



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

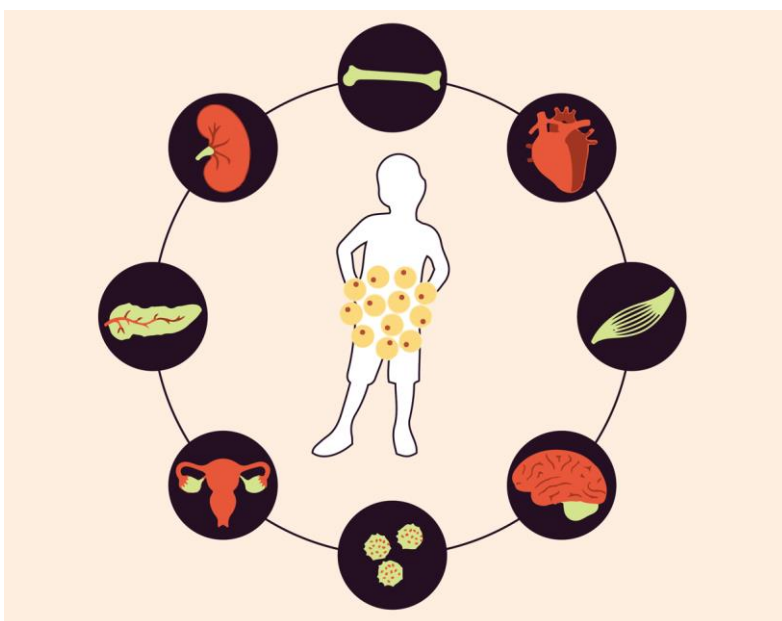
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Ο ρόλος των λιποκυτταροκινών στη μεταβολική υγεία σε άτομα σχολικής ηλικίας. Δεδομένα από τη μελέτη Healthy Growth.

Πτυχιακή Εργασία

Μπόκου Νικολέτα- Μαρία



Αθήνα, Ιούλιος 2023



HAROKOPIO UNIVERSITY

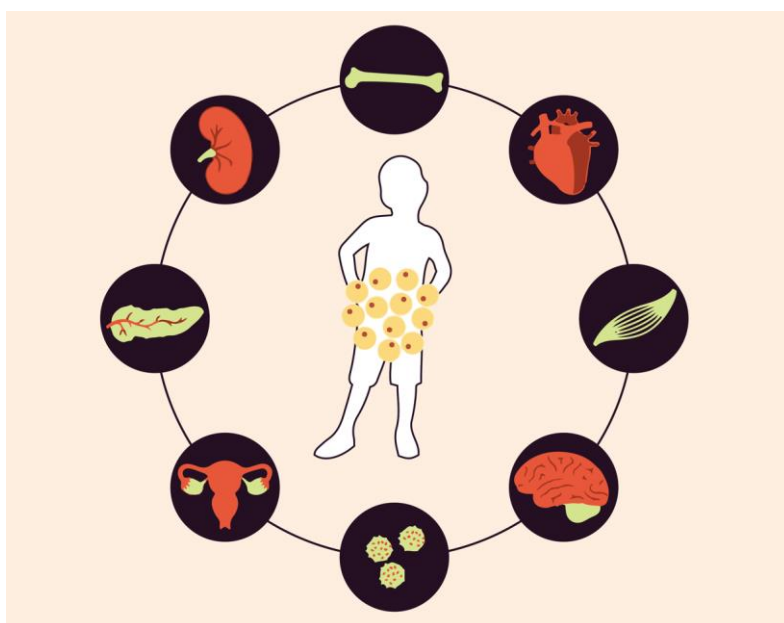
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES & EDUCATION

DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS

The role of adipokines in metabolic health of school-aged individuals. Data from the Healthy Growth study.

Bachelor thesis

Bokou Nikoleta-Maria



Athens, July 2023



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

**Αναστασίου Κωνσταντίνος (Επιβλέπων), Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

**Μανιός Ιωάννης, Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

**Τσίγκος Κωνσταντίνος, Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας –
Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Ο/ Η Μπόκου Νικολέτα- Μαρία,

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

Ολοκληρώνοντας την παρούσα πτυχιακή εργασία θα ήθελα να ευχαριστήσω των επιβλέπων καθηγητή μου κο Κωνσταντίνο Αναστασίου, Επίκουρο καθηγητή Διατροφής Άσκησης και Υγείας, για τη συνολική καθοδήγηση που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας, τη βοήθεια στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων και την άψογη συνεργασία μας σε όλη αυτή την πορεία.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κο Ιωάννη Μανιό, Καθηγητή Διατροφικής Αγωγής και Αξιολόγησης, και τον κο Κωνσταντίνο Τσίγκο, Καθηγητή Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού, για τη συμμετοχή τους στη εξεταστική επιτροπή και την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου που με στήριξαν στην προσπάθεια ολοκλήρωσης της πτυχιακής μου. Σας ευχαριστώ όλους ξεχωριστά.

Μπόκου Νικολέτα- Μαρία

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	10
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
1.1 Ιστορική Αναδρομή.....	12
1.2. Μεταβολική Υγεία	13
1.2.1. Μεταβολική υγεία παιδιών.....	14
1.3. Ορισμός του Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ)	15
1.3.1. Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά ΜΣ.....	16
1.4. Κριτήρια Μεταβολικού συνδρόμου	17
1.5. Χαρακτηριστικά ΜΣ	21
1.5.1. Κεντρική Παχυσαρκία	21
1.5.1.1. CRP	22
1.5.1.2. IL-6.....	22
1.5.2. Αντίσταση στην Ινσουλίνη	23
1.5.3. Δυσλιπιδαιμία	24
1.5.4. Αρτηριακή Υπέρταση	25
1.5.5. Δυσανοχή στη Γλυκόζη.....	27
1.6. Μεταβολικό Σύνδρομο σε Παιδιά	28
1.7. Διαγνωστικά κριτήρια του Μεταβολικού Συνδρόμου για παιδιά και εφήβους.....	29
1.8. Χαρακτηριστικά ΜΣ σε παιδιά.....	31
1.8.1. Παιδιά με Παχυσαρκία.....	31
1.8.2. Αρτηριακή Υπέρταση σε Παιδιά.....	31
1.8.3. Δυσλιπιδαιμία σε παιδιά.....	32
1.9. Λυποκυτταροκίνες.....	32
1.9.1. Λεπτίνη.....	32
1.9.2. Αδιπονεκτίνη	35
1.9.3. Λόγος λεπτίνης/ αδιπονεκτίνης (L/ A).....	37
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	41
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	42
3.1. Πληθυσμός μελέτης.....	42
3.2. Δειγματοληψία- Τυχαιοποίηση.....	42
3.3. Ανθρωπομετρικοί Δείκτες	43
3.3.1. Μετρήσεις βάρους και ύψους.....	43
3.3.2. Περιφέρειες	43
3.3.3. Ορισμός υπέρβαρου/παχυσαρκίας και κεντρικής παχυσαρκίας	43
3.4. Δείκτες σύστασης σώματος.....	44
3.5. Φυσική εξέταση- Κλινικοί δείκτες	44

3.5.1. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης	44
3.5.2. Στάδιο βιολογικής/ σεξουαλικής ωρίμανσης κατά Tanner	45
3.6. Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες	45
3.6.1. Συνολικός αριθμός δειγμάτων αίματος	45
3.6.2. Γλυκαιμικό προφίλ	45
3.6.3. Λιπιδαιμικό προφίλ	46
3.7. Στατιστική ανάλυση	46
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	48
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	54
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	61

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το Μεταβολικό Σύνδρομο είναι μια πολυπαραγοντική πάθηση που χαρακτηρίζεται από ένα σύμπλεγμα αλληλένδετων παραγόντων κινδύνου (κεντρική παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία, και αρτηριακή υπέρταση), με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο πρώιμης ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο αυξανόμενος επιπολασμός του το καθιστά ένα από τα κορυφαία προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, τόσο για τους ενήλικες όσο και για τα παιδιά. Στην παρούσα μελέτη ασχοληθήκαμε με τα παιδιά, ωστόσο η διαθέσιμη βιβλιογραφία έχει βασιστεί κατά κύριο λόγο στους ενήλικες.

Σκοπός: Σκοπός της εν λόγω μελέτης είναι η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων των επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και του λόγου τους, με την μεταβολική υγεία παιδιών 9-13 ετών.

Υλικό: Το δείγμα αποτελούνταν από 2627 παιδιά (1329 αγόρια και 1298 κορίτσια) ηλικίας 9-13 ετών από διάφορες περιοχές της Ελλάδας.

Μεθοδολογία: Για τον ορισμό του Μεταβολικού Συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του IDF (2007), προσαρμοσμένα για παιδιά και εφήβους. Από τους εθελοντές ελήφθησαν δείγματα αίματος, ανθρωπομετρικοί και κλινικοί δείκτες και πραγματοποιήθηκε φυσική εξέταση. Στην πολλαπλή παλινδρόμηση έγινε διόρθωση για το στάδιο ενήβωσης των παιδιών (στάδιο Tanner).

Αποτελέσματα: Ο συνολικός επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου στα παιδιά ήταν 2,2%. Επικρατέστερος παράγοντας του Μεταβολικού Συνδρόμου, με συχνότητα εμφάνισης 21,4%, ήταν τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης νηστείας και ασθενέστερος τα επίπεδα τριγλυκεριδίων αίματος (1,6%). Τα αποτελέσματα της λογαριθμικής παλινδρόμησης, όταν δεν συνυπολογίστηκε κανένας συγχρητικός παράγοντας, έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, η κεντρική παχυσαρκία και το ίδιο το Μεταβολικό Σύνδρομο, παρουσιάζουν θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον λόγο της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη. Αντίστοιχα, όταν προστέθηκε το στάδιο Tanner ως συγχρητικός παράγοντας, θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον λόγο εμφάνισαν τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.

Συμπέρασμα: Συνοψίζοντας, ο λόγος της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη, εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με όλα τα επιμέρους συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου και με το ίδιο το σύνδρομο, με εξαίρεση τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας, υποδηλώνοντας την αξία του ως προγνωστικό δείκτη για την παρουσία του συνδρόμου. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, για σύγκριση και εξαγωγή πιο αντιπροσωπευτικών συμπερασμάτων.

Λέξεις κλειδιά: Μεταβολικό Σύνδρομο, επιμέρους συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου, παιδιά, λόγος λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη

ABSTRACT

Introduction: The Metabolic Syndrome is a multifactorial disease characterized by a complex of interrelated risk factors (central obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, and arterial hypertension), resulting in an increased risk of early development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The increasing prevalence makes it one of the leading public health problems worldwide, for both adults and children. In the present study we dealt with children, however the available literature has been based mainly on adults.

Purpose: The purpose of this study is to investigate possible correlations of leptin, adiponectin levels and their ratio with the metabolic health of 9-13 year old children.

Material: The sample consisted of 2,627 children (1329 boys and 1298 girls) aged 9-13 from various regions of Greece.

Methodology: The IDF (2007) criteria, adapted for children and adolescents, were used to define the Metabolic Syndrome. Blood samples, anthropometric and clinical indicators were obtained from the volunteers, and a physical examination was performed. In multiple regression, correction was made for children's stage of puberty (Tanner stage).

Results: The overall prevalence of the Metabolic Syndrome in children was 2.2%. The predominant factor of the Metabolic Syndrome, with an incidence of 21.4%, was high fasting glucose levels, and the weakest, high blood triglyceride levels (1.6%). Log regression results, when no confounders were taken into account, showed that high triglyceride levels, high blood pressure levels, low HDL cholesterol levels, central obesity and the Metabolic Syndrome itself, showed a positive statistically significant association with the ratio of leptin to adiponectin. Respectively, when Tanner stage was added as a confounding factor, high blood pressure levels and low HDL cholesterol levels showed a positive statistically significant association with the ratio.

Conclusion: In summary, the ratio of leptin to adiponectin shows a significant correlation with all the individual components of the Metabolic Syndrome and with the syndrome itself, with the exception of high fasting plasma glucose levels, suggesting its value as a prognostic marker

for the presence of the syndrome . However, further studies are deemed necessary in this age group, to compare and draw more representative conclusions.

Key words: The Metabolic Syndrome, individual components of the Metabolic Syndrome, children, leptin to adiponectin ratio

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ σύμφωνα με American Diabetes Association/ 2015 (ADA)

Εικόνα 2: Ρύθμιση της όρεξης από τη λεπτίνη που δρα στον τόξο πυρήνα του υποθαλάμου. POMC, proopiomelanocortin; NPY, neuropeptide Y; AgRP, agouti-related protein; MCR, melanocortin receptors; GABA, γ-aminobutyric acid

Εικόνα 3: Υποθετικό μοντέλο για τις δράσεις της αδιπονεκτίνης.

Εικόνα 4: Διαγραμματική απεικόνιση επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και αναλογίας αδιπονεκτίνη/λεπτίνη σε σχέση με τον ΔΜΣ.

Εικόνα 5: ORs και 95% CI για λεπτίνη, αδιπονεκτίνη και L/A με ΜΣ.

Εικόνα 6: Πρόσθετα περιγραφικά χαρακτηριστικά πληθυσμού στόχου σχετιζόμενα με το Μεταβολικό Σύνδρομο.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Κύρια χαρακτηριστικά του ΜΣ.

Πίνακας 2: Κριτήρια διάγνωσης ΜΣ διαφορετικών οργανισμών υγείας.

Πίνακας 3: Κατωφλικές τιμές περιφέρειας μέσης ανά φυλή, The IDF consensus worldwide definition of the MS, 2006.

Πίνακας 4: Κατηγοριοποίηση αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις συστάσεις 2017 AHA

Πίνακας 5: Κατηγοριοποίηση αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις συστάσεις 2018 ESH/ESC.

Πίνακας 6: Μια σειρά από τους δημοσιευμένους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου στην παιδιατρική.

Πίνακας 7: Ορισμός ΜΣ για παιδιά, 2007 International Diabetes Federation (IDF).

Πίνακας 8: Κατηγοριοποίηση αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους 2016 ESH.

Πίνακας 9: Περιγραφικά χαρακτηριστικά πληθυσμού στόχου.

Πίνακας 10: Γραμμικές συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα λεπτίνης (L), αδιπονεκτίνης (A), του λόγου λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη (L/A), και παραμέτρους της μεταβολικής υγείας.

Πίνακας 11: Ο ρόλος της λεπτίνης στα επιμέρους συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου.

Πίνακας 12: Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης στα επιμέρους συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου.

Πίνακας 13: Ο ρόλος του λόγου λεπτίνης/ αδιπονεκτίνης στα επιμέρους συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

	Ελληνικά	Αγγλικά
ADA	Αμερικανική Εταιρία Διαβήτη	American Diabetes Association
AHA/NHLBI	Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία	American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute
CVD	Καρδιαγγειακά νοσήματα	Cardiovascular Disease
EGIR	Ευρωπαϊκή ομάδα για την μελέτη της ινσουλινοαντίστασης	European Group for Study of Insulin Resistance
GI	Δυσανοχή στη γλυκόζη	Glucose Intolerance
HDL	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη	High Density Lipoprotein
IDF	Διεθνής Ομοσπονδία για τον Διαβήτη	International Diabetes Federation
IFG	Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας	Impaired Fasting Glucose
IGT	Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη	Impaired Glucose Tolerance
MetS (ΜΣ)	Μεταβολικό Σύνδρομο	Metabolic Syndrome
NCEP/ATP III	Ομάδα θεραπευτικής αντιμετώπισης ενηλίκων του εθνικού προγράμματος εκπαίδευσης για την χοληστερόλη	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHANES	Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής	National Health and Nutrition Examination Survey
LDL	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη	Low Density Lipoprotein
TG	Τριγλυκερίδια	Triglycerides
WC	Περιφέρεια μέσης	Waist Circumference
WHO (ΠΟΥ)	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας	World Health Organization
WHR	Λόγος περιφέρειας μέσης/ περιφέρειας ισχίου	Waist-to-hip-ratio
ΔΑΠ	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση	Diastolic Blood Pressure
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση	Systolic Blood Pressure

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταβολική υγεία καθορίζεται από την παρουσία μεταβολικών παραγόντων κινδύνου για χρόνιες μη μεταδοτικές ασθένειες, κυρίως καρδιακές παθήσεις, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρκίνο, χρόνια αναπνευστική νόσο, και διαβήτη. Ωστόσο, δεν υπάρχει καθολικός ορισμός για έναν μεταβολικά μη υγιή φαινότυπο. Ως εκ τούτου, ο ορισμός των μεταβολικά μη υγιών ατόμων ως ατόμων που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο αντιπροσωπεύει μια εναλλακτική. Συνεπώς, η μεταβολική υγεία θα εκφραστεί με βάση τα επιμέρους χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου σε αυτή τη μελέτη. Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινής αδένας, μέσω της παραγωγής πληθώρας ορμονών και παραγόντων, σηματοδοτεί άμεσα ή έμμεσα τη μεταβολική κατάσταση. Οι λιποκυτταροκίνες, που αποτελούν μια ομάδα παραγόμενων από τα λιποκύτταρα πρωτεϊνών, χαρακτηρίζονται από ένα ευρύ φάσμα αυτοκρινικών, παρακρινικών, και ενδοκρινικών δράσεων που επηρεάζουν σημαντικά το μεταβολισμό. Δύο από τους σημαντικότερους αντιπροσώπους αυτών, αποτελούν οι ορμόνες λεπτίνη και αδιπονεκτίνη, η έκκριση των οποίων επηρεάζει τη λειτουργία ποικίλων ιστών και οργάνων. Από εδώ και πέρα θα παρουσιαστεί μία σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη μεταβολική υγεία, τα επιμέρους χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου με τα οποία ορίσαμε τη μεταβολική υγεία, καθώς και ο μηχανισμός δράσης της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης στον οργανισμό. Έπειτα θα μελετηθεί η επίδραση των δύο αυτών λιποκυτταροκινών στην μεταβολική υγεία και η χρησιμότητά τους ως δείκτες αυτής.

1.1. Ιστορική Αναδρομή

Ιστορικά, το μεταβολικό σύνδρομο έχει περιγραφεί με πλήθος ονομασιών στο πέρασμα των χρόνων, όπως Syndrome X, “Deadly Quartet”, Insulin Resistance Syndrome, Reaven’s Syndrome αλλά και πολλές άλλες. Η πρώτη αναφορά για το συνδυασμό μεταβολικών διαταραχών που είναι πλέον γνωστός ως μεταβολικό σύνδρομο, καταγράφηκε τη δεκαετία του 1920 από τον Kylin ως η ομαδοποίηση της υπέρτασης, της υπεργλυκαιμίας και της ουρικής αρθρίτιδας. Δύο δεκαετίες αργότερα (1940), ο Jean Vague συνέδεσε το σπλαχνικό λίπος με μεταβολικές διαταραχές σχετιζόμενες με καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΝ) και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2. Τρεις δεκαετίες αργότερα, το 1970, ο Gerald Phillips υποστήριξε, ότι το γήρας, η παχυσαρκία, και άλλες κλινικές εκδηλώσεις άμεσα συνδεδεμένες

με το ΜΣ, συσχετίζονται με καρδιαγγειακές παθήσεις. Ο Reaven το 1988, χρησιμοποίησε τον όρο «Σύνδρομο Χ» και καθιέρωσε σταθερά την κλινική σημασία της ινσουλινοαντίστασης στο σύνδρομο, αν και η παχυσαρκία δεν συμπεριλήφθηκε. Το 1989, ο Kaplan μετονόμασε το σύνδρομο σε “Deadly Quartet” λόγω του συνδυασμού των τεσσάρων στοιχείων, της κεντρικής παχυσαρκίας, της δυσανεξίας στη γλυκόζη, της υπερτριγλυκεριδαιμίας, και της υπέρτασης, και το 1992, μετονομάστηκε ξανά σε «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη».

Σήμερα έχει επικρατήσει ο όρος «μεταβολικό σύνδρομο», παραμένοντας η πιο χρήσιμη και ευρέως αποδεκτή περιγραφή αυτής της ομάδας μεταβολικά σχετιζόμενων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, που προδιαθέτουν επίσης υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη, σε περίπτωση που δεν προϋπάρχει.^{1,2}

1.2. Μεταβολική Υγεία

Δεν υπάρχει σταθερός ορισμός για τη μεταβολική υγεία, αλλά η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ως ο βασικός μηχανισμός παθογένεσης. Το κύριο πρόβλημα σχετικά με την εμπλοκή της έννοιας της μεταβολικής υγείας στην κλινική πράξη, είναι η απουσία ενιαίων συναινετικών καθοριστικών κριτηρίων. Έτσι, οι φαινότυποι που έχουν ταυτοποιηθεί, ταξινομούνται συνήθως χρησιμοποιώντας το ΔΜΣ, το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη, τον αριθμό των συστατικών του μεταβολικού συνδρόμου, την ποσότητα του σπλαχνικού λίπους και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.³⁻⁶

Η παχυσαρκία, η οποία σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, όπως υπεργλυκαιμία, ινσουλινοαντίσταση, υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία, είναι ένας πολύ διαδεδομένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων.⁷ Ωστόσο, έχει αναγνωριστεί, ότι δεν αναπτύσσουν όλα τα άτομα με παχυσαρκία, τις μεταβολικές ανωμαλίες που συνδέονται με την ίδια. Η πρώτη κατηγορία ατόμων που παρουσιάζει τις μεταβολικές διαταραχές, χαρακτηρίζεται ως «μη μεταβολικά υγιής παχυσαρκία (Metabolically Unhealthy Obese, MUO)», ενώ τα άτομα που δεν τις εμφανίζουν, ως «μεταβολικά υγιή παχύσαρκα άτομα (Metabolically Healthy Obese, MHO)». ^{4,6,7}

Συνολικά, ο τεκμηριωμένος επιπολασμός των ΜΗΟ είναι 6 -40% για τους ενήλικες.⁸ Η μεταβολική κατάσταση της υγείας είναι επίσης κρίσιμη για τα μη πάσχοντα από παχυσαρκία άτομα. Παρά το φυσιολογικό βάρος τους, σημαντικό ποσοστό ατόμων έχουν μεταβολικές

διαταραχές, αναφερόμενοι ως άτομα με μεταβολικά μη υγιές φυσιολογικό σωματικό βάρος (Metabolically Unhealthy non Obese, MUNO).⁹

Η μεταβολική ετερογένεια της παχυσαρκίας, οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, που συμβάλλουν στην εξέλιξη των φαινοτύπων, και ενέχουν συμπεριφορικές, γενετικές, φαινοτυπικές και βιολογικές πτυχές.⁶ Ωστόσο, οι προηγούμενες καταστάσεις δεν είναι σταθερές, καθώς αλλαγές στο σωματικό βάρος ή τη μεταβολική κατάσταση υγείας, μπορεί να μετατοπίσουν ένα άτομο σε διαφορετική κατηγορία, και να οδηγήσουν σε διαφορετικές συνέπειες για την υγεία του. Τελικά όμως, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με μεταβολικά μη υγιές φυσιολογικό βάρος, είναι παρόμοιος με τον καταγραφόμενο σε άτομα με μεταβολικά μη υγιή παχυσαρκία.^{4,5}

1.2.1. Μεταβολική υγεία παιδιών

Μελέτες δείχνουν, ότι παιδιά ή έφηβοι με παχυσαρκία, έχουν 80% περισσότερες πιθανότητες να την διατηρήσουν και στην ενήλικη ζωή, ενώ ταυτόχρονα, η παχυσαρκία είναι κύρια αιτία αυξημένης θνησιμότητας από μη φλεγμονώδεις νόσους, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Αυτό προκύπτει, καθώς ιδιαίτερα η εφηβεία, αποτελεί κρίσιμη περίοδο καθορισμού συμπεριφορών, οι οποίες δύσκολα αλλάζουν στη συνέχεια. Ο επιπολασμός των μεταβολικά υγιών παχύσαρκων (ΜΗΟ) παιδιών είναι 6- 36%.^{8,10} Μερικοί προδιαθεσικοί παράγοντες του ΜΥΟ φαινοτύπου, είναι η μεγάλη περιφέρεια μέσης, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη. Ενδεικτικά, η αυξημένη φυσική δραστηριότητα και η μειωμένη καθιστική δραστηριότητα συσχετίστηκαν θετικά με τη μεταβολική υγεία των παιδιών και των εφήβων.⁵ Καλύτερος δείκτης για ΜΥΟ στην παιδική ηλικία, δεδομένου ότι η περίμετρος της μέσης είναι μια παράμετρος που εξαρτάται επίσης από την ηλικία, αποτελούν οι αναλογίες μέσης προς γοφούς ή μέσης προς ύψος.^{5,8} Ωστόσο, είναι ασαφές αν στις νεαρές ηλικίες το ΜΗΟ και το ΜΥΟ μπορούν να θεωρηθούν ως σταθερή κατάσταση ή μπορεί να παρουσιάζουν διακυμάνσεις, λόγω του πλήθους των αλλαγών στις μεταβολικές παραμέτρους που συμβαίνουν κατά την εφηβεία. Επίσης οι διαχρονικές μελέτες σε παχύσαρκα παιδιά είναι σπάνιες.⁸

1.3. Ορισμός του Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ)

Μπορούμε πλέον να ορίσουμε το μεταβολικό σύνδρομο, ως μια πολυπαραγοντική πάθηση που περιλαμβάνει ένα σύμπλεγμα αλληλένδετων παραγόντων κινδύνου, μεταβολικής και μη μεταβολικής προέλευσης. Τα αποδεκτά μεταβολικά συστατικά του ΜΣ είναι κεντρική παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία, και αρτηριακή υπέρταση, που φαίνεται ότι προάγουν την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και άλλων μεταβολικών διαταραχών. Τόσο τα καρδιαγγειακά νοσήματα όσο και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτυχθούν ως αποτέλεσμα αυτών των μεταβολικών ανωμαλιών. Με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, αποδεικνύεται ότι το σύνδρομο είναι κοινό και έχει αυξανόμενο επιπολασμό παγκοσμίως, γεγονός που σχετίζεται σημαντικά με την αυξανόμενη παχυσαρκία και τον καθιστικό τρόπο ζωής.¹¹⁻¹⁴ Το ΜΣ σχετίζεται και με άλλες κλινικές καταστάσεις, όπως οξειδωτικό στρες, υπερουριχαιμία, υπερανδρογονισμός, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ηπατική στεάτωση, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, αποφρακτική άπνοια ύπνου, υπογοναδισμός, αλκοολική νόσος και ορισμένες μορφές καρκίνου. Ακόμα, τα άτομα με αυτά τα χαρακτηριστικά εκδηλώνουν συνήθως μια προθρομβωτική και προφλεγμονώδη κατάσταση.^{15,16}

Ως αποτέλεσμα, το ΜΣ αποτελεί πλέον πρόβλημα δημόσιας υγείας αλλά και κλινικό πρόβλημα, όχι μόνο για τους ενήλικες, αλλά και για τα παιδιά. Στο πλαίσιο του παραπάνω ορισμού, αναδεικνύονται στη συνέχεια τα 5 πιο κοινά και ευρέως αποδεκτά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου:

1. Παχυσαρκία

- Υπερβάλλον σωματικό βάρος
- Κεντρικού τύπου παχυσαρκία
- Αυξημένο σπλαχνικό λίπος
- Αυξημένη περιφέρεια μέσης, αυξημένος λόγος περιφέρειας μέσης/ περιφέρειας ισχίου (WHR)

2. Ινσουλινοαντοχή/ Υπερινσουλιναίμια

- Υπερινσουλιναίμια νηστείας στα πρώτα στάδια
- Αυξημένη απάντηση των β-κυττάρων στη γλυκόζη
- Μειωμένη αποθήκευση γλυκόζης επηρεασμένη από την ινσουλίνη
- Μειωμένη ευαισθησία των β-κυττάρων στη γλυκόζη
- Μειωμένος αριθμός υποδοχέων ινσουλίνης, κυρίως στο μυϊκό και λιπώδη ιστό
- Μειωμένη ενεργοποίηση της συνθάσης του γλυκογόνου στον μυϊκό και λιπώδη ιστό

3. Δυσλιπιδαιμία

• Υπερτριγλυκεριδαιμία • Μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης • Αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης • Μειωμένος λόγος LDL/HDL • Αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων
4. Δυσανοχή στη γλυκόζη/ΣΔ τύπου 2 • Μείωση των β-κυττάρων • Μειωμένη περιεκτικότητα σε ινσουλίνη • Μικροαλβουμινουρία, νευροπάθεια, νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, μικροαγγειακή νόσος δευτερογενής του ΣΔ τύπου 2
5. Υπέρταση • Αυξημένη συστολική πίεση • Αυξημένη διαστολική πίεση
*** Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά μπορεί να εμφανίζονται παράλληλα ή άλλα να εμφανίζονται αρχικά και άλλα σε μεταγενέστερο στάδιο. Η αθηροσκλήρωση, η στεφανιαία νόσος, το ΑΕΕ, η περιφερική αγγειακή νόσος, η μη φυσιολογική λειτουργία του συστήματος πήξης του αίματος και η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστούν δευτερογενώς.

Πίνακας 1: Κύρια χαρακτηριστικά του ΜΣ. ¹⁷

1.3.1. Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά ΜΣ

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα από τα κορυφαία προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός του ΜΣ κυμαίνεται μεταξύ 15% και 40% διεθνώς και είναι υψηλότερος στους πληθυσμούς των αναπτυσσόμενων χωρών. ¹⁸ Έχει φανεί, ότι παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την ηλικία, καθώς ο επιπολασμός του είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους και φτάνει το 42% σε άτομα άνω των 60 ετών. ¹² Αυτό ίσως σχετίζεται με την συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας και τον γερασμένο πληθυσμό, μολονότι έρευνες έχουν δείξει ότι παρόμοιο βιοχημικό προφίλ μπορεί να εμφανιστεί και στα παιδιά. Εκτός από τη διακύμανση ανά ηλικία, ο επιπολασμός του ΜΣ ποικίλει ανάλογα με τον τόπο (αστικό ή μη περιβάλλον), το φύλο, την φυλή, την εθνικότητα του πληθυσμού που μελετήθηκε, καθώς και τον ορισμό του συνδρόμου που χρησιμοποιείται σε κάθε περίπτωση. Όσο για το φύλο, παρουσιάζεται υψηλότερη συχνότητα στις γυναίκες από τους άνδρες, ιδιαίτερα σε ηλικία άνω των 65 ετών. Αιτία αυτού, αποτελούν οι μεταβολές που προκαλούνται από την εμμηνόπαυση, με τάση αύξησης της κοιλιακής παχυσαρκίας και ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμίας, λόγω ανεπάρκειας οιστρογόνων.

¹⁹ Επιπλέον παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνισή του μπορεί να είναι το γενετικό

υπόβαθρο, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η διατροφή, τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη και η εκπαίδευση.²⁰

Τα άτομα που φέρουν το ΜΣ, εμφανίζουν διπλάσιες πιθανότητες θανάτου, ενώ ταυτόχρονα είναι τρεις φορές πιο ευάλωτοι σε καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), σε σύγκριση με άτομα χωρίς το σύνδρομο.¹³ Επιπλέον, έχουν πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2, ένα από τα πιο συνηθισμένα χρόνια νοσήματα παγκοσμίως και κύρια αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες.²¹

1.4. Κριτήρια Μεταβολικού συνδρόμου

Με την πάροδο του χρόνου, έχουν προταθεί από διάφορους οργανισμούς, κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Τα ευρύτερα αποδεκτά είναι του: World Health Organization (WHO- 1999), The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR- 1999), National Cholesterol Education Program—Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III- 2001) και International Diabetes Federation (IDF- 2005).^{11,13,22–25}

Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα κριτήρια που προτείνονται από τους ευρέως αναγνωρισμένους οργανισμούς υγείας:

WHO (1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2006)	HARMONIZATION (IDF, AHA/NHLBI 2009)
Διαβήτης ή Ινσουλινοαντίσταση +2 από τα παρακάτω	Ινσουλινοαντίσταση ή υπερινσουλιαιμία (μόνο μη διαβητικά άτομα) +2 από τα παρακάτω	3 από τα παρακάτω	Κεντρική παχυσαρκία +2 από τα παρακάτω	3 από τα παρακάτω

1. Παχυσαρκία: ΔΜΣ> 30 kg/m ² 2. Τριγλυκερίδια ≥150mg/dl (1,7mmol/L) ή HDL-χοληστερόλη Άνδρες: <35mg/dl (0,9mmol/L) Γυναίκες: <39mg/dl (1,0mmol/L) 3. Αρτηριακή Υπέρταση >140/90mmHg 4. Μικροαλβουμινου- ρία: Απέκκριση αλβουμίνης ούρων ≥20μg/min ή αναλογία αλβουμίνης/ κρεατινίνης:≥ 30 mg/g	1. Κεντρική παχυσαρκία Περίμετρος μέσης: Άνδρες ≥94cm Γυναίκες ≥80cm 2. Δυσλιπιδαιμία: Τριγλυκερίδια >178mg/dl (2,0mmol/L) και/ή HDL-χοληστερόλη <39mg/dl (1,0mmol/L) ή λήψη φαρμάκων για δυσλιπιδαιμία 3. Αρτηριακή Υπέρταση: ≥140/90mmHg και/ή χρήση αντιυπερτασικών 4. Γλυκόζης νηστείας >110mg/dl (6,1mmol/L) χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη	1. Κεντρική παχυσαρκία Περίμετρος μέσης: Άνδρες >102cm Γυναίκες >88cm 2. Τριγλυκερίδια ≥150mg/dl (1,7mmol/L) 3. HDL-χοληστερόλη Άνδρες: <40mg/dl (1,03mmol/L) Γυναίκες: <50mg/dl (1,29mmol/L) 4. Αρτηριακή Υπέρταση: >130/85mmHg 5. Γλυκόζης νηστείας ≥110mg/dl (6,1mmol/L)	1. Τριγλυκερίδια ≥150mg/dl (1,7mmol/L) ή υπολιπιδαιμική θεραπεία 2. HDL-χοληστερόλη Άνδρες: <40mg/dl (1,03mmol/L) Γυναίκες: <50mg/dl (1,29mmol/L) ή υπολιπιδαιμική θεραπεία 3. Αρτηριακή Υπέρταση >130/85mmHg και/ή χρήση αντιυπερτασικών 4. Γλυκόζης νηστείας >100mg/dl (5,6mmol/L) ή διαγνωσμένος Διαβήτης τύπου 2	1. Αυξημένο WC με τιμές αναφοράς ειδικά για την εθνικότητα (IDF) 2. Τριγλυκερίδια ≥150mg/dl (1,7mmol/L) ή υπολιπιδαιμική θεραπεία 3. HDL-χοληστερόλη Άνδρες: <40mg/dl (1,03mmol/L) Γυναίκες: <50mg/dl (1,29mmol/L) ή υπολιπιδαιμική θεραπεία 4. Αρτηριακή Υπέρταση: >130/85mmHg 5. Γλυκόζης νηστείας >100mg/dl (5,6mmol/L) ή διαγνωσμένος Διαβήτης τύπου 2
---	--	--	--	--

Πίνακας 2: Κριτήρια διάγνωσης ΜΣ διαφορετικών οργανισμών υγείας. ^{11,13,22-25}

Αναλυτικότερα, ο πρώτος επίσημος ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου που αναπτύχθηκε, ήταν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 1999, θέτοντας ως κύριο υποκείμενο παράγοντα του συνδρόμου, τον διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης, συμπεριλαμβάνοντας την ινσουλινοαντίσταση, την μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή το σακχαρώδη διαβήτη. Επομένως, για τη διάγνωση του ΜΣ, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, απαιτείται ο συνδυασμός του διαταραγμένου μεταβολισμού γλυκόζης με δύο από τα παρακάτω συστατικά: παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και μικροαλβουμινουρία, οι κατωφλικές τιμές των οποίων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Ωστόσο, στον ορισμό του ΠΟΥ εντοπίζονται αρκετοί περιορισμοί. Ο σημαντικότερος εξ αυτών σχετίζεται με τη χρήση υπερινσουλιναϊκού-ευγλυκαιμικού σφινγκτήρα για τη μέτρηση της ινσουλινοευαισθησίας, καθιστώντας τον σχεδόν αδύνατο να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη ή σε επιδημιολογικές μελέτες, όπου η γρήγορη και απλή αξιολόγηση είναι σημαντική. Επιπρόσθετο σημαντικό περιορισμό,

αποτελεί η μικροαλβουμινουρία που δεν είναι βασικό μεταβολικό συστατικό, και η χρήση μη αντιπροσωπευτικών δεικτών για τη μέτρηση της κεντρικής παχυσαρκίας.^{1,26,27}

Αναγνωρίζοντας την δυσκολία της εφαρμογής του ορισμού του ΠΟΥ, την ίδια χρονιά (1999) ο οργανισμός European Group for the study of Insulin Resistant (EGIR) δημοσίευσε μια τροποποιημένη έκδοση κριτηρίων για το ΜΣ, βρίσκοντας εφαρμογή μόνο σε μη διαβητικά άτομα. Αυτός ο ορισμός διατηρούσε την αντίσταση στην ινσουλίνη ως ουσιαστικό παράγοντα, η οποία αυτή τη φορά βασίζεται στα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, αντί για το υπερινσουλιναιμικό- ευγλυκαιμικό σφίγκτήρα για τη μέτρηση της. Επιπλέον, εισήγαγε την περιφέρεια μέσης, ως το μέτρο της κεντρικής παχυσαρκίας, και προσαρμοσμένες τιμές για τις υπόλοιπες μεταβλητές, καθιστώντας έτσι πιο εφικτή την εφαρμογή του. Επίσης, εάν τα άτομα υποβάλλονταν σε θεραπεία για δυσλιπιδαιμία ή υπέρταση, θεωρούνταν ότι είχαν τις αντίστοιχες ανωμαλίες.^{1,26,27}

Δύο χρόνια αργότερα (2001), ο ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου ανανεώθηκε από το National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). Αυτός ο ορισμός σχεδιάστηκε για να διευκολύνει τη διάγνωση στην κλινική πράξη. Η καθοριστική διαφορά από τους προηγούμενους ορισμούς είναι ότι σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια, το ΜΣ χαρακτηρίζεται από πέντε ισάξιους παράγοντες, με προϋπόθεση την παρουσία τριών εκ των πέντε παραγόντων. Στα στοιχεία συμπεριλαμβάνεται η κεντρική παχυσαρκία (με διαφοροποιημένα κατώφλια), η υπερτριγλυκεριδαιμία, τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, η αρτηριακή υπέρταση και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Σε αντίθεση με τα κριτήρια του WHO, ο NCEP ATP III δεν συμπεριλαμβάνει μέτρηση ινσουλίνης, αποτυγχάνοντας έτσι να ανιχνεύσει πιθανή ινσουλινοαντίσταση. Ωστόσο, τα εν λόγω κριτήρια αντιπροσωπεύουν τα πιο διαδεδομένα στη βιβλιογραφία.^{1,26}

Το 2005, το International Diabetes Federation (IDF) δημοσίευσε νέα κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο, θεωρώντας την παχυσαρκία ως προαπαιτούμενο παράγοντα για τη διάγνωση του ΜΣ, με την μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη να μην κρίνεται απαραίτητη. Η προηγούμενη ενέργεια εξηγείται από το γεγονός, ότι διαφορετικοί πληθυσμοί, εθνότητες και εθνικότητες έχουν διαφορετική κατανομή του σωματικού βάρους και της περιμέτρου της μέσης, τιμές που φαίνονται στον Πίνακα 3. Αν και η σπλαχνική παχυσαρκία αναγνωρίζεται πλέον ως ένας σημαντικός παράγοντας, ο ορισμός του IDF έχει

επικριθεί για την έμφαση που δίνει στην παχυσαρκία και όχι στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. ^{12,26}

Τέλος, σε μια προσπάθεια παροχής μεγαλύτερης συνέπειας τόσο στην κλινική φροντίδα όσο και στην έρευνα ασθενών με ΜΣ, η IDF, σε συνεργασία με τη NHBLI και την AHA, δημοσίευσαν μια κοινή δήλωση το 2009, συμφωνώντας ότι η κοιλιακή παχυσαρκία δεν πρέπει να αποτελεί προϋπόθεση για τη διάγνωση, αλλά χρειάζεται να αποτελεί ένα από τα πέντε κριτήρια διάγνωσης του ΜΣ. Η εμφανής διαφορά με τον ορισμό του NCEP ATP III (2001) είναι ο καθορισμός της κεντρικής παχυσαρκίας, όπως αυτός ορίζεται με βάση την φυλή και την εθνικότητα, και όχι ως ένα συγκεκριμένο εύρος για ολόκληρο τον πληθυσμό. Αυτός ο ορισμός αναφέρεται συχνά ως ο τρέχων ορισμός της εναρμόνισης (Harmonization definition). ¹²

Country/ Ethnic group	Waist circumference
Europids * In the USA, the ATP III values (102 cm male, 88 cm female) are likely to continue to be used for clinical purposes	Male: ≥ 94 cm Female: ≥ 80 cm
South Asians Based on a Chinese, Malay and Asian – Indian population	Male: ≥ 90 cm Female: ≥ 80 cm
Chinese	Male: ≥ 90 cm Female: ≥ 80 cm
Japanese **	Male: ≥ 90 cm Female: ≥ 80 cm
Ethnic South and Central Americans	Use South Asian recommendations until more specific data are available
Sub – Saharan Africans	Use European data until more specific data are available
Eastern Mediterranean and Middle East (Arab) populations	Use European data until more specific data are available
* In the future epidemiological studies of populations of Europid origin, prevalence should be given using both European and North American cut – points to allow better comparisons. ** Originally different values were proposed for Japanese people but new data support the use of the values shown above.	

Πίνακας 3: Κατωφλικές τιμές περιφέρειας μέσης ανά φυλή ¹³

1.5. Χαρακτηριστικά ΜΣ

1.5.1. Κεντρική Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι μία νόσος από την οποία ένα άτομο πάσχει όταν έχει $\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$. Θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας για την ανάπτυξη μεταβολικών ασθενειών εξαιτίας της υπέρμετρης έκκρισης πλήθους ορμονών από το λιπώδη ιστό, οι οποίες επιδρούν στο μεταβολισμό. Συνεπώς, η παρουσία παχυσαρκίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΜΣ, όμως υπάρχουν περιπτώσεις που το άτομο δεν παρουσιάζει κανένα από τα χαρακτηριστικά του ΜΣ. Τέτοια άτομα ονομάζονται μεταβολικά υγιή παχύσαρκα (ΜΗΟ).²⁸

Η κεντρική ή σπλαχνική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αναλογικά μεγαλύτερη ποσότητα λίπους στην κοιλιακή χώρα ή τον κορμό σε σύγκριση με τους γοφούς και τα κάτω άκρα. Έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΜΣ, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και καρδιακές παθήσεις τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Το προφίλ του ΜΣ έχει αποδειχθεί ότι ταυριάζει περισσότερο με την περίσσεια του σπλαχνικού λίπους στην κοιλιά, διότι άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος και το προηγούμενο χαρακτηριστικό, δύνανται να εμφανίσουν τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Το σπλαχνικό λίπος εμφανίζει αυξημένη λιπολυτική ικανότητα, αυξάνοντας τη συγκέντρωση λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Επίσης αποτελεί ενεργό ενδοκρινή αδένά απελευθερώνοντας προφλεγμονώδεις ορμόνες (λιποκυτταροκίνες), που συνδέονται με την ινσουλινοαντίσταση, την υπέρταση και άλλα χαρακτηριστικά του ΜΣ. Αντίθετα το αυξημένο περιφερικό λίπος είναι μεταβολικά ασθενέστερο και έχει ελαττωμένη λιπολυτική ικανότητα, επομένως σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης των συστατικών του ΜΣ.²⁸ Μέθοδος προσδιορισμού της κεντρικής παχυσαρκίας αποτελεί η μέτρηση του λόγου περιφέρειας μέσης/ γλουτών, ως ικανοποιητικός δείκτης. Για τους άνδρες, λόγος $>0,9$ και για τις γυναίκες, λόγος $>0,85$ θεωρείται ως ένδειξη σπλαχνικής παχυσαρκίας. Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος τρόπος αξιολόγησης και ταυτόχρονα ο απλούστερος για την σπλαχνική παχυσαρκία, και καλός δείκτης συσχέτισης με το ΜΣ, είναι η μέτρηση της περιφέρειας της μέσης.²⁹

Οι κατευθυντήριες γραμμές κατηγοριοποιούν τους άνδρες σε αυξημένο σχετικό κίνδυνο εφόσον παρουσιάζουν περίμετρο μέσης μεγαλύτερη από 102cm, και τις γυναίκες εάν η περίμετρος μέσης τους υπερβαίνει τα 88cm. Ο αυξημένος κίνδυνος δεν αναιρείται σε περίπτωση που το άτομο δεν είναι παχύσαρκο, αλλά υπέρβαρο. Αυτά τα κατώφλια

περιφέρειας μέσης χρησιμοποιούνται επίσης για τον καθορισμό του «μεταβολικού συνδρόμου» σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες.^{13,30} Είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι η κοιλιακή παχυσαρκία παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΜΣ και συμβάλλει σημαντικά στην εξέλιξη καρδιαγγειακών και μεταβολικών παθήσεων.¹⁸

1.5.1.1. CRP

Η CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που εκφράζεται και εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ, πυροδοτούμενη από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. IL-6) σε πλαίσιο φλεγμονής. Η συγκέντρωση της CRP στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί ταχέως, εντός 48 ωρών, από τα φυσιολογικά επίπεδα ($<1 \text{ mg/mL}$) ως απόκριση σε τραυματισμό ή μόλυνση ιστού. Τα επίπεδα της στο αίμα είναι αυξημένα και στις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Η CRP αποτελεί έναν από τους καλύτερους μη ειδικούς δείκτες για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της ανάπτυξης λοίμωξης και φλεγμονής.³¹ Η παχυσαρκία, ως μια προφλεγμονώδης κατάσταση εμφανίζει αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης. Τα επίπεδα CRP αυξάνονται με τον αριθμό των συστατικών του ΜΣ. Σχετίζονται επίσης με αυξημένη περιφέρεια μέσης, ΔΜΣ, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία και προβλέπουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων.²⁰

1.5.1.2. IL-6

Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι μια κυτταροκίνη που εμπλέκεται στις ανοσολογικές αποκρίσεις, στη φλεγμονή, στην αιμοποίηση, τον μεταβολισμό, την εμβρυϊκή ανάπτυξη και άλλες θεμελιώδεις διεργασίες.³² Έχει τόσο φυσιολογικές όσο και παθοφυσιολογικές λειτουργίες, και φλεγμονώδη όσο και αντιφλεγμονώδη δράση. Τα χρόνια αυξημένα επίπεδα IL-6 σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις. Στην παχυσαρκία, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και τα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού πυροδοτούν τη χρόνια αύξηση IL-6 στην κυκλοφορία, επηρεάζοντας άμεσα τη γαστρική κένωση, την απελευθέρωση GLP-1 και την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να έχουν αντίκτυπο στον μεταβολισμό της γλυκόζης.³³ Επιπλέον, ο υποδοχέας της εκφράζεται και σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο υποθάλαμος, στον οποίο ρυθμίζει την όρεξη και την πρόσληψη ενέργειας.²⁰ Έχει αναδειχθεί ότι σχετίζεται θετικά με το ΔΜΣ, την ανάπτυξη ΣΔ2, την ηπατική παραγωγή CRP

και αρνητικά με την HDL-C, ενώ τα επίπεδα της είναι υψηλότερα σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο.²⁰

1.5.2. Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει αφαιρεθεί από τον κλινικό ορισμό του ΜΣ, παραμένει γεγονός, ότι η υποκείμενη αντίσταση συμβάλλει σε πολλά από τα χαρακτηριστικά του. Η ινσουλίνη είναι μια αναβολική ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ως απόκριση στην υπεργλυκαιμία, δηλαδή στην αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στον ορό του αίματος. Η ίδια κινητοποιεί την απορρόφησή της γλυκόζης από τα κύτταρα διαφόρων ιστών μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων.²⁶

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αναγνωρίζεται ως η εξασθενημένη βιολογική απόκριση των ιστών- στόχων στις φυσιολογικές κυτταρικές δράσεις που προκαλούνται από την ινσουλίνη.³⁴ Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται όταν σωματικά κύτταρα, κυρίως του ήπατος, των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού, γίνονται λιγότερο ευαίσθητα και τελικά ανθεκτικά στη φυσιολογικά παραγόμενη ποσότητα της ινσουλίνης από το πάγκρεας. Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητο να είναι παρούσα σε όλους τους ιστούς και στον ίδιο βαθμό. Συνεπακόλουθα, παρεμποδίζεται η απορρόφηση της γλυκόζης από τα κύτταρα, η οποία παραμένει στο αίμα, πυροδοτώντας έτσι την αντισταθμιστική παραγωγή ολοένα και περισσότερης ινσουλίνης. Η προηγούμενη δυσλειτουργία των κυττάρων οδηγεί σε μια κατάσταση που ονομάζεται αντιδραστική υπερινσουλιναιμία, αυξημένη δηλαδή παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, η οποία σταδιακά τα φθείρει. Όταν αυτά τελικά απενεργοποιηθούν, το πάγκρεας δεν παράγει επαρκή ποσότητα ινσουλίνης και η υπεργλυκαιμία που προκύπτει καταλήγει στην διάγνωση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.

13,29,34

Οι σπουδαιότεροι παράγοντες που οδηγούν σε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, είναι η απελευθέρωση μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων που παρατηρείται εκτενώς στον διαβήτη τύπου 2 και στην παχυσαρκία, και η κατανομή του σωματικού λίπους. Τα άτομα που παρουσιάζουν περιφερειακή κατανομή λίπους έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη από ό,τι τα άτομα με κεντρική κατανομή.²⁸

Ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη: Το ήπαρ έχει κυρίαρχο ρόλο στο μεταβολισμό των υποστρωμάτων, καθιστώντας το πρωταρχικό στόχο της δράσης της ινσουλίνης. Αφού η ινσουλίνη απελευθερωθεί από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ταξιδεύει απευθείας στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, την καταστολή της γλυκογονόλυσης και την ενεργοποίηση της σύνθεσης γλυκογόνου. Επιπλέον, η ινσουλίνη προάγει τη διαδικασία της de novo λιπογένεσης. Τα τριγλυκερίδια που συντίθενται, εξάγονται με την βοήθεια λιποπρωτεϊνών στην περιφέρεια για αποθήκευση.^{14,35} Ως εκ τούτου, κατά την ινσουλινοαντίσταση, η ινσουλίνη αποτυγχάνει να καταστείλει την ηπατική γλυκονεογένεση, αλλά συνεχίζει τη υπερπαραγωγή λιπιδίων, οδηγώντας επακόλουθα σε υπεργλυκαιμία και υπερτριγλυκεριδαμία.³⁶

Αντίσταση του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη: Φυσιολογικά, η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση στα κύτταρα του λιπώδους ιστού και αυξάνει τη μεταφορά γλυκόζης και τη λιπογένεση.³⁷ Ωστόσο, στην περίπτωση της ινσουλινοαντίστασης, η διαδικασία της λιπόλυσης επιταχύνεται, οδηγώντας σε αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία.^{14,35}

Μυϊκή αντίσταση στην ινσουλίνη: Στους σκελετικούς μύες, η ινσουλίνη συνεισφέρει στην αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης και στη σύνθεση γλυκογόνου, προάγοντας τη χρήση και αποθήκευση γλυκόζης.³⁷ Ύστερα από ένα ήπαρ με ινσουλινοαντίσταση, τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα του αίματος διαταράσσουν τον κύκλο γλυκόζης- λιπαρών οξέων και τη μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες, διευκολύνοντας την ανάπτυξη υπεργλυκαιμίας. Η έκτοπη εναπόθεση λίπους στους σκελετικούς μυς μπορεί να επηρεάσει άμεσα την αντίσταση στην ινσουλίνη με συνεπακόλουθη εξασθένηση της σηματοδότησης της ορμόνης.¹⁴

1.5.3. Δυσλιπιδαιμία

Οι δυσλιπιδαιμίες ορίζονται ως μια ομάδα λιπιδικών διαταραχών που μπορεί να καταλήξουν σε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες διαταραγμένες τιμές λιπιδίων: αυξημένη ολική χοληστερόλη (TC), αυξημένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C), μειωμένη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C), αυξημένα επίπεδα μη HDL λιποπρωτεϊνών, αυξημένα τριγλυκερίδια (TG). Το λιπιδαιμικό προφίλ καταμετράται μετά από 8 -9 ώρες νηστείας.³⁸ Η δυσλιπιδαιμία είναι ένας καλά τεκμηριωμένος κίνδυνος για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης,

που οδηγεί σε καρδιαγγειακή νόσο, την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των ενηλίκων.³⁸

Οι δύο διαταραχές των επιπέδων των λιπιδίων που συγκαταλέγονται και στα κριτήρια διάγνωσης του ΜΣ, είναι η υπερτριγλυκεριδαιμία και τα μειωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Η υπερτριγλυκεριδαιμία ορίζεται ως TG >150 mg/dL. Όσον αφορά τη χαμηλή HDL, συνοδεύεται συνήθως από υψηλό επίπεδο TG με ή χωρίς αύξηση της LDL χοληστερόλης. Η χαμηλή HDL χοληστερόλη ορίζεται ως HDL <50 mg/dl για τους άνδρες και <40 mg/dl για τις γυναίκες.^{38 29}

1.5.4. Αρτηριακή Υπέρταση

Ως αρτηριακή υπέρταση ορίζεται η αυξημένη πίεση του αίματος στο εσωτερικό των τοιχωμάτων των μεγάλων σωματικών αρτηριών. Η αρτηριακή πίεση καταγράφεται με δύο αριθμούς και έχει μονάδα μέτρησης τα χιλιοστά στήλης υδραργύρου (mmHg). Αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν τα άτομα στα οποία είτε η συστολική τους πίεση καταγράφεται ≥ 140 mmHg, είτε η διαστολική τους πίεση ≥ 90 mmHg (ESH/ESC). Ο παραπάνω ορισμός ισχύει για τα άτομα από 16 ετών και πάνω. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της υπέρτασης κυμαίνεται μεταξύ 30- 45%. Η αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζεται κατά πλειοψηφία στους ενήλικες και μακροπρόθεσμα δύναται να προκαλέσει πολυάριθμα νοσήματα. Η πιθανότητα εμφάνισης της είναι ανάλογη με την ηλικία, με τους ηλικιωμένους άνω των 60 ετών να πλήττονται σε ποσοστό που ξεπερνά το 60%. Αυτό οφείλεται στην υιοθέτηση καθιστικού τρόπου ζωής και στην αύξηση του βάρους με την πάροδο των χρόνων. Συνήθως εμφανίζεται κατά την τέταρτη δεκαετία της ζωής του ανθρώπου.³⁹

Το 95% των περιπτώσεων της αρτηριακής υπέρτασης οφείλεται σε ιδιοπαθή αίτια, όπως κληρονομικότητα, μακροχρόνια αυξημένη πρόσληψη αλατιού, παχυσαρκία, καθιστική ζωή. Το υπόλοιπο 5% των περιπτώσεων, οφείλεται σε δευτεροπαθές αίτια, τα οποία αν αντιμετωπιστούν επιτυχώς μπορούν να θεραπεύσουν και την ίδια την υπέρταση. Σε αυτή την περίπτωση ανήκουν νοσήματα όπως χρόνια νεφροπάθεια, αποφρακτική άπνοια ύπνου, στένωση νεφρικών αρτηριών και νοσήματα των επινεφριδίων.^{39,40} Ένας στους τρεις ενήλικες παγκοσμίως εμφανίζει υπέρταση, κάτι που συνεπάγεται τον αυξημένο κίνδυνο παρουσίας επιπλοκών όπως στεφανιαία νόσο, εμφράγματα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και νεφρική ανεπάρκεια.³⁹

Η παρατηρούμενη συσχέτιση της παχυσαρκίας με την αρτηριακή υπέρταση, ώθησε στη διερεύνηση των αιτιών και των επιπτώσεων της παχυσαρκίας στο καρδιαγγειακό σύστημα και το μεταβολισμό. Η παχυσαρκία, μέσω της αυξημένης ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές νευρο-ορμονικές αλλαγές, προσαρμογές στο καρδιαγγειακό σύστημα και ανωμαλίες της μεταβολικής ισορροπίας, σε αυτή την περίπτωση στο μεταβολικό σύνδρομο.³⁵

Το 2017, το American College of Cardiology and the American Heart Association (AHA) δημοσίευσε νέες κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της υπέρτασης και όρισε ως αρτηριακή υπέρταση την πίεση από 130/ 80 mmHg και πάνω (Πίνακας 4).^{41,42}

Το 2018 , το European Society of Hypertension (ESH/ESC) αναθεώρησε τις συστάσεις του οι οποίες παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις σε σύγκριση με του AHA, ορίζοντας την αρτηριακή υπέρταση από 140/ 90 mmHg και πάνω (Πίνακας 5).³⁹

Κατηγορία Αρτηριακής Πίεσης	Συστολική Αρτηριακή Πίεση/ ΣΑΠ (mmHg)	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση/ ΔΑΠ (mmHg)
Φυσιολογική	<120	και <80
Αυξημένη	120-129	και <80
Υπέρταση: Στάδιο 1	130-139	ή 80-89
Υπέρταση: Στάδιο 2	≥ 140	ή ≥90
Υπέρταση: Στάδιο 3	≥ 180	ή/και ≥120

Πίνακας 4: Κατηγοριοποίηση αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις συστάσεις 2017 AHA. (Whelton κ.ά., 2018)

Κατηγορία Αρτηριακής Πίεσης	Συστολική Αρτηριακή Πίεση/ ΣΑΠ (mmHg)	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση/ ΔΑΠ (mmHg)
Βέλτιστη	<120	και <80 mmHg
Φυσιολογική	120-129 mmHg	ή/και 80-84
Υψηλή Φυσιολογική	130-139	ή/και 85-89
Υπέρταση: Στάδιο 1	140-159	ή/και 90-99
Υπέρταση: Στάδιο 2	160-179	ή/και 100-109

Υπέρταση: Στάδιο 3	≥180	ή/και ≥110
Συστολική υπέρταση	≥140	και <90

Πίνακας 5: Κατηγοριοποίηση αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις συστάσεις 2018 ESH/ESC ³⁹

1.5.5. Δυσανοχή στη Γλυκόζη

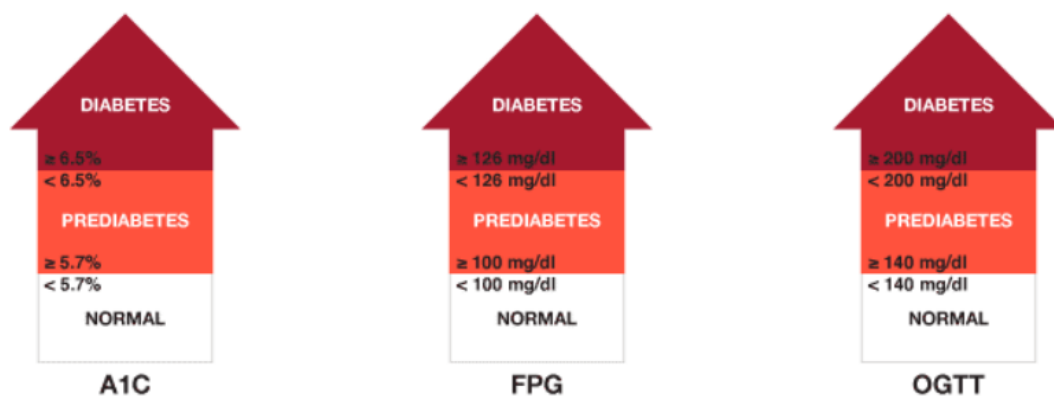
Το 2010, ο παγκόσμιος επιπολασμός της δυσανοχής στη γλυκόζη ήταν περίπου 8%. Η δυσανοχή στη γλυκόζη (GI) μπορεί να οριστεί ως δυσγλυκαιμία και περιλαμβάνει τόσο τον προδιαβήτη όσο και τον διαβήτη. Συνεπώς, με τον όρο δυσανοχή στη γλυκόζη μπορεί να περιγραφούν οι καταστάσεις της μειωμένης γλυκόζης νηστείας (IFG), της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη (IGT) και του σακχαρώδη διαβήτη (DM). ⁴³ Τα άτομα με τις προηγούμενες παθολογικές καταστάσεις παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Η διάγνωση της δυσανοχής στη γλυκόζη πραγματοποιείται με μέτρηση γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG), μέσω της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT test) ή μετρώντας τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (A1C). Οι IFG και IGT, οι δύο υποκατηγορίες της δυσανοχής στη γλυκόζη, διαφοροποιούνται ως προς το πρότυπο έκκρισης ινσουλίνης και τη τοποθεσία της ινσουλινοαντίστασης. Η IFG σχετίζεται κυρίως με ελαττωματική εκκριτική απόκριση ινσουλίνης πρώιμης φάσης στα ηπατικά κύτταρα, ενώ η IGT με έλλειμμα στην έκκριση ινσουλίνης όψιμης φάσης στα μυϊκά κύτταρα. ^{16,43,44}

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG): Λαμβάνεται δείγμα αίματος μετά από 8ωρη ολονύκτια νηστεία. Σύμφωνα με την ADA και τον ΠΟΥ, τα διαγνωστικά επίπεδα της FPG για την IFG είναι 100- 125 mg/dL και 110-125 mg/dl αντίστοιχα. Η διάγνωση του διαβήτη απαιτεί FPG ≥ 126 mg/dl. Η μέτρηση της FPG είναι γρήγορη και εύκολα εκτελέσιμη, ωστόσο έχει υψηλή καθημερινή μεταβλητότητα. ^{43,44}

Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης από το στόμα (OGTT): Αυτή η δοκιμή απαιτεί προετοιμασία 3- 5 ημερών κατά την οποία οι ασθενείς πρέπει να καταναλώνουν δίαιτα με τουλάχιστον 150g υδατανθράκων ημερησίως, και να μην λαμβάνουν φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν την ανοχή στη γλυκόζη, όπως στεροειδή και θειαζιδικά διουρητικά. Το επίπεδο γλυκόζης πλάσματος μετράται πριν και 2 ώρες μετά την κατάποση 75g γλυκόζης. Αν το επίπεδο γλυκόζης πλάσματος στο δείγμα 2 ωρών είναι 140-199 mg/dL διαγιγνώσκεται η IGT, και ΣΔ

εάν είναι ≥ 200 mg/dl. Αποτελεί ένα τυπικό τεστ, όμως με αυξημένο κόστος καθώς και σημαντικά προβλήματα μεταβλητότητας.^{43,44}

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (A1C): Η συγκεκριμένη εξέταση αντιπροσωπεύει το μέσο όρο γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους δύο με τρεις μήνες. Οι ασθενείς με A1C 5,7%- 6,4% έχουν προδιαβήτη. Για τη διάγνωση του διαβήτη, τα επίπεδα A1C θα πρέπει να είναι $\geq 6,5\%$. Η διαδικασία της μέτρησης της A1C μπορεί να είναι εύκολη στην εφαρμογή αλλά είναι δαπανηρή και έχει χαμηλότερη ευαισθησία.^{43,44}



Εικόνα 1: Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ σύμφωνα με American Diabetes Association/2015 (ADA)⁴⁴

1.6. Μεταβολικό Σύνδρομο σε Παιδιά

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι πλέον μια παιδιατρική πάθηση όσο και μια πάθηση ενηλίκων. Στα παιδιά και στους εφήβους αποτελεί αναδυόμενο πρόβλημα υγείας, καθώς ο επιπολασμός της παχυσαρκίας συνεχίζει να αυξάνεται ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες αλλά και στις αναπτυσσόμενες. Τα παιδιά που παρουσιάζουν μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένο κίνδυνο διατήρησής του και ως ενήλικες, και πιθανώς αυξημένο κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και καρδιαγγειακής νόσου (CVD), όπως και οι ενήλικες.^{2,45,46}

Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στην παιδική ηλικία καθώς έχει χρησιμοποιηθεί πληθώρα διαφορετικών κριτηρίων στους πολλαπλούς ορισμούς του. Σύμφωνα με διάφορες δημοσιεύσεις ο επιπολασμός αυτός κυμαίνεται μεταξύ 0,3% και 26,4% και είναι υψηλότερος στους λευκούς και τους Ισπανόφωνους συγκριτικά με τον πληθυσμό των Καυκάσιων ή Αφροαμερικανών. Χαμηλότερο επιπολασμό έχει αποδώσει ο ορισμός του IDF το 2006 (0,3- 9,5%) και υψηλότερο η ταξινόμηση των de Ferranti et al το 2004

(4,0- 26,4%).^{13,47,48} Το 2020, στο πλαίσιο μελέτης που διεξήχθη σε 44 χώρες, περίπου το 3% των παιδιών και το 5% των εφήβων είχαν μεταβολικό σύνδρομο, με κάποια διακύμανση μεταξύ χωρών και περιοχών.⁴⁹ Ο επιπολασμός του είναι σημαντικά υψηλότερος μεταξύ υπέρβαρων και παχύσαρκων πληθυσμών, με το 90% των παχύσαρκων παιδιών και εφήβων να παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου^{45,50}

Η παιδική παχυσαρκία μπορεί να είναι προάγγελος μελλοντικών διαταραχών υγείας, καθώς τείνει να ακολουθεί την ενηλικίωση σε ποσοστό 85%. Ωστόσο, το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε φυσιολογικά όπως και σε αδύνατα άτομα, υποδηλώνοντας ότι η παχυσαρκία είναι δείκτης της υποκείμενης μεταβολικής δυσλειτουργίας που δυνητικά οδηγεί στην ανάπτυξή του, και όχι αιτία.¹⁴

1.7. Διαγνωστικά κριτήρια του Μεταβολικού Συνδρόμου για παιδιά και εφήβους

Επί του παρόντος, παρότι έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου στον παιδιατρικό πληθυσμό, δεν υπάρχει συναινετικός επίσημος ορισμός. Αν και οι διάφοροι ορισμοί παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες, υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις όσον αφορά τα διαγνωστικά κριτήρια.^{14,46}

Σε αντιπαράβολή με τον ορισμό των ενηλίκων, που τα διαγνωστικά κριτήρια είναι συγκεκριμένα και σταθερά για το φύλο και την εθνικότητα, στα παιδιά η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα λιπιδίων καθώς και το μέγεθος και οι αναλογίες του σώματος, αλλάζουν με την ηλικία και την ανάπτυξη. Επιπλέον η εφηβεία έχει αντίκτυπο στην κατανομή του λίπους και στην έκκριση και κατανομή της ινσουλίνης. Επομένως, μεμονωμένα διαγνωστικά κριτήρια δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό διαταραχών στα παιδιά.¹³

Στους ακόλουθους πίνακες παρουσιάζονται κάποιοι από τους δημοσιευμένους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου:

Cook et al. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003		de Ferranti et al. Circulation, 2004	Cruz et al. J Clin Endocrinol Metab, 2004	Weiss et al. N Engl J Med, 2004	Ford et al. Diabetes Care, 2005
≥ 3 από τα παρακάτω					
1	Γλυκόζη νηστείας	Γλυκόζη νηστείας	Γλυκαιμία σε OGTT 140-	Γλυκαιμία σε OGTT 140-	Γλυκόζη νηστείας ≥110 mg/dL

	≥110 mg/dL	≥110 mg/dL	200mg/dL	200mg/dL	(επιπρόσθετη ανάλυση με ≥100 mg/dL)
2	WC ≥90ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	AC ≥75ο εκατοστημόριο	WC ≥90ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	BMI -Z score ≥2.0 (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	WC ≥90ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)
3	TG ≥110 mg/dL	TG ≥110 mg/dL	TG ≥90ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	TG ≥95ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	TG ≥110 mg/dL
4	HDL-C ≤40mg/dL	<50mg/dL κορίτσια , <45mg/dL αγόρια	HDL-C ≤10ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	HDL-C ≤5ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	HDL-C ≤40mg/dL
5	ΑΠ ≥90ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	ΑΠ ≥90ο εκατοστημόριο	ΑΠ ≥90ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	ΑΠ ≥95ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)	ΑΠ ≥90ο εκατοστημόριο (για ηλικία, φύλο, εθνικότητα)

Πίνακας 6: Μια σειρά από τους δημοσιευμένους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου στην παιδιατρική.⁴⁶

Ηλικιακή ομάδα (έτη)	Παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης σε εκατοστημόρια)	Τριγλυκερίδια	HDL-C	Αρτηριακή Πίεση	Γλυκόζη (mg/dl) ή διαγνωσμένος ΣΔ2
6- <10	≥90ο	Το μεταβολικό σύνδρομο δεν μπορεί να διαγνωστεί, αλλά θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω μετρήσεις εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό μεταβολικού συνδρόμου, ΣΔ2, δυσλιπιδαιμίας, καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης και/ή παχυσαρκίας.			
Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου απαιτεί την παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας συν δύο από τους άλλους τέσσερις παράγοντες.					
10- <16	≥90ο ή όρια ενηλίκων εάν χαμηλότερη	≥150 mg/dl	<40 mg/dl	ΣΑΠ ≥130 mmHg ή ΔΑΠ ≥85 mmHg	≥100 mg/dl (Αν >100 συνιστάται OGTT)
>16	Χρησιμοποιήστε τα υπάρχοντα κριτήρια IDF για ενήλικες: Κεντρική παχυσαρκία + οποιαδήποτε από τα παρακάτω: Κεντρική παχυσαρκία→Περίμετρος μέσης >94 cm για τους ευρωπαίους άνδρες και >80 cm για τις γυναίκες (με ειδικές τιμές εθνότητας για άλλες ομάδες)				

	1. TG >150 mg/dl 2. HDL-C <40 mg/dl στους άνδρες και <50 mg/dl στις γυναίκες 3. ΑΠ: συστολική ΑΠ >130 ή διαστολική >85 mg/dl ή προηγούμενη θεραπεία διαγνωσμένης υπέρτασης 4. Διαταραχή γλυκόζης νηστείας >100 mg/dl ή προηγουμένως διαγνωσμένο ΣΔ2
*T2DM - Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, HDL-C - Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη, OGTT - Από του στόματος δοκιμή ανοχής γλυκόζης, TG - τριγλυκερίδια, ΑΠ - αρτηριακή πίεση **Για τις ηλικίες 6- <10, το μεταβολικό σύνδρομο δεν μπορεί να διαγνωστεί, αλλά θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω μετρήσεις εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό μεταβολικού συνδρόμου, ΣΔ2, δυσλιπιδαιμίας, καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης ή/και παχυσαρκίας.	

Πίνακας 7: Ορισμός ΜΣ για παιδιά, International Diabetes Federation (IDF), 2005 ¹³

1.8. Χαρακτηριστικά ΜΣ σε παιδιά

1.8.1. Παιδιά με Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί και στα παιδιά βασικό παράγοντα για την ανάπτυξη του ΜΣ, με το βαθμό της παχυσαρκίας να σχετίζεται με τον επιπολασμό του ΜΣ και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η παιδική παχυσαρκία διαγιγνώσκεται με βάση τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Πιο συγκεκριμένα, παιδιά με ΔΜΣ ≥ 95 ο εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία θεωρούνται παχύσαρκα. Η κατάσταση υπέρβαρου ορίζεται ως ΔΜΣ μεταξύ του 85ου και του 95ου εκατοστημορίου και στα παιδιά. Η εκτίμηση του σπλαχνικού λίπους μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας μια από τις τρεις μεθόδους, την περίμετρο μέσης, την αναλογία μέσης προς ισχίο και τη μαγνητική τομογραφία. Ενώ η περίμετρος της μέσης θεωρείται ενδεικτική της σπλαχνικής παχυσαρκίας στους ενήλικες, η έλλειψη δεδομένων παιδιατρικού εύρους αναφοράς αποκλείει τη χρήση της στη συνήθη αξιολόγηση για την παιδική παχυσαρκία. Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται στα παιδιά η αναλογία μέσης προς ύψος, με μια αναλογία 0,6 ή μεγαλύτερη να είναι ενδεικτική του αυξημένου κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακή νόσο. ⁴⁵

1.8.2. Αρτηριακή Υπέρταση σε Παιδιά

Αντίθετα με τον ορισμό της αρτηριακής υπέρτασης για τους ενήλικες, τα όρια του οποίου είναι αυστηρά καθορισμένα, στα παιδιά η κατάσταση είναι πιο αυθαίρετη. Βασίζεται στη φυσιολογική κατανομή της αρτηριακής πίεσης σε υγιή παιδιά και όχι στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα των παθολογικών ορίων. Το φυσιολογικό εύρος της αρτηριακής πίεσης μεταβάλλεται με την ηλικία, το φύλο και το ύψος, καθιστώντας το αδύνατο να υπάρξει

συγκεκριμένο όριο, σε αντιδιαστολή με τα κριτήρια των ενηλίκων. Έτσι λοιπόν παρέχονται εκατοστημόρια/ ποσοστά για τα δύο φύλα σε κάθε ηλικία από 0 έως 16 ετών και για επτά κατηγορίες εκατοστημορίων ύψους. Στα παιδιά και στους εφήβους τελικά, η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να οριστεί όταν η συστολική αρτηριακή πίεση ή/ και η διαστολική ισούται ή ξεπερνά το 95ο εκατοστημόριο για συγκεκριμένη ηλικία, ύψος και φύλο, σε τουλάχιστον τρεις διαφορετικές μετρήσεις. Η κατηγοριοποίηση της αρτηριακής πίεσης από 0-16 ετών, όπως προκύπτει από τις συστάσεις του European Society of Hypertension του 2016 φαίνεται αναλυτικότερα στον Πίνακα 8.⁴⁰

Κατηγορία Αρτηριακής Πίεσης	ηλικία: 0-16 ετών εκατοστημόριο ΣΑΠ ή/και ΔΑΠ (για ηλικία, φύλο, ύψος) σε ≥3 ξεχωριστές μετρήσεις
Φυσιολογική	<90ο
Υψηλή Φυσιολογική	≥90ο έως <95ο
Υπέρταση	≥95ο
Υπέρταση: Στάδιο 1	95ο έως 99ο +5mmHg
Υπέρταση: Στάδιο 2	>99ο +5mmHg
Συστολική υπέρταση	ΣΑΠ ≥95ο και ΔΑΠ <90ο

Πίνακας 8: Κατηγοριοποίηση αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους 2016 ESH. ^{40,51}

1.8.3. Δυσλιπιδαιμία σε παιδιά

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας εκκινείται νωρίς στην παιδική ηλικία, οδηγώντας στη συνέχεια σε πρόωρα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα. Συνεπώς, η δυσλιπιδαιμία αποτελεί κίνδυνο για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και κατά συνέπεια καρδιαγγειακής νόσου και στα παιδιά. Σύμφωνα με δεδομένα από το National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας σε νέους 12-19 ετών ανέρχεται στο 20%, με τα παιδιά με παχυσαρκία να φτάνουν το 42%. ³⁸

1.9. Λιποκυτταροκίνες

1.9.1. Λεπτίνη

Η λεπτίνη ταυτοποιήθηκε πρώτη φορά το 1994, ως το προϊόν του παχύσαρκου γονιδίου (ob) των γενετικά παχύσαρκων ποντικών (ob/ob) και η ονομασία της προέρχεται από την ελληνική λέξη «λεπτός». Είναι μια λιποκυτταροκίνη, δηλαδή μια ορμόνη που συντίθεται στα κύτταρα του λευκού λιπώδη ιστού και ανήκει στην κατηγορία των πεπτιδικων ορμονών. Το γονίδιο της λεπτίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q31.3. και η τελική πρωτεΐνη, που παράγεται εφόσον ολοκληρωθεί η διαδικασία της ωρίμανσης, αποτελείται από 146 αμινοξέα.^{52 14}

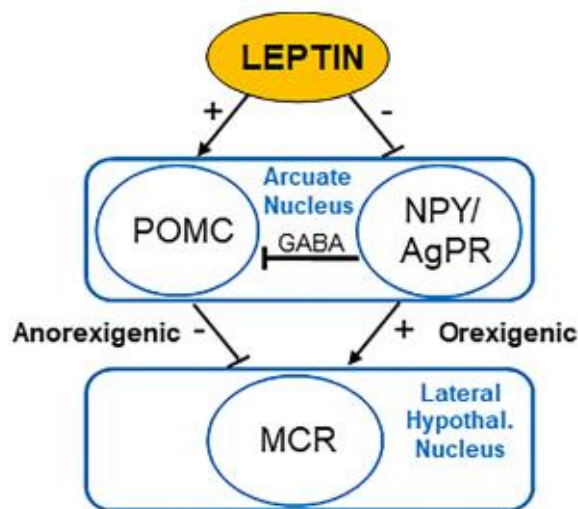
Η λεπτίνη παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης και στη μακροπρόθεσμη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Η λεπτίνη κυκλοφορεί στο αίμα είτε συνδεδεμένη με πρωτεΐνες είτε ελεύθερη, που αποτελεί και τη βιολογικά ενεργή μορφή της. Όσο για τον τρόπο δράσης της, δεσμεύεται στους υποδοχείς λεπτίνης (LR), στην επιφάνεια των κυττάρων στο νευρικό, ηπατικό, παγκρεατικό, καρδιακό και περιαγγειακό εντερικό ιστό. Η κύρια θέση που εκφράζεται ο υποδοχέας της είναι ο εγκέφαλος και συγκεκριμένα οι νευρώνες του τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και του πυρήνα της μονήρους δέσμης του στελέχους του εγκεφάλου.^{53,52}

Η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ορό του αίματος είναι ευθέως ανάλογη με το ποσοστό του σωματικού λίπους.⁵² Έχουν παρατηρηθεί αξιοσημείωτα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα σε παχύσαρκα άτομα, υποδηλώνοντας αντίσταση στις επιδράσεις της στα όργανα-στόχους όταν παράγεται υπερβολικά.¹⁸ Συνεπώς, η υπερλεπτιναμία και η αντίσταση στη μείωση του σωματικού βάρους είναι δύο κοινά χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα έδειξαν, ότι υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης σχετίζονται με υψηλό ΔΜΣ και αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με διαβήτη και λειτουργούν ως πιθανός προαγωγέας της υπέρτασης.⁵²

Ως αποτέλεσμα μελετών φαίνεται, πως η λεπτίνη ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής, το σωματικό βάρος, την αναπαραγωγική λειτουργία, την ανάπτυξη του εμβρύου, τις προφλεγμονώδεις ανοσολογικές αποκρίσεις, την αγγειογένεση και τη λιπόλυση. Φαίνεται ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούσας λεπτίνης μειώνονται κατά τη διάρκεια παρατεταμένης

νηστείας και ενεργειακού περιορισμού, ανεξαρτήτως της αλλαγής στο σωματικό λίπος.^{54,55} Αντίθετα, αυξάνεται κατά τη διάρκεια της επανασίτισης, της υπερσίτισης, καθώς και παρουσία χειρουργικού στρες. Τα επίπεδα της μειώνονται ραγδαία παρουσία παρατεταμένης νηστείας, επάγοντας την αύξηση της όρεξης και την μείωση της θερμογένεσης, ενέργειες που δρουν προστατευτικά έναντι της παρατεταμένης ασιτίας. Η λεπτίνη επίσης επάγει την αύξηση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων στους σκελετικούς μυς και το ήπαρ, τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων στους σκελετικούς μυς, καθώς και την κετογένεση στο ήπαρ.⁵⁶ Όσον αφορά τα κύτταρα του λιπώδη ιστού, όταν αυτά πληθαίνουν σε καταστάσεις θετικού ενεργειακού ισοζυγίου, τα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα αυξάνονται αναλογικά, και ύστερα συνδέεται με τους υποδοχείς λεπτίνης στον εγκέφαλο, στέλνοντας ανασταλτική σηματοδότηση για την πρόσληψη τροφής και αυξάνοντας την ενεργειακή δαπάνη. Αναλυτικότερα, έχει αποδειχθεί ότι η λεπτίνη ρυθμίζει την όρεξη και τον μεταβολισμό, αναστέλλοντας τις ορεξιογόνους νευρικές οδούς (για να μειώσει την πρόσληψη ενέργειας) και ενεργοποιώντας τις ανορεξιογόνους (για την καταστολή της όρεξης).^{52,57}

Ορεξιογόνα νευροπεπτίδια αποτελούν το NPY που παράγεται από νευρώνες στον τοξοειδή πυρήνα και η AgRP πρωτεΐνη, ενώ ανορεξιογόνα, το πολυπεπτίδιο της προοπιομελανοκορτίνης (POMC), της ορμόνης διέγερσης των άλφα-μελανοκυττάρων (α -MSH). Η λεπτίνη επηρεάζει τη μεταγραφή του POMC, που απελευθερώνεται στη σύναψη για να ενεργοποιήσει τους νευρώνες, μέσω δέσμευσης στον υποδοχέα μελανοκορτίνης (MCR) και οδηγεί σε καταστολή της όρεξης. Επίσης, η λεπτίνη αναστέλλει τη σύνθεση και την απελευθέρωση NPY/ AgRP στους νευρώνες, μειώνοντας έτσι την αγωνιστική επίδραση του AgRP στο MCR.^{52,53,58} Η δράση της λεπτίνης στη μείωση του βάρους δεν περιορίζεται μόνο στο ενδοκρινικό υποθαλαμικό μονοπάτι. Μέσω μιας αυτο- ή παρακρινικής οδού, η λεπτίνη διεγείρει τη λιπόλυση στον λευκό λιπώδη ιστό και ελέγχει την ενδοκυτταρική περιεκτικότητα των λιποκυττάρων σε TG, ρυθμίζοντας την έκφραση των ενζύμων οξειδωσης.⁵⁸



Εικόνα 2: Ρύθμιση της όρεξης από τη λεπτίνη που δρα στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. POMC, proopiomelanocortin; NPY, neuropeptide Y; AgRP, agouti-related protein; MCR, melanocortin receptors; GABA, γ -aminobutyric acid. ⁵²

1.9.2. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μια επίσης λιποκυτταροκίνη, που χαρακτηρίστηκε το 1995 ως μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα 3T3-L1 του λευκού λιπώδη ιστού, αν και άλλοι ιστοί εκφράζουν επίσης χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης. Η ανθρώπινη αδιπονεκτίνη πλήρους μήκους αποτελείται από 244 αμινοξέα. ⁵⁹

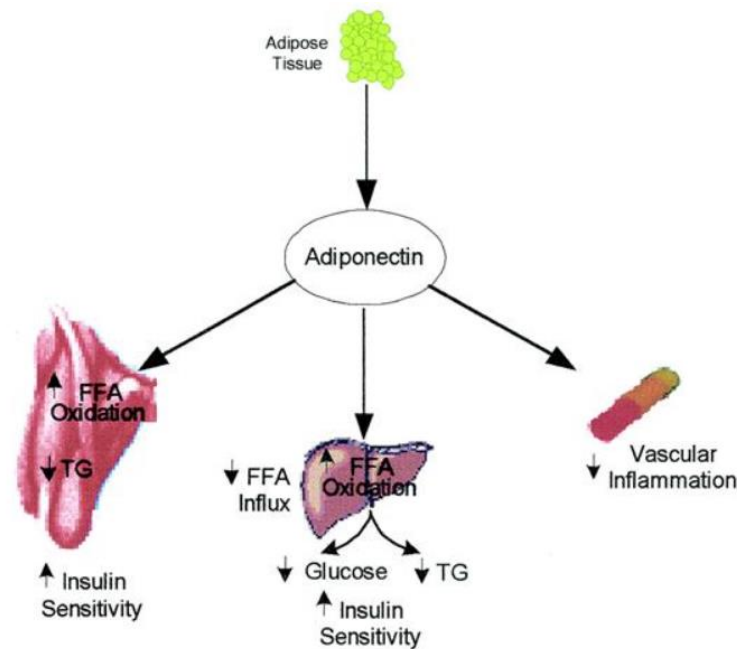
Ως υποδοχείς της αδιπονεκτίνης έχουν αναγνωριστεί οι AdipoR1 και AdipoR2, οι οποίοι κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται στις χρωμοσωμικές περιοχές 1p36.13-q41 και 12p13.31, αντίστοιχα. Ακόμα ένας υποδοχέας της είναι ο T-cadherin. Ο AdipoR1 υποδοχέας εμφανίζει υψηλότερη συγγένεια για τη σφαιρική αδιπονεκτίνη και εκφράζεται περισσότερο στους σκελετικούς μύες, ενώ ο AdipoR2 αναγνωρίζει κυρίως την αδιπονεκτίνη πλήρους μήκους και εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ. Η APPL1, μια ρυθμιστική πρωτεΐνη, συνδέεται με τους υποδοχείς αδιπονεκτίνης, βελτιώνοντας το μεταβολισμό της γλυκόζης σε διάφορους ιστούς. ^{60,61}

Σε αντίθεση με τον λιπώδη ιστό, η έκφραση των υποδοχέων της αδιπονεκτίνης στους μύς εξαρτάται από το φύλο, με τους άνδρες να εκφράζουν περισσότερους υποδοχείς. Ως αποτέλεσμα αυτού, τα επίπεδα της στην κυκλοφορία είναι χαμηλότερα στους άντρες από ότι στις γυναίκες. Όσον αφορά τις κυριότερες δράσεις της, φαίνεται ότι προάγει την

απορρόφηση γλυκόζης, διεγείροντας τη μετατόπιση των GLUT4 υποδοχέων της στην κυτταρική μεμβράνη, σε μυϊκά κύτταρα και λιποκύτταρα. Επιπρόσθετα, αναστέλλει τον σχηματισμό γλυκόζης και γλυκογόνου, ελέγχει τον μεταβολισμό των λιπιδίων, προάγοντας τη μεταφορά λιπαρών οξέων και τη β-οξείδωση στα μυϊκά κύτταρα, αναστέλλοντας την ηπατική λιπογένεση και διεγείροντας τη λειτουργία αποθήκευσης του λιπώδους ιστού. Επομένως, τελικά προκαλεί μείωση των επιπέδων των κυκλοφορούντων λιπιδίων.^{59,61}

Η αδιπονεκτίνη έχει θεωρηθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία από την ινσουλινοαντίσταση, τον διαβήτη και την αθηροσκλήρωση ρυθμίζοντας το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα. Επιπροσθέτως, έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις και καταστέλλει την καρκινογένεση.⁶¹ Στους ανθρώπους παρατηρείται μειωμένη συγκέντρωση σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, του ΣΔ2, της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι μπορεί να έχει αντι-αθηρογόνες ιδιότητες.¹⁸ Η συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της ορμόνης με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη στεφανιαία νόσο και τη δυσλιπιδαιμία, υποδεικνύει ότι αποτελεί σημαντικό δείκτη του μεταβολικού συνδρόμου.⁶⁰

Σε αντίθεση με άλλες λιποκυτταροκίνες, η αδιπονεκτίνη έχει αντίστροφη σχέση με την παχυσαρκία. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια βάρους, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του σωματικού λίπους, συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία. Είναι μια ορμόνη που αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία σε φυσιολογικά επίπεδα, ωστόσο η επαγόμενη από την παχυσαρκία φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες αναστέλλουν την ωρίμανση και την έκκριση της αδιπονεκτίνης.⁵⁵ Επίσης τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ρυθμίζονται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Σχετικά με τους νέους, μελέτες σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία έχουν δείξει, ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται αντιστρόφως με τον βαθμό παχυσαρκίας, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το σπλαχνικό λίπος, τα ενδοηπατικά λιπίδια (IHCL) και τα ενδομυϊκά λιπίδια (IMCL), ενώ η απώλεια βάρους αυξάνει την συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης.¹⁴ Συνεπώς, αναφορικά με την προστατευτικό της ρόλο έναντι των μεταβολικών ασθενειών, η ενασχόληση με την αδιπονεκτίνη είναι πολλά υποσχόμενη.⁵⁹⁻⁶¹



Εικόνα 3: Υποθετικό μοντέλο για τις δράσεις της αδιπονεκτίνης. ⁶⁰

1.9.3. Λόγος λεπτίνης/ αδιπονεκτίνης (L/ A)

Ο λευκός λιπώδης ιστός συνθέτει και απελευθερώνει από τα κύτταρα του λιποκυτταροκίνες, αγγελιοφόρα χημικά μόρια που ανήκουν στην κατηγορία των κυτταροκινών, όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. Και οι δύο πρωτεΐνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση διαφόρων φυσιολογικών μονοπατιών, συγκεκριμένα στη διατήρηση της ομοιόστασης, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων, στο αναπαραγωγικό σύστημα και στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Συνεπώς, ανήκουν στους βιοδείκτες που διερευνώνται συχνά σε μελέτες ελέγχου βάρους. ^{62,63}

Οι δύο λιποκυτταροκίνες (λεπτίνη και αδιπονεκτίνη) έχουν αντίθετα αποτελέσματα σε πλήθος βιολογικών οδών. Για παράδειγμα, ενώ η λεπτίνη μεσολαβεί στη φλεγμονώδη αντίδραση (προφλεγμονώδης κυτταροκίνη) του οργανισμού, ρυθμίζοντας προς τα πάνω τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (όπως TNF-α και IL-6), η αδιπονεκτίνη μειώνει την έκφραση και την απελευθέρωση των ίδιων μορίων προς καταστολή της φλεγμονής (αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη). Οι αντίθετοι ρόλοι των δύο λιποκυτταροκινών στο μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους καθιστούν τη σχετική ισορροπία μεταξύ τους ως έναν από τους καλύτερους δείκτες βιολογικών φαινοτύπων. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον για την αναλογία λεπτίνης/ αδιπονεκτίνης (L/A) ως ένα νέο προγνωστικό παράγοντα καρδιομεταβολικών νοσημάτων και άλλων χρόνιων νόσων, έχει αυξηθεί. ^{54,64} Αν και η λεπτίνη, όπως και η αδιπονεκτίνη,

συσχετίζονται ανεξάρτητα με την ινσουλινοαντίσταση, τον κίνδυνο ΜΣ, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η αξιολόγηση του λόγου L/A έχει προταθεί ως αποτελεσματικότερος δείκτης από τη λεπτίνη ή την αδιπονεκτίνη ξεχωριστά. Επομένως στην κλινική πράξη κρίνεται πιο αξιόπιστος και προγνωστικός των μεταβολικών διαταραχών.⁶⁵

Η αναλογία L/A έχει προταθεί επίσης ως δείκτης δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού. Δεδομένου αυτού, η αναλογία καθιστάται κλινικά χρήσιμη για τον εντοπισμό ατόμων που είναι επιρρεπή σε καρδιομεταβολικές ασθένειες, που υποδηλώνεται από αυξημένη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Η παχυσαρκία, χαρακτηριζόμενη από υπερτροφία του λευκού λιπώδη ιστού, οδηγεί σε μειωμένη έκκριση αδιπονεκτίνης και αυξημένη έκκριση λεπτίνης, προάγοντας την αθηροσκλήρωση, με την αναλογία L/A όμως να αποτελεί πιο αντιπροσωπευτικό της δείκτη.⁶⁵ Η απώλεια βάρους αντίθετα, σχετίζεται με μια σημαντικά μειωμένη αναλογία, καθώς τα επίπεδα αδιπονεκτίνης αυξάνονται και ταυτόχρονα τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται.⁵⁵ Η υψηλή αναλογία λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη παρουσιάζει επίσης θετική συσχέτιση με δείκτες χρόνιας φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα αυξημένα τριγλυκερίδια, καθώς επίσης έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και ορισμένων τύπων καρκίνου.^{57,66,18,62} Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού σε συνδυασμό με αλλοιωμένο προφίλ των δύο λιποκυτταροκινών, αντίσταση στην ινσουλίνη και υποξία, έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη όγκου.⁶⁷

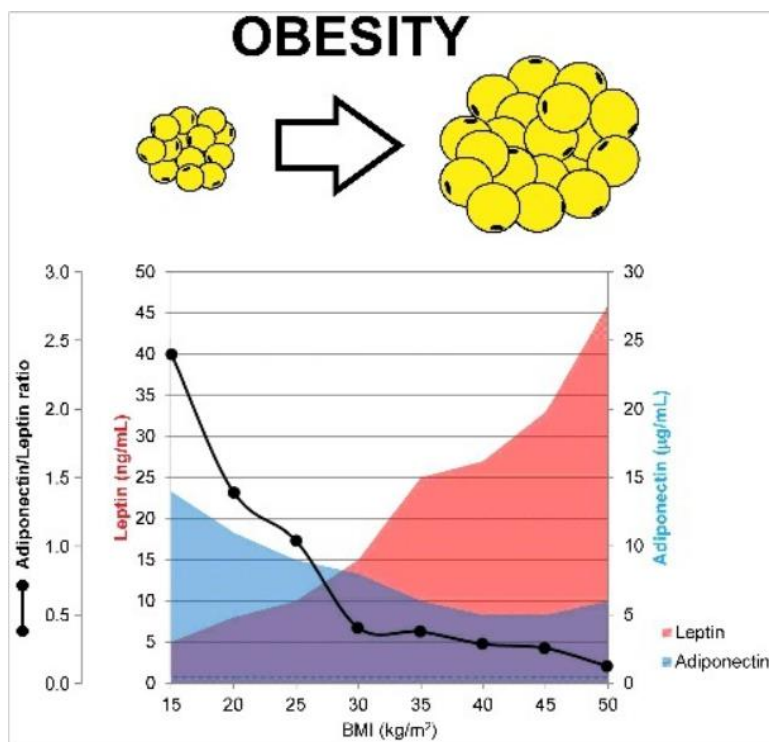
Έχει αποδειχθεί, ότι τα επίπεδα L/A είναι υψηλότερα σε άτομα με ΜΣ ανεξαρτήτως φύλου και σχετίζονται θετικά με τις μεταβλητές του, οι οποίες, όπως έχει αναφερθεί, είναι η κεντρική παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση, η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία, και η αρτηριακή υπέρταση.⁶⁶ Επιπλέον, η χαμηλή αναλογία L/A βρέθηκε ότι σχετίζεται με την υποχώρηση του μεταβολικού συνδρόμου και την πρόβλεψη της ύφεσης.⁶² Συγκρίνοντας όμως το λόγο στα δύο φύλα, φαίνεται ότι στις γυναίκες είναι πιο αυξημένος. Αυτό αποδίδεται στην υπόθεση ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο ποσοστό λίπους άρα και λεπτίνης, καθώς οι τιμές αυτές αυξομειώνονται ανάλογα. Επιπλέον, τα ανδρογόνα αναστέλλουν την έκκριση της αδιπονεκτίνης, με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στους άνδρες. Ρόλο παίζει και η κατανομή του λίπους στα δύο φύλα, με τις γυναίκες να έχουν περισσότερο υποδόριο λίπος από τους άνδρες, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να κατανοηθούν οι διαφορές με βάση το φύλο στη αναλογία L/A.⁶²

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει, ότι η αναλογία σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη φυσική δραστηριότητα. Ωστόσο, σε παιδιά και εφήβους, η γνώση είναι περιορισμένη σε αυτό τον τομέα.

Για τους εφήβους, μελέτες δείχνουν, ότι η συγκέντρωση λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και η αναλογία L/A σχετίζεται με τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, μετά από προσαρμογές για την ηλικία, το φύλο, το ποσοστό σωματικού λίπους, το στάδιο της εφηβείας, την τήρηση της Μεσογειακής διατροφής, την καρδιοαναπνευστική ικανότητα και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση.^{54,64} Για παράδειγμα η υψηλή αναλογία L/A μπορεί να προσδιορίσει αυξημένο κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης, με τον λόγο μάλιστα να αποτελεί καλύτερο δείκτη από την λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη ξεχωριστά.^{54,64} Επιπλέον των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, μια μείωση σε αυτή την αναλογία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της αθηροσκλήρωσης, σε παχύσαρκους εφήβους μετά από απώλεια βάρους. Είναι επίσης ενδιαφέρον, ότι η αναλογία έχει αναφερθεί ότι έχει κλινική χρησιμότητα στη διάκριση μεταξύ διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 σε παιδιά.^{54,64}

Τελικά, η αναλογία L/A μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την αθηροσκλήρωση (σε άτομα με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη), τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, την ινσουλινοαντίσταση, την δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, τη συστηματική φλεγμονή, το μεταβολικό σύνδρομο, τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο και ορισμένους τύπους καρκίνου.^{54,64}

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα μελετών των προηγούμενων ετών, τέσσερις είναι οι δυνητικές προσεγγίσεις για την προσπάθεια μείωσης της αναλογίας. Η πρώτη στρατηγική είναι η απώλεια βάρους, με την επαγόμενη βελτίωση της αναλογίας να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης σε εφήβους με παχυσαρκία. Δεύτερη στρατηγική αποτελεί η σωματική δραστηριότητα, αν και ο κάθε τύπος άσκησης μπορεί να έχει διαφορετικό αντίκτυπο στις τιμές της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης. Μια τρίτη προσέγγιση είναι η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, με την κατανάλωση ψαριών, συμπληρωμάτων ω-3 και συμπληρωμάτων φυτικών ινών να αυξάνουν και να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης και της λεπτίνης αντίστοιχα. Τέλος, η αναλογία L/A μπορεί να μειωθεί με φαρμακοθεραπεία, με σκευάσματα όπως οι στατίνες, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και η μετφορμίνη.^{54,67 67}



Εικόνα 4: Διαγραμματική απεικόνιση επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και αναλογίας αδιπονεκτίνη/λεπτίνη σε σχέση με τον ΔΜΣ. ⁶⁷

1.9.4. Συμπεράσματα μελετών για το λόγο λεπτίνης/ αδιπονεκτίνη

Σύμφωνα με πλήθος μελετών, έχει αποδειχθεί ότι ο λόγος της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με τα συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου και το Μεταβολικό Σύνδρομο συνολικά, σε σύγκριση με την λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη ξεχωριστά. Αυτά τα ευρήματα ισχύουν μετά από προσαρμογές για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες (πχ φύλο, ηλικία, στάδιο βιολογικής ωρίμανσης, ποσοστό σωματικού λίπους, παρουσία ΣΔ, διατροφή, σωματική δραστηριότητα), στους ενήλικες αλλά και στα παιδιά και τους εφήβους. Επομένως ο λόγος αποτελεί κλινικά σημαντικό προγνωστικό δείκτη για το Μεταβολικό Σύνδρομο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. ^{54,64,68-71}

Ενδεικτικά παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης BCAMS που πραγματοποιήθηκε το 2017 σε 19593 παιδιά 6- 18 ετών από 7 περιοχές του Πεκίνου:⁷²

Όπως φαίνεται στην *Εικόνα 5*, όπου παρουσιάζεται η συσχέτιση των λιποκυτταροκινών με το Μεταβολικό Σύνδρομο, ο σχετικός λόγος (OR) του λόγου της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη είναι υψηλότερος στα αγόρια και τα κορίτσια και στα δύο μοντέλα, συγκριτικά με την λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη ξεχωριστά. Στο δεύτερο μοντέλο για παράδειγμα ο σχετικός λόγος στα αγόρια είναι 1,81 για τη λεπτίνη, 0,76 για την αδιπονεκτίνη και 2,03 για τον λόγο τους, με όλες τις τιμές να είναι στατιστικά σημαντικές ($p\text{-value} < 0,05$), υποδεικνύοντας μεγαλύτερη συσχέτιση της αναλογίας με το Μεταβολικό Σύνδρομο. Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο λόγος της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης του Μεταβολικού Συνδρόμου από τις δύο λιποκυτταροκίνες ξεχωριστά.

	Model 1			Model 2		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Boys						
Ln-leptin z-score	5.10	3.96–6.57	< 0.001	1.81	1.32–2.46	< 0.001
Ln-adiponectin z-score	0.59	0.51–0.68	< 0.001	0.76	0.63–0.91	0.003
Ln-L/A z-score	4.92	3.87–6.24	< 0.001	2.03	1.51–2.72	< 0.001
Girls						
Ln-leptin z-score	3.56	2.80–4.52	< 0.001	1.32	0.97–1.81	0.080
Ln-adiponectin z-score	0.55	0.47–0.65	< 0.001	0.69	0.57–0.84	< 0.001
Ln-L/A z-score	4.54	3.49–5.92	< 0.001	1.81	1.29–2.52	0.001

Abbreviation: BMI: body mass index; Ln-leptin z-score: Ln-leptin z-score for per SD; Ln-adiponectin z-score: Ln- adiponectin z-score for per SD; Ln-L/A z-score: ln- (leptin to adiponectin ratio) z-score for per SD; MS, metabolic syndrome.

Model 1: adjusted for age, pubertal stages, residence, diet score and physical activity.

Model 2: Model 1+ additionally adjusted with BMI.

Εικόνα 5: ORs και 95% CI για λεπτίνη, αδιπονεκτίνη και L/A με το Μεταβολικό Σύνδρομο.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Η ανησυχία της επιστημονικής κοινότητας για το μεταβολικό σύνδρομο έχει κλιμακωθεί τα τελευταία χρόνια καθώς ο επιπολασμός του αυξάνεται συνεχώς, ακόμα και στις νεαρές ηλικίες. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων των επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και του λόγου των δύο, με την μεταβολική υγεία παιδιών 9-13 ετών. Οι πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν στοχεύουν στη ανάδειξη της συσχέτισης των προηγούμενων δεικτών με τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς και με το ίδιο το σύνδρομο στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Η πρακτική αξία των αποτελεσμάτων έγκειται στον εντοπισμό των παιδιών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου αλλά και στη διαχείριση αυτού.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Πληθυσμός μελέτης

Η μελέτη Healthy Growth είναι μια συγχρονική μελέτη, η πιλοτική φάση της οποίας ξεκίνησε τον Μάιο του 2007. Έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης δόθηκε από το Υπουργείο Παιδείας και την Επιτροπή Ηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Ο πληθυσμός υπό μελέτη αποτελείται από μαθητές ηλικίας 9-13 ετών που φοιτούσαν στην Ε΄ και την ΣΤ΄ τάξη του δημοτικού σχολείου, σε δήμους της ευρύτερης περιφέρειας της Αθήνας καθώς και σχολεία από τη Θεσσαλονίκη, την Κρήτη και το Αγρίνιο .

3.2. Δειγματοληψία- Τυχαιοποίηση

Η δειγματοληψία δήμων και σχολείων στην παρούσα μελέτη ήταν τυχαία, πολυσταδιακή και στρωματοποιημένη ανά μορφωτικό επίπεδο γονέων και τον συνολικό πληθυσμό των μαθητών 9-13 ετών, αποδίδοντας έτσι ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα μαθητών δημοτικού σχολείου από την ευρύτερη αστική περιοχή της Αθήνας. Πιο συγκεκριμένα, οι δήμοι του νομού Αττικής χωρίστηκαν σε 3 ομάδες με βάση το μέσο μορφωτικό επίπεδο του ενήλικου πληθυσμού (25 έως 65 ετών) όπως εκτιμήθηκε από στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας Ελλάδος (Απογραφή 2001). Η διαδικασία απέδωσε δύο σημεία αποκοπής της εκπαίδευσης των γονέων που επέτρεψαν την κατηγοριοποίηση των δήμων σε 3 κατηγορίες διαφορετικού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, δηλαδή Ανώτερο, Μεσαίο και Κατώτερο. Ορισμένος αριθμός δήμων, ανάλογος με το μέγεθος του προεφηβικού πληθυσμού τους (9-14 ετών), επιλέχθηκε τυχαία από κάθε μία από αυτές τις τρεις ομάδες. Τέλος, ο κατάλληλος αριθμός σχολείων επιλέχθηκε τυχαία από κάθε έναν από αυτούς τους δήμους με βάση τον πληθυσμό των μαθητών που ήταν εγγεγραμμένοι στην Ε΄ και ΣΤ΄ τάξη σε κάθε δήμο, σύμφωνα με στοιχεία που ελήφθησαν από το Υπουργείο Παιδείας. Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν και μερικά σχολεία από περιοχές της Θεσσαλονίκης, της Κρήτης και του Αγρινίου. Το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν σε όλους τους μαθητές που φοιτούσαν στην Ε΄ και ΣΤ΄ Δημοτικού των συμμετεχόντων σχολείων ως μέρος ενός σχολικού προγράμματος εκπαίδευσης για την υγεία και τη διατροφή. Πλήρης ιατρική εξέταση (δηλαδή μετρήσεις ανθρωπομετρίας και σύστασης σώματος, συλλογή αίματος, κλινική εξέταση κ.λπ.) και δεδομένα ερωτηματολογίων ελήφθησαν από μια υποομάδα των μαθητών, των οποίων οι γονείς υπέγραψαν ένα έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης. Οι γονείς που

ανταποκρίθηκαν θετικά έπρεπε να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης και να παράσχουν τα στοιχεία επικοινωνίας τους. Συγκεντρώθηκαν έντυπα υπογεγραμμένης γονικής συγκατάθεσης για πλήρεις μετρήσεις για 2655 από τα 4145 παιδιά (ποσοστό ανταπόκρισης 64,1%).

3.3. Ανθρωπομετρικοί Δείκτες

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση από δύο εκπαιδευμένα μέλη της ερευνητικής ομάδας. Το πρωτόκολλο και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκε ήταν ίδια σε όλα τα σχολεία. Η φυσική εξέταση περιελάμβανε βασικές ανθρωπομετρικές μετρήσεις.

3.3.1. Μετρήσεις βάρους και ύψους

Το βάρος μετρήθηκε με ακρίβεια 100g χρησιμοποιώντας ψηφιακή ζυγαριά Seca (Seca Alpha, Model 770). Οι συμμετέχοντες ζυγίστηκαν χωρίς παπούτσια με τον ελάχιστο δυνατό ρουχισμό. Το ύψος μετρήθηκε με ακρίβεια 0,1 cm με τη χρήση εμπορικού αναστημομέτρου (Leicester Height Measure, Invicta Plastics Ltd), χωρίς παπούτσια με τους ώμους σε χαλαρή θέση, τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και το κεφάλι ευθυγραμμισμένο. Το βάρος και το ύψος μετατράπηκαν σε δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) χρησιμοποιώντας την εξίσωση του Quetelet (βάρος (kg)/ ύψος² (m²)).

3.3.2. Περιφέρειες

Η περίμετρος μέσης (WC) μετρήθηκε με ακρίβεια 0,1 cm με τη χρήση μιας μη ελαστικής μεζούρας με τον μαθητή όρθιο, στο τέλος μιας ήπιας εκπνοής. Η μεζούρα τοποθετήθηκε γύρω από τον κορμό, στο ύψος του αφαλού, στο μέσο μεταξύ του κατώτερου πλουρού και της λαγόνιας ακρολοφίας. Η περιφέρεια ισχίου μετρήθηκε στο επίπεδο του τροχαντήρα και της ηβικής σύμφυσης με ακρίβεια 0,1 cm. Η αναλογία της περιφέρειας μέσης προς περιφέρειας ισχίων (WHR) υπολογίστηκε για κάθε παιδί.

3.3.3. Ορισμός υπέρβαρου/παχυσαρκίας και κεντρικής παχυσαρκίας

Τα διαγνωστικά κριτήρια της International Obesity Task Force (IOTF) ^{73,74} χρησιμοποιήθηκαν για κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων ως «λιποβαρείς», «φυσιολογικού βάρους», «υπέρβαροι» ή «παχύσαρκοι». Για την ταξινόμηση της κεντρικής παχυσαρκίας

χρησιμοποιήθηκαν οι εκατοστιαίες μονάδες περιφέρειας μέσης για την ηλικία και το φύλο (≥ 90 ο εκατοστημόριο).⁷⁵

3.4. Ορισμός του Μεταβολικού Συνδρόμου

Τα διαγνωστικά κριτήρια του IDF του 2005 για τα παιδιά¹³, χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό του Μεταβολικού Συνδρόμου στους συμμετέχοντες. Η διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου απαιτεί την παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας σε συνδυασμό με δύο από τους άλλους τέσσερις παράγοντες στην ηλικιακή ομάδα 10- <16, στην οποία ανήκει το δείγμα της μελέτης (9- 13 ετών). Η κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε για περιφέρεια μέσης ≥ 90 ο εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο ή σύμφωνα με τα όρια των ενηλίκων εάν αυτή είναι χαμηλότερη. Εκτός της κεντρικής παχυσαρκίας οι άλλοι τέσσερις παράγοντες συνιστώνται από αυξημένη συγκέντρωση Τριγλυκεριδίων στο αίμα, μειωμένη HDL-C, αυξημένη Αρτηριακή Πίεση και υψηλή Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ή διαγνωσμένος ΣΔ2. Ως αυξημένη συγκέντρωση Τριγλυκεριδίων, με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του IDF θεωρούμε τα ≥ 150 mg/dl, ως μειωμένη συγκέντρωση HDL-C θεωρούμε τα < 40 mg/dl, ως αυξημένη Αρτηριακή Πίεση ΣΑΠ ≥ 130 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 85 mmHg και ως υψηλή Γλυκόζη πλάσματος νηστείας τα ≥ 100 mg/dl (Αν > 100 συνιστάται OGTT).

3.5. Φυσική εξέταση- Κλινικοί δείκτες

3.5.1. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης

Η αρτηριακή πίεση καταγράφηκε σε καθιστή θέση από το δεξί χέρι και μετά από πέντε λεπτά ανάπαυσης, με χρήση αυτόματου πιεσόμετρου Omron M6.⁷⁶ Η μέτρηση έγινε δύο φορές με διάστημα δύο λεπτών μεταξύ των αναγνώσεων. Σε περίπτωση διαφοράς άνω των 10 mmHg μεταξύ των προηγούμενων πραγματοποιήθηκε και τρίτη μέτρηση. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των μετρήσεων. Καταγράφηκαν η συστολική (SBP) και η διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP). Η υπέρταση ορίστηκε ως SBP ή DBP πάνω από το 95ο εκατοστημόριο για το φύλο, την ηλικία και το ύψος.⁷⁷

3.5.2. Στάδιο βιολογικής/ σεξουαλικής ωρίμανσης κατά Tanner

Την εφηβική ωρίμανση (στάδιο Tanner) καθόρισε μία καλά εκπαιδευμένη και έμπειρη παιδίατρος σε κάθε νομό, μετά από ενδεδειγμένο οπτικό έλεγχο της ανάπτυξης του μαστού στα

κορίτσια και ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων στα αγόρια.⁷⁸ Τέλος, κάθε κορίτσι ρωτήθηκε από την παιδίατρο σχετικά με την κατάσταση της εμμήνου ρύσεως και την ηλικία της εμμηναρχής.

3.6. Αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες

3.6.1. Συνολικός αριθμός δειγμάτων αίματος

Ελήφθησαν δείγματα αίματος για βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις μεταξύ 08:30 και 10:30 π.μ. μετά από 12ωρη ολονύκτια νηστεία. Διανεμήθηκαν υπενθυμίσεις την προηγούμενη ημέρα τόσο στους γονείς όσο και στα παιδιά προκειμένου να διασφαλιστεί η τήρηση της νηστείας. Πραγματοποιήθηκε φλεβοκέντηση από επαγγελματίες, χρησιμοποιώντας δύο τύπους δοκιμαστικών σωλήνων, ο ένας από τους οποίους περιείχε EDTA, για τη λήψη μέχρι 10 ml αίματος. Το αίμα συλλέχθηκε σε απλούς δοκιμαστικούς σωλήνες για την παρασκευή του ορού, ο οποίος χωρίστηκε σε δείγματα και αποθηκεύτηκε στους -80°C. Όταν ολοκληρώθηκε η αιμοληψία, όλα τα δείγματα ορού μεταφέρθηκαν σε ξηρό πάγο στο Εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, όπου πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές αναλύσεις και κεντρική αποθήκευση των εφεδρικών δειγμάτων στους -80°C.

3.6.2. Γλυκαιμικό προφίλ

Η γλυκόζη του πλάσματος προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα ενζυμικά χρωματομετρικά αντιδραστήρια. Η ινσουλίνη ορού προσδιορίστηκε με ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας. Η ινσουλινοαντίσταση μετρήθηκε μέσω αξιολόγησης μοντέλου ομοιόστασης (HOMA-IR). Αυτός ο δείκτης υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας γλυκόζη νηστείας (FG) και ινσουλίνη νηστείας (IF), ως εξής: $HOMA-IR = (IF \text{ (}\mu\text{units/ml)} \times FG \text{ (mmol/l)}) / 22,5$. Η ινσουλινοαντίσταση ορίστηκε για μαθητές με $HOMA-IR > 3,16$.⁷⁶ Το HOMA-IR έχει επικυρωθεί ως υποκατάστατο μέτρο της αντίστασης στην ινσουλίνη σε μη διαβητικά παιδιά, με μελέτες που δείχνουν συσχετίσεις έως και 0,91 με τον υπερινσουλιναιμικό-ευγλυκαιμικό σφικτήρα, μια ευρέως χρησιμοποιούμενη ενδοφλέβια δοκιμή ανοχής γλυκόζης.⁷⁷

3.6.3. Λιπιδαιμικό προφίλ

Η ολική χοληστερόλη (TC), η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C) και τα τριγλυκερίδια (TG) προσδιορίστηκαν εις διπλούν χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα ενζυμικά χρωματομετρικά αντιδραστήρια σε αυτόματο αναλυτή (Roche/Hitachi Modular). Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C) υπολογίστηκε από την εξίσωση Friedewald.⁷⁹ Εκτιμήθηκαν επίσης οι αναλογίες LDL-C/HDL-C και TC/HDL-C. Για τον καθορισμό δυσλιπιδαιμιών χρησιμοποιήθηκαν τα σημεία αποκοπής των λιπιδίων του αίματος του National Cholesterol Education Program (NCEP).⁸⁰

3.6.4. Λιποκυτταροκίνες, CRP, IL-6

Τα επίπεδα λεπτίνης ορού μετρήθηκαν με ELISA ανθρώπινης λεπτίνης χρησιμοποιώντας το kit Clinical Range (BioVendor Research and Diagnostic products), σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών. Η αδιπονεκτίνη μετρήθηκε με kit Human Adiponectin/ Acrp30 DuoSet ELISA (R&D Systems). Και οι δύο ορμόνες καταγράφηκαν σε ng/mL. Ως δείκτης φλεγμονής, η CRP μετρήθηκε με kit ανθρώπινης CRP ELISA (R&D Systems) σε ng/mL και η IL-6 με ELISA υψηλής ευαισθησίας.

3.7. Στατιστική ανάλυση

Μεταβλητές

Ορισμένες από τις ανεξάρτητες μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στις τρέχουσες αναλύσεις ήταν συνεχείς, ενώ άλλες ήταν κατηγορικές. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές $\pm$ τυπικές αποκλίσεις (s.d.) και οι κατηγορικές μεταβλητές αναφέρθηκαν ως συχνότητες (%).

Συσχετίσεις

Αρχικά ελέγχθηκε η γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτικής και τον λόγο των δύο ορμονών με το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, την ινσουλινοαντίσταση και τα επίπεδα CRP και IL-6. Στην συνέχεια εκτιμήθηκε ο σχετικός λόγος για εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου ή των επιμέρους συστατικών του με βάση τα επίπεδα λεπτίνης, τα επίπεδα αδιπονεκτικής και τον λόγο τους, χρησιμοποιώντας λογαριθμική παλινδρόμηση. Στα μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα απλής και πολλαπλής

παλινδρόμησης, όπου στην δεύτερη περίπτωση ως συγχυτικός παράγοντας θεωρήθηκε το στάδιο βιολογικής ωρίμανσης (στάδια Tanner) του πληθυσμού.

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας και λογισμικό στατιστικής ανάλυσης

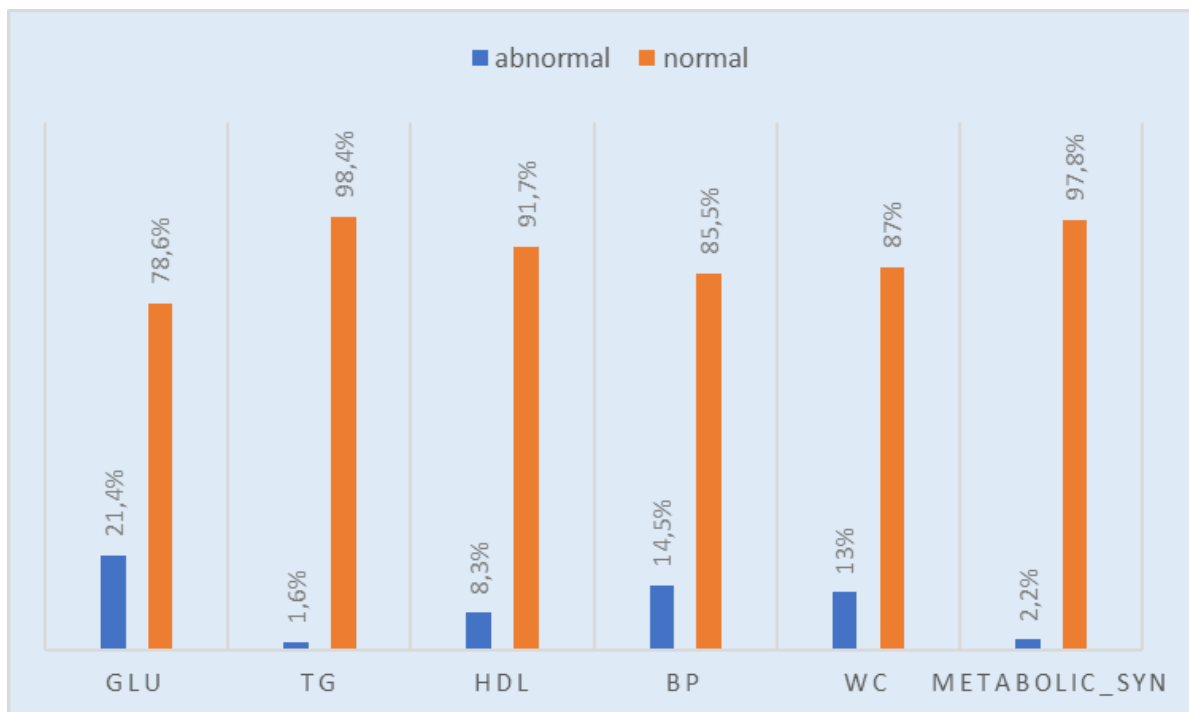
Όλες οι αναφερόμενες τιμές P-value βασίστηκαν σε δοκιμές διπλής όψης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις αναλύσεις ορίστηκε στο $p < 0,05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το συνολικό δείγμα που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν 2.627 παιδιά 9-13 ετών, από τις ευρύτερες περιφέρειες της Αθήνας, την Θεσσαλονίκη, την Κρήτη και το Αργίριο, εκ των οποίων 50,6% αγόρια και 49,4% κορίτσια. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της έρευνας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 (Μέση τιμή $\pm$ Τυπική Απόκλιση). Το μέσο βάρος του συνόλου των παιδιών που εξετάστηκαν ήταν 45,3 ($\pm 11,2$) kg, το μέσο ύψος 148,7(8,9) cm και ο ΔΜΣ 20,3($\pm 3,8$) kg/m².

Πίνακας 9: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά πληθυσμού στόχου.			
	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Σωματικό Βάρος (kg)	2627	45,3	11,1
ΔΜΣ (kg/m ²)	2627	20,3	3,8
Ύψος (cm)	2628	148,7	7,9
Στάδιο Tanner	2563	2,0	0,9
Περιφέρεια Μέσης	2573	68,9	9,7
Λιπώδης Μάζα (%)	2516	29,2	9,1
Λίπος Κορμού (%)	1493	22,8	8,0

Τα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου του δείγματος, όπως ορίστηκαν από τα διαγνωστικά κριτήρια του IDF 2005 για τα παιδιά, φαίνονται διαγραμματικά στην Εικόνα 5. Επικρατέστερος παράγοντας του ΜΣ στο σύνολο του πληθυσμού είναι η γλυκόζη νηστείας >100 mg/dl με ποσοστό 21,4%, με τα επίπεδα Αρτηριακής Υπέρτασης >130/ 85 mmHg (14,5%) και κεντρικής παχυσαρκίας (13%) να ακολουθούν, έπειτα τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης <40 mg/dl (8,3%), και τελευταία τα Τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl (1,6%). Με μεταβολικό σύνδρομο ταυτοποιήθηκαν 2,2% των εξεταζόμενων.



Εικόνα 6: Πρόσθετα περιγραφικά χαρακτηριστικά πληθυσμού στόχου σχετιζόμενα με το Μεταβολικό Σύνδρομο.

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται οι Γραμμικές συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα λεπτίνης (L), αδιπονεκτίνης (A), του λόγου λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη (L/A), και παραμέτρους της μεταβολικής υγείας. Τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα φαίνεται ότι παρουσιάζουν θετική στατιστικά σημαντική ($p\text{-value} < 0,001$) συσχέτιση με τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης (HOMA_IR), τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη, τη CRP, την IL6 και την περιφέρεια μέσης. Αντιθέτως παρουσιάζουν αρνητική στατιστικά σημαντική ($p\text{-value} < 0,001$) συσχέτιση με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Αντίστοιχα, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο αίμα εμφανίζουν θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την HDL χοληστερόλη και αρνητική με τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης (HOMA_IR), τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη, τη CRP, την IL6 και την περιφέρεια μέσης. Ο λόγος της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη L/A, λειτουργεί παρόμοια με την λεπτίνη εκδηλώνοντας θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης (HOMA_IR), τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη, τη CRP, την IL6 και την περιφέρεια μέσης, και αρνητική στατιστικά σημαντική ($p\text{-value} < 0,001$) συσχέτιση με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

Πίνακας 10: Γραμμικές συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα λεπτίνης (L), αδιπονεκτίνης (A), του λόγου λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη (L/A), και παραμέτρους της μεταβολικής υγείας.

	Συσχέτιση με L		Συσχέτιση με A		Συσχέτιση με L/A	
	βαθμός συσχέτισης ± τυπική απόκλιση	p-value	βαθμός συσχέτισης ± τυπική απόκλιση	p-value	βαθμός συσχέτισης ± τυπική απόκλιση	p-value
Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας (mg/dl)	0,019± 0,024	0,443	0,056± 0,065	0,388	-0,029± 0,100	0,771
Δείκτης ινσουλινοαντίστασης (HOMA_IR)	0,095± 0,004	<0,001	-0,095± 0,013	<0,001	0,387± 0,017	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	0,062± 0,078	0,429	0,051± 0,215	0,812	-0,075± 0,322	0,815
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	1,111± 0,063	<0,001	-0,872± 0,193	<0,001	4,347± 0,264	<0,001
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	-0,437± 0,035	<0,001	0,6170± 0,100	<0,001	-1,586± 0,148	<0,001
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	0,277± 0,066	<0,001	-0,391± 0,181	0,031	0,641± 0,272	0,019
CRP (ng/ml)	73,908± 4,819	<0,001	-55,231± 15,408	<0,001	236,197± 0,208	<0,001
IL-6 (pg/ml)	0,013± 0,002	<0,001	-0,012± 0,007	0,099	0,047± 0,010	<0,001
Περιφέρεια μέσης (cm)	0,703± 0,017	<0,001	-0,685± 0,063	<0,001	2,504± 0,074	<0,001

Στους πίνακες 11, 12, 13 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της λογαριθμικής παλινδρόμησης, με την οποία εξετάζεται η επίδραση των επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και του λόγου τους αντίστοιχα, στα συστατικά του ΜΣ αλλά και στην παρουσία του. Στην απλή παλινδρόμηση εξετάζεται μόνο η επίδραση των επιπέδων της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και του λόγου τους στα προαναφερθέντα, ενώ στην πολλαπλή παλινδρόμηση συνυπολογίζεται και το στάδιο Tanner των εθελοντών ως συγχυτικός παράγοντας.

Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα χαρακτηρίζονται από p-value <0,05. Όσων αφορά την λεπτίνη, στην απλή παλινδρόμηση εμφάνισε θετική στατιστικά σημαντική επίδραση με τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, την κεντρική παχυσαρκία και το Μεταβολικό Σύνδρομο. Στην

πολλαπλή παλινδρόμηση, αυτή φαίνεται να επιδρά θετικά και στατιστικά σημαντικά μόνο στα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης ($p\text{-value} < 0,001$). Η πιθανότητα εμφάνισης αυξημένης αρτηριακής πίεσης παρουσιάζει 42% αύξηση για κάθε μία μονάδα αύξησης της λεπτίνης.

Η αδιπονεκτίνη στην απλή παλινδρόμηση παρουσιάζει αρνητική στατιστικά σημαντική επίδραση με τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, την κεντρική παχυσαρκία και το Μεταβολικό Σύνδρομο. Στην πολλαπλή παλινδρόμηση, εμφάνισε θετική στατιστικά σημαντική επίδραση με τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης ($p\text{-value} < 0,001$) και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης ($p\text{-value} < 0,05$). Φαίνεται πως η πιθανότητα εμφάνισης αυξημένης αρτηριακής πίεσης και χαμηλής HDL χοληστερόλης αυξάνεται κατά 48% και 22% αντίστοιχα, για κάθε μονάδα αύξησης της αδιπονεκτίνης.

Ο λόγος λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη, στην απλή παλινδρόμηση εμφάνισε θετική στατιστικά σημαντική επίδραση με τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, την κεντρική παχυσαρκία και το Μεταβολικό Σύνδρομο. Στην πολλαπλή παλινδρόμηση εμφάνισε στατιστικά σημαντική θετική επίδραση πάλι με τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης ($p\text{-value} < 0,001$) και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης ($p\text{-value} < 0,05$). Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης αυξημένης αρτηριακής πίεσης και χαμηλής HDL αυξάνεται κατά 46% και 22% αντίστοιχα, για κάθε μονάδα αύξησης του λόγου λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη.

Στην απλή παλινδρόμηση (Πίνακας 13) ο σχετικός λόγος του λόγου της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη με το Μεταβολικό Σύνδρομο και με τα τέσσερα από τα πέντε συστατικά του, (υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, κεντρική παχυσαρκία), που εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, είναι υψηλότερος από τον σχετικό λόγο της λεπτίνης ή της αδιπονεκτίνης (Πίνακας 11, 12). Το ίδιο ισχύει και για την πολλαπλή παλινδρόμηση, όπου όμως στατιστική σημαντικότητα εμφανίζεται μόνο για τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης. Αναλυτικότερα, στην απλή παλινδρόμηση ο σχετικός λόγος της λεπτίνης με το σύνδρομο είναι 1,12, της αδιπονεκτίνης 0,83 και του λόγου τους 1,36. Το τελευταίο

υποδηλώνει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης Μεταβολικού Συνδρόμου αυξάνεται κατά 36% για κάθε μονάδα αύξησης του λόγου λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη.

Πίνακας 11: Ο ρόλος της λεπτίνης στα επιμέρους συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου.				
	Απλή παλινδρόμηση		Πολλαπλή παλινδρόμηση	
	Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value	Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value
Υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας	1,00 (0,99-1,02)	0,417	0,93 (0,82-1,05)	0,233
Υψηλά επίπεδα Τριγλυκεριδίων	1,08 (1,06-1,11)	<0,001	1,09 (0,73-1,63)	0,663
Υψηλά επίπεδα Αρτηριακής Πίεσης	1,06 (1,04-1,07)	<0,001	1,42 (1,24-1,62)	<0,001
Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης	1,05 (1,04-1,07)	<0,001	1,15 (1,15-1,37)	0,127
Κεντρική Παχυσαρκία	1,17 (1,15- 1,19)	<0,001	0,89 (0,75-1,07)	0,216
Μεταβολικό Σύνδρομο	1,12 (1,09-1,14)	<0,001	0,92 (0,65-1,30)	0,622

*Στην πολλαπλή παλινδρόμηση το στάδιο Tanner χρησιμοποιείται ως επιπλέον συγχρητικός παράγοντας.

Πίνακας 12: Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης στα επιμέρους συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου.				
	Απλή παλινδρόμηση		Πολλαπλή παλινδρόμηση	
	Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value	Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value
Υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας	1,03 (1,00-1,06)	0,066	0,954 (0,85-1,06)	0,395

Υψηλά επίπεδα Τριγλυκεριδίων	0,97(0,87-1,08)	0,574	1,073 (0,77-1,49)	0,675
Υψηλά επίπεδα Αρτηριακής Πίεσης	0,96 (0,92-1,00)	0,030	1,48 (1,31-1,66)	<0,001
Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης	0,92 (0,87- 0,97)	0,003	1,22 (1,05- 1,42)	0,011
Κεντρική Παχυσαρκία	0,83 (0,79- 0,87)	<0,001	1,060 (0,93- 1,20)	0,379
Μεταβολικό Σύνδρομο	0,83 (0,74- 0,94)	0,003	1,08 (0,80-1,45)	0,621

**Στην πολλαπλή παλινδρόμηση το στάδιο Tanner χρησιμοποιείται ως επιπλέον συγχετικός παράγοντας.*

Πίνακας 13: Ο ρόλος του λόγου λεπτίνης/αδιπονεκτίνης στα επιμέρους συστατικά του Μεταβολικού Συνδρόμου υ.

	Απλή παλινδρόμηση		Πολλαπλή παλινδρόμηση	
	Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value	Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	p-value
Υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας	0,97 (0,92-1,03)	0,308	0,94 (0,83-1,07)	0,369
Υψηλά επίπεδα Τριγλυκεριδίων	1,24 (1,14-1,35)	<0,001	1,103 (0,74-1,65)	0,633
Υψηλά επίπεδα Αρτηριακής Πίεσης	1,19 (1,13-1,25)	<0,001	1,46 (1,28-1,68)	0,000
Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης	1,15 (1,08-1,21)	<0,001	1,22 (1,01-0,46)	0,034
Κεντρική Παχυσαρκία	1,84 (1,70–1,99)	<0,001	0,944 (0,79-1,12)	0,520
Μεταβολικό Σύνδρομο	1,36 (1,26-1,47)	<0,001	1,01 (0,69-1,46)	0,976

**Στην πολλαπλή παλινδρόμηση το στάδιο Tanner χρησιμοποιείται ως επιπλέον συγχετικός παράγοντας.*

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η επίδραση δύο από τις σημαντικότερες λιποκυτταροκίνες στην μεταβολική υγεία των παιδιών. Συγκεκριμένα μελετήθηκε η παρουσία συσχέτισης μεταξύ της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και του λόγου των δύο, και των συστατικών του μεταβολικού συνδρόμου, σε παιδιά 9-13 ετών. Για τον χαρακτηρισμό του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια του IDF του 2005, για παιδιά και εφήβους.¹³ Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι η βιβλιογραφία που αφορά τα παιδιά, είναι αρκετά περιορισμένη, ενάντια με εκείνη των ενηλίκων, οι οποίοι έχουν μελετηθεί εκτενέστερα. Απόρροια αυτού του γεγονότος είναι σε πολλές περιπτώσεις η χρήση βιβλιογραφικών αναφορών που αφορούσαν στους ενήλικες, για την επίτευξη της σύγκρισης με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης.

Όσον αφορά τα σχετιζόμενα με το Μεταβολικό Σύνδρομο περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού στόχου (Εικόνα 5), οι επικρατέστερες τιμές εκτός φυσιολογικών ορίων εμφανίζονται στη γλυκόζη με ποσοστό 21,4%. Ακολουθεί η αρτηριακή υπέρταση και η αυξημένη περιφέρεια μέσης. Το σχετικά υψηλό ποσοστό αυξημένης περιφέρειας μέσης (13%), μπορεί να οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα παχυσαρκίας στην Ελλάδα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2022 η Ελλάδα βρέθηκε στη δεύτερη θέση κατάταξης για τις ηλικίες 5-9 ετών, και στην πρώτη για 10-19 ετών, μεταξύ των χωρών της Ευρώπης, καθώς περίπου 1 στα 3 παιδιά (37,5% και 35% αντίστοιχα) είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα.⁸¹

Ο επιπολασμός του ΜΣ στη συγκεκριμένη μελέτη, με χρήση των IDF κριτηρίων για παιδιά, φτάνει το 2,2%, ποσοστό ανταποκρινόμενο στα ευρήματα της βιβλιογραφίας, η οποία υποστηρίζει ότι περίπου το 3% των παιδιών και το 5% των εφήβων, έχουν μεταβολικό σύνδρομο.⁴⁹ Ωστόσο, λόγω της απουσίας ενιαίων ευρέως αποδεκτών κριτηρίων, ίσως να μην είναι απόλυτα εφικτή η σύγκριση και αξιολόγηση του ποσοστού αυτού, καθώς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί τα ίδια κριτήρια διάγνωσης του συνδρόμου σε όλες τις πραγματοποιημένες μελέτες. Ο χαμηλός επιπολασμός που παρουσιάζεται στα περισσότερα από τα χαρακτηριστικά του ΜΣ, αλλά και στο ίδιο το σύνδρομο, δικαιολογείται από το νεαρό της ηλικίας των συμμετεχόντων. Είναι αναμενόμενο στην ηλικιακή ομάδα των 9-13 ετών, που διατελέστηκε η μελέτη, να μην παρατηρούνται παθοφυσιολογικές τιμές στους παράγοντες της μεταβολικής υγείας και στο ΜΣ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των γραμμικών συσχετίσεων του συνολικού δείγματος (Πίνακας 10), από τους παράγοντες μεταβολικής υγείας, τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας και η ολική χοληστερόλη, δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με κανέναν από τους τρεις δείκτες (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, λόγος λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη). Παρόλο που από το μοντέλο μας βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος είναι η πιο συνηθισμένη μεταβολική διαταραχή στα παιδιά, δε φάνηκε να υπάρχουν συσχετίσεις με την λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη και το λόγο τους. Στη βιβλιογραφία οι ορμόνες έχουν συσχετιστεί με το διαβήτη, αλλά γενικότερα μας ενδιαφέρει περισσότερο η ευαισθησία στην ινσουλίνη, παρά τα επίπεδα γλυκόζης, με την οποία παρουσιάζεται συσχέτιση στο μοντέλο. ⁸²

Η διερεύνηση της επίδρασης των επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και του λόγου τους στα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου για τα παιδιά, πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια λογαριθμικής παλινδρόμησης. Στην απλή παλινδρόμηση διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και του λόγου τους με όλους τους παράγοντες του ΜΣ εκτός από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας και τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων μόνο για την αδιπονεκτίνη. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση και των τριών παραγόντων στην πολλαπλή παλινδρόμηση, στην οποία συνυπολογίζεται και το στάδιο Tanner των εθελοντών, ως συγχυτικός παράγοντας, παρατηρήθηκε μόνο με τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση στην πολλαπλή παλινδρόμηση, παρουσιάζουν επίσης τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και ο λόγος λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη με τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.

Οι διαφοροποιήσεις της απλής και της πολλαπλής παλινδρόμησης μπορεί να οφείλονται στην ενήβωση, η οποία είναι μια περίοδος της ζωής που συμβαίνει πλήθος μεταβολικών αλλαγών, και αντικατοπτρίζεται από τα στάδια Tanner. Επομένως τα στάδια Tanner αποτελούν ισχυρό συγχυτικό παράγοντα, επηρεάζοντας και καλύπτοντας την συσχέτιση των υπολοίπων παραγόντων με τη λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη.

Λεπτίνη

Παρατηρήθηκε θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης στο αίμα, με τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης, τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη, τη CRP, την IL-6 και την περιφέρεια μέσης, ενώ αρνητική συσχέτιση παρουσιάστηκε με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (Πίνακας 10). Τα αποτελέσματα αυτά επιδεικνύουν συμφωνία με την

διαθέσιμη βιβλιογραφία. Έχει αποδειχθεί πως η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ορό του αίματος είναι ανάλογη με το ποσοστό του σωματικού λίπους, συνεπώς και με την παχυσαρκία και τον υψηλό ΔΜΣ γενικότερα.⁵² Η παχυσαρκία συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία με τη σειρά της επιταχύνει την λιπόλυση.^{2,28,35,56} Τα προηγούμενα εξηγούν τη θετική συσχέτιση της λεπτίνης με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης του αίματος, με το δείκτη ινσουλινοαντίστασης και με την περιφέρεια μέσης. Η συγκέντρωση της CRP και της IL-6 συσχετίζεται πάλι θετικά με τη λεπτίνη, καθώς αποτελούν δείκτες φλεγμονής, και η παχυσαρκία, που χαρακτηρίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις της ορμόνης, είναι μια προφλεγμονώδης κατάσταση.²⁰

Στην απλή παλινδρόμηση η λεπτίνη παρουσιάζει θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ΜΣ και τέσσερις από τους πέντε παράγοντες του, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και την κεντρική παχυσαρκία. Στην πολλαπλή παλινδρόμηση παρουσιάζει θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο με την αρτηριακή υπέρταση, η οποία φαίνεται να είναι ισχυρότερη από τις συσχετίσεις της απλής παλινδρόμησης (Πίνακας 11). Σύμφωνα με έρευνες τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα προβλέπουν την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου τόσο σε ενήλικες⁸³ όσο και σε παιδιά⁷². Αντίστοιχα, έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται θετικά με την υπέρταση και στα δύο φύλα,⁸⁴ που συμφωνεί με τα παρόντα ευρήματα. Συγκεκριμένα, η λεπτίνη ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και αυξάνει την αρτηριακή πίεση. επιπλέον τα άτομα με παχυσαρκία είναι ανθεκτικά στις μεταβολικές επιδράσεις της λεπτίνης, αλλά παρουσιάζουν ευαισθησία στις υπερτασικές επιδράσεις της.⁸⁷ Όσον αφορά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης, ενώ η λεπτίνη έχει την ικανότητα να βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και να μειώνει το σωματικό βάρος, φαίνεται ότι σε παχύσαρκα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, εξαιτίας της αντίστασης στη λεπτίνη που εμφανίζουν, αποτυγχάνει να βελτιώσει την ομοιόσταση της γλυκόζης.^{82,85} Αυτό δεν επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα του μοντέλου μας, αφού δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος με την λεπτίνη.

Αδιπονεκτίνη

Αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης παρατηρήθηκε με τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης, τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη και τη CRP, ενώ θετική συσχέτιση εμφάνισε με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Συνεπώς παρουσίασε

σημαντική συσχέτιση με τους ίδιους παράγοντες μεταβολικής υγείας με τη λεπτίνη εκτός από την IL-6. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η αδιπονεκτίνη προκαλεί μείωση των επιπέδων των κυκλοφορούντων λιπιδίων, ^{59,61} και έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα της ορμόνης στην παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση, και τη δυσλιπιδαιμία. ^{60,86} Ομοίως με τους ενήλικες, στα παιδιά και στους εφήβους η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα σχετίζεται αντιστρόφως με την περίμετρο της μέσης, την παχυσαρκία και μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (τριγλυκερίδια, ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, επίπεδα γλυκόζης νηστείας, δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA). ⁸⁶ Επιπλέον, είναι αντιφλεγμονώδες πεπτίδιο, ⁶¹ με τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης να έχουν συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα CRP στα παιδιά. ⁸⁸ Αυτά εξηγούν την αρνητική συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης, τη CRP και την περιφέρεια μέσης, και την συσχέτιση της με το λιπιδαιμικό προφίλ (αρνητική συσχέτιση με τριγλυκερίδια, LDL χοληστερόλη και θετική με HDL χοληστερόλη) στη μελέτη.

Στην απλή παλινδρόμηση η αδιπονεκτίνη παρουσιάζει αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ΜΣ και τρεις από τους πέντε παράγοντες του, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και την κεντρική παχυσαρκία. Στην πολλαπλή παλινδρόμηση παρουσιάζει θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αρτηριακή υπέρταση και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (*Πίνακας 12*).

Τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα προβλέπουν την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου τόσο στους ενήλικες ⁸³ όσο και στα παιδιά. ⁷² Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη σε παιδιά στην Ευρώπη, έδειξε ότι ενώ η αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, η αδιπονεκτίνη δεν σχετίζεται σημαντικά, υποδηλώνοντας ότι στον παιδιατρικό πληθυσμό η συσχέτιση της με το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να εξαρτάται από την ποσότητα σωματικού λίπους. ⁸⁹ Η πρώτη άποψη συγκλίνει με τα αποτελέσματα της απλής παλινδρόμησης, ενώ η δεύτερη με της πολλαπλής, που δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με το ΜΣ. Επιπλέον, σύμφωνα με έρευνες, η επαγόμενη από την παχυσαρκία φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες αναστέλλουν την ωρίμανση και την έκκριση της αδιπονεκτίνης, ⁵⁵ γεγονός μπορεί να δικαιολογήσει την αρνητική συσχέτισή της με την κεντρική παχυσαρκία.

Σύμφωνα με κλινικές και πειραματικές μελέτες, υποδεικνύεται η αρνητική συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και υπέρτασης, με τον μηχανισμό ρύθμισης και λειτουργίας της αδιπονεκτίνης να απαιτεί περαιτέρω αποσαφήνιση.^{90,91} Έχει αποδειχθεί από μετααναλύσεις ότι οι υπερτασικοί ενήλικες έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης από εκείνους με φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης, κάτι που έχει προταθεί και για τα παιδιά.⁸⁶ Πιθανός μηχανισμός είναι η επίδραση των επιπέδων αδιπονεκτίνης στο πλάσμα στην ενδοθηλιακή αγγειοδιαστολή, μέσω παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO).⁸⁶ Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, ενώ η αρνητική συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με την υπέρταση και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, στην απλή παλινδρόμηση, αντιπροσωπεύει τα παραπάνω δεδομένα, η θετική συσχέτιση που παρουσιάζεται στην πολλαπλή παλινδρόμηση, αντικρούει τη βιβλιογραφία. Επιπλέον, η επαγόμενη από την αδιπονεκτίνη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και η μείωση της ηπατικής γλυκονεογένεσης και γλυκογονόλυσης, αυξάνουν τη χρήση γλυκόζης και λιπαρών οξέων από τους σκελετικούς μύες, με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.⁹² Αυτή η διαπίστωση της βιβλιογραφίας όμως δεν επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης, καθώς δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος με την αδιπονεκτίνη.

Λόγος λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη

Παρόμοια με τη λεπτίνη, παρατηρήθηκε θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση του λόγου λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη στο αίμα, με τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης, τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη, τη CRP, την IL-6 και την περιφέρεια μέσης και αρνητική συσχέτιση παρουσιάστηκε με τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Οι συσχετίσεις του λόγου λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη με τις παραμέτρους της μεταβολικής υγείας, όπως προέκυψαν από τα αποτελέσματα της μελέτης, δικαιολογούνται επίσης από την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Έχει φανεί πως η υψηλή αναλογία λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη παρουσιάζει θετική συσχέτιση με δείκτες χρόνιας φλεγμονής, όπως η CRP, δυσλιπιδαιμία, κεντρική παχυσαρκία και ινσουλινοαντίσταση.^{18,57,62,66} Επιπλέον, η υψηλή αναλογία έχει συσχετιστεί με αύξηση του ΔΜΣ και του λόγου μέσης προς ύψος ακόμα και σε μη παχύσαρκα παιδιά.⁸⁶

Στην απλή παλινδρόμηση ο λόγος λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη παρουσιάζει θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ΜΣ και τέσσερις από τους πέντε παράγοντες του, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και την κεντρική παχυσαρκία. Στην πολλαπλή παλινδρόμηση παρουσιάζει

θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αρτηριακή υπέρταση και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (Πίνακας 13).

Έχει αποδειχθεί, ότι τα επίπεδα του λόγου λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη είναι υψηλότερα σε άτομα με ΜΣ ανεξαρτήτως φύλου, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά και στους εφήβους, έχοντας προταθεί μάλιστα ως αποτελεσματικότερος δείκτης από τη λεπτίνη ή την αδιπονεκτίνη ξεχωριστά.^{63,65,66} Η διαπίστωση της βιβλιογραφίας επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα της μελέτης, με τον λόγο να εμφανίζει υψηλότερη συσχέτιση με την παρουσία ΜΣ, συγκριτικά με την λεπτίνη ή την αδιπονεκτίνη, συσχετίσεις οι οποίες δεν είναι στατιστικά σημαντικές όταν συνυπολογίζεται το στάδιο Tanner. Ωστόσο, η θετική συσχέτιση του λόγου με την αρτηριακή υπέρταση, δεν επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία, η οποία είναι ανεπαρκής πάνω στο αντικείμενο.

Στην απλή παλινδρόμηση (Πίνακας 13) ο σχετικός λόγος του λόγου της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη με το Μεταβολικό Σύνδρομο και με τα τέσσερα από τα πέντε συστατικά του, (υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, κεντρική παχυσαρκία), που εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, είναι υψηλότερος από τον σχετικό λόγο της λεπτίνης ή της αδιπονεκτίνης (Πίνακας 11, 12). Το ίδιο ισχύει και για την πολλαπλή παλινδρόμηση, όπου ο σχετικός λόγος της αναλογίας με τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, που παρουσιάζουν στατιστική σημαντικότητα, είναι υψηλότερος από της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης. Στην απλή παλινδρόμηση ο σχετικός λόγος της αναλογίας της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη με το Μεταβολικό Σύνδρομο είναι 1,36. Αυτό δείχνει ότι ο λόγος παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με το σύνδρομο συγκριτικά με την λεπτίνη ή την αδιπονεκτίνη. Επομένως, το συμπέρασμα της παρούσας μελέτης, ότι ο λόγος της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη αποτελεί αποτελεσματικότερο προγνωστικό δείκτη του Μεταβολικού Συνδρόμου από την λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη ξεχωριστά, συμφωνεί με τα ευρήματα των μελετών της διαθέσιμης βιβλιογραφίας.^{54,64,68-71}

Στα δυνατά σημεία της μελέτης Healthy Growth συμπεριλαμβάνεται το γεγονός ότι πρόκειται για μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη σε μεγάλο πληθυσμό παιδιών ηλικίας 9 - 13 ετών από διάφορες περιοχές της Ελληνικής επικράτειας, οδηγώντας στην διεξαγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων. Ωστόσο, περιορισμό της παρούσας

μελέτης συνιστά ο σχεδιασμός της, καθώς οι συγχρονικές μελέτες δεν αποτελούν κατάλληλες μελέτες για την εξαγωγή αιτιολογικών συσχετίσεων, δηλαδή δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί το αίτιο και το αποτέλεσμα, αφού δεν τηρείται η κύρια αρχή της αιτιότητας, η οποία είναι η χρονική διαδοχή. Ακόμη, η Healthy Growth συμπεριλάμβανε παιδιά ηλικίας 9-13 ετών και για το λόγο αυτό τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν μπορούν να γενικευθούν σε παιδιά άλλων ηλικιών, μικρότερα από 9 και μεγαλύτερα από 13 ετών. Επιπρόσθετο περιορισμό αποτελεί η απουσία ενιαίων συναινετικών διαγνωστικών κριτηρίων για τον καθορισμό του Μεταβολικού Συνδρόμου στα παιδιά. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του IDF του 2005 για τα παιδιά, ενώ σε πολλές αντίστοιχες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά κριτήρια, με αποτέλεσμα την αδυναμία πλήρους σύγκρισης των ευρημάτων τους. Ακόμα, η διαθέσιμη βιβλιογραφία που εξετάζει την επίδραση της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης στα παιδιά είναι αρκετά περιορισμένη. Επομένως σε πολλά σημεία για την σύγκριση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν βιβλιογραφικές αναφορές που αφορούσαν στους ενήλικες.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα φαινότυπο άμεσα συνδεδεμένο με ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Για τα παιδιά και τους εφήβους, σε αντιδιαστολή με τους ενήλικες, ο ορισμός του και τα κριτήρια που το χαρακτηρίζουν δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως μέχρι σήμερα. Στη διεξαχθείσα μελέτη, αξιοποιώντας τα διαγνωστικά κριτήρια του IDF, η συχνότητα εμφάνισης του Μεταβολικού Συνδρόμου ήταν 2,2% για τα παιδιά 9-13 ετών στην Ελλάδα, αποτέλεσμα συγκρίσιμο με τη βιβλιογραφία.

Όπως προέκυψε από τα αποτελέσματα της μελέτης, στα παιδιά, αντίστοιχα με τους ενήλικες, ο λόγος της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη προβλέπει κάποια από τα χαρακτηριστικά του Μεταβολικού Συνδρόμου, όχι όμως το σύνολό του. Τα δεδομένα μας επιβεβαιώνουν την διαπίστωση των ήδη υπάρχουσών μελετών, ότι ο λόγος της λεπτίνης προς την αδιπονεκτίνη είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση Μεταβολικού Συνδρόμου, αποτελεσματικότερος από την λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη ξεχωριστά. Η απλή παλινδρόμηση της αναλογίας, προβλέπει τέσσερα από τα πέντε χαρακτηριστικά του, όπως και το ίδιο το σύνδρομο, και η πολλαπλή, στην οποία συνυπολογίζεται και το στάδιο Tanner των εθελοντών ως συγχυτικός παράγοντας, προβλέπει δύο από τα τέσσερα, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης. Ωστόσο, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών πάνω στα παιδιά, με σκοπό την δημιουργία μιας πληρέστερης εικόνας σχετικά με την συσχέτιση του λόγου με την παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου, και την αξία του ως δείκτη αυτού.

Λαμβάνοντας υπόψη το συγχρονικό χαρακτήρα της παρούσας μελέτης, είναι σημαντική η διεξαγωγή και προοπτικών μελετών για την περαιτέρω διερεύνηση και επιβεβαίωση των συσχετίσεων που βρέθηκαν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
2. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):123-140. doi:10.1111/nyas.12030
3. Fernández-Verdejo R, Moya-Osorio JL, Fuentes-López E, Galgani JE. Metabolic health and its association with lifestyle habits according to nutritional status in Chile: A cross-sectional study from the National Health Survey 2016-2017. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0236451. doi:10.1371/journal.pone.0236451
4. Lee SH, Yang HK, Ha HS, et al. Changes in Metabolic Health Status Over Time and Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1705. doi:10.1097/MD.0000000000001705
5. Lim J, Kim JS, Park S, Lee O, So WY. Relationship of Physical Activity and Sedentary Time with Metabolic Health in Children and Adolescents Measured by Accelerometer: A Narrative Review. *Healthcare*. 2021;9(6):709. doi:10.3390/healthcare9060709
6. Yang HK, Han K, Kwon HS, et al. Obesity, metabolic health, and mortality in adults: a nationwide population-based study in Korea. *Sci Rep*. 2016;6(1):30329. doi:10.1038/srep30329
7. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714-724. doi:10.1016/S2213-8587(18)30137-2
8. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong Effect of Pubertal Status on Metabolic Health in Obese Children: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):301-308. doi:10.1210/jc.2014-2674
9. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558-566. doi:10.1007/s00125-018-4787-8
10. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019;92:51-60. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.009
11. Alberti K g. m. m., Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

12. Espósito RC, Medeiros PJ de, Silva F de S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome according to different criteria in the male population during the Blue November Campaign in Natal, RN, Northeastern Brazil. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2018;11:401-408. doi:10.2147/DMSO.S168430
13. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME. Published online 2006.
14. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281(1):123-140. doi:10.1111/nyas.12030
15. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):e13-e18. doi:10.1161/01.ATV.0000111245.75752.C6
16. Martínez-Larrad MT, Corbatón-Anchuelo A, Fernández-Pérez C, Lazcano-Redondo Y, Escobar-Jiménez F, Serrano-Ríos M. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;114:23-31. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.003
17. Hansen BC. The Metabolic Syndrome X. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892(1 THE METABOLIC):1-24. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb07782.x
18. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(1):37-45. doi:10.1515/hmbci-2013-0053
19. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants.* 2020;9(3):236. doi:10.3390/antiox9030236
20. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:e943162. doi:10.1155/2014/943162
21. Maciorowska M, Krzesiński P, Wierzbowski R, Gielerak G. Heart Rate Variability in Patients with Hypertension: the Effect of Metabolic Syndrome and Antihypertensive Treatment. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:8563135. doi:10.1155/2020/8563135
22. Alberti KGMM, Zimmet PZ, WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
23. Comment on the provisional report from the WHO consultation: Letter. *Diabet Med.* 1999;16(5):442-443. doi:10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x

24. Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J Am Med Assoc.* 2001;285(19):2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486
25. World Health Organization. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications : Report of a WHO Consultation. Part 1, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* World Health Organization; 1999. Accessed April 28, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
26. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-237. doi:10.1242/dmm.001180
27. Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ. How to best define the metabolic syndrome. *Ann Med.* 2006;38(1):34-41. doi:10.1080/07853890500300311
28. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;7:587-591. doi:10.2147/DMSO.S67400
29. Executive Summary. *Obes Res.* 1998;6(S2):51S-179S. doi:10.1002/j.1550-8528.1998.tb00690.x
30. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* MDText.com, Inc.; 2000. Accessed November 20, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
31. Yao Z, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res.* 2019;68(10):815-823. doi:10.1007/s00011-019-01269-1
32. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol.* 2021;33(3):127-148. doi:10.1093/intimm/dxaa078
33. Wueest S, Konrad D. The controversial role of IL-6 in adipose tissue on obesity-induced dysregulation of glucose metabolism. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2020;319(3):E607-E613. doi:10.1152/ajpendo.00306.2020
34. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2022. Accessed November 20, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
35. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular Consequences of Metabolic Syndrome. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2017;183:57-70. doi:10.1016/j.trsl.2017.01.001
36. Santolero D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;7(2):447-456. doi:10.1016/j.jcmgh.2018.10.016

37. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi:10.1152/physrev.00063.2017
38. Gujral J, Gupta J. Pediatric Dyslipidemia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed November 20, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585106/>
39. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
40. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887-1920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039
41. CDC. Facts About Hypertension | cdc.gov. Centers for Disease Control and Prevention. Published October 14, 2022. Accessed November 18, 2022. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm>
42. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6). doi:10.1161/HYP.0000000000000065
43. Goyal R, Nguyen M, Jialal I. Glucose Intolerance. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed November 20, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499910/>
44. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45(Supplement_1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
45. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):397-407. doi:10.21037/tp.2017.10.02
46. Panda PK. Metabolic Syndrome in Children: Definition, Risk Factors, Prevention and Management-A Brief Overview. *Pediatr Oncall J.* 2019;16(3):67-72. doi:10.7199/ped.oncall.2019.17
47. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents. *Circulation.* 2004;110(16):2494-2497. doi:10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7
48. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its

- clinical importance. *Int J Obes* 2005. 2021;45(1):12-24. doi:10.1038/s41366-020-00713-1
49. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-170. doi:10.1016/S2352-4642(21)00374-6
 50. Bitew ZW, Alemu A, Ayele EG, Tenaw Z, Alebel A, Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1):93. doi:10.1186/s13098-020-00601-8
 51. Song P, Zhang Y, Yu J, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children. *JAMA Pediatr*. 2019;173(12):1154-1163. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.3310
 52. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol*. 2021;12. Accessed November 24, 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.585887>
 53. Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed November 24, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537038/>
 54. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2017;7(1):57-62. doi:10.1080/21623945.2017.1402151
 55. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res*. 2021;128(1):136-149. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.314458
 56. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev*. 2021;42(1):1-28. doi:10.1210/endrev/bnaa027
 57. Varkaneh Kord H, M. Tinsley G, O. Santos H, et al. The influence of fasting and energy-restricted diets on leptin and adiponectin levels in humans: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1811-1821. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.034
 58. Jéquier E, Tappy L. Regulation of Body Weight in Humans. *Physiol Rev*. 1999;79(2):451-480. doi:10.1152/physrev.1999.79.2.451
 59. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321
 60. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442-2450. doi:10.2337/diacare.26.8.2442
 61. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med*.

2020;11:136. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20

62. Kang DR, Yadav D, Koh SB, Kim JY, Ahn SV. Impact of Serum Leptin to Adiponectin Ratio on Regression of Metabolic Syndrome in High-Risk Individuals: The ARIRANG Study. *Yonsei Med J.* 2017;58(2):339-346. doi:10.3349/ymj.2017.58.2.339
63. Konsoulova P, Nyagolova P, Orbetzova M, Simitchiev K, Terzieva D, Kaleva N. Leptin, adiponectin, and leptin/adiponectin ratio in adolescents with metabolic syndrome. *Int J Pharm Med Res* 2348-0262. 2016;4:1-6.
64. César Agostinis-Sobrinho. Is the Leptin/Adiponectin Ratio a Better Diagnostic Biomarker for Insulin Resistance than Leptin or Adiponectin Alone in Adolescents? Published online 2022. file:///C:/Users/%CE%9D%CE%99%CE%9A%CE%97/Downloads/children-09-01193%20(2).pdf
65. K SR, R R, A S, et al. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients – gender differences. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(3):260-262. doi:10.1177/1479164117752491
66. Kotani K, Sakane N. Leptin:Adiponectin Ratio and Metabolic Syndrome in the General Japanese Population. *Ann Lab Med.* 2011;31(3):162-166. doi:10.3343/kjlm.2011.31.3.162
67. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, et al. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients.* 2019;11(2):454. doi:10.3390/nu11020454
68. Agostinis-Sobrinho C, Vicente SEDCF, Norkiene S, et al. *Adipocytokines on Insulin Resistance in Adolescents.* In Review; 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-950095/v1
69. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):6619. doi:10.1038/s41598-017-06997-0
70. Zhuo Q, Wang Z, Fu P, et al. Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84(1):27-33. doi:10.1016/j.diabres.2008.12.019
71. Falahi E, Khalkhali Rad AH, Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2015;9(4):366-372. doi:10.1016/j.dsx.2013.06.014
72. Li G, Xu L, Zhao Y, et al. Leptin-adiponectin imbalance as a marker of metabolic syndrome among Chinese children and adolescents: The BCAMS study. *PLOS ONE.* 2017;12(10):e0186222. doi:10.1371/journal.pone.0186222
73. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child

- overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240.
74. 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(7612):194. doi:10.1136/bmj.39238.399444.55
 75. 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;145(4):439-444. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.044
 76. El Assaad MA, Topouchian JA, Asmar RG. Evaluation of two devices for self-measurement of blood pressure according to the international protocol: the Omron M5-I and the Omron 705IT. *Blood Press Monit*. 2003;8(3):127-133. doi:10.1097/00126097-200306000-00006
 77. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576.
 78. Tanner JM. Growth at adolescence. *Growth Adolesc*. Published online 1955. Accessed April 29, 2023. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19561405421>
 79. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
 80. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3 Pt 2):525-584.
 81. WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022. Published online 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 82. D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab*. 2017;6(9):1052-1065. doi:10.1016/j.molmet.2017.04.011
 83. Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, et al. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2017;43(2):134-139. doi:10.1016/j.diabet.2016.07.027
 84. Ghaedian MM, Nazari Jaz A, Momeni M, Ghaedian T, Samiei N. Plasma leptin level is positively associated with blood pressure measures independent of gender and BMI. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(1):31-35. doi:10.1080/10641963.2018.1557684

85. Meek TH, Morton GJ. The role of leptin in diabetes: metabolic effects. *Diabetologia*. 2016;59(5):928-932. doi:10.1007/s00125-016-3898-3
86. Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S. Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: Focus on Children and Adolescents. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3228. doi:10.3390/ijms20133228
87. Shin MK, Mitrut R, Gu C, et al. Pharmacological and Genetic Blockade of Trpm7 in the Carotid Body Treats Obesity-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2021;78(1):104-114. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16527
88. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, et al. Adiponectin in Childhood and Adolescent Obesity and Its Association with Inflammatory Markers and Components of the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4415-4423. doi:10.1210/jc.2006-0733
89. Nappo A, González-Gil EM, Ahrens W, et al. Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(6):543-551. doi:10.1016/j.numecd.2017.04.003
90. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Adiponectin and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):263-269. doi:10.1038/ajh.2010.216
91. Rojas E, Rodríguez-Molina D, Bolli P, et al. The Role of Adiponectin in Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(8):463. doi:10.1007/s11906-014-0463-7
92. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1190. doi:10.3390/ijms20051190