Αιτιολογικοί παράγοντες του περιβάλλοντος του παιδιού.....	19
1.5.4 Φυσική δραστηριότητα.....	19
1.5.5 Γενετικό υπόβαθρο.....	21
1.6 Μελέτες αλληλεπίδρασης φυσικής δραστηριότητας-γενετικού υποβάθρου στην παιδική παχυσαρκία.....	23
1.7 Σκοπός.....	26
Κεφ.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	26
2.1 Πληθυσμός.....	26
2.2 Αξιολόγηση.....	27
2.3 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά.....	27
2.4 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης.....	27

2.5 Αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας.....	28
2.6 Βιοχημικοί δείκτες.....	28
2.7 Απομόνωση και γονοτύπηση γενετικού υλικού.....	28
2.8 Στατιστική ανάλυση.....	28
Κεφ.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	29
3.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος.....	29
3.2 Γονίδια που συμπεριλήφθηκαν στο γενετικό σκορ κινδύνου.....	29
3.3 Γενετικό σκορ κινδύνου και επίπεδο φυσικής δραστηριότητας.....	32
3.4 Γενετικό σκορ κινδύνου και zBMI.....	33
3.5 Αλληλεπίδραση γενετικού σκορ κινδύνου και επιπέδων φυσικής δραστηριότητας στο zBMI	33
3.6 Επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και zBMI.....	34
Κεφ.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	34
Κεφ.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	35
Βιβλιογραφία.....	36

Περίληψη στα Ελληνικά

Η παιδική παχυσαρκία έχοντας πλέον πάρει διαστάσεις επιδημίας σε όλο τον πλανήτη, αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της δυτικής κοινωνίας. Οφείλεται σε πλήθος παραγόντων, τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών, αλλά και στη μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Στο πλαίσιο αυτό ο σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας με το γενετικό υπόβαθρο σε δείκτες παχυσαρκίας και συγκεκριμένα στο δείκτη zBMI παιδιών εφηβικής ηλικίας, κατοίκων στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής.

Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη μελέτη TEENAGE, στο πλαίσιο της οποίας οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις, αξιολόγηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας, έγινε λήψη αίματος, βιοχημικές αναλύσεις και γονοτύπωση του DNA. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης αλληλεπίδρασης του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας με το γενετικό υπόβαθρο στο zBMI δημιουργήθηκε γενετικό σκορ κινδύνου από πολυμορφισμούς που επιλέχθηκαν ύστερα από βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι οποίοι έχουν εμφανίσει συσχέτιση με την παιδική παχυσαρκία αλληλοεπιδρώντας με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS και για την δημιουργία του γενετικού σκορ κινδύνου το πρόγραμμα Plink1.

Στη μελέτη συμμετείχαν 363 εθελοντές εφηβικής ηλικίας από 11 έως 16 ετών. Από αυτούς τα 207 ήταν κορίτσια. Τα αγόρια εμφάνισαν 16,7% ποσοστό παχυσαρκίας και υπέρβαρου, ενώ τα κορίτσια 10,6%. Συνολικά στο δείγμα το 70,9% των εθελοντών είχαν ανεπαρκή επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν 72,9% και 69,5% για τα αγόρια και τα κορίτσια αντίστοιχα. Δεν εμφανίστηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσον αφορά την αλληλεπίδραση του γενετικού σκορ με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας για το zBMI. Το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το zBMI, καθώς τα παιδιά με υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας αναμένεται να έχουν αύξηση του zBMI κατά 0,647 μονάδες.

Λέξεις κλειδιά: γενετικό σκορ κινδύνου, παιδική παχυσαρκία, φυσική δραστηριότητα, ΔΜΣ

Abstract ή Περίληψη στα Αγγλικά

Childhood obesity, having reached epidemic proportions around the world, is one of the most important problems of western society. It is due to a number of factors, both genetic and environmental, as well as to the interaction between them. In this context, the purpose of this master's thesis is to investigate the interaction of the level of physical activity with the genetic background in obesity indicators and specifically on the zBMI of adolescent children, living in the wider region of Attica.

For this purpose, the data collected from the TEENAGE study were used, in which the volunteers underwent anthropometric measurements, assessment of the level of physical activity, blood sampling, biochemical analyzes and DNA genotyping. To investigate the interaction of the level of physical activity with the genetic background in zBMI, a genetic risk score was generated from polymorphisms selected after literature review, which have been shown to correlate with childhood obesity by interacting with this age group. SPSS was used for statistical analysis and Plink1 was used to generate the genetic risk score.

The study involved 363 adolescent volunteers aged 11 to 16 years. Of these, 207 were girls. Boys showed 16.7% obesity and overweight, while girls 10.6%. Overall in the sample 70.9% of the volunteers had insufficient levels of physical activity, while this percentage was 72.9% and 69.5% for boys and girls respectively. There was no statistically significant correlation between the interaction of genetic score and the level of physical activity for zBMI. The level of physical activity showed a statistically significant correlation with zBMI, as children with high levels of physical activity are expected to have an increase in zBMI by 0.647 points.

Keywords: Genetic Risk Score, childhood obesity, physical activity, bmi

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.: Χάρτης επιπολασμού υπέρβαρου και παχύσαρκου σε αγόρια το 2020.....	14
Εικόνα 2.: Χάρτης επιπολασμού υπέρβαρου και παχύσαρκου σε κορίτσια το 2020.....	14
Εικόνα 3: Ποσοστά ανεπαρκούς φυσικής δραστηριότητας μεταξύ αγοριών ηλικίας 11-17 χρονών το 2016.....	21
Εικόνα 4: Ποσοστά ανεπαρκούς φυσικής δραστηριότητας μεταξύ αγοριών ηλικίας 11-17 χρονών το 2016.....	21

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Χώρες με επιπολασμό παιδικής παχυσαρκίας $\geq 10\%$ το 2016. Σύγκριση με τα δεδομένα για ενήλικες στις ίδιες χώρες.....	16
Πίνακας 2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	29
Πίνακας 3: Γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την παιδική - εφηβική παχυσαρκία , και αλληλοεπιδρούν με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ως προς αυτό το φαινότυπο.....	30
Πίνακας 4. Αποτελέσματα παλινδρόμησης για τη διερεύνηση πιθανής σχέσης του επιπέδου άσκησης των παιδιών με το γενετικό σκορ κινδύνου.....	33
Πίνακας 5. Αποτελέσματα παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του zBMI με το γενετικό σκορ κινδύνου.....	33
Πίνακας 6. Αποτελέσματα παλινδρόμησης για τη διερεύνηση αλληλεπίδρασης του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας με το γενετικό σκορ κινδύνου για το zBMI.....	34
Πίνακας 7. Αποτελέσματα παλινδρόμησης για τη διερεύνηση πιθανής σχέσης μεταξύ του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας και του zBMI.....	34

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Ποσοστό των Ευρωπαϊκών χωρών αναλόγως το ποσοστό του υπέρβαρου (Α) και της παχυσαρκίας (Β) παιδιών και εφήβων.....	15
Διάγραμμα 2: Επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας συνδυαστικά σε διάφορες χώρες της Ευρώπης την περίοδο 2011-2016 σύμφωνα με το κατά κεφαλήν ακαθάριστο εθνικό εισόδημα (ΑΕΕ), βάση της ισοτιμίας της αγοραστικής δύναμης(ΙΑΔ).....	17

1. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ

1.1 Ορισμός

Η παιδική παχυσαρκία είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας του 21^{ου} αιώνα. Το υπέρβαρο και η παχυσαρκία ορίζονται ως η υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους η οποία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την υγεία του ατόμου (1). Το περιβάλλον και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ατόμου, αλλά και κληρονομικοί, μεταβολικοί, συμπεριφοριστικοί και ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας (2).

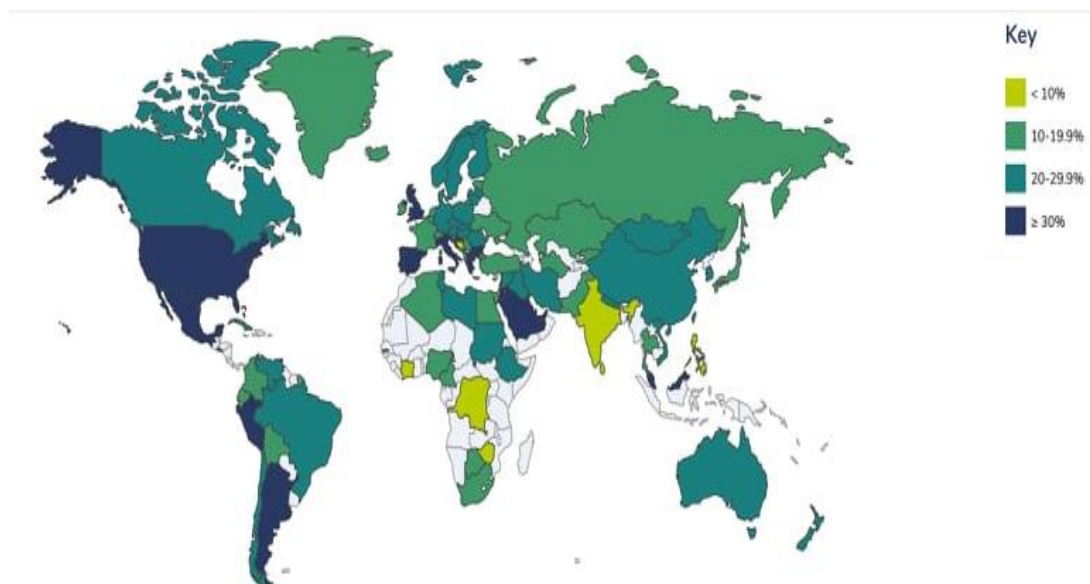
1.2 Διαγνωστικά κριτήρια

Η μέθοδος η οποία έχει επικρατήσει για τη διάγνωση της παχυσαρκίας στα παιδιά είναι ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (zBMI) (kg/m^2), λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και το φύλο τους, με τη χρήση των εκατοστημορίων των καμπυλών ανάπτυξης (3). Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) ορίζουν το υπέρβαρο σε BMI που αντιστοιχεί στο 85^ο-95^ο εκατοστημόριο και την παχυσαρκία σε BMI μεγαλύτερο ή ίσο του 95^{ου} εκατοστημορίου (4). Αντίστοιχα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ορίζει το υπέρβαρο σε BMI μεταξύ των 85^ο-97^ο εκατοστημορίων και την παχυσαρκία σε BMI μεγαλύτερο ή ίσο του 97^{ου} εκατοστημορίου. Τέλος η κατωφλικές τιμές που ορίζει η Διεθνής Ομάδα Δράσης για την Παχυσαρκία (IOFT) είναι το 91^ο εκατοστημόριο για το υπέρβαρο και το 99^ο για την παχυσαρκία (5). Αν και το BMI θεωρείται το καλύτερο διαγνωστικό εργαλείο για την παχυσαρκία έχει αρκετούς περιορισμούς με κυριότερο την αδυναμία του να υπολογίσει τη λιπώδη μάζα του ατόμου και την κατανομή της στο σώμα (6).

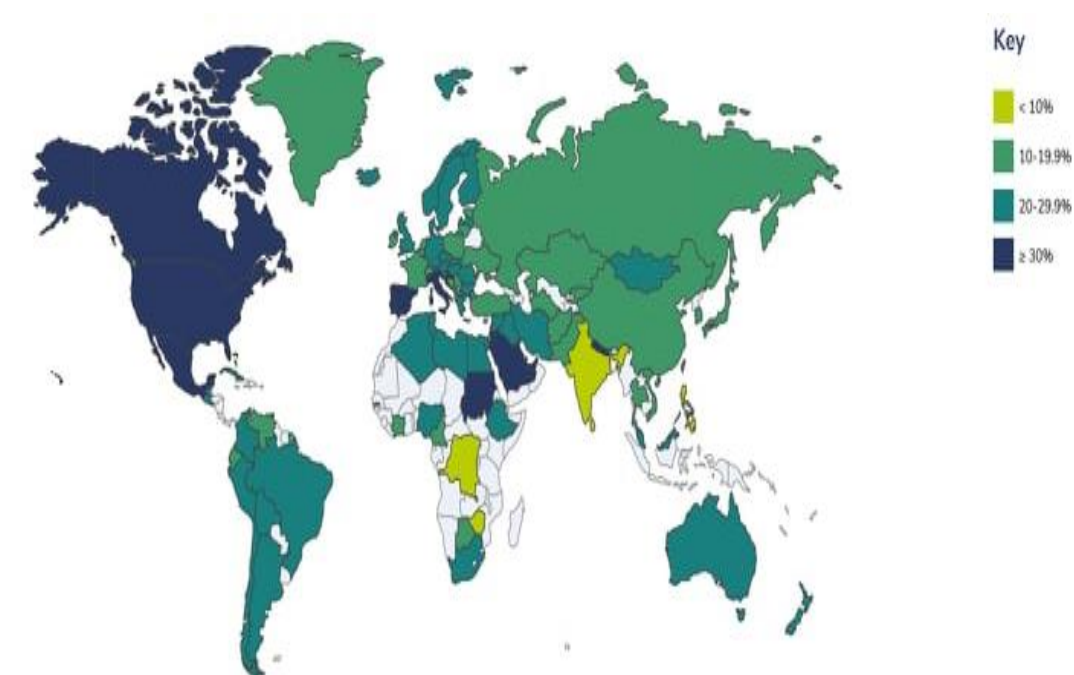
1.3 Επιπολασμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ο επιπολασμός της παχυσαρκίας παγκοσμίως σχεδόν διπλασιάστηκε μεταξύ του 1980 και του 2008 (8). Το 2008 υπολογίζεται στην Ευρώπη ότι το 50% αντρών και γυναικών ήταν υπέρβαροι και περίπου 23% των γυναικών και 20% των αντρών ήταν παχύσαρκοι.

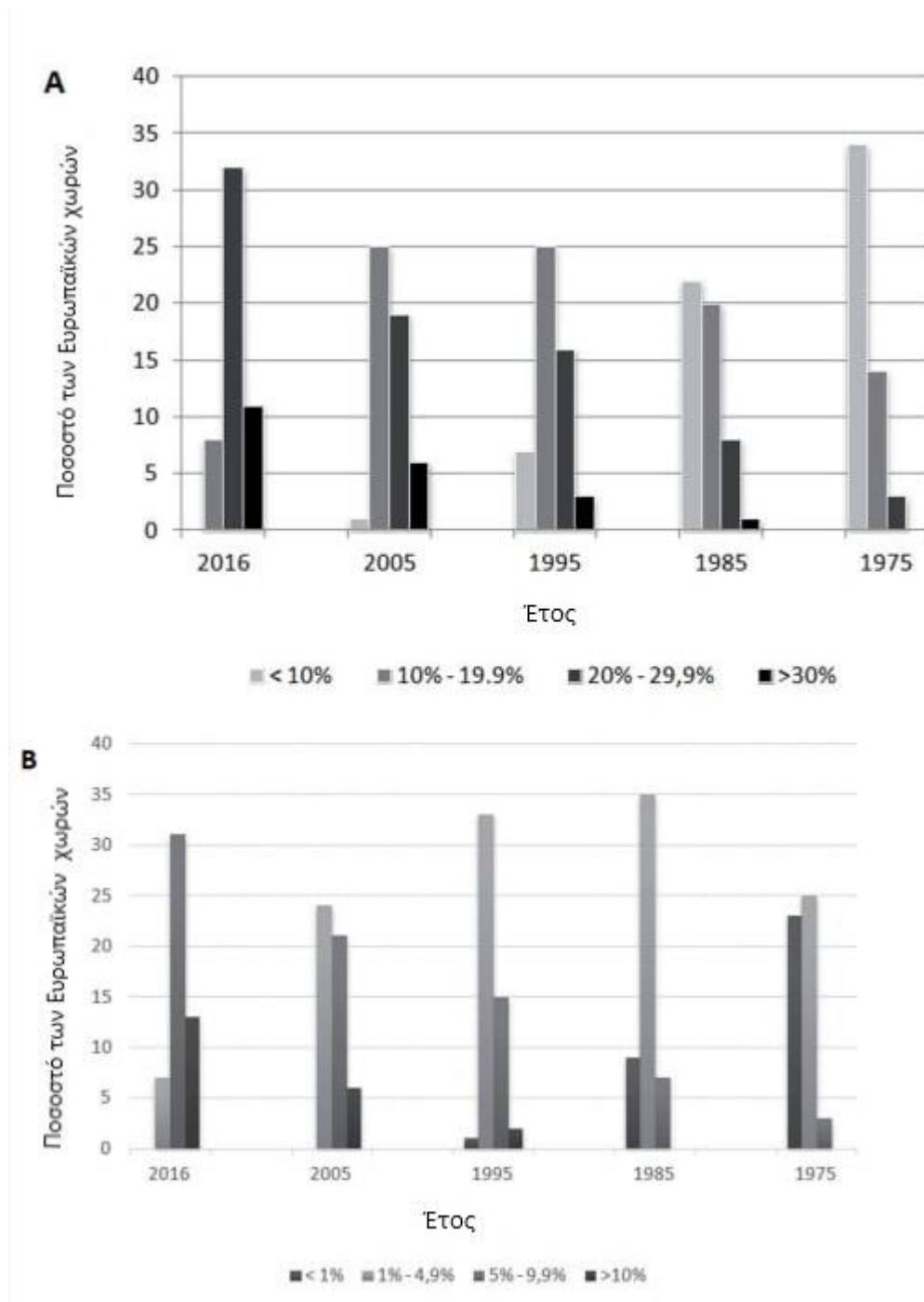
Επιδημιολογικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, των τελευταίων σαράντα ετών (1975-2016), παιδιών και εφήβων ηλικίας 5 έως 19 ετών, που αφορούν Ευρωπαϊκές χώρες, εμφανίζουν μια τεράστια αυξητική τάση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας (7). Μελέτη ανασκόπησης αναφέρει ότι ενώ το 1975 καμία Ευρωπαϊκή χώρα δεν εμφανίζει ποσοστό μεγαλύτερο του 30% για το υπέρβαρο και 10% για την παχυσαρκία, το 2016 αυτό ανατρέπεται με πολλές Ευρωπαϊκές χώρες πλέον να ξεπερνούν αυτά τα ποσοστά (8).



Εικόνα 1. Χάρτης επιπολασμού υπέρβαρου και παχύσαρκου σε αγόρια το 2020. (<https://data.worldobesity.org/maps/?area=trends&group=B&year=2020>) (9)



Εικόνα 2. Χάρτης επιπολασμού υπέρβαρου και παχύσαρκου σε κορίτσια το 2020. (<https://data.worldobesity.org/maps/?area=trends&group=G&year=2020>) (9)



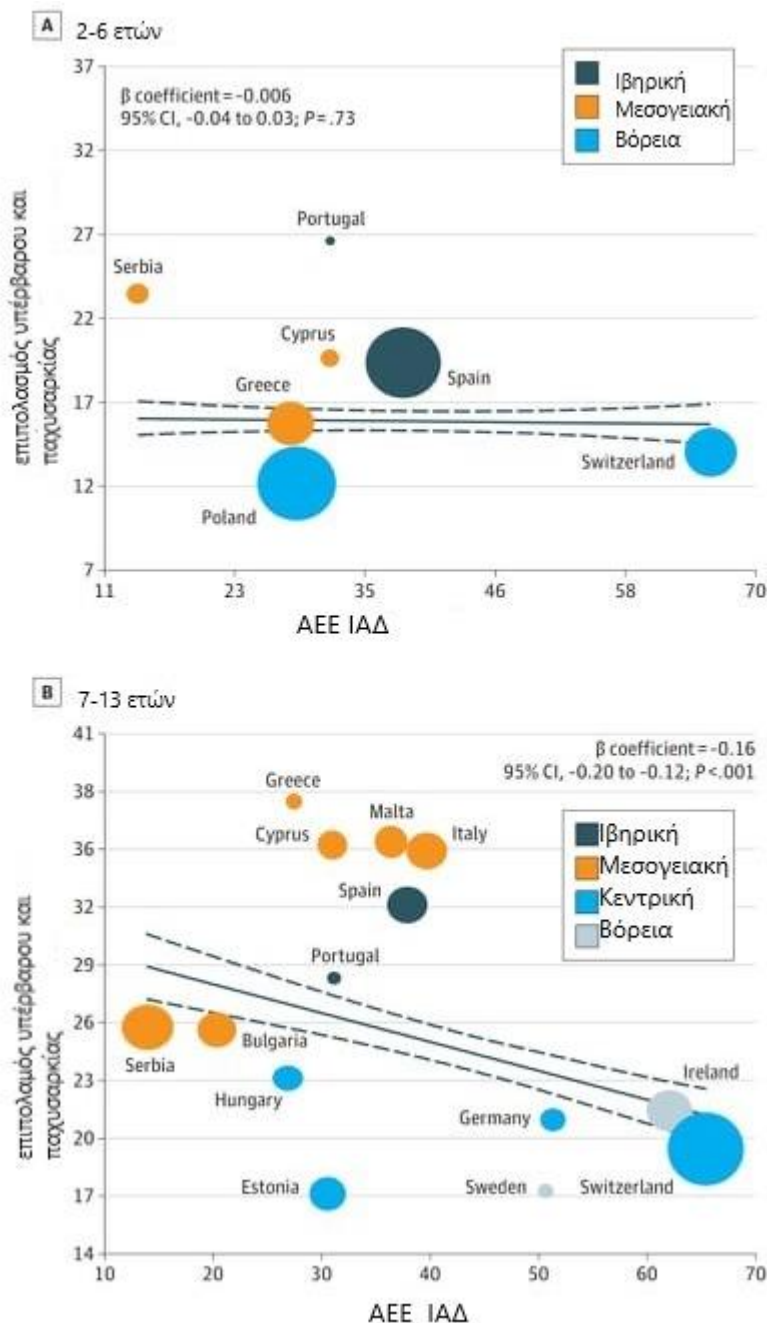
Διάγραμμα 1. Ποσοστό των Ευρωπαϊκών χωρών αναλόγως το ποσοστό του υπέρβαρου (Α) και της παχυσαρκίας (Β) παιδιών και εφήβων. (Nittari et al. 2019 (8)).

Σύμφωνα με δεδομένα του WHO από το 2016 στις χώρες που εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά συμπεριλαμβάνεται και η Ελλάδα με 37,3% των παιδιών(5-19 ετών) να είναι υπέρβαρα και 13,8% παχύσαρκα (7). Επίσης χώρες με πολύ υψηλά ποσοστά είναι η Ιταλία (36,8%, 12,5%) , η Μάλτα (36,7% , 13,4%) , η Ανδόρα (35,8% , 12,8%) , η Ισπανία (34,1% , 10,8%) , η Κύπρος (33,1% , 12,2%), η Πορτογαλία (32,4% , 10,4%) και το Ηνωμένο Βασίλειο (31,1% , 10,2%) (8). Παράλληλα υπογραμμίζετε η συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας στην εφηβεία με τα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας και στην ενήλικο ζωή. Σύμφωνα με τον WHO 60% των παιδιών που είναι υπέρβαρα πριν την εφηβεία θα εξακολουθήσουν να είναι υπέρβαρα και ως νεαροί ενήλικες (8).

Πίνακας 1. Χώρες με επιπολασμό παιδικής παχυσαρκίας $\geq 10\%$ το 2016. Σύγκριση με τα δεδομένα για ενήλικες στις ίδιες χώρες. (Nittari et al. 2019) (8).

Χώρες	Παιδιά	Ενήλικες
Ηνωμένο Βασίλειο	10,2	27,8
Πορτογαλία	10,4	20,8
Βουλγαρία	10,8	25,0
Ισπανία	10,8	23,8
Κροατία	10,9	24,4
Ουγγαρία	11,1	26,4
Τουρκία	11,5	32,1
Ισραήλ	11,9	26,1
Κύπρος	12,2	21,8
Ιταλία	12,5	19,9
Ανδόρα	12,8	25,6
Μάλτα	13,4	28,9
Ελλάδα	13,8	24,9

Τα ευρήματα της μελέτης αυτής συμφωνούν με αυτά μιας μέτα-ανάλυσης η οποία έλαβε υπόψιν 103 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 477.620 παιδιά, ηλικίας 2 έως 13 ετών (10). Σκοπός αυτής της μέτα-ανάλυσης ήταν να εκτιμήσει την τάση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και του υπέρβαρου σε παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας στην Ευρώπη, χρησιμοποιώντας δεδομένα του WHO και τα κριτήρια του IOTF. Ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας εμφανίζουν αυξητική τάση: από την περίοδο 1999 έως 2006 κυμαίνονται στο 20,6% (95%CI , 18,8%-22,4%) / 4,4%(95%CI , 3,8%-5,1%) αντίστοιχα , φτάνοντας το 21,3% (95%CI, 19,2%-23,6%)/ 5,7% (95%CI , 5%-6,6%) την περίοδο του 2011-2016. Και πάλι στις υψηλότερες θέσεις, με πρώτη την Ελλάδα, βρίσκονται η Ιταλία ,η Κύπρος, η Μάλτα, η Ισπανία και η Πορτογαλία , γεγονός το οποίο μπορεί εν μέρει να οφείλεται στην σταδιακή αλλαγή από το μεσογειακό τρόπο διατροφής σε μια δίαιτα δυτικού τύπου (11). Επιπρόσθετα τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας των παιδιών που μένουν σε μεσογειακές χώρες είναι χαμηλότερα σε σχέση με αυτά των παιδιών που ζουν στη δυτική και κεντρική Ευρώπη (12 , 13).



Διάγραμμα 2. Επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας συνδυαστικά σε διάφορες χώρες της Ευρώπης την περίοδο 2011-2016 σύμφωνα με το κατά κεφαλήν ακαθάριστο εθνικό εισόδημα (ΑΕΕ), βάση της ισοτιμίας της αγοραστικής δύναμης (ΙΑΔ). (Miriam Garrido-Miguel et al. 2019)

Ενώ την περίοδο 1999-2006 τον χαμηλότερο επιπολασμό υπέρβαρου και παχυσαρκίας συνδυαστικά, εμφανίζουν οι χώρες της βόρειας Ευρώπης (12,8%) και τον υψηλότερο οι χώρες της Ιβηρικής χερσονήσου (31%) , αυτό αλλάζει την περίοδο 2011-2016. Πλέον τα χαμηλότερα ποσοστά εμφανίζονται στην κεντρική Ευρώπη (13,2%) και τα υψηλότερα στις Μεσογειακές χώρες (30,4%). Η αλλαγή αυτή συμπίπτει με την περίοδο ακριβώς μετά την οικονομική κρίση του 2007 , η οποία επηρέασε κυρίως τις χώρες της νότιας Ευρώπης, αυξάνοντας το ποσοστό των παιδιών που ζουν σε οικογένειες με άνεργους γονείς και στα όρια της φτώχειας(14). Εν μέρει μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο σχετίζεται με την αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας , λόγω της χαμηλής ποιότητας της διατροφής (15).

1.4 Επιπτώσεις

Σύμφωνα με τον WHO η παιδική παχυσαρκία είναι έντονα συσχετισμένη με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών προβλημάτων , διαβήτη τύπου 2, ορθοπεδικών προβλημάτων, μεταβολικών και ψυχικών διαταραχών. Παράλληλα τα υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες, συγκριτικά με τους νορμοβαρείς συνομήλικούς τους να εκδηλώσουν χαμηλότερες επιδόσεις στο σχολείο , να γίνουν θύματα εκφοβισμού στο σχολικό περιβάλλον και να έχουν μειωμένη αυτοεκτίμηση. Αλλά οι επιπτώσεις του να είναι κάποιος παχύσαρκος κατά τη διάρκεια των παιδικών του χρόνων δεν περιορίζονται μόνο σε αυτή την ηλικία καθώς φαίνεται ότι τα παιδιά αυτά και ως ενήλικες έχουν αυξημένες πιθανότητες να συνεχίσουν να βρίσκονται στο φάσμα του υπέρβαρου ή της παχυσαρκίας αντιμετωπίζοντας προβλήματα υγείας όπως καρδιαγγειακά και διαβήτη τύπου 2 (16,17).

1.5 Αιτιολογία

Η παιδική παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης ενός αρκετά μεγάλου εύρους παραγόντων στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το περιβάλλον, το γενετικό υπόβαθρο αλλά και συμπεριφοριστικοί και κοινωνικοί παράγοντες όπως η οικογένεια, η κοινότητα και το σχολείο (18). Παράλληλα τόσο προγεννητικοί παράγοντες όπως η αύξηση βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης, όσο και πρώιμοι μεταγεννητικοί παράγοντες όπως η βρεφική σίτιση, σχετίζονται με την ανάπτυξη υπερβάλλον ποσότητας λίπους στο βρέφος και κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής παχυσαρκίας (19).

1.5.1 Ύπνος

Η έλλειψη ύπνου μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας μέσω της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης (20,21,22) και της μείωσης της ενεργειακής δαπάνης (23,24,25). Άλλες πιθανές επιδράσεις συμπεριλαμβάνουν ορμονικές αλλαγές στις ορμόνες λεπτίνη , γρελίνη και ινσουλίνη (26,27,28). Συστηματική ανασκόπηση η οποία συμπεριέλαβε 33 μελέτες επιβεβαιώνει την συσχέτιση της διάρκειας του ύπνου με την πρόσληψη βάρους στα παιδιά , αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί (29). Φαίνεται ξεκάθαρα συσχέτιση μεταξύ μικρής διάρκειας ύπνου και της κακής ποιότητας διατροφής στην παιδική ηλικία, με δύο πειραματικές μελέτες να καταλήγουν σε συσχέτιση μεταξύ έλλειψης ύπνου και υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη θερμίδων και κατανάλωση τροφίμων με υψηλότερο γλυκαιμικό δείκτη.

1.5.2 Διατροφικές συνήθειες

Στους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας είναι φυσικά και οι διατροφικές συνήθειες (30). Μια από αυτές είναι η κατανάλωση ροφημάτων με μεγάλες ποσότητες πρόσθετων σακχάρων τα οποία παρέχουν πολύ μικρό διατροφικό όφελος, ενώ παράλληλα δεν ικανοποιούν το αίσθημα του κορεσμού λόγω της πληθώρας απλών υδατανθράκων αυξάνοντας τελικά το ενεργειακό ισοζύγιο (31). Παρ' όλο που οι φυσικοί χυμοί θεωρούνται μια υγιεινή

διατροφική επιλογή έχουν συσχετιστεί από μελέτες με την παιδική παχυσαρκία (32). Τα υψηλά επίπεδα φρουκτόζης και σουκρόζης φαίνεται ότι είναι υπεύθυνα για αυτά τα αποτελέσματα. Τα ευρήματα που αφορούν την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων είναι αρκετά αντιφατικά. Το γάλα περιέχει πρωτεΐνες, ασβέστιο, βιταμίνη D και A και θεωρείται τρόφιμο υψηλής διατροφικής αξίας για τα παιδιά (33). Η κατανάλωση 2 ισοδυνάμων γάλακτος την ημέρα έχει συσχετιστεί με μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας στα παιδιά έως και 70%. Σε αντίθεση έρχονται τα αποτελέσματα των Berkey et al σύμφωνα με τους οποίους παρατηρείται αύξηση του βάρους των παιδιών που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες γάλακτος (34). Το πρωινό είναι το πιο σημαντικό γεύμα της μέρας και η παράληψη του συγκεκριμένου γεύματος δεν είναι κατάλληλη για τον έλεγχο του βάρους. Μελέτες δείχνουν πως τα παιδιά που δεν έχουν ως συνήθεια της καθημερινότητας τους την κατανάλωση πρωινού έχουν υψηλότερο ΔΜΣ ή μεγαλύτερη αύξηση του βάρους τους (35). Διατροφικές συνήθειες όπως η κατανάλωση φαγητού χωρίς έλεγχο παρόλο που δεν υπάρχει το αίσθημα της πείνας (36), η κατανάλωση γευμάτων πλούσιων σε λιπαρά και η παράλειψη γευμάτων που θα έχει ως αποτέλεσμα τη διαμεσολάβηση αρκετά μεγάλου χρονικού διαστήματος από το ένα γεύμα στο άλλο, αποτελούν παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης παιδικής παχυσαρκίας (37). Επίσης η παρακολούθηση τηλεόρασης κατά τη διάρκεια των γευμάτων συνήθως οδηγεί σε μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη, κατανάλωση ενεργειακά πυκνών τροφίμων και αναψυκτικών με πρόσθετα σάκχαρα και χαμηλότερη κατανάλωση ενέργειας επιδρώντας θετικά στο ενεργειακό ισοζύγιο (38).

1.5.3 Αιτιολογικοί παράγοντες του περιβάλλοντος του παιδιού

Οι διατροφικές συνήθειες των παιδιών και ο κίνδυνος να αναπτύξουν παχυσαρκία έχει φανεί ότι σχετίζονται με τα διατροφικά πρότυπα που ακολουθούν οι γονείς τους (39,40), καθώς και την ύπαρξη άγχους και κατάθλιψης (41). Το επίπεδο μόρφωσης των γονέων και ιδιαίτερα της μητέρας φαίνεται να επηρεάζει την πορεία ανάπτυξης της παχυσαρκίας στα παιδιά, με ιδιαίτερο μειονέκτημα να έχουν τα κορίτσια των οποίων οι μητέρες δεν έχουν ολοκληρώσει τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση (42). Παράλληλα το σχολείο, όπου τα παιδιά αφιερώνουν ένα μεγάλο χρονικό διάστημα της ημέρας τους, καταναλώνοντας πλήθος θερμίδων στο συγκεκριμένο περιβάλλον, μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας κυρίως λόγω των περιορισμένων και ανθυγιεινών επιλογών στα οποία έχουν πρόσβαση οι μαθητές (43,44). Εκτός από το σχολείο, στο σύνολό της η σημερινή κοινωνία αποτελεί ένα περιβάλλον στο οποίο ενεργειακά πυκνά τρόφιμα και ποτά με πρόσθετα σάκχαρα είναι διαθέσιμα είκοσι τέσσερις ώρες το εικοσιτετράωρο, με νέους και μεγαλύτερους να βομβαρδίζονται από τις διαφημιστικές στρατηγικές των εταιριών που τα παρέχουν, σε συνδυασμό με τις μειωμένες ευκαιρίες για φυσική δραστηριότητα λόγω του μεγέθους της αστικοποίησης (**Error! Reference source not found.**).

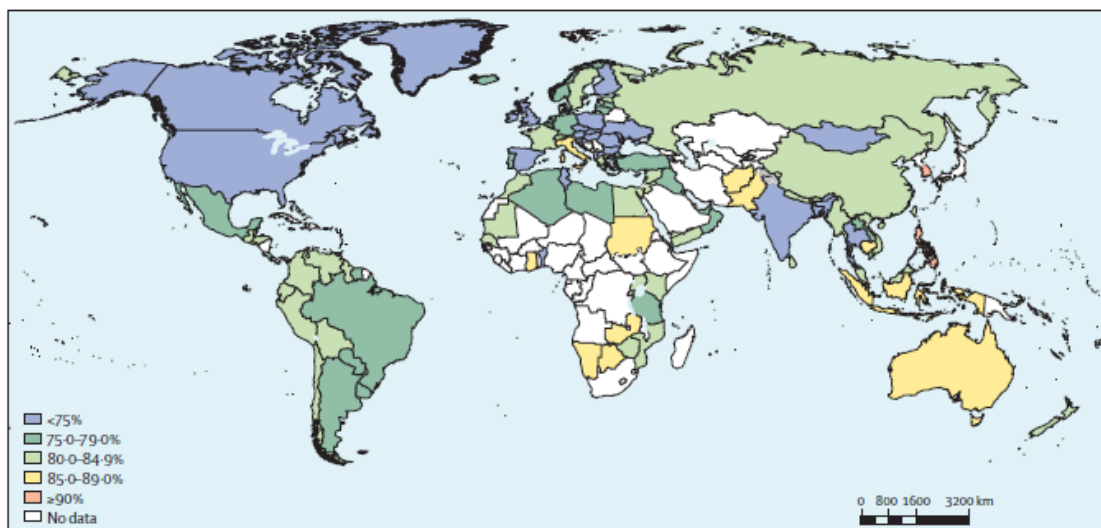
1.5.4 Φυσική δραστηριότητα

Η φυσική δραστηριότητα και η διατροφή αποτελούν τους θεμέλιους λίθους για την πρόληψη αλλά και τη διαχείριση της παχυσαρκίας (46). Με τον όρο φυσική δραστηριότητα εννοούμε όλες τις μορφές κίνησης που προκαλούνται με τη μυϊκή συστολή και έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης (47). Οι τρέχουσες συστάσεις για τη σωματική δραστηριότητα

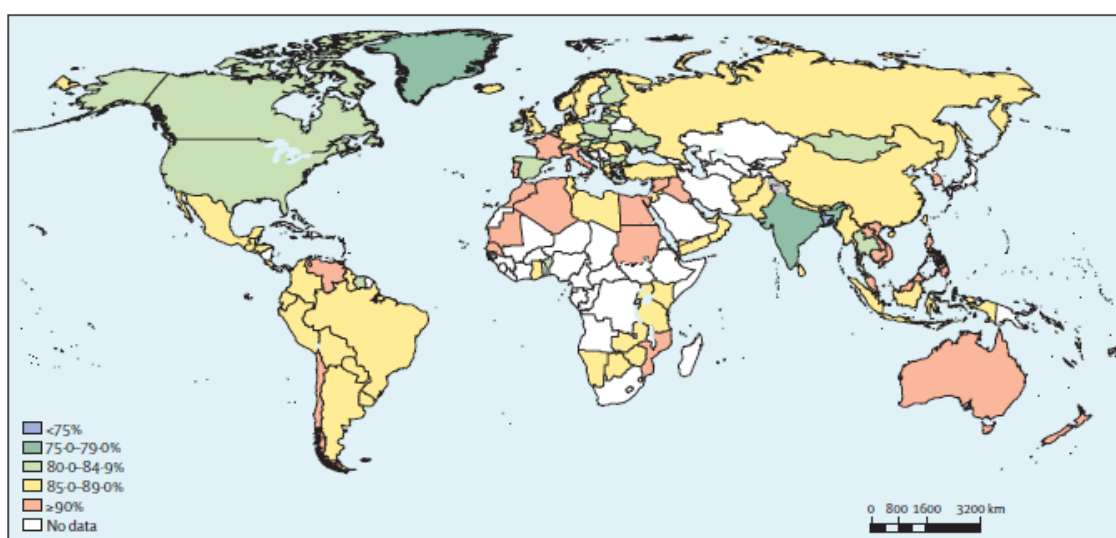
παιδιών και νέων ορίζουν τα 60 λεπτά μέτριας έως έντονης φυσικής δραστηριότητας ως το ελάχιστο χρονικό διάστημα άσκησης που απαιτείται για αυτές τις ηλικιακές ομάδες κάθε μέρα (48). Η διατήρηση ενός δραστήριου τρόπου ζωής από μικρή ηλικία έχει αποδεδειγμένα οφέλη για την υγεία του ατόμου καθώς μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση παχυσαρκίας και τα συνοδά προβλήματα που αυτή προκαλεί (49). Επίσης συμβάλλει στην οστική πυκνότητα (50), στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (51) και στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερόλης στα παιδιά(52). Παράλληλα αυξάνονται και οι πιθανότητες τα άτομα να ακολουθήσουν αυτές τις συνήθειες και στην ενήλικη ζωή (46).

Οι αλλαγές που έχουν επέλθει στον τρόπο που γίνονται οι μετακινήσεις στα σύγχρονα αστικά κέντρα και η αδυναμία του σχολικού περιβάλλοντος να μυήσει τους μαθητές σε ένα πιο δραστήριο τρόπο ζωής, συντελούν στην μείωση ή και πλήρη απομάκρυνση ορισμένων δραστηριοτήτων της καθημερινότητας με αποτέλεσμα τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, συνεπώς και της ενεργειακής δαπάνης να είναι πολύ μειωμένα σε σχέση με το παρελθόν. Παράλληλα τα νέα μέσα της τεχνολογίας όπως τα κινητά, τα τάμπλετ, οι κονσόλες παιχνιδιών και οι υπολογιστές και συγκεκριμένα η αλόγιστη χρήση τους συμβάλουν σε ένα λιγότερο δραστήριο τρόπο ζωής (52). Το 2016 σε παγκόσμιο επίπεδο το 81% (77,6% στα αγόρια, 84,7% στα κορίτσια) μαθητών ηλικίας 11-17 χρονών έχουν ανεπαρκές επίπεδο φυσικής δραστηριότητας όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα έρευνας στην οποία συμπεριλήφθηκαν δεδομένα για τουλάχιστον 1.6 εκατομμύρια μαθητές από όλες τις ηπείρους (53). Συγκεκριμένα για το δυτικό κόσμο το 2016 το ποσοστό παιδιών με ανεπαρκή φυσική δραστηριότητα είναι 78,2% (72,1% για τα αγόρια και 84,6% για τα κορίτσια) με τα ποσοστά στην Ελλάδα να φτάνουν το 80% για τα αγόρια και το 89,1% για τα κορίτσια. Το 72,1% που αφορά τα αγόρια αυτής της γεωγραφικής περιοχής είναι μάλιστα το χαμηλότερο και το καλύτερο ποσοστό θα έλεγε κανείς που εμφανίζεται στην έρευνα, ενώ για τα κορίτσια αυτό είναι 77,5% και αφορά την περιοχή της βόρειας Ασίας. Στα υψηλότερα ποσοστά είναι οι χώρες της Ασίας προς τον Ειρηνικό ωκεανό με 89% των αγοριών και 95,6% των κοριτσιών να μην πληρούν τα κριτήρια επαρκούς άσκησης ανά ημέρα.

Το γεγονός ότι μόνο ένα χαμηλό ποσοστό επιτυγχάνει τα συνιστάμενα όρια φυσικής δραστηριότητας έχει εμφανές αντίκτυπο στα επίπεδα παχυσαρκίας στα παιδιά που εμφανίζουν πλέον διαστάσεις επιδημίας κάνοντας σαφή την ανάγκη για λήψη μέτρων και την εφαρμογή παρεμβάσεων στον τομέα αυτό (54). Τα σχολεία, στα οποία παιδιά και έφηβοι περνούν μεγάλο μέρος της ημέρας τους, έχουν ίσως τον πιο κρίσιμο ρόλο από ποτέ όσον αφορά τέτοιου είδους παρεμβάσεις όπως συμβουλευτικές συνεδρίες από ειδικούς διαιτολόγους και γυμναστές, προγράμματα άσκησης, αλλά και εκπαίδευσης και επιμόρφωσης των μαθητών πάνω στη σημασία της διατήρησης ενός δραστήριου τρόπου ζωής, με στόχο την καταπολέμηση της παχυσαρκίας (52).



Εικόνα 3. Ποσοστά ανεπαρκούς φυσικής δραστηριότητας μεταξύ αγοριών ηλικίας 11-17 χρονών το 2016. Guthold et al.



Εικόνα 4. Ποσοστά ανεπαρκούς φυσικής δραστηριότητας μεταξύ αγοριών ηλικίας 11-17 χρονών το 2016. Guthold et al.

1.5.5 Γενετικό υπόβαθρο

Οι αλλαγές που έχουν επέλθει στον τρόπο ζωής των ανθρώπων τα τελευταία χρόνια, ως αποτέλεσμα της αστικοποίησης, με τη μείωση της σωματικής δραστηριότητας και την αύξηση της προσβασιμότητας σε ενεργειακά πυκνές τροφές, δεν μπορούν να εξηγήσουν πλήρως την επιδημία της παιδικής παχυσαρκίας που βιώνουμε (55). Είναι εμφανές ότι κάποια άτομα εμφανίζουν έντονη προδιάθεση στην αύξηση του βάρους τους σε σχέση με άλλα άτομα που συμβιώνουν στο ίδιο περιβάλλον. Το γενετικό υπόβαθρο είναι αυτό που φαίνεται να ευθύνεται για τη διαφορετική απόκριση του κάθε ατόμου στο σύγχρονο, πολύ ευνοϊκό για ανάπτυξη παχυσαρκίας περιβάλλον. Υπάρχουν τρεις μορφές παχυσαρκίας με βάση το γενετικό υπόβαθρο και το φαινότυπο (56). Μελέτες δείχνουν ότι το 40-70% της διακύμανσης του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση συγκεκριμένων πολυμορφισμών. Πιο σπάνιες, αλλά με ακραίους φαινοτύπους σε πολύ μικρή ηλικία, είναι η μονογονιδιακή και η συνδρομική παχυσαρκία. Οι περισσότερες μορφές μονογονιδιακής παχυσαρκίας οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που επηρεάζουν το μονοπάτι λεπτίνης-μελανοκορτίνης (57). Το

συγκεκριμένο σύστημα βρίσκεται στον υποθάλαμο και αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους μηχανισμούς ρύθμισης του σωματικού βάρους και της ενεργειακής πρόσληψης. Τα γονίδια POMC , LER και MC4R έχουν συσχετιστεί με αυτό το τύπο παχυσαρκίας (58). Η πολυγονιδιακή/κοινή παχυσαρκία όπου βλέπουμε πλήθος γονιδίων με μικρή επίδραση να αλληλοεπιδρούν με παράγοντες του περιβάλλοντος είναι η πιο σύνηθες μορφή που συναντάμε (57). Μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) μας έχουν δώσει μέχρι σήμερα πλήθος πληροφοριών και ένα μεγάλο αριθμό μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Ένα από τα πιο πολυσυζητημένα γονίδια είναι το FTO. Πολυμορφισμοί στο πρώτο εσώνιο του FTO έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία και σχετικούς φαινότυπους (59). Ενήλικες ομόζυγοι για το αλληλόμορφο κινδύνου στον πολυμορφισμό rs9939609 ζυγίζουν κατά μέσο όρο 3 κλά παραπάνω από αυτούς που είναι ομόζυγοι για το άλλο αλληλόμορφο . Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας κατά 20-30%. Ο γενετικός τόπος του FTO έχει συσχετιστεί και με την αύξηση του βάρους στα παιδιά (59) με τη δράση του να αυξάνεται στα πρώτα χρόνια της ζωής (60).

Το 2010 η μελέτη συσχέτισης γονιδιώματος των Speliotes et al. στα πλαίσια της σύμπραξης GIANT ταυτοποίησε 18 νέους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με το ΔΜΣ και επιβεβαίωσε τα ευρήματα προηγούμενων μελετών για άλλους 14 (61), υπογραμμίζοντας την επίδραση τους καθόλη τη διάρκεια της ζωής , από την παιδική ηλικία μέχρι την ενήλικη ζωή . Την ίδια χρονιά δημοσιεύεται έρευνα ανασκόπησης η οποία χρησιμοποίησε δεδομένα από μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) για την παχυσαρκία σε ενήλικους για να εξετάσει αν οι συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι σχετίζονται και με τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας σε παιδιά (62). Η συγκεκριμένη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 12.071 παιδιά και έφηβοι ευρωπαϊκής καταγωγής κατέληξε σε 9 γενετικούς τόπους οι οποίοι εμφάνισαν θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας στους νέους (NERG1 rs2815752, SEC16B rs10913469, THEM18 rs6548238, GNPDA2 rs10938397, BDNF rs1488830, BCDIN3D rs7138803, FTO rs1121980, MC4R rs17782313, KCTD15 rs11084753), με την ισχυρότερη συσχέτιση να εμφανίζεται στο γενετικό τόπο κοντά στο γονίδιο THEM18. Το 2011 οι Zhao et al. εξέτασαν τους 32 γενετικούς τόπους που ταυτοποιήθηκαν στη μελέτη GIANT όσον αφορά τη συσχέτισή τους με την παιδική παχυσαρκία σε 1.097 παχύσαρκα ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 95^{\text{ου}}$ τεταρτημόριου) και 2.760 νορμοβαροί ($\Delta\text{ΜΣ} < 50^{\text{ου}}$ τεταρτημόριου) παιδιά ευρωπαϊκής καταγωγής (63). Από τους 32 αυτούς γενετικούς τόπους, οι 9 εμφάνισαν συσχέτιση με την παιδική παχυσαρκία σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (TNNI3K rs1514175, SEC16B rs543874, THEM18 rs2867125, GNPDA2 rs10938397, BDNF rs10767664, NRXN3 rs10150332, FTO rs1558902, MC4R rs571312, QPCTL rs2287019). Μια ακόμα μετα-ανάλυση δημοσιεύεται το 2012 από τους Bradfield et al. φέρνοντας στο φως 2 νέες περιοχές του γονιδιώματος που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία (OLFM4 rs9568856, HOXB5 rs9299) (64). Και εδώ το δείγμα που μελετήθηκε ήταν ευρωπαϊκής καταγωγής και συμπεριλήφθηκαν 5.530 ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 95^{\text{ου}}$ τεταρτημόριου) και 4.083 μάρτυρες ($\Delta\text{ΜΣ} < 50^{\text{ου}}$ τεταρτημόριου). Μελέτη γονιδιακής συσχέτισης που διεξήγαγαν οι Melka et al. το 2012 στην οποία συμμετείχαν 598 έφηβοι γαλλικής και καναδικής καταγωγής, ηλικίας 12 με 18 χρονών, προσδιόρισε 4 γενετικούς τόπους που σχετίζονται με αύξηση του BMI : MRPS22(rs7638110), MC4R(rs17773430), FTO(rs9930333) και MTCH2(rs7120548) (65). Οι Graff et al. στην μελέτη τους, στην οποία συμμετείχαν 29.880 άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής ηλικίας 16-25 χρονών, υπογραμμίζουν τον υψηλό κίνδυνο της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας στην πρόσληψη βάρους (66). Στη συγκεκριμένη μελέτη προσδιορίστηκαν 7 γενετικοί τόποι στα γονίδια: FTO (rs9940128), THEM18 (rs12463617), MC4R (rs7234864), TNNI3K (rs12142020), SEC16B

(rs591120), GNPDA2 (rs13130484), POMC (rs1561288), οι οποίοι σχετίζονται με την αύξηση του ΔΜΣ. Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε 4 γενετικούς τόπους (κοντά στο PRKD1, TNNI3K, SEC16B και CADM2) οι οποίοι είχαν μεγαλύτερη επίδραση στο ΔΜΣ σε έφηβους και νεαρούς ενήλικους και ένα κοντά στο SH2B1 ο οποίος είχε μεγαλύτερη επίδραση στο ΔΜΣ μεγαλύτερων ηλικιακών ομάδων σε σχέση με τους νέους. Τρεις ακόμα γενετικοί τόποι (rs13253111 κοντά στο γονίδιο ELP3, rs8092503 κοντά στο γονίδιο RAB27B και rs13387838 κοντά στο γονίδιο ADAM23) συσχετίστηκαν με το ΔΜΣ σε δείγμα συνολικά 35.668 παιδιών ευρωπαϊκής καταγωγής 2 με 10 χρονών που προήλθε από 20 μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος, στη μετα-ανάλυση των Felix et al. το 2016 (67). Για αυτούς τους τρεις πολυμορφισμούς, για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου έχουμε αύξηση της διακύμανσης του ΔΜΣ κατά 0,04, 0,05 και 0,14 αντίστοιχα. Τέλος στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυσή τους οι Bradfield et al. ερεύνησαν για νέους γενετικούς τόπους τόσο σε Ευρωπαίους αλλά και σε Ασιάτες, Αφρικανούς και Λατινοαμερικάνους. Όσον αφορά στο δείγμα των Ευρωπαίων συμπεριλήφθηκαν 8.613 ασθενείς και 12.696 μάρτυρες στο πρώτο στάδιο και 2.921 ασθενείς και 1.930 μάρτυρες στο δεύτερο στάδιο ηλικίας 2 έως 18 χρονών. Η ανάλυσή τους προσέθεσε έναν ακόμα γενετικό τόπο στο γονίδιο METTL15 (rs10835310) που εμφανίζει συσχέτιση με το ΔΜΣ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (68). Παρακάτω παρατίθεται πίνακας με γενετικούς τόπους με επιβεβαιωμένη συσχέτιση με την παιδική παχυσαρκία και των λειτουργιών τους.

1.6 Μελέτες αλληλεπίδρασης φυσικής δραστηριότητας με το γενετικό υπόβαθρο ως προς το ΔΜΣ

Μελέτες διδύμων καταλήγουν στο ότι το 40-80% της διακύμανσης της προδιάθεσης για παχυσαρκία εξηγείται από γενετικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι αυτή η γενετική προδιάθεση δεν είναι καθοριστική, καθώς πλήθος άλλων παραγόντων όπως ο τρόπος ζωής και το περιβάλλον του ατόμου μπορεί να επηρεάσουν την έκβασή της. Ειδικά για την ηλικιακή ομάδα των παιδιών και εφήβων η κληρονομική επίδραση στο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερη σε παιδιά που ακολουθούν ένα μη δραστήριο τρόπο ζωής, αλλά και σε αυτά που ζουν σε παχυσαρκιογενείς περιβάλλοντα και μεγαλώνουν με γονείς χαμηλού εκπαιδευτικού επιπέδου (71).

Το 1997 εμφανίζονται οι πρώτες μελέτες διδύμων που αναφέρονται στην αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων και φυσικής δραστηριότητας (72). Οι μελέτες αυτές καταλήγουν σε μεγαλύτερη αύξηση στο βάρος και την περιφέρεια μέσης αντρών που έχουν γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία και δεν ακολουθούν ένα δραστήριο τρόπο ζωής, σε σχέση με αυτούς που δεν εμφανίζουν γενετική προδιάθεση (72, 73). Μεταγενέστερες μελέτες σε νεαρούς ενήλικες άντρες (22-27 χρονών) ευρωπαϊκής καταγωγής επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η φυσική δραστηριότητα μειώνει την επίδραση των γονιδίων στο ΔΜΣ και στην περιφέρεια μέσης και καθιστά τα άτομα με αυξημένο γενετικό κίνδυνο για παχυσαρκία ως ιδιαίτερα ευνοημένα από ένα δραστήριο τρόπο ζωής (74). Το γονίδιο FTO έχει μελετηθεί αρκετά σε ενήλικες αλλά και παιδιά. Όσον αφορά την ομάδα των ενηλίκων επιβεβαιώνεται η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στον αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας που προκαλείται από συγκεκριμένους πολυμορφισμούς του γονιδίου (75,76). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ο κίνδυνος παχυσαρκίας σε ενήλικες με το αλληλόμορφο κινδύνου στον πολυμορφισμό rs9939609 του FTO εξασθενεί κατά 27% σε αυτούς που διατηρούν ένα δραστήριο τρόπο ζωής (75). Το 2010 έρευνα σε 20.000 άντρες και γυναίκες ευρωπαϊκής

καταγωγής που συμπεριέλαβε 12 γνωστούς μέχρι τότε πολυμορφισμούς που σχετίζονται με τον κίνδυνο παχυσαρκίας σε ενήλικες (rs3101336, rs10913469, rs6548238, rs7647305, rs10938397, rs925946, rs10838738, rs7132908, rs7498665, rs1121980, rs17782313, και rs368794, κοντά ή πάνω στα γονίδια NEGR1, SEC16B, TMEM18, ETV5, GNPDA2, BDNF, MTCH2, FAIM2, SH2B1, FTO, MC4R, και KCTD15 , αντίστοιχα) κατέληξε σε 40% μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας σε άτομα που εμφανίζουν γενετική προδιάθεση, όταν ακολουθούν ένα δραστήριο τρόπο ζωής (77).

Την ίδια κατεύθυνση ακολουθούν και μελέτες που έχουν γίνει σε δείγματα παιδιών και εφήβων. Ο Scott και η ομάδα του σε δείγμα Ελλήνων ηλικίας 1-18 χρονών, όπου έγινε γονιδιακή ανάλυση για των εντοπισμό του πολυμορφισμού rs17817449 στο FTO , ανθρωπομετρικές μετρήσεις και κατηγοριοποίηση ως προς το επίπεδο δραστηριότητάς, μελέτησαν τυχόν αλληλεπιδράσεις αυτών των παραμέτρων. Στα ευρήματα αυτής της μελέτης περιλαμβάνεται και η ανάδειξη της φυσικής δραστηριότητας ως ένα παράγοντα που μπορεί να αλλάξει την επίδραση του γονιδιακού τύπου του FTO (78). Στην μελέτη HELENA μελετήθηκε ένας άλλος πολυμορφισμός του FTO (rs9939609) όσον αφορά την αλληλεπίδραση του με τη φυσική δραστηριότητα σε δείκτες παχυσαρκίας εφήβων (79). Η έρευνα κατέληξε σε μείωση της επίδρασης του συγκεκριμένου πολυμορφισμού στα άτομα που η φυσική τους δραστηριότητα ξεπερνούσε τα 60 λεπτά καθημερινά, σε σχέση με τα άτομα που δεν ικανοποιούσαν αυτές τις συστάσεις. Συγκεκριμένα για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου έχουμε 0.17 αύξηση του ΔΜΣ, 0.40% αύξηση του σωματικού λίπους και 0.60cm αύξηση στην περιφέρεια μέσης σε αυτούς που καλύπτουν τις ημερήσιες συστάσεις άσκησης, συγκριτικά με 0.65, 1.70% και 1.15cm αντίστοιχα στην περίπτωση που δεν ικανοποιούνται οι συστάσεις. Το 2013 η ίδια μελέτη ανέδειξε έναν ακόμα πολυμορφισμό , αυτή τη φορά στο γονίδιο UCP1-rs2071415, που αλληλοεπιδρά με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας (80). Οι έφηβοι των οποίων η φυσική δραστηριότητα δεν ξεπερνούσε τα 60 λεπτά τη μέρα και ήταν φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου C/C εμφάνισαν μεγαλύτερες τιμές στο λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (+ 0.067; 95% CI, 0.028-0.106; P = 0.003), συγκριτικά με τους εφήβους που ικανοποιούσαν τις συστάσεις για φυσική δραστηριότητα. Στην μελέτη των Xi et al. 6 πολυμορφισμοί (rs7138803-FAIM2, rs1805081-NPC1, rs6499640-FTO, rs17782313-MC4R, rs6265-BDNF, rs10938397-GNPDA2) ελέγχθηκαν ως προς την συσχέτισή τους με δείκτες παχυσαρκίας παιδιών κινεζικής καταγωγής ανάλογα με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας των παιδιών (81). Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη τα παιδιά με χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και υψηλά επίπεδα καθιστικής ζωής που είχαν και τα αλληλόμορφα κινδύνου σε αυτούς τους γενετικούς τόπους εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο για παχυσαρκία. Χαρακτηριστικό είναι μάλιστα το γεγονός ότι εκτός του GNPDA2 , οι υπόλοιποι γενετικοί τόποι εμφάνισαν συσχέτιση με τον αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας μόνο στα παιδιά με χαμηλή φυσική δραστηριότητα. Το 2014 ο Richardson και η ερευνητική του ομάδα μελέτησαν 97 πολυμορφισμούς ως προς τη συσχέτιση τους με τη φυσική δραστηριότητα και το ΔΜΣ σε δείγμα εφήβων ευρωπαϊκής, αφρικανικής και ισπανικής καταγωγής (82). Στους εφήβους ευρωπαϊκής καταγωγής δύο πολυμορφισμοί εμφάνισαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (rs10938397-GNPDA2 και rs9939609-FTO), επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα προηγούμενων μελετών και άλλος ένας πολυμορφισμός βρέθηκε στους εφήβους ισπανικής καταγωγής (rs543874-LZTR2/SEC16B). Σε μεταγενέστερη ανάλυση που συμπεριέλαβε όλο το δείγμα, δυο ακόμα πολυμορφισμοί (rs2112347-POC5 και rs987237-TFAP2B) εμφάνισαν αλληλεπίδραση με τη φυσική δραστηριότητα μειώνοντας το zBMI , ενώ άλλος ένας (rs2605100 στο LYPLALI) έδειξε αύξηση του zBMI σε αυτούς που είχαν αυξημένη φυσική δραστηριότητα. Το 2017 η μελέτη των

Krishnan et al. σε ευρωπαϊκό πληθυσμό 643^{ων} παιδιών κατέληξε σε 3 νέους πολυμορφισμούς (rs16967845-SPACA3/SPRASA, rs6602024-PFKP και rs7498665-SH2B1) που εμφάνισαν αλληλεπίδραση με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας σε δείκτες παχυσαρκίας, συγκεκριμένα ως δείκτης χρησιμοποιήθηκε το ποσοστό σωματικού λίπους (83). Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη η συσχέτιση μεταξύ καθιστικής ζωής και αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους παρατηρείται στα ετερόζυγα (A/G) άτομα για το γενετικό τόπο SPACA3/SPRASA και στα ομόζυγα για τα υπολειπόμενο αλληλόμορφο (A/A) στο γονίδιο PFKP και (G/G) για το γονίδιο SH2B1. Αντιθέτως τα παιδιά με το παραπάνω γενετικό προφίλ όταν ακολουθούν μέτρια επίπεδα φυσικής δραστηριότητας στην καθημερινότητά τους έχουν μειωμένα ποσοστά σωματικού λίπους. Σε έρευνα που έγινε το 2019 από τον Song και την ερευνητική του ομάδα μελετήθηκε ο πολυμορφισμός rs2943650 στο γονίδιο IRS1 ως προς τη συσχέτισή του με την παχυσαρκία σε παιδιά κινεζικής καταγωγής ηλικίας 6-18 χρονών, αλλά και ως προς την αλληλεπίδραση του με τη φυσική δραστηριότητα (84). Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας, αλλά και να αλληλοεπιδρά με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Συγκεκριμένα τα παιδιά που ήταν φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου (C) και ακολουθούσαν καθιστική ζωή είχαν 241% μεγαλύτερο κίνδυνο παχυσαρκίας σε σχέση με τα παιδιά που ασχολούνταν με κάποια μορφή φυσικής δραστηριότητας για πάνω από μια ώρα την ημέρα. Η χρήση γενετικών σκορ που περιλαμβάνουν περισσότερους γενετικούς τόπους μας δίνει ακόμα πιο αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα. Σε δείγμα 997 παιδιών 7,3 -11,1 χρονών από την Κίνα, χρησιμοποιήθηκε γενετικό σκορ το οποίο περιελάμβανε 11 γνωστούς πολυμορφισμούς (rs6567160-MC4R, rs3829849-LMX1B, rs12429545-OLFM4, rs13253111-ELP3, rs8092503-RAB27B, rs12041852-TNNI3K, rs11676272-ADCY3, rs4854349-THEM18, rs543874-SEC16B, rs7132908-FAIM2, rs1421085-FTO) που έχουν συσχετιστεί με την αύξηση του ΔΜΣ σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς παιδιών, και μελετήθηκε η αλληλεπίδραση του γενετικού υποβάθρου με παράγοντες του τρόπου ζωής οι οποίοι περιλάμβαναν μεταξύ άλλων τη φυσική δραστηριότητα, τη διάρκεια ύπνου, διατροφικές συνήθειες και τη διάρκεια απασχόλησης με καθιστικές δραστηριότητες (85). Η έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένας πιο υγιής τρόπος ζωής μπορεί να μειώσει κατά 85% τον κίνδυνο παχυσαρκίας σε άτομα με υψηλό γενετικό σκορ, εύρημα ιδιαίτερης σημασίας αν αναλογιστούμε το πόσο σημαντικό στην πρόληψη της παχυσαρκίας είναι να εμφανίζεται τέτοια επίδραση του τρόπου ζωής από τόσο μικρές ηλικίες. Πρόσφατα ταυτοποιήθηκε ένας ακόμη πολυμορφισμός (rs16835198) στο γονίδιο FNDC5 του οποίου η επίδραση επηρεάζεται από το επίπεδο φυσικής κατάστασης. Στη μελέτη που χρησιμοποίησε ως δείκτη την καρδιοαναπνευστική κατάσταση και τη μυϊκή δύναμη 1,701 παιδιών και εφήβων, φάνηκε πως τα παιδιά με γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία μπορούν να ευνοηθούν από δραστηριότητες που αυξάνουν την μυϊκή τους δύναμη και βελτιώνουν τη λειτουργία του καρδιοαναπνευστικού συστήματος (86). Τέλος, η επίδραση του περιβάλλοντος στα παιδιά με γενετική προδιάθεση επιβεβαιώνεται από ακόμα μια μεγάλη και πολύ πρόσφατη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε γενετικό σκορ με 2,100,302 νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς σε δείγμα 3,098 παιδιών ευρωπαϊκής καταγωγής 2-16 χρονών. Τόσο η κατανάλωση φυτικών ινών, αλλά και οι μειωμένη ενασχόληση με τον υπολογιστή, την τηλεόραση και το κινητό συσχετίστηκαν με μείωση του κινδύνου για παχυσαρκία. Όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα, αν και το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, πιθανώς λόγω του ότι αξιολογήθηκε μόνο στο 40% του δείγματος, ήταν προς την ίδια κατεύθυνση με τις προαναφερθείσες μελέτες (87).

1.7 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Είναι εμφανές ότι ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη παχυσαρκίας είναι το γενετικό υποβάθρο. Ακόμα μεγαλύτερο ενδιαφέρον αποκτά πλέον η αναζήτηση αλληλεπιδράσεων του γενετικού υποβάθρου με παράγοντες του τρόπου ζωής όπως η φυσική δραστηριότητα.

Στο πλαίσιο αυτό, ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η δημιουργία γενετικού σκορ και η διερεύνηση τυχόν αλληλεπιδράσεων με το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας σε δείκτες παχυσαρκίας παιδιών και εφήβων από τη μελέτη TEENAGE.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ

Στην συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε δείγμα το οποίο προέκυψε από παιδιά εφηβικής ηλικίας που συμμετείχαν στη μελέτη TEENAGE (TEENs of Attica: Genes and Environment). Η μελέτη TEENAGE πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ετών 2008-2010 και είναι μια επιδημιολογική συγχρονική μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος συνολικά 857 εθελοντές, έφηβοι μαθητές πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης από 24 σχολεία στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής. Τα σχολεία φοίτησης των εθελοντών ήταν όλα δημόσια και επιλεγμένα με τυχαία, αποκλείοντας με αυτό τον τρόπο μεγάλες οικονομικές ανισότητες μεταξύ των εθελοντών. Παράλληλα η επιλογή των σχολείων έγινε με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να συμπεριληφθούν εθελοντές από διαφορετικές περιοχές της Αττικής με σκοπό να υπάρχει ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα με διαφορές στο μορφωτικό επίπεδο των οικογενειών και στην κοινωνικο-οικονομική τους κατάσταση. Στους γονείς/κηδεμόνες των μαθητών δόθηκαν συμφωνητικά εθελοντικής συμμετοχής, τα οποία υπογράφηκαν από αυτούς, καθώς και η μεθοδολογία και ο σκοπός της μελέτης. Το δείγμα που προέκυψε αντιστοιχούσε στο 0,7% του πληθυσμού των παιδιών 13-15 ετών που κατοικούν στο Νομό Αττικής (119.840 έφηβοι, σύμφωνα με δεδομένα της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας, απογραφή 2001).

2.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Στο δείγμα πραγματοποιήθηκε ιατρική εξέταση, αιμοληψία, ανθρωπομετρία, διατροφική αξιολόγηση, αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας, λήψη οικογενειακού ιστορικού και δημογραφικών δεδομένων και δεδομένων ανάπτυξης από την βρεφική ηλικία. Ακολούθησε δεύτερη ανάκληση 24ώρου, η οποία έγινε τηλεφωνικά τρεις με δέκα ημέρες μετά από την πρώτη αξιολόγηση.

2.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Το βάρος των εθελοντών μετρήθηκε με ζυγό ακριβείας και το ύψος με φορητό αναστημόμετρο SECA με επίπεδο ακρίβειας στο 0,1kg και 0,1cm αντίστοιχα (88). Από τα αποτελέσματα αυτών των μετρήσεων υπολογίστηκε ο ΔΜΣ ως: $\Delta\text{ΜΣ} = \text{Βάρος (kg)} / \text{Ύψος}^2 (\text{m}^2)$. Η κατηγοριοποίηση των εθελοντών ως λιπόβαροι, φυσιολογικού βάρους, υπέρβαροι και παχύσαρκοι έγινε με χρήση των οριακών τιμών του ΔΜΣ που έχουν αναπτύξει οι Cole et al. (89) και έχει υιοθετήσει η IOFT, καθώς θεωρούνται πιο αντιπροσωπευτικές για τον ελληνικό πληθυσμό ορίζοντας το υπέρβαρο σε $\Delta\text{ΜΣ}=25 \text{ kg/m}^2$ και την παχυσαρκία σε $\Delta\text{ΜΣ}=30 \text{ kg/m}^2$.

Για τον μέτρηση της περιφέρειας μέσης, ισχίων και βραχίονα σε επίπεδο ακρίβειας 0,1cm, χρησιμοποιήθηκε πλαστική μεζούρα (90). Η περιφέρεια βραχίονα μετρήθηκε σε γυμνό βραχίονα στη μισή απόσταση μεταξύ του ακρωμίου και την εσωτερική κορυφή του αγκώνα. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε απουσία ρουχισμού στο μέσο της απόστασης μεταξύ του τελευταίου πλευρού και του άκρου του λαγόνιου οστού. Η περιφέρεια ισχίων μετρήθηκε στο σημείο που παρουσίαζε την μεγαλύτερη περίμετρο. Υπολογίστηκε ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς το ύψος.

Το σωματικό λίπος υπολογίστηκε με μέτρηση των δερματικών πτυχών τρικεφάλου και του υπο-ωμοπλατιαίου μυός με ακρίβεια 0,2mm, με δερματοπτυχόμετρο Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MA, USA) (91). Για την εκτίμηση του ποσοστού του σωματικού λίπους χρησιμοποιήθηκαν οι εξισώσεις Slaughter (92).

2.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Για την αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε καταγραφή δύο ανακλήσεων 24ώρου, οι οποίες απείχαν τρεις με δέκα ημέρες. Από τις ανακλήσεις 24ώρου προέκυψαν 23 ομάδες τροφίμων, αξιολογήθηκαν οι γευματικές συνήθειες των εθελοντών με το σύστημα κατηγοριοποίησης Tailored system (93) και έγινε αξιολόγηση της υπο-αναφοράς της διαιτητικής πρόσληψης με τη μέθοδο των Goldberg et al. (94).

2.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Για την αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας των παιδιών χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας του Sallis et al. (95), το οποίο θεωρείται κατάλληλο για τον ελληνικό πληθυσμό. Στα παιδιά δόθηκε μια λίστα που περιλάμβανε 21 δραστηριότητες από τις οποίες θα έπρεπε να σημειώσουν αυτές που είχαν κάνει το προηγούμενο 24ώρο, καθώς και χώρο για άλλες τέσσερις επιπλέον δραστηριότητες που δεν περιλάμβανε η λίστα. Επίσης οι συμμετέχοντες σημείωσαν τη διάρκεια της κάθε δραστηριότητας και έγινε εκτίμηση της έντασης της άσκησης με χρήση συντελεστών διόρθωσης σύμφωνα με το αίσθημα κόπωσης- λαχάνιασμα που κατέγραψαν οι μαθητές. Με την χρήση των METs των δραστηριοτήτων, της διάρκειας και του συντελεστή διόρθωσης υπολογίστηκε η συνολική διάρκεια των δραστηριοτήτων και η ενεργειακή κατανάλωση του κάθε παιδιού. Τέλος στα παιδιά ζητήθηκε να καταγράψουν τις ώρες ενασχόλησης με την τηλεόραση, τα ηλεκτρονικά παιχνίδια και τον υπολογιστή.

2.6 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Στους συμμετέχοντες της μελέτης έγινε εκτίμηση της σεξουαλικής τους ωρίμανσης σύμφωνα με τα κριτήρια Tanner (96,97) και συλλέχθηκε δείγμα φλεβικού αίματος μετά από ολονύχτια νηστεία. Οι βιοχημικοί δείκτες που αναλύθηκαν ήταν η συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, γλυκόζης νηστείας και του δείκτη HOMA-IR (98) ($HOMA-IR = [Inσουλίνη\ νηστείας\ (mU/l) \times γλυκόζη\ νηστείας\ (mmol/l)] / 22.5$) που αφορά των βαθμό ινσουλινοαντίστασης. Τέλος εκτιμήθηκαν οι συγκεντρώσεις ορού των κυτταροκινών αντιπυρεκτίνη, λεπτίνη και ιντερλευκίνη-6.

2.7 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Στο πλαίσιο της μελέτης TEENAGE έγινε απομόνωση του γενετικού υλικού των εθελοντών με τη χρήση των αντιδραστηρίων iPrep™ PureLink™ gDNA (Invitrogen Ltd, Invitrogen Corp, USA), καθώς και σάρωση του γονιδιώματος με τη χρήση του Illumina HumanOmniExpress BeadChips (Illumina, San Diego, USA) στο ερευνητικό κέντρο Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, UK. Επίσης πραγματοποιήθηκε ποιοτικός έλεγχος των γενετικών δεδομένων προκειμένου να διασφαλιστεί η απουσία λάθους κατά τη γονοτύπηση που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ψευδώς-αρνητικές ή ψευδώς-θετικές συσχετίσεις (99).

2.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη συγκεκριμένη μελέτη δημιουργήθηκε γενετικό σκορ κινδύνου, με σκοπό την διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των πολυμορφισμών που επιλέχθηκαν ύστερα από βιβλιογραφική ανασκόπηση, με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας σε δείκτες παχυσαρκίας των παιδιών της

μελέτης TEENAGE. Για τη δημιουργία του γενετικού σκορ κινδύνου τα αλληλόμορφα μεταφράστηκαν στους αριθμούς 0, 1 και 2. Έτσι για ένα άτομο χωρίς κανένα αλληλόμορφο κινδύνου αντιστοιχεί ο αριθμός 0, στα άτομα με ένα αλληλόμορφο κινδύνου ο αριθμός 1 και στα άτομα που έχουν και τα δυο αλληλόμορφα κινδύνου ο αριθμός 2. Το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας μεταφράστηκε σε δίτιμη μεταβλητή, 0 για τα άτομα με χαμηλή φυσική δραστηριότητα και 1 για τα άτομα με μέτρια-έντονη φυσική δραστηριότητα. Τα αλληλόμορφα κινδύνου που εμφάνισαν συσχέτιση με το φαινότυπο της παχυσαρκίας, αθροίστηκαν δημιουργώντας το γενετικό σκορ κινδύνου που χρησιμοποιήθηκε. Ο υπολογισμός του σκορ (100) έγινε με τη χρήση του Plink (101). Το γενετικό σκορ που προέκυψε ήταν μη σταθμισμένο καθώς δεν υπήρχε διαθέσιμο το “βάρος” επίδρασης των αλληλομόρφων από τη βιβλιογραφία. Κατόπιν πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης για την εύρεση συσχετίσεων μεταξύ ανεξάρτητων μεταβλητών και μιας εξαρτημένης συνεχούς μεταβλητής, με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p=0.05$.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος

Στον πίνακα 3 απεικονίζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Το σύνολο των εθελοντών που αξιολογήθηκαν στην μελέτη ήταν 363 άτομα εκ των οποίων 156 αγόρια και 207 κορίτσια. Στη συνέχεια τα 36 αποκλείστηκαν λόγω ανεπαρκή δεδομένων για το επίπεδο της φυσικής τους δραστηριότητας. Οι ηλικίες των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη κυμαίνονταν από 11-16 ετών και ο μέσος όρος για το σύνολο του δείγματος ήταν 13,37 έτη. Το 13,2% των παιδιών ήταν υπέρβαρα/παχύσαρκα, το ποσοστό αυτό ήταν 16,7% για τα αγόρια και 10,6% για τα κορίτσια. Τέλος όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα το 70,9% του συνόλου του δείγματος εμφάνισε ανεπαρκή επίπεδα. Για τα αγόρια το ποσοστό ανεπαρκούς φυσικής δραστηριότητας ήταν 72,9% και για τα κορίτσια 69,5%.

Πίνακας 2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

	Σύνολο ($n=363$)	Αγόρια ($n=156$)	Κορίτσια ($n=207$)
Ηλικία (έτη)	13,37 $\pm$ 0,8	13,41 $\pm$ 0,9	13,34 $\pm$ 0,8
Υπέρβαρο/Παχυσαρκία (%)	13,2	16,7	10,6
Χαμηλή Φυσική Δραστηριότητα (%)	70,9	72,9	69,5

3.2 Γονίδια που συμπεριλήφθηκαν στο γενετικό σκορ κινδύνου

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται τα γονίδια που επιλέχθηκαν ύστερα από βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη δημιουργία του γενετικού σκορ κινδύνου για παχυσαρκία, καθώς

φαίνεται ότι αλληλοεπιδρούν με τα επίπεδα της φυσικής δραστηριότητας ως προς το φαινότυπο της παχυσαρκίας.

Πίνακας 3. Γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την παιδική - εφηβική παχυσαρκία , και αλληλοεπιδρούν με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ως προς αυτό το φαινότυπο.

ΜΝΠ	Γονίδιο	Χρωμόσωμα Αλληλόμορφα	Ονομασία	Λειτουργία/Ρόλος	Effect allele	MAF
rs9939609	FTO	16 T/A	Fat mass and obesity associate d gene	Γονίδιο σχετιζόμενο με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία (69).	A	A=0,41
rs6499640	FTO	16 G/A	Fat mass and obesity associate d gene	Γονίδιο σχετιζόμενο με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία (69).	A	A= 0,61
rs7138803	FAIM2	12 G/A	Fas apoptotic inhibitory molecure 2 gene	Γονίδιο του ανασταλτικού μορίου 2 της Fas απόπτωσης. Μεμβρανική πρωτεΐνη , εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον ιππόκαμπο , ρυθμίζει την προκαλούμενη από το συνδέτη Fas απόπτωση στους νευρώνες (102).	A	A=0,38
rs7132908	FAIM2	12 G/A	Fas apoptotic inhibitory molecure 2 gene	Γονίδιο του ανασταλτικού μορίου 2 της Fas απόπτωσης. Μεμβρανική πρωτεΐνη , εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον ιππόκαμπο , ρυθμίζει την προκαλούμενη από το συνδέτη Fas απόπτωση στους νευρώνες (102).	A	A=0,39
rs1805081	NPC1	18 T/C	hemoprot ein reductase gene	Λυσοσωμική πρωτεΐνη, συμμετέχει στην έξοδο της χοληστερόλης που προέρχεται από λιποπρωτεΐνες , από τα λυσοσώματα (103).	T	C=0,39
rs17782313	MC4R	18 T/C	Melanoco rtin-4 receptor gene	Ρυθμιστής όρεξης και ενεργειακής ομοιόστασης (69).	C	C=0,23

rs6265	BDNF	11 C/T	Brain-derived neurotrophic factor gene	Γονίδιο του εκπορευόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού παράγοντα. Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των νευρικών αυξητικών παραγόντων και προάγει την επιβίωση των νευρώνων στον ενήλικο εγκέφαλο. Πιθανώς παίζει ρόλο στη ρύθμιση της απόκρισης στο στρες και σε διαταραχές που σχετίζονται με τη διάθεση (104).	C	C=0,19
rs10938397	GNPDA2	4 A/G	Glucosamine 6-phosphate deaminase 2 gene	Γονίδιο της διαμινάσης 2 της 6-φωσφο-γλυκοζαμίνης (96). Συμμετέχει στη βιοσύνθεση της γλυκοζαμίνης και εκφράζεται στον υποθάλαμο.	G	G=0,43
rs543874	LZTR2/SEC16B	1 A/G	SEC16 homolog B, endoplasmic reticulum export factor gene	Απαιτείται για την οργάνωση της μεταφοράς πρωτεϊνών από το ενδοπλασματικό δίκτυο (104).	G	G=0,18
rs2112347	POC5	5 T/G	POC5 centriolar protein gene.	Συμμετέχει σε δομικές διαδικασίες των κεντριολίων (96).	T	G=0,36
rs987237	TFAP2B	6 A/G	Transcription factor AP-2 ή activating enhancer-binding protein 2 gene	Γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα AP-2. Κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που εκφράζεται κυρίως στον λιπώδη ιστό. Η υπερ-έκφρασή του έχει συσχετιστεί με συσσώρευση λιπιδίων και μειωμένη έκφραση	G	G=0,18

				του γονιδίου της αντιγονεκτίνης (69).		
rs16967845	SPACA3/ SPRASA	17 G/A	sperm acrosome associated 3 gene	Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια του σπέρματος που πιθανώς εμπλέκεται στην προσκόλληση στο ωάριο πριν τη γονιμοποίηση (104).	A	A=0,02
rs6602024	PFKP	10 A/G A/T	phosphofructokinase, platelet gene	Κωδικοποιεί πρωτεΐνη μέλος της οικογένειας των φωσφοφρουκτοκινάσων A. Το ένζυμο είναι ειδική για τα αιμοπετάλια ισομορφή της φωσφοφρουκτοκινάσης και παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της γλυκόλυσης (104).	A	A=0,10
rs12429545	OLFM4	13 G/A	Olfactomedin 4 gene	Γονίδιο της οσφρομεδίνης 4. Κωδικοποιεί μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία διευκολύνει την κυτταρική προσκόλληση μέσω των λεκτινών την κυτταρική επιφάνεια. Πιθανολογείται ότι συνδέεται με την μικροχλωρίδα του εντέρου και συσχετίσθ της με την παχυσαρκία (69).	A	A=0,13

3.3 Γενετικό σκορ κινδύνου και επίπεδο φυσικής δραστηριότητας

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης όπου εξετάστηκε πιθανή συσχέτιση του επιπέδου άσκησης των παιδιών με το γενετικό σκορ κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψιν ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία και το φύλο των παιδιών. Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του γενετικού σκορ και του επιπέδου δραστηριότητας των παιδιών.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα παλινδρόμησης για τη διερεύνηση πιθανής σχέσης του επιπέδου άσκησης των παιδιών με το γενετικό σκορ κινδύνου.

Μεταβλητές	B	Std. Error	t	p-value
Intercept	0,671	0,4359	1,540	0,125
ΓΣΚ	0,004	0,0067	1,540	0,534
Ηλικία	-0,030	0,031	-0,979	0,328
Φύλο (αρσενικό)	-0,037	0,051	-0,701	0,484

3.4 Γενετικό σκορ κινδύνου και zBMI

Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης όπου εξετάστηκε η πιθανή συσχέτιση του zBMI με το γενετικό σκορ κινδύνου λαμβάνοντας υπόψιν ως συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία και το φύλο. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του zBMI και του γενετικού σκορ στο δείγμα.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του zBMI με το γενετικό σκορ κινδύνου.

Μεταβλητές	B	Std. Error	t	p-value
Intercept	-1,734	0,827	-2,095	0,0368
ΓΣΚ	0,017	0,013	1,318	0,1882
Ηλικία	0,112	0,060	1,874	0,0617
Φύλο (αρσενικό)	0,101	0,100	1,007	0,3146

3.5 Αλληλεπίδραση γενετικού σκορ κινδύνου και επιπέδων φυσικής δραστηριότητας στο zBMI.

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης όπου εξετάστηκε η πιθανή αλληλεπίδραση του γενετικού σκορ με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των παιδιών σε σχέση με το zBMI . Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν ως συγχυτικοί παράγοντες η ηλικία και το φύλο. Δεν βρέθηκε σημαντική αλληλεπίδραση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας των παιδιών με το γενετικό σκορ ως προς το zBMI .

Πίνακας 6. Αποτελέσματα παλινδρόμησης για τη διερεύνηση αλληλεπίδρασης του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας με το γενετικό σκορ κινδύνου για το zBMI.

Μεταβλητές	B	Std. Error	t	p-value
Intercept	-2,638	0,8752	-3,014	0,002
ΓΣΚ	0,007	0,015	0,638	0,629
Φυσική δραστηριότητα	0,232	0,364	0,638	0,523
Ηλικία	0,173	0,062	2,775	0,00584
Φύλο (αρσενικό)	0,151	0,099	1,511	0,131
ΓΣΚ*Φυσική δραστηριότητα	0,034	0,029	1,178	0,239

3.6 Επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και zBMI.

Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης όπου εξετάστηκε η πιθανή σχέση του zBMI με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, διορθώνοντας ως προς την ηλικία και το φύλο. Βρέθηκε πως τα παιδιά που έχουν αυξημένη φυσική δραστηριότητα έχουν αύξηση του zBMI κατά 0,647.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα παλινδρόμησης για τη διερεύνηση πιθανής σχέσης μεταξύ του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας και του zBMI.

Μεταβλητές	B	Std. Error	t	p-value
Intercept	-2,599	0,836	-3,109	0,002
Φυσική δραστηριότητα	0,647	0,109	5,944	7,22e-09
Ηλικία	0,176	0,062	2,841	0,004
Φύλο (αρσενικό)	0,161	0,099	1,614	0,107

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το δείγμα της μελέτης προήλθε από πληθυσμό εφήβων κατοίκων στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής. Όσον αφορά τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος συμμετείχαν 156 αγόρια και 207 κορίτσια, η ηλικία των παιδιών που συμπεριλήφθηκαν στο δείγμα ήταν 11 έως 16 χρονών. Το ποσοστό υπέρβαρου και παχυσαρκίας με τα κριτήρια του WHO συνολικά στο δείγμα ήταν 13,2%, ενώ για τα κορίτσια ήταν 10,6% και για τα αγόρια 16,7%. Η μελέτη των Tambalis et al. στην οποία συμμετείχαν 336,014 παιδιά ηλικίας 4-17 χρονών κατέληξε σε ποσοστά υπέρβαρου 22,2% και παχυσαρκίας 9% στα αγόρια και 21,6% και 7,5% αντίστοιχα στα κορίτσια

με τα κριτήρια του IOFT (105). Στη μελέτη αυτή φαίνεται μια αυξητική τάση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας από την ηλικία των 4 μέχρι τα 11 και έπειτα μείωση αυτών των ποσοστών μπαίνοντας στην εφηβεία με τα ποσοστά να μειώνονται εμφανώς τόσο στα αγόρια, όσο και στα κορίτσια από την ηλικία των 12 και έπειτα. Την ίδια τάση μείωσης των δεικτών παχυσαρκίας μετά την ηλικία των 11-13 επιβεβαιώνει και έρευνα των Inchley et al. (106). Η διαφορά των ποσοστών αυτών με τα ποσοστά της παρούσας μελέτη μπορεί εν μέρη να οφείλεται και στο γεγονός ότι οι έφηβοι του δείγματος ήταν όλοι κάτοικοι της Αττικής και δεν περιλάμβανε κατοίκους επαρχίας όπου τα ποσοστά είναι υψηλότερα σε σχέση με τα αστικά κέντρα (107).

Το εργαλείο καταγραφής των δραστηριοτήτων των παιδιών που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν το ερωτηματολόγιο των Sallis et al. (95), το οποίο ήταν αυτοσυμπληρούμενο από τους εθελοντές και ελεγμένο για την αξιοπιστία του στον ελληνικό πληθυσμό (108). Το ποσοστό των εθελοντών που δήλωσαν ανεπαρκή φυσική δραστηριότητα ήταν 70,9% , 69,5% για τα κορίτσια και 72,9 % για τα αγόρια. Τα ποσοστά αυτά αν και είναι αρκετά υψηλά, διαφέρουν σε σχέση με τα αποτελέσματα της μελέτης των Guthold et al. όπου για τα αγόρια εμφανίζουν 80% ανεπαρκή επίπεδα άσκησης και τα κορίτσια 89,1% κατατάσσοντας την Ελλάδα στις κορυφαίες θέσεις ανεπαρκούς φυσικής δραστηριότητας των εφήβων στην Ευρώπη (53).

Το γενετικό σκορ κινδύνου δεν εμφάνισε συσχέτιση με το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας και το zBMI. Επίσης δεν εμφανίστηκε συσχέτιση αλληλεπίδρασης του γενετικού σκορ με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας για το zBMI. Αν και από τη βιβλιογραφία η επιλογή των πολυμορφισμών που επιλέχθηκαν για το σχεδιασμό του γενετικού σκορ έγινε βάση της συσχέτισής τους με το zBMI μετά από αλληλεπίδραση με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα πιθανώς λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος , αλλά και του γεγονότος ότι το γενετικό σκορ που δημιουργήθηκε δεν ήταν σταθμισμένο. Το zBMI συσχετίστηκε με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας ($p < 0,05$) και συγκεκριμένα βρέθηκε πως τα παιδιά που έχουν αυξημένη φυσική δραστηριότητα έχουν αύξηση του zBMI κατά 0,647. Λόγω του ότι η μελέτη δεν μπορεί να εξάγει συμπέρασμα τύπου αιτίας-αιτιατού πιθανώς αυτό το αποτέλεσμα να οφείλεται στο γεγονός ότι τα ήδη υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά να κάνουν προσπάθεια απώλειας βάρους αυξάνοντας και τη φυσική τους δραστηριότητα. Επίσης μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη μυϊκή μάζα των παιδιών που αθλούνται.

Στους περιορισμούς της μελέτης θα πρέπει να αναφερθεί το μέγεθος του δείγματος το οποίο ήταν 363 άτομα καθώς αποτελεί ένα αρκετά μεγάλο περιορισμό για τη διεξαγωγή συσχετίσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Επίσης το γεγονός ότι το γενετικό σκορ δεν ήταν σταθμισμένο για το συγκεκριμένο πληθυσμό αποτελεί ένα μεγάλο περιορισμό της μελέτης. Επιπλέον, τα αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια καταγραφής της σωματικής δραστηριότητας από τα ίδια τα παιδιά, βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην δυνατότητα

αξιολόγησης των εθελοντών ως προς τη χρονική διάρκεια αλλά και την ένταση των δραστηριοτήτων που ανέφεραν, όποτε μπορεί εύκολα να προκύψει υπέρ- ή υπό-αναφορά. Τέλος αν και λήφθηκαν υπόψιν ως συγχυτικοί παράγοντες το φύλο και η ηλικία ,υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που δεν αξιολογήθηκαν.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα μελέτη, με τη χρήση μη σταθμισμένου γενετικού σκορ για τους συγκεκριμένους πολυμορφισμούς δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την αλληλεπίδραση του γενετικού σκορ και του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας στο zBMI. Σε μελλοντικό στάδιο θα ήταν χρήσιμο να ερευνηθεί περαιτέρω η πιθανή επίδραση σταθμισμένου γενετικού σκορ κινδύνου στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας του εν λόγω πληθυσμού.

6. Βιβλιογραφία

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report series. Geneva, 1997.
2. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, Starc G, Pérez N, Rito AI, Kunešová M, Sant'Angelo VF, Meisfjord J, Bergh IH, Kelleher C, Yardim N, Pudule I, Petrauskiene A, Duleva V, Sjöberg A, Gualtieri A, Hassapidou M, Hyska J, Burazeri G, Petrescu CH, Heinen M, Takacs H, Zamrazilová H, Bosi TB, Sacchini E, Pagkalos I, Cucu A, Nardone P, Gately P, Williams J, Breda J. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019;12(2):244-258. Epub 2019 Apr 26
3. Nichole Tyson , Madelyn Frank. Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Apr;48:158-164.
4. Shields M, Tremblay MS. Canadian childhood obesity estimates based on WHO, IOTF and CDC cut-points. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(3):265e73.
5. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240e3.
6. National Institute for Clinical Excellence [NICE]. Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children-Clinical Guideline 43. 2006.
7. World Health Organization. Obesity and overweight. 16 February 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
8. G Nittari , S Scuri , F Petrelli , I Pirillo , N M di Luca , I Grappasonni . Fighting obesity in children from European World Health Organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. *Clin Ter*. May-Jun 2019;170(3):e223-e230.

9. <https://data.worldobesity.org/maps/?area=trends&group=G&year=2020>
10. Miriam Garrido-Miguel , Iván Caverro-Redondo , Celia Álvarez-Bueno , Fernando Rodríguez-Artalejo , Luis A Moreno , Jonatan R Ruiz , Wolfgang Ahrens , Vicente Martínez-Vizcaíno. Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children From 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019 Aug 5;173(10):e192430
11. Roccaldo R, Censi L, D'Addezio L, et al; ZOOM8 Study group. Adherence to the Mediterranean diet in Italian school children (The ZOOM8 Study). *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65 (5):621-628.
12. Kalman M, Inchley J, Sigmundova D, et al. Secular trends in moderate-to-vigorous physical activity in 32 countries from 2002 to 2010: a cross-national perspective. *Eur J Public Health.* 2015;25(suppl 2):37-40.
13. Van Hecke L, Loyen A, Verloigne M, et al; DEDIPAC consortium. Variation in population levels of physical activity in European children and adolescents according to cross-European studies: a systematic literature review within DEDIPAC. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2016;13:70.
14. Karanikolos M, Mladovsky P, Cylus J, et al. Financial crisis, austerity, and health in Europe. *Lancet.* 2013;381(9874):1323-1331.
15. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(2):275-284.
16. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IOTF TaskForce (2004) *Obesity Reviews* 5(S1).
17. World Health Organisation, World Obesity Federation (2018). *Taking Action on Childhood Obesity.*
18. Seema Kumar , Aaron S Kelly. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017 Feb;92(2):251-265.
19. Elvira Larqué, Idoia Labayen, Carl-Erik Flodmark, Inge Lissau, Sarah Czernin, Luis A. Moreno, Angelo Pietrobelli, Kurt Widhalm. From conception to infancy — early risk factors for childhood obesity. *Nature Reviews Endocrinology.* 2019 Aug;15(8):456-478.
20. Bel S, Michels N, De Vriendt T, Patterson E, Cuenca-García M, Diethelm K, et al. Association between self-reported sleep duration and dietary quality in European adolescents. *Br J Nutr* 2013;110:949e59.
21. Hunsberger M, Mehlig K, Börnhorst C, Hebestreit A, Moreno L, Veidebaum T, et al. Dietary carbohydrate and nocturnal sleep duration in relation to children's BMI: findings from the idefics study in eight European countries. *Nutrients* 2015;7:10223e36.
22. Golley RK, Maher CA, Matricciani L, Olds TS. Sleep duration or bedtime? Exploring the association between sleep timing behaviour, diet and BMI in children and adolescents. *Int J Obes* 2013;37:546e51.
23. Hense S, Barba G, Pohlabeln H, De Henauw S, Marild S, Molnar D, et al. Factors that influence weekday sleep duration in European children. *Sleep* 2011;34:633e9.
24. Garaulet M, Ortega FB, Ruiz JR, Rey-López JP, Béghin L, Manios Y, et al. Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. *The HELENA study. Int J Obes (Lond)* 2011;35: 1308e17.
25. de Jong E, Stocks T, Visscher TLS, HiraSing RA, Seidell JC, Renders CM. Association between sleep duration and overweight: the importance of parenting. *Int J Obes* 2012;36:1278e84.
26. Jiang F, Zhu S, Yan C, Jin X, Bandla H, Shen X. Sleep and obesity in preschool children. *J Pediatr* 2009;154:814e8.
27. Hitze B, Bosy-Westphal A, Bielfeldt F, Settler U, Plachta-Danielzik S, Pfeuffer M, et al. Determinants and impact of sleep duration in children and adolescents: data of the Kiel Obesity Prevention Study. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:739e46.
28. Boeke CE, Storfer-Isser A, Redline S, Taveras EM. Childhood sleep duration and quality in relation to leptin concentration in two cohort studies. *Sleep* 2014;37:613e20.

29. R. Felső , S. Lohner , K. Hollódy , É. Erhardt , D. Molnár. Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2017) 27, 751e761.
30. Jia-Yi Huang, Sui-Jian Qi. Childhood obesity and food intake. *World J Pediatr* 2015;11(2):101-107.
31. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:274-288.
32. Dennison BA, Rockwell HL, Baker SL. Excess fruit juice consumption by preschool-aged children is associated with short stature and obesity. *Pediatrics* 1997;99:15-22.
33. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med* 2004;27:205-210.
34. Berkey CS, Rockett HR, Willett WC, Colditz GA. Milk, dairy fat, dietary calcium, and weight gain: a longitudinal study of adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:543-550.
35. Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, Adams J, Metzl JD. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *J Am Diet Assoc* 2005;105:743-760.
36. Stunkard AJ, Allison KC. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1-12.
37. Fábry P, Tepperman J. Meal frequency--a possible factor in human pathology. *Am J Clin Nutr* 1970;23:1059-1068.
38. Dietz WH, Gortmaker SL. Preventing obesity in children and adolescents. *Annu Rev Public Health* 2001;22:337-353.
39. Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 1998;101:539-549.
40. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-873.
41. El-Behadli AF, Sharp C, Hughes SO, Obasi EM, Nicklas TA. Maternal depression, stress and feeding styles: towards a framework for theory and research in child obesity. *Br J Nutr*. 2015;113(suppl):S55-S71.
42. David Madden. Childhood obesity and maternal education in Ireland. *Econ Hum Biol*. 2017 Nov;27(Pt A):114-125.
43. Heelan KA, Bartee RT, Nihiser A, Sherry B. Healthier school environment leads to decreases in childhood obesity: the Kearney Nebraska Story. *Child Obes*. 2015;11(5):600-607.
44. Welker E, Lott M, Story M. The school food environment and obesity prevention: progress over the last decade. *Curr Obes Rep*. 2016;5(2):145-155.
45. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378:804-14.
46. Andrew P Hills, Lars Bo Andersen, Nuala M Byrne. Physical activity and obesity in children. *Br J Sports Med* 2011;45:866-870. doi:10.1136/bjsports-2011-090199.
47. Must A, Tybor DJ: Physical activity and sedentary behavior: a review of longitudinal studies of weight and adiposity in youth. *Int J Obes (Lond)* 2005, 29(Suppl 2):S84-96.
48. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010.
49. Barnett LM, Morgan PJ, van Beurden E, et al. Perceived sports competence mediates the relationship between childhood motor skill proficiency and adolescent physical activity and fitness: a longitudinal assessment. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008;5:40.
50. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone* 2007;40:14-27.
51. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens* 2007;25:1009-20.

52. Chaddha, A.; Jackson, E.A.; Richardson, C.R.; Franklin, B.A. Technology to Help Promote Physical Activity. *Am. J. Cardiol.* 2017, 119, 149–152.
53. Regina Guthold Gretchen A Stevens, Leanne M Riley, Fiona C Bull. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4:23-35.
54. Hidayet Suha Yuksel , Fatma Ne,se , Sahin , Nebojsa Maksimovic , Patrik Drid and Antonino Bianco. School-Based Intervention Programs for Preventing Obesity and Promoting Physical Activity and Fitness: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 347; doi:10.3390/ijerph17010347.
55. Bouchard C. Defining the genetic architecture of the predisposition to obesity: a challenging but not insurmountable task. *Am J Clin Nutr.* (2010) 91:5–6. doi: 10.3945/ajcn.2009.28933.
56. Albuquerque D, Stice E, Rodriguez-Lopez R, Manco L, Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics* 2015;290:1191–221.
57. da Fonseca ACP, Mastronardi C, Johar A, Arcos-Burgos M, Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complications* 2017;10:1549–61.
58. Rajan Kumar Singh, Permendra Kumar, Kulandaivelu Mahalingam. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol.* 2017 Feb;340(2):87-108.
59. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al: A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894.
60. Haworth CM, Carnell S, Meaburn EL et al: Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2663–2668.
61. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-48.
62. Marcel den Hoed, Ulf Ekelund, Søren Brage, Anders Grøntved, Jing Hua Zhao, Stephen J. Sharp, Ken K. Ong, Nicholas J. Wareham and Ruth J.F. Loos. Genetic Susceptibility to Obesity and Related Traits in Childhood and Adolescence Influence of Loci Identified by Genome-Wide Association Studies. *DIABETES, VOL. 59, NOVEMBER 2010.*
63. Jianhua Zhao, Jonathan P. Bradfield, Haitao Zhang, Patrick M. Sleiman, Cecilia E. Kim, Joseph T. Glessner, Sandra Deliard, Kelly A. Thomas, Edward C. Frackelton, Mingyao Li, Rosetta M. Chiavacci, Robert I. Berkowitz, Hakon Hakonarson and Struan F.A. Grant. Role of BMI-Associated Loci Identified in GWAS Meta-Analyses in the Context of Common Childhood Obesity in European Americans. *Obesity (2011) 19, 2436–2439.*
64. Jonathan P. Bradfield, H. Rob Taal, Nicholas J. Timpson, André Scherag, Cecile Lecoeur, Nicole M. Warrington, Elina Hyppönen, Claus Holst et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet.* 2012 May ; 44(5): 526–531.
65. Melkaye G. Melka, Manon Bernard, Amel Mahboubi, Michal Abrahamowicz, Andrew D. Paterson, Catriona Syme, Anbarasu Lourdasamy, Gunter Schumann, Gabriel T. Leonard, Michel Perron, Louis Richer, Suzanne Veillette, Daniel Gaudet, Tomas Paus, and Zdenka Pausova. Genome-Wide Scan for Loci of Adolescent Obesity and Their Relationship with Blood Pressure. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2012, 97(1):E145–E150.
66. Mariaelisa Graff, Julius S. Ngwa, Tsegaselassie Workalemahu, Georg Homuth, Sabine Schipf, Alexander Teumer, Henry Vo¨ lzke, Henri Wallaschofski, Goncalo R. Abecasis et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Human Molecular Genetics*, 2013, Vol. 22, No. 17.
67. Janine F. Felix, Jonathan P. Bradfield, Claire Monnereau, Ralf J.P. van der Valk, Evie Stergiakouli, Alessandra Chesi, Romy Gaillard et al. Genome-wide association analysis identifies three new

- susceptibility loci for childhood body mass index. *Human Molecular Genetics*, 2016, Vol. 25, No. 2.
68. Jonathan P. Bradfield, Suzanne Vogelezang, Janine F. Felix, Alessandra Chesi et al. A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity. *Human Molecular Genetics*, 2019, Vol. 28, No. 19.
 69. Ιωάννα Ντάλλα. Αλληλεπιδράσεις γονιδίων και διατροφικών παραγόντων στην παιδική παχυσαρκία. ΑΘΗΝΑ 2013.
 70. Petra Loid, Taina Mustila, Riikka E. Mäkitie, Heli Viljakainen, Anders Kämpe, Päivi Tossavainen, Marita Lipsanen-Nyman, Minna Pekkinen and Outi Mäkitie. Rare Variants in Genes Linked to Appetite Control and Hypothalamic Development in Early-Onset Severe Obesity. *Frontiers in Endocrinology*. 21 February 2020.
 71. Anke Hüls, Marvin N. Wright, Leonie H. Bogl, Jaakko Kaprio, Lauren Lissner, Dénes Molnár, Luis A. Moreno, Stefaan De Henauw, Alfonso Siani, Toomas Veidebaum, Wolfgang Ahrens, Iris Pigeot, Ronja Foraita. Polygenic risk for obesity and its interaction with lifestyle and sociodemographic factors in European children and adolescents. *International Journal of Obesity* (2021) 45:1321–1330.
 72. Heitmann BL, Kaprio J, Harris JR, Rissanen A, Korkeila M, Koskenvuo M. Are genetic determinants of weight gain modified by leisure-time physical activity? A prospective study of Finnish twins. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 66: 672–8.
 73. Nina Karnehed, Per Tynelius, Berit L Heitmann and Finn Rasmussen. Physical activity, diet and gene–environment interactions in relation to body mass index and waist circumference: The Swedish Young Male Twins Study. *Public Health Nutrition*: 9(7), 851–858.
 74. L Mustelin, K Silventoinen, K Pietiläinen, A Rissanen and J Kaprio. Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist circumference: a study in young adult twins. *International Journal of Obesity* (2009) 33, 29–36.
 75. Tuomas O. Kilpelainen, Lu Qi, Soren Brage, Stephen J. Sharp, Emily Sonestedt, Ellen Demerath, Tariq Ahmad, Samia Mora, Marika Kaakinen, Camilla Helene Sandholt, Christina Holzapfel et al. Physical Activity Attenuates the Influence of FTO Variants on Obesity Risk: A Meta-Analysis of 218,166 Adults and 19,268 Children. *PLoS Medicine* November 2011
 76. Carlos Celis-Morales, Cyril F.M. Marsaux, Katherine M. Livingstone, Santiago Navas-Carretero, Rodrigo San-Cristobal, Clare B. O'donovan, Hannah Forster, Clara Woolhead, Rosalind Fallaize, Anna L. Macready, Silvia Kolossa, Jacqueline Hallmann, Lydia Tsigoti, Christina P. Lambrinou, George Moschonis, Magdalena Godlewska, Agnieszka Surwiłło, Keith Grimaldi, Jildau Bouwman, Yannis Manios, Iwona Traczyk, Christian A. Drevon, Laurence D. Parnell, Hannelore Daniel, Eileen R. Gibney, Lorraine Brennan, Marianne C. Walsh, Mike Gibney, Julie A. Lovegrove, J. Alfredo Martinez, Wim H.M. Saris, and John C. Mathers, on behalf of the Food4Me Study. Physical Activity Attenuates the Effect of the FTO Genotype on Obesity Traits in European Adults: The Food4Me Study. *Obesity* (2016) 24, 962-969. doi:10.1002/oby.21422.
 77. Shengxu Li, Jing Hua Zhao, Jian'an Luan, Ulf Ekelund, Robert N. Luben, Kay-Tee Khaw, Nicholas J. Wareham, Ruth J. F. Loos. Physical Activity Attenuates the Genetic Predisposition to Obesity in 20,000 Men and Women from EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS Medicine* August 2010.
 78. Robert A Scott, Mark ES Bailey, Colin N Moran, Richard H Wilson, Noriyuki Fuku, Masashi Tanaka, Athanasios Tsiokanos, Athanasios Z Jamurtas, Evangelia Grammatikaki, George Moschonis, Yannis Manios and Yannis P Pitsiladis. FTO genotype and adiposity in children: physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males. *European Journal of Human Genetics* (2010) 18, 1339–1343.
 79. Jonatan R. Ruiz, PhD; Idoia Labayen, PhD; Francisco B. Ortega, PhD; Vanessa Legry, PhD; Luis A. Moreno, MD, PhD; Jean Dallongeville, MD, PhD; David Martínez-Gómez, BSc; Szilvia Bokor, MD,

- PhD; Yannis Manios, PhD; Donatella Ciarapica, PhD; Frederic Gottrand, MD, PhD; Stefaan De Henauw, MD, PhD; Denes Molnár, MD, PhD; Michael Sjöström, MD, PhD; Aline Meirhaeghe, PhD; for the HELENA Study Group. Attenuation of the Effect of the FTO rs9939609 Polymorphism on Total and Central Body Fat by Physical Activity in Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(4):328-333.
80. Jose Miguel Pascual-Gamarra, Diego Salazar-Tortosa, Borja Martinez-Tellez, Idoia Labayen, Azahara I. Rupérez, Laura Censi, Yannis Manios, Esther Nova, Eva Gesteiro, Luis A. Moreno, Aline Meirhaeghe, Jonatan R. Ruiz. Association between UCP1, UCP2, and UCP3 gene polymorphisms with markers of adiposity in European adolescents: The HELENA study. *Pediatric Obesity*. 2019;14:e12504.
 81. Bo Xi, Chunyu Wang, Lijun Wu, Meixian Zhang, Yue Shen, Xiaoyuan Zhao, Xingyu Wang, and Jie Mi. Influence of Physical Inactivity on Associations Between Single Nucleotide Polymorphisms and Genetic Predisposition to Childhood Obesity. *Am J Epidemiol*. 2011;173(11):1256–1262.
 82. Richardson AS, North KE, et al. Moderate to vigorous physical activity interactions with genetic variants and body mass index in a large US ethnically diverse cohort. *Pediatr Obes*. 2014; 9(2):e35–e46.
 83. Mohanraj Krishnan, Andrew N Shelling, Clare R Wall, Edwin A Mitchell, Rinki Murphy, Lesley M E McCowan, John M D Thompson and on behalf of the Children of SCOPE study group. Gene-By-Activity Interactions on Obesity Traits of Six Year Old New Zealand European Children: A Children of SCOPE Study. *Pediatric Exercise Science* June 12, 2017.
 84. Qiying Song, Jieyun Song, Chenxiong Li, Zheng Liu, Yang Wang, Lu Qi, Yan Wang, Haijun Wang. Physical activity attenuates the association between the IRS1 genotype and childhood obesity in Chinese children. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2019) 29, 793e801.
 85. Jiao Fang, Chun Gong, Yuhui Wan, Yuanyuan Xu, Fangbiao Tao, Ying Sun. Polygenic risk, adherence to a healthy lifestyle, and childhood Obesity. *Pediatric Obesity*. 2019;14:e12489.
 86. Pâmela Ferreira Todendi, Caroline Brand, João Francisco de Castro Silveira, Ryan Donald Burns, J. Alfredo Martínez, Marilu Fiegenbaum, Anelise Reis Gaya, Jane Dagmar Pollo Renner, Cézar Priscila Reuter, and Andréia Rosane de Moura Valim. Cardiorespiratory Fitness and Muscular Strength Moderates the Relationship between FNDC5 Polymorphism and Adiposity in Children and Adolescents. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021.
 87. Anke Hüls, Marvin N. Wright, Leonie H. Bogl, Jaakko Kaprio, Lauren Lissner, Dénes Molnár, Luis A. Moreno, Stefaan De Henauw, Alfonso Siani, Toomas Veidebaum, Wolfgang Ahrens, Iris Pigeot, Ronja Foraita. Polygenic risk for obesity and its interaction with lifestyle and sociodemographic factors in European children and adolescents. *International Journal of Obesity* (2021) 45:1321–1330.
 88. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, Recumbent Length, and Weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1988:3-8.
 89. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;335:194.
 90. Callaway CW, Clumlea WC, Bouchard C, Himes JH. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1988:39-54.
 91. Harrison G, Buskirk ER, Carter JEL, et al. Skinfold Thicknesses and Measurement Technique. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1988:55-70.
 92. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60:709-23.

93. Andersson I, Rossner S. Meal patterns in obese and normal weight men: the 'Gustaf' study. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:639-46.
94. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:569-81.
95. Sallis JF, Strikmiller PK, Harsha DW, et al. Validation of interviewer- and self-administered physical activity checklists for fifth grade students. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:840-51.
96. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.
97. Duke PM, Litt IF, Gross RT. Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics* 1980;66:918-20.
98. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
99. Anderson CA. Data Quality Control. In: Zeggini E, Morris A, eds. *Analysis of Complex Disease Association Studies A practical Guide*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2011.
100. Igo RP Jr, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. (2019) Genetic Risk Scores. *Curr Protoc Hum Genet*;104(1):e95.
101. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ & Sham PC (2007) PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81.
102. Fernández M, Segura MF, Solé C, Colino A, Comella JX, Ceña V J *Neurochem*. 2007 Oct; 103(1):190-203. Lifeguard/neuronal membrane protein 35 regulates Fas ligand-mediated apoptosis in neurons via microdomain recruitment. *J Neurochem*. 2007 Oct;103(1):190-203.
103. Rodney E Infante , Michael L Wang, Arun Radhakrishnan, Hyock Joo Kwon, Michael S Brown, Joseph L Goldstein. NPC2 facilitates bidirectional transfer of cholesterol between NPC1 and lipid bilayers, a step in cholesterol egress from lysosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 7;105(40):15287-92.
104. Nuala A O'Leary , Mathew W Wright , J Rodney Brister , Stacy Ciufo , Diana Haddad , Rich McVeigh , Bhanu Rajput , Barbara Robbertse et al. Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jan 4;44(D1):D733-45.
105. K D Tambalis , D B Panagiotakos , G Psarra , L S Sidossis. Current data in Greek children indicate decreasing trends of obesity in the transition from childhood to adolescence; results from the National Action for Children's Health (EYZHN) program. *J Prev Med Hyg* 2018 Mar 30;59(1):E36-E47.
106. Inchley J, Currie D, Budisavljevic S, et al. Spotlight on Adolescent Health and Well-being. Findings From the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Survey in Europe and Canada. International report. Volume 1. Key findings. WHO Regional Office for Europe: Copenhagen; 2020:1-59.
107. Tambalis, K. D., Panagiotakos, D. B., Kavouras, S. A., Papoutsakis, S. & Sidossis, L. S. 2013. Higher prevalence of obesity in Greek children living in rural areas despite increased levels of physical activity. *J Paediatr Child Health*, 49, 769-74.
108. Gioxari A, Kavouras SA, Tambalis K, Maraki M, Sidossis LS. Reliability and criterion validity of the Self-Administered Physical Activity Checklist in Greek children. *European Journal of Sport Science* 2013;13:105-111.

