



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΦΗΒΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

ΜΑΡΙΑ ΜΠΙΤΣΩΡΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2009

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο: Ορισμός και περιγραφή	
1.1 Μια νέα νοσολογική οντότητα.....	7
1.2 Ορισμός του πολλαπλού μεταβολικού συνδρόμου.....	7
1.3 Διαγνωστικά κριτήρια του πολλαπλού μεταβολικού συνδρόμου.....	9
2. Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο: Παθογένεια και αιτιολογία	
2.1 Παθογένεια	
<i>Μοριακοί μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη.....</i>	<i>12</i>
<i>Δυσλειτουργία στην αποθήκευση ενέργειας και παχυσαρκία.....</i>	<i>14</i>
2.2 Αιτιολογία του ΠΜΣ	
<i>Η θεωρία της ενδοκρινικής διαταραχής.....</i>	<i>16</i>
<i>Η θεωρία της φλεγμονής.....</i>	<i>18</i>
<i>Η θεωρία της εμβρυϊκής προέλευσης.....</i>	<i>20</i>
<i>Γενετική προδιάθεση.....</i>	<i>22</i>
3. Επιδημιολογία	
3.1 Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ, Καναδάς).....	25
3.2 Ευρώπη.....	26
3.3 Λατινική Αμερική.....	26
3.4 Ασία.....	26
3.5 Αφρική.....	27
3.6 Ωκεανία.....	27
4. Εκτίμηση και αντιμετώπιση	
4.1 Η χρησιμότητα της έννοιας του ΠΜΣ στην κλινική πράξη.....	28
4.2 Θεραπευτική προσέγγιση του ΠΜΣ.....	29
<i>Τροποποίηση περιβαλλοντικών παραγόντων προαγωγής της παχυσαρκίας: διατροφή και άσκηση....</i>	<i>30</i>
<i>Φαρμακευτική αγωγή.....</i>	<i>31</i>
Μετφορμίνη.....	32
PPAR-α και PPAR-γ αγωνιστές.....	32
Φαρμακολογικοί παράγοντες κατά μεμονωμένων διαταραχών.....	34
5. Το ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους	
5.1 Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου από την παιδική ηλικία ως την ενήλικη ζωή.....	36
5.2 Ορισμός του ΠΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία.....	37
5.3 Συχνότητα του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους.....	40
5.4 Εκτίμηση των παιδιών και των εφήβων με ΠΜΣ.....	41
<i>Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό.....</i>	<i>42</i>
<i>Ανασκόπηση των διαιτητικών συνηθειών και της φυσικής δραστηριότητας.....</i>	<i>43</i>
<i>Κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση.....</i>	<i>44</i>
5.5 Θεραπευτική προσέγγιση παιδιών και εφήβων με ΠΜΣ	
<i>Πρόληψη.....</i>	<i>45</i>
<i>Δίαιτα και άσκηση.....</i>	<i>46</i>
<i>Φαρμακολογικοί παράγοντες.....</i>	<i>47</i>

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Εισαγωγή	49
Σκοπός	50
Πληθυσμός και Μεθοδολογία	
<i>Το Πρόγραμμα</i>	50
<i>Πληθυσμός της μελέτης</i>	51
<i>Σωματομετρήσεις</i>	52
<i>Αρτηριακή πίεση</i>	52
<i>Δείγματα αίματος και εργαστηριακές εξετάσεις</i>	53
<i>Εκτίμηση φυσικής κατάστασης</i>	53
<i>Εκτίμηση διαιτητικών συνηθειών</i>	54
<i>Ορισμοί</i>	54
<i>Στατιστική</i>	55
Αποτελέσματα	55
Συζήτηση	60
Συμπεράσματα	64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	65
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	78
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	79

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η συζήτηση για το πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο στη νεαρή ηλικία και το αυξανόμενο ενδιαφέρον των παιδιάτρων ξεκίνησε τα τελευταία χρόνια του 20ού αιώνα, όταν έγιναν και οι πρώτες δικές μου συζητήσεις με τον κ. Καφάτο για το ξεκίνημα μιας δουλειάς σχετικής με αυτό το θέμα. Η ενδιαφέρουσα ιδέα ότι η συνύπαρξη των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στο ίδιο άτομο μπορεί να μην είναι τυχαία είχε ήδη καλλιεργηθεί πολύ γόνιμα σε πληθυσμούς ενηλίκων και υπήρχε πλούσια σχετική βιβλιογραφία, το αν θα μπορούσε όμως μια ανάλογη κατάσταση να υπάρχει και να ανιχνευτεί ήδη από την παιδική ηλικία είχε μόλις αρχίσει να μελετάται. Ήδη ήταν γνωστή η κατακόρυφη άνοδος των δεικτών παιδικής παχυσαρκίας από τα μέσα της δεκαετίας του '90 δεν είχε όμως ακόμη τεκμηριωθεί ότι υπάρχει και συν-νοσηρότητα στο γενικό πληθυσμό των παιδιών και με τι αυτή σχετίζεται.

Η Κλινική Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής είχε τότε μόλις ολοκληρώσει την τρίτη φάση ενός προγράμματος μελέτης του καρδιαγγειακού κινδύνου και εκπαιδευτικής παρέμβασης σε μεγάλο σχολικό πληθυσμό παιδιών σε τρεις από τους 4 Νομούς της Κρήτης (πλην του Νομού Λασιθίου) και υπήρχε προγραμματισμός μεταγενέστερης εκτίμησης των παιδιών αυτών. Γνώριζα το συγκεκριμένο πρόγραμμα καθώς είχε τύχει να απασχοληθώ στην Κλινική Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής όταν έγινε ο σχεδιασμός και η έναρξή του το 1991-1992, στα πρώτα μου ιατρικά βήματα τότε και στο χρόνο αναμονής μου για να ξεκινήσω την ειδικότητα της Παιδιατρικής. Εκείνη την περίοδο γνώρισα και τον κ. Καφάτο και τη συστηματική δουλειά του στο πεδίο της Διατροφής και της Πρόληψης. Όταν ολοκληρώθηκε η τρίτη φάση του προγράμματος, βλέποντας τη σχετική βιβλιογραφία και ενδιαφέροντα δεδομένα της Κλινικής που υποδείκνυαν σημαντικές διαφορές στη σύσταση λίπους προερχόμενου από την κοιλιακή χώρα σε σχέση με λίπος προερχόμενο από περιφερική θέση, συζητήσαμε τη διερεύνηση του ενδεχομένου να ευθύνεται τελικά η κεντρική και όχι η συνολική παχυσαρκία για την πρώιμη εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η περίμετρος μέσης είχε προταθεί ως αξιόπιστος δείκτης ανίχνευσης της κεντρικής παχυσαρκίας και παρά την έλλειψη δεδομένων αναφοράς για τα παιδιά και της εφήβους φαινόταν να συσχετίζεται πολύ καλά με παθολογικό μεταβολικό προφίλ στη νεαρή ηλικία. Εξετάζοντας τα δεδομένα του πληθυσμού που είχε λάβει μέρος στην τρίτη φάση του προγράμματος, διαπιστώσαμε ότι η υπόθεση της συσχέτισης της κεντρικής παχυσαρκίας στη νεαρή ηλικία με επιπλέον διαταραχές που θυμίζουν το πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο των ενηλίκων έχει βάση και προχωρήσαμε στο σχεδιασμό της παρούσας μελέτης.

Αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε την περίμετρο μέσης ως μέτρο της κεντρικής παχυσαρκίας και κατ' επέκταση ως δείκτη ανίχνευσης μεταβολικών διαταραχών που μπορεί να συνυπάρχουν. Χωρίσαμε τον πληθυσμό των παιδιών με βάση την περίμετρο μέσης σε τεταρτημόρια, ξεχωρίσαμε τα παιδιά που ανήκαν στα ακραία τεταρτημόρια, είδαμε ότι διαφέρουν σημαντικά ως προς τις μεταβολικές και κλινικές παραμέτρους που είχαμε στη διάθεσή μας και αποφασίσαμε κατά την επανεξέτασή του συνολικού πληθυσμού να συγκεντρώσουμε για τα συγκεκριμένα παιδιά και τα υπόλοιπα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα που θα επέτρεπαν τη διερεύνηση της υπόθεσής μας.

Η φάση αυτή της μελέτης προχώρησε με επιτυχία και ο πληθυσμός, δηλαδή τα παιδιά που βρίσκονταν στα ακραία τεταρτημόρια ως τα την περίμετρο μέσης εντοπίστηκαν και επανεξετάστηκαν ως έφηβοι πια 15 ετών ξανά στα σχολεία τους και συγκεντρώθηκαν τα επιπλέον δείγματα και δεδομένα. Η βοήθεια και η στήριξη όλης της ομάδας της Κλινικής Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής ήταν ουσιώδης στο να ολοκληρωθεί αυτό το στάδιο. Το επόμενο βήμα, η πραγματοποίηση δηλαδή του επιπλέον εργαστηριακού ελέγχου και της ανάλυσης των δεδομένων καθυστέρησε περισσότερο από το αναμενόμενο καθώς γινόταν στο περιθώριο μιας νοσοκομειακής ιατρικής απασχόλησης με καθημερινά αυξανόμενες απαιτήσεις. Για την ολοκλήρωση αυτής της φάσης οφείλω θερμές ευχαριστίες στο στατιστικολόγο της Κλινικής Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής Μανώλη Λιναρδάκη που με τη βοήθειά του έγινε εφικτό να μεταφραστούν σε αριθμούς οι κατά βάση κλινικές μου σκέψεις και στη βιολόγο Μαρία Ταμπακάκη του Ορμονολογικού Εργαστηρίου του ΠαΓΝΗ σε συνεργασία με την οποία πραγματοποιήθηκαν οι ορμονολογικές εξετάσεις.

Τα τελικά αποτελέσματα φαινόταν να στηρίζουν την αρχική ιδέα καθώς διαφάνηκαν σημαντικές μεταβολικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, στο μεταξύ όμως είχαν πληθύνει τα βιβλιογραφικά δεδομένα με τα οποία χρειαζόταν να συγκριθεί και να συσχετιστεί η μελέτη και τελικά να τοποθετηθεί ανάμεσά τους με το δικό της ιδιαίτερο μήνυμα. Αυτό το τελικό κρίσιμο βήμα το οφείλω στον αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής Μανώλη Γαλανάκη, συνεργάτη μου στην καθημερινή δουλειά στην Παιδιατρική Κλινική, που με προέτρεψε επιτακτικά και συνέβαλε καθοριστικά σε κάθε κείμενο που προέκυψε με ουσιαστική κριτική και καθοδήγηση. Σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου είχα τη συμπαράσταση και την καθοδήγηση του Καθηγητή κ. Καφάτου, που πάντα διέθετε υπομονή, κατανόηση και μια καλή συμβουλή για να ξεπεραστούν τα εμπόδια.

Τώρα που η δουλειά αυτή έφτασε στο τέλος της, το πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί σημαντική μέριμνα της προληπτικής παιδιατρικής χωρίς όμως ακόμη να υπάρχει

ομόφωνος ορισμός για τη διάγνωσή του. Η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη στη νεαρή ηλικία ίσως χρειάζεται διαφορετική θεώρηση από αυτή που παρέχουν τα κριτήρια που υπάρχουν για τους ενήλικες και οι τροποποιήσεις τους. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν σ' αυτή την κατεύθυνση. Η περίμετρος μέσης που ελέγχθηκε ως ανιχνευτικός δείκτης φαινότυπου πολλαπλού μεταβολικού συνδρόμου και στην παρούσα μελέτη, φαίνεται να εξυπηρετεί πολύ ικανοποιητικά αυτό το σκοπό όμως ακόμη δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να δημιουργηθούν τιμές αναφοράς και να ενσωματωθούν στην εκτίμηση ρουτίνας της σωματικής ανάπτυξης των παιδιών. Μελλοντικές μελέτες μεγάλου πληθυσμού θα πρέπει να θέσουν και τέτοιους στόχους. Η προσέγγιση των διαιτολογικών δεδομένων των παιδιών και των εφήβων χρειάζεται ενδεχομένως να εξασφαλιστεί με πιο αντικειμενικές μεθόδους από την καταγραφή μέσω των ίδιων των παιδιών.

Η μελέτη θα μπορούσε να είναι εκτενέστερη και να συμπεριλάβει κι άλλες παραμέτρους που θα ενίσχυαν τα ευρήματά της, θεωρώ όμως ότι εκπλήρωσε τους βασικούς της στόχους και συνέβαλλε στην προσπάθεια ορισμού του πολλαπλού μεταβολικού συνδρόμου στη νεαρή ηλικία.

Ηράκλειο

Νοέμβριος 2009

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο: Ορισμός και περιγραφή**1.1 Μια νέα νοσολογική οντότητα**

Έχει από καιρό παρατηρηθεί τόσο σε κλινικό όσο και σε επιδημιολογικό επίπεδο ότι οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, δηλαδή η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, οι διαταραχές στο μεταβολισμό τα γλυκόζης, και η υπέρταση, τείνουν να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο.¹ Η συνύπαρξη των παραγόντων αυτών, που αυξάνει κατακόρυφα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, είχε αρχικά θεωρηθεί τυχαία επειδή πρόκειται για καταστάσεις αρκετά συνηθισμένες τα ενήλικες.² Τα τελευταία 20 χρόνια τα συζητείται έντονα η υπόθεση ότι η συνύπαρξη αυτών των καταστάσεων αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα με συγκεκριμένο παθογενετικό μηχανισμό.¹ Η υπόθεση αυτή διατυπώθηκε πρώτα από τον ενδοκρινολόγο Gerald Reaven το 1988³ και είχε τεράστια απήχηση καθώς άνοιξε νέους δρόμους στην κατανόηση και τη μελέτη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή το αρχικό παθοφυσιολογικό γεγονός είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει και τα υπόλοιπες μεταβολικές διαταραχές.³

Διάφοροι όροι χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν τη νέα νοσολογική οντότητα. Στην αρχή χρησιμοποιήθηκε ο όρος «**σύνδρομο Χ**»^{3,4}, που εμπεριείχε το άγνωστο τα αιτιολογίας, ο περιγραφικός όρος «**σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη**»⁵, συναντούμε σε παλιότερη βιβλιογραφία αρκετά συχνά ακόμη και το μεταφορικό όρο «**κουαρτέτο του θανάτου**» (“deadly quartet”)⁶, ενώ τελικά επικρατούν όροι που αναφέρονται στο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των μεταβολικών διαταραχών, τα «**πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο**»⁷, «**δυσμεταβολικό σύνδρομο**»^{8,9} και τελευταία απλώς «**μεταβολικό σύνδρομο**». ¹

Στη συνέχεια τα παρούσας εργασίας χρησιμοποιείται ο όρος «**πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο**» (ΠΜΣ) τα είχε από την αρχή προτιμηθεί, θεωρώντας ότι περιγράφει πιο εύστοχα την οντότητα χωρίς να δημιουργεί σύγχυση με τα καταστάσεις.

1.2 Ορισμός του πολλαπλού μεταβολικού συνδρόμου

Αποτελεί ακόμη αντικείμενο αντιπαράθεσης ποια ακριβώς κλινική εικόνα ανταποκρίνεται στον όρο ΠΜΣ αφού οι πάσχοντες μπορεί να μην έχουν κανένα ορατό κλινικό σημείο που να υποδηλώνει το σύνδρομο εκτός από αυξημένο βάρος και πολύ σπανιότερα μελανίζουσα ακάνθωση.² Τα περισσότερες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε a priori ορισμός για το ΠΜΣ περιλαμβάνονται τουλάχιστον τα δείκτης μεταβολισμού τα γλυκόζης ή αντίστασης στην ινσουλίνη, η αρτηριακή πίεση, δείκτες μεταβολισμού των λιπιδίων και δείκτες

παχυσαρκίας.⁷ Λιγότερο συχνά έχουν περιληφθεί το ουρικό οξύ¹⁰, η αμινοτρανσφεράση ταλανίνης (ALT) ως δείκτης εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ¹¹, δείκτες φλεγμονής τα η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)¹², δείκτες διαταραχής τα πήξης, δείκτες δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου,^{13,14} δείκτες δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού¹⁵, δείκτες ωθητικής δυσλειτουργίας τα γυναίκες που υποδεικνύουν σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών¹⁶ και τελευταία και δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας.¹⁷ Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ και οι δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διαγνωστική προσέγγισή τα.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ και δείκτες για τη διάγνωση τα

Κλινικό χαρακτηριστικό	Δείκτης διάγνωσης
Αντίσταση στην ινσουλίνη*	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, HOMA _{IR}
Αρτηριακή υπέρταση*	Αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική)
Δυσλιπιδαιμία*	TG, HDL, LDL
Παχυσαρκία*	ΔΜΣ, ΠΜ, WHR
Υπερουριχαιμία	Ουρικό οξύ
Λιπώδης διήθηση ήπατος	ALT
Δυσλειτουργία λιπώδους ιστού	Λεπτίνη, αντιπονεκτίνη, ρεζιστίνη
Χρόνια φλεγμονή	CRP, ιντερλευκίνες
Θρομβοφιλία	Ινωδογόνο, PAI-1
Δυσλειτουργία ενδοθηλίου	Ενδοθηλίνη 1
Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών	FSH, LH, ανδρογόνα
Νεφρική δυσλειτουργία	Μικρο- ή μακρο- λευκωματίνη ούρων

* τα συχνότερα περιγραφόμενα κλινικά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ

HOMA_{IR}: homeostatic model assessment of insulin resistance

TG: τριγλυκερίδια

HDL: high density lipoprotein cholesterol

LDL: low density lipoprotein cholesterol

WHR: waist-to-hip ratio

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

PAI-1: plasminogen activating inhibitor-1

Ως δείκτες διαταραχής του μεταβολισμού τα γλυκόζης έχουν χρησιμοποιηθεί τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό τα τα και η δοκιμασία ανοχής τα γλυκόζης, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμάται κυρίως έμμεσα, με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στον ορό, που έχουν πολύ ικανοποιητική θετική συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη.^{1,7,8,18} Πιο ακριβείς τεχνικές τα οι ευγλυκαιμικές ή υπεργλυκαιμικές αντλίες (euglycaemic, hyperglycaemic clamps) ή εξισώσεις που προκύπτουν από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μπορούν να προσδιορίσουν άμεσα την αντίσταση στην ινσουλίνη, είναι τα αρκετά απαιτητικές για να έχουν ευρεία εφαρμογή σε μελέτες πληθυσμού ή στην κλινική πράξη.¹⁸

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο δείκτης HOMA_{IR} (homeostatic model assessment of insulin resistance) που συνδυάζει τα τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης ($HOMA_{IR} = \text{ινσουλίνη νηστείας (mU/L)} \times \text{γλυκόζη νηστείας (mmol/L)} / 22.5$) και έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά.¹⁸⁻²⁰

Τα άτομα με φυσιολογική δράση τα ινσουλίνης έχουν τιμές γύρω στο 1,0 ενώ τιμές > 3,16 υποδηλώνουν αντίσταση στη δράση τα ινσουλίνης.¹⁹

Ως δείκτες αυξημένου σωματικού λίπους έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες παράμετροι, που κάθε μια εκφράζει με λίγο διαφορετικό τρόπο είτε τη γενικευμένη παχυσαρκία είτε την κατανομή και το ποσοστό του σωματικού λίπους.^{1,9} Ο δείκτης μάζας σώματος ($\Delta M\Sigma = \text{βάρος (kg)} / \text{ύψος (m)}^2$) είναι ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος δείκτης και φαίνεται να έχει ικανοποιητική θετική συσχέτιση με το ποσοστό του σωματικού λίπους τα ενήλικες.²¹ Άλλοι δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι ο λεγόμενος δείκτης ponderal ($PI = \text{βάρος (kg)} / \text{ύψος (m)}^3$), που φαίνεται να εκφράζει καλύτερα το ποσοστό σωματικού λίπους στα παιδιά χωρίς τα να έχει αποκτήσει μεγάλη απήχηση²², καθώς και προσδιορισμοί του σωματικού λίπους με συνδυασμό μετρήσεων δερματικών πτυχών.²³⁻²⁵ Ακριβής προσδιορισμός του σωματικού λίπους έχει γίνει με εργαστηριακές μεθόδους τα η DEXA²⁶ (dual-energy X-ray absorptiometry) και η bioelectrical impedance²⁷, που τα δεν είναι τα το παρόν ευρείας εφαρμογής. Το ΠΜΣ φαίνεται να συσχετίζεται κυρίως όχι τόσο με γενικευμένη αλλά με κεντρική παχυσαρκία και αυξημένο ποσοστό σπλαγχνικού λίπους.^{1,18} Ως δείκτες κεντρικής παχυσαρκίας έχουν χρησιμοποιηθεί η περίμετρος μέσης (ΠΜ) και ο λόγος περιμέτρου μέσης τα περίμετρο λεκάνης (WHR: waist- to- hip ratio).⁷ Ακριβέστερος προσδιορισμός του σπλαγχνικού λίπους έχει γίνει με περιορισμένες τομές υπολογιστικής τομογραφίας (CT) ή μαγνητικής τομογραφίας (MRI).²⁸

1.3 Διαγνωστικά κριτήρια του πολλαπλού μεταβολικού συνδρόμου

Με δεδομένη την ευρύτητα τα κλινικής εικόνας η διάγνωση του ΠΜΣ βασίστηκε σε διαγνωστικά κριτήρια. Το 1998 δημοσιεύτηκε ομοφωνία τα American Diabetes Association (ADA) σύμφωνα με την οποία η δυσανεξία στη γλυκόζη, η κεντρική παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η αύξηση προθρομβωτικών και ινωδολυτικών παραγόντων και η προδιάθεση για αθηρωματική αγγειακή νόσο αποτελούν κριτήρια για τη διάγνωση του ΠΜΣ, χωρίς τα να δοθούν τιμές ορισμού των παθολογικών μεγεθών ή τα οδηγίες για τη διάγνωση.²⁹ Στα βήματα αυτά προχώρησαν η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization, WHO) τον ίδιο χρόνο³⁰, η European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) το 1999³¹ και το US National Cholesterol Education Program III (NCEP III) το 2001³² (με πιο πρόσφατη αναθεώρηση το 2005³³) καθώς και οι American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinology (ACE/AACE)³⁴ και πιο

πρόσφατα, το 2005, το International Diabetes Foundation (IDF).³⁵ Τόσο η WHO όσο και η EGIR έδωσαν ιδιαίτερη έμφαση στην αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρώντας το κριτήριο αυτό απαραίτητο για τη διάγνωση.^{30, 31} Το NCEP III πρότεινε ως κριτήρια απλές κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, που απέκτησαν μεγάλη απήχηση γιατί μπορούν να απομνημονευτούν εύκολα και να εφαρμοστούν τόσο στην καθημερινή πράξη όσο και σε μελέτες πληθυσμών, χωρίς απαραίτητο κριτήριο για τη διάγνωση του ΠΜΣ.^{32, 33} Το IDF διαφοροποιήθηκε τοποθετώντας ως απαραίτητο κριτήριο την κεντρική παχυσαρκία.³⁵

Στον Πίνακα 2 συνοψίζονται τα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί από τα αναφερθέντα έγκυρα ιατρικά σώματα για τη διάγνωση του ΠΜΣ.

Πίνακας 2: Κριτήρια για τη διάγνωση του ΠΜΣ

	NCEP III (2005)	WHO (1998)	EGIR (1999)	IDF (2005)
Απαραίτητο κριτήριο	Κανένα	Αντίσταση στην ινσουλίνη (Τα2D, IGT ή ↑HOMA _{IR})	Υπερινσουλιναιμία (ινσουλίνη > 75 ⁿ εθ)	Κεντρική παχυσαρκία ΠΜ ≥ 94 cm (Α) ΠΜ ≥ 80 cm (Γ)
Αριθμός κριτηρίων	Οποιαδήποτε 3/5	Αντίσταση στην ινσουλίνη ή Τα2D και 2/5	Υπερινσουλιναιμία και 2/4	Παχυσαρκία και 2/4
Παχυσαρκία	ΠΜ > 102 cm (Α) ΠΜ > 88 cm (Γ)	ΔΜΣ > 30 ή WHR > 0,90 (Α) WHR > 0,85 (Γ)	ΠΜ ≥ 94 cm (Α) ΠΜ ≥ 80 cm (Γ)	Απαραίτητο κριτήριο
Υπεργλυκαιμία	Γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL	Απαραίτητο κριτήριο η αντίσταση στην ινσουλίνη	Απαραίτητο κριτήριο η υπερινσουλιναιμία	Γλυκόζη νηστείας > 100 mg/dL
Δυσλιπιδαιμία	TG ≥ 150 mg/dL HDL < 40 mg/dL (Α), HDL < 50 mg/dL (Γ)	TG ≥ 150 mg/dL HDL < 35 mg/dL (Α), HDL < 39 mg/dL (Γ)	TG > 177 mg/dL HDL < 39 mg/dL (TG ≥ 150 mg/dL HDL < 40 mg/dL (Α), HDL < 50 mg/dL (Γ)
Υπέρταση	ΑΠ ≥ 130/85 mm Hg	ΑΠ ≥ 140/90 mm Hg	ΑΠ ≥ 140/90mm Hg	ΑΠ ≥ 130/85 mm Hg
Άλλα κριτήρια		Μικρολευκωματινουρία > 20 μg/min		

HOMA_{IR}: homeostatic model assessment of insulin resistance

IGT: impaired glucose tolerance

ΠΜ: περίμετρος μέσης

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

TG: τριγλυκερίδια

HDL: high density lipoprotein cholesterol

LDL: low density lipoprotein cholesterol

WHR: waist-to-hip ratio,

ΑΠ: αρτηριακή πίεση

Για το NCEP^{32, 33} και το IDF³⁵ TG και HDL αποτελούν χωριστά κριτήρια ενώ οι ACE/AACE³⁴ αναφέρονται σε παράγοντες κινδύνου χωρίς συγκεκριμένο αριθμό κριτηρίων για τη

διάγνωση του ΠΜΣ, επισημαίνοντας μόνο την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την αύξηση του αριθμού των παραγόντων.

2. Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο: Παθογένεια και αιτιολογία

Είκοσι και πλέον χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή του ΠΜΣ και πολύ εντατική έρευνα που ακολούθησε παραμένει η διαμάχη σχετικά με το αν η αντίσταση στην ινσουλίνη προηγείται ή είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας, όπως έγινε αντιληπτό και από τα κριτήρια που θεσπίστηκαν για τη διάγνωσή του. Η αιτιολογικότητα είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί γιατί τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας, ο έμμεσος δηλαδή δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη και η παχυσαρκία παρουσιάζουν ισχυρή θετική συσχέτιση.^{1,7} Μελέτες με χρήση ευγλυκαιμικής αντλίας, που είναι η μέθοδος αναφοράς για τον προσδιορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη, έδειξαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίζεται με άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ανεξάρτητα από την παχυσαρκία και το ποσοστό σωματικού λίπους.^{7, 36} Η άποψη αυτή, που υποστηρίζεται και από τον ίδιο τον Reaven,³⁶ είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί σε κάθε επίπεδο ή να εξηγήσει όλα τα γεγονότα που οδηγούν από την αντίσταση στην ινσουλίνη στην αθηρωματική νόσο, καθώς η παχυσαρκία φαίνεται να είναι απαραίτητη προϋπόθεση. Ίσως η εξήγηση να βρίσκεται στο γεγονός ότι η παχυσαρκία δεν είναι ομοιογενής κατάσταση, αλλά είναι κυρίως η κεντρικού τύπου παχυσαρκία που ευθύνεται για τις μεταβολικές διαταραχές του ΠΜΣ.

2.1 Παθογένεια

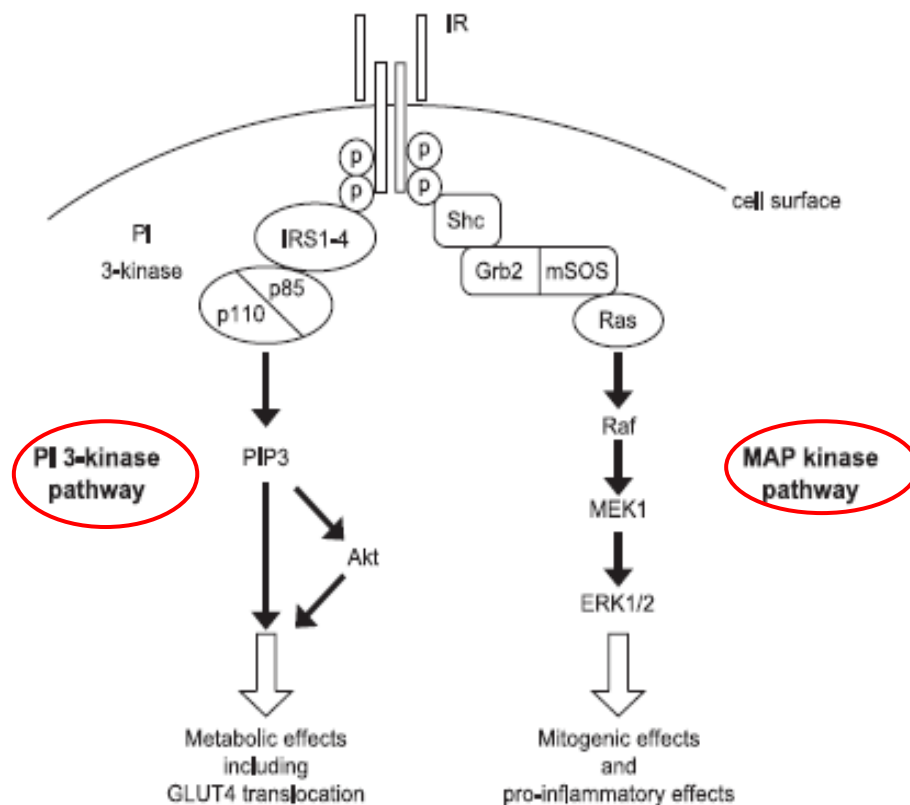
Μοριακοί μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι βασικό χαρακτηριστικό του ΠΜΣ και υπάρχει η άποψη ότι εξηγεί τα περισσότερα από τα κλινικά χαρακτηριστικά του.^{3, 36} Μπορεί όμως η επακόλουθη της αντίστασης στην ινσουλίνη υπερινσουλιναμία ή η έλλειψη της δράσης της ινσουλίνης στους ιστούς να δημιουργήσει την κλινική εικόνα του ΠΜΣ; Γνωρίζουμε από συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών πως όχι. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (T1D) που έχουν σχεδόν πλήρη έλλειψη ενδογενούς ινσουλίνης δεν παρουσιάζουν τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ αν δεν είναι παχύσαρκοι.¹⁸ Από την άλλη μεριά ασθενείς με υπερινσουλιναμία λόγω αυτοαντισωμάτων έναντι των υποδοχέων της ινσουλίνης παρουσιάζουν συγκεκριμένο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μελανίζουσα ακάνθωση και υψηλό κίνδυνο για διαβήτη, αλλά χαρακτηριστικά δεν παρουσιάζουν παχυσαρκία, υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία.³⁷

Ο μηχανισμός που πιθανολογείται από όσους υποστηρίζουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η αρχική παθοφυσιολογική διαταραχή προκύπτει από τη δράση των **αυξημένων**

επιπέδων ινσουλίνης, της μέτριας μεταγευματικής **υπεργλυκαιμίας** (κάτω από το διαβητικό επίπεδο) που επίσης υπάρχει καθώς και από τις επιπτώσεις της **διαταραχής της ισορροπίας των οδών μεταφοράς σήματος (signaling) της ινσουλίνης**. Η ινσουλίνη αφού συνδεθεί στους κυτταρικούς υποδοχείς προωθεί το σήμα για τη δράση της μέσω δύο μεταβολικών οδών: την οδό της φωσφατιδυλινοσιτολ-3-κινάσης (PI-3K) και την οδό της mitogen-activated protein (MAP)-κινάσης (Εικόνα 1).^{18,38}

Εικόνα 1. Οι δύο κύριες οδοί μεταφοράς του σήματος της ινσουλίνης στο κύτταρο



Miranda PJ et al. Am Heart J 2005;149: 33-35

Η μεταφορά του σήματος της ινσουλίνης μέσω της οδού PI-3K καταλήγει σε ευόδωση της μεταβολικής δράσης της ινσουλίνης. Στον αγγειακό ιστό ενεργοποιείται η συνθάση του ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) με αποτέλεσμα την αύξηση της αιματικής ροής μέσω αύξησης των τριχοειδών και αγγειοδιαστολής των αγγείων μεγαλύτερης διαμέτρου. Στο μυϊκό και το λιπώδη ιστό αυξάνεται η πρόσληψη της γλυκόζης στα κύτταρα με αύξηση της έκφραση του υποδοχέα GLUT4 στην επιφάνειά τους. Η μεταφορά του σήματος της ινσουλίνης μέσω της οδού της MAP κινάσης ευοδώνει τις

μιτογόνες και προ-γλεγγμονώδεις δράσεις της ινσουλίνης. Στον αγγειακό ιστό επάγεται η παραγωγή ενδοθηλίνης-1 (ET-1) που προκαλεί αγγειοσυσπασση, η έκφραση των μορίων VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules-1) και E-selectin που οδηγούν σε αυξημένη αλληλεπίδραση του ενδοθηλίου με τα λευκοκύτταρα και η αύξηση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.³⁹

Όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη διαταράσσεται η ισορροπία των δύο οδών μεταφοράς του σήματος της ινσουλίνης, επικρατεί η οδός της MAP-κινάσης σε βάρος της οδού της PI-K3 με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τη μειωμένη είσοδο γλυκόζης στους ιστούς.⁴⁰ Στο λιπώδη ιστό η δυσλειτουργία της οδού PI-K3 αυξάνει τη λιπόλυση και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFA) που με τη σειρά τους χρησιμεύουν ως υπόστρωμα για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων και μορίων VLDL (very low density lipoproteins) στο ήπαρ ενώ μειώνει την κάθαρση των VLDL δια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.¹⁸ Οι VLDL επομένως μεταβολίζονται σε LDL (low density lipoproteins) που έχουν πρωτεύοντα ρόλο στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας ενώ τα τριγλυκερίδια συνδέονται με μόρια HDL και απομακρύνονται από την κυκλοφορία από την ηπατική λιπάση. Έτσι μένουν λίγα μόνο μόρια HDL στην κυκλοφορία για να ασκήσουν την προστατευτική τους δράση απομακρύνοντας τη χοληστερόλη από τον αγγειακό ιστό.¹⁸

Η σχετική υπεργλυκαιμία που υπάρχει σε κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη ευοδώνει την αθηρωματική διαδικασία μέσω αυξημένης παραγωγής κολλαγόνου και με την τοξική δράση γλυκοζυλιωμένων προϊόντων στο ενδοθήλιο ενώ η υπερινσουλιναμία αυξάνει το αίσθημα της πείνας και οδηγεί σε παχυσαρκία.¹⁸

Η παθοφυσιολογική αυτή εξήγηση των γεγονότων που οδηγούν στην εικόνα του ΠΜΣ υποστηρίχτηκε από έρευνα σε ανθρώπινα πειραματικά μοντέλα με τη χρήση ευγλυκαιμικής αντλίας και βιοψίας μυός.⁴¹ Με ανθρώπινο πειραματικό μοντέλο επιβεβαιώθηκε επίσης η σχέση των κυκλοφορούντων FFA με την αντίσταση στην ινσουλίνη, χωρίς όμως να διευκρινιστεί αν είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη που κινητοποιεί τη λιπόλυση ή αν τα ελεύθερα FFA δημιουργούν την αντίσταση στην ινσουλίνη.^{18, 41} Ο ρόλος του λιπώδους ιστού φαίνεται να είναι πιο σύνθετος και πολύ πιο ενεργητικός από αυτόν που υποθέτει η θεωρία που περιγράφηκε.⁴²

Δυσλειτουργία στην αποθήκευση ενέργειας και παχυσαρκία

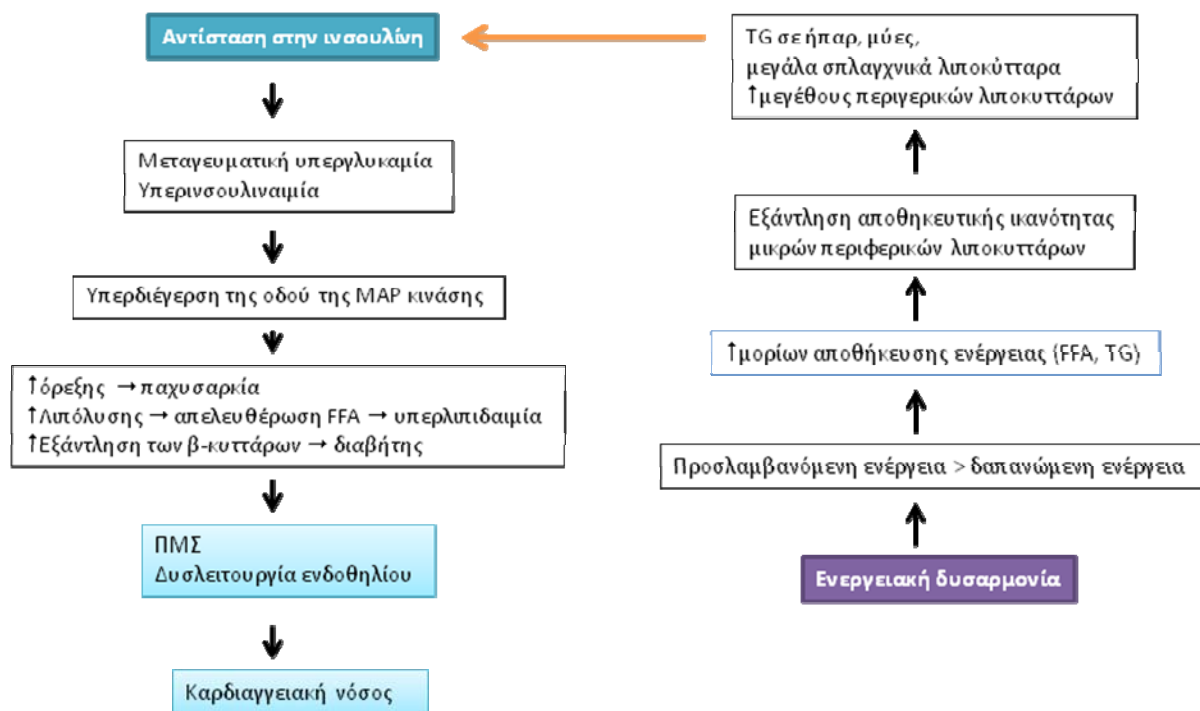
Άλλοι ερευνητές πιστεύουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζει μεν το ΠΜΣ αλλά δεν προηγείται στη σειρά των γεγονότων, θεωρώντας ότι το κύριο παθοφυσιολογικό γεγονός είναι η διαταραχή στην αποθήκευση της ενέργειας. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή η

αντίσταση στην ινσουλίνη προκύπτει από δυσλειτουργία στη διαχείριση και αποθήκευση των FFA και των τριγλυκεριδίων, που είναι τα κύρια μόρια διαχείρισης της ενέργειας στον οργανισμό. Στους περισσότερους ασθενείς με ΠΜΣ η κύρια διαταραχή είναι η παρουσία περισσότερου σωματικού λίπους και περισσότερων τριγλυκεριδίων, δηλαδή η παχυσαρκία. Η θεωρία αυτή, που ονομάζεται και «**θεωρία της υπερχειλίσης**» υποστηρίζει ότι η ικανότητα του λιπώδους ιστού για αποθήκευση ενέργειας σε μικρά περιφερικά λιποκύτταρα εξαντλείται στα άτομα που προσλαμβάνουν περισσότερη ενέργεια σε θερμίδες από όση καταναλώνουν, με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται τριγλυκερίδια στα ηπατοκύτταρα, τα μυοσκελετικά κύτταρα και τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα. Η συσσώρευση λίπους στα όργανα αυτά δημιουργεί την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις περαιτέρω συνέπειές της.⁴³ Η θεωρία αυτή δεν δίνει κάποιο ιδιαίτερο παθογενετικό ρόλο στην κεντρική παχυσαρκία και τη συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους αφού υποστηρίζει ότι και τα άλλα όργανα που διηθούνται από περίσσεια λιπιδίων συμβάλλουν εξίσου στην μεταβολική απορρύθμιση που υπάρχει στο ΠΜΣ. Αν και υποστηρίζει ότι η παχυσαρκία συνολικά δημιουργεί το πρόβλημα αναγνωρίζει ότι οι δείκτες της κεντρικής παχυσαρκίας όπως η ΠΜ, ο WHR και η μέτρηση του σπλαγχνικού λίπους με εγκάρσια απεικόνιση συσχετίζονται πολύ καλά με τις μεταβολικές διαταραχές του ΠΜΣ.⁴³

Παραδείγματα των καταστροφικών μεταβολικών συνεπειών που μπορεί να έχει η αδυναμία αποθήκευσης τριγλυκεριδίων στα μικρά περιφερικά λιποκύτταρα αποτελούν οι ασθενείς με λιποδυστροφίες διαφόρων τύπων που ενώ παρουσιάζουν δραματική μείωση του υποδόριου λίπους εμφανίζουν αύξηση του σπλαγχνικού λίπους, λιπώδη διήθηση του ήπατος, υπερτριγλυκεριδαιμία και τελικά και σακχαρώδη διαβήτη.⁴⁴

Η θεωρία της υπερχειλίσης φαίνεται αρκετά πειστική, καθώς αποδίδει κύριο παθογενετικό ρόλο για το ΠΜΣ στην παχυσαρκία που έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας στις Δυτικές χώρες σήμερα και σχετίζεται άμεσα με το σύγχρονο τρόπο ζωής χωρίς να εξηγεί όμως κι αυτή από μόνη της πλήρως όλα τα παθοφυσιολογικά γεγονότα που οδηγούν στο ΠΜΣ. Για παράδειγμα δεν απαντά στο ερώτημα γιατί δεν παρουσιάζουν όλοι οι παχύσαρκοι τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ, αφού σε όλους υπάρχει διαταραχή στη διαχείριση της ενέργειας. Τελικά ακόμη και με το συνδυασμό των δύο παθοφυσιολογικών θεωριών, όπως παρουσιάζονται στην **Εικόνα 2** μένουν κενά στη σειρά των γεγονότων που οδηγούν στο ΠΜΣ, η συμπλήρωση των οποίων θα πρέπει να αναζητηθεί στα πιθανά αίτια του ΠΜΣ.

Εικόνα 2: Παθογένεια του ΠΜΣ: ο συμπληρωματικός ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ενεργειακής δυσαρμονίας



2.2 Αιτιολογία του ΠΜΣ

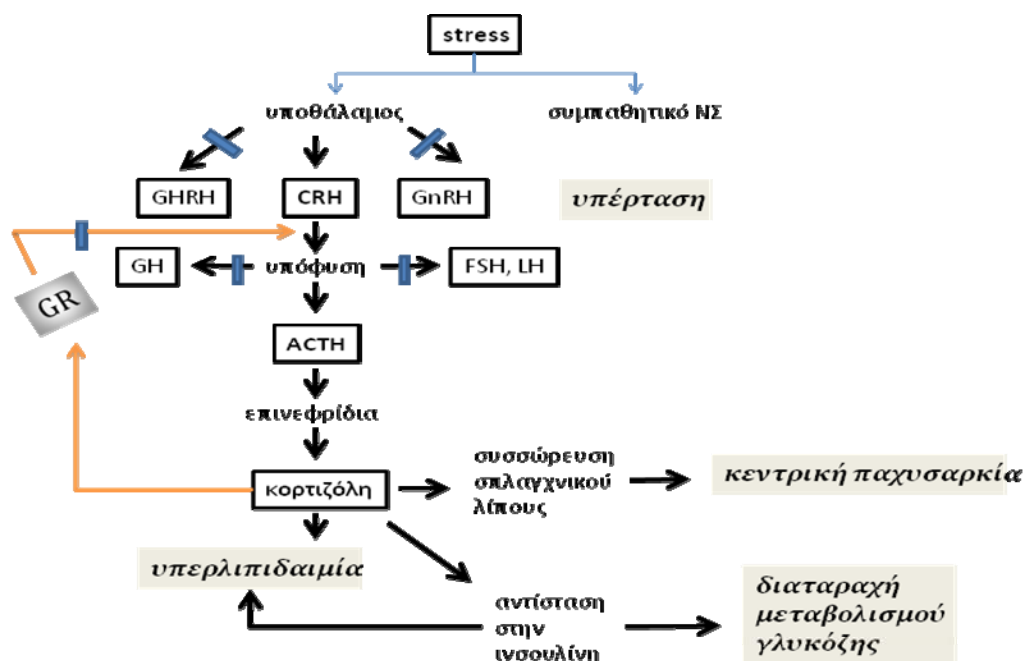
Το ΠΜΣ θεωρείται πολυπαραγοντική κατάσταση και ανάμεσα στα τυπικά παραδείγματα πολυεπίπεδης αλληλεπίδρασης γενετικού υποβάθρου και περιβάλλοντος. Πολλές θεωρίες έχουν διατυπωθεί για την προέλευσή του που έχουν στηριχθεί σε ενδιαφέρουσα κλινική, επιδημιολογική και πειραματική έρευνα.

Η θεωρία της ενδοκρινικής διαταραχής

Υποστηρίχτηκε κυρίως από τον Per Bjorntorp⁴⁵ και βρήκε σημαντική απήχηση σε πολλούς μεταγενέστερους ερευνητές.⁴⁶ Η βάση της θεωρίας είναι η κλινική παρατήρηση ότι ο φαινότυπος των ατόμων με ΠΜΣ είναι αρκετά όμοιος με το φαινότυπο των ασθενών με σύνδρομο Cushing και πολλών ηλικιωμένων και των δύο φύλων, με κύριο χαρακτηριστικό την κεντρική κατανομή του σωματικού λίπους.⁴⁷ Κεντρικό και ίσως πρωταρχικό γεγονός σύμφωνα με τη θεωρία αυτή πιστεύεται ότι είναι διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-

υπόφυσης ως αντίδραση σε stress και αυξημένη έκκριση CRH (corticotrophin releasing hormone) που δρά στην υπόφυση και τα επινεφρίδια με αποτέλεσμα την καταστολή παραγωγής στεροειδών του φύλου και την αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης.⁴⁷ Παράλληλα κεντρική διέγερση του συμπαθητικού από τα ίδια ερεθίσματα (stress) οδηγεί σε αύξηση της ΑΠ. Φυσιολογικά η αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης ως απάντηση στο stress ελέγχεται με μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης (negative feedback) από τους κεντρικούς υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid receptors, GR). Στα άτομα με ΠΜΣ, σύμφωνα με την ενδοκρινική θεωρία, οι υποδοχείς δυσλειτουργούν είτε για γενετικούς λόγους είτε λόγω λειτουργικής απορρύθμισής τους (down-regulation).⁴⁷ Το αποτέλεσμα είναι ότι δεν αναστέλλεται η υπερπαραγωγή κορτιζόλης η οποία είναι γνωστό ότι οδηγεί σε συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους, επειδή τα συγκεκριμένα λιποκύτταρα διαθέτουν περισσότερους υποδοχείς για τα γλυκοκορτικοειδή από ότι τα περιφερικά και αναπτύσσονται σε βάρος τους. Η κεντρική συσσώρευση λίπους είναι στη συνέχεια υπεύθυνη για αντίσταση στην ινσουλίνη και την εκδήλωση των υπολοίπων χαρακτηριστικών του ΠΜΣ (Εικόνα 3).

Εικόνα 3: Η θεωρία ενδοκρινικής αιτιολογίας του ΠΜΣ



Η ενδοκρινική θεωρία εξηγεί επίσης πως με τον ίδιο μηχανισμό δυσλειτουργίας των υποθαλαμικών κέντρων λόγω stress το άτομο οδηγείται τελικά σε γενικευμένη παχυσαρκία μέσω αυξημένης όρεξης που επάγεται από τη δράση του νεuropeπτιδίου Y (NPY), η έκκριση

του οποίου ενεργοποιείται από το stress και την αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης. Η έκκριση του NPY ελέγχεται από τη λεπτίνη, όμως τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης δημιουργούν αντίσταση στη δράση της λεπτίνης.⁴⁸

Η ενδοκρινική θεωρία ενσωματώνει σε κάποιο βαθμό τις σχετικά πρόσφατες γνώσεις για τις ενδοκρινικές ιδιότητες του λιπώδους ιστού, ο οποίος δεν θεωρείται πια απλά όργανο αποθήκευσης ενέργειας αλλά ένας εξαιρετικά δραστήριος ιστός με ενδοκρινικές ιδιότητες.⁴² Η λεπτίνη είναι η πρώτη εκκριτική πρωτεΐνη που ανακαλύφθηκε στα λιποκύτταρα. Έχει κεντρική και περιφερική δράση και εκτός από τη ρύθμιση της όρεξης έχει σημαντικό ρόλο και στη ρύθμιση της γυναικείας γονιμότητας. Γενετική έλλειψή της δημιουργεί φαινότυπο με κακοήγη παχυσαρκία και υπογονιμότητα. Άλλα εκκριτικά προϊόντα των λιποκυττάρων είναι η αντιπονεκτίνη (adiponectin), με αντιδιαβητικές και αντιαθηρωγόνες ιδιότητες που τα επίπεδά της συσχετίζονται αρνητικά με αντίσταση στην ινσουλίνη και η ρεζιστίνη (resistin), που θεωρείται ότι εκκρίνεται κυρίως από τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα και τα επίπεδά της συσχετίζονται θετικά με αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁴²

Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει και πληθώρα άλλων δραστικών πεπτιδίων όπως τον PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) και τον IGF-1 (insulin-like growth factor-1) και κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) και είναι αντικείμενο εντατικής έρευνας σήμερα.⁴²

Η θεωρία της φλεγμονής

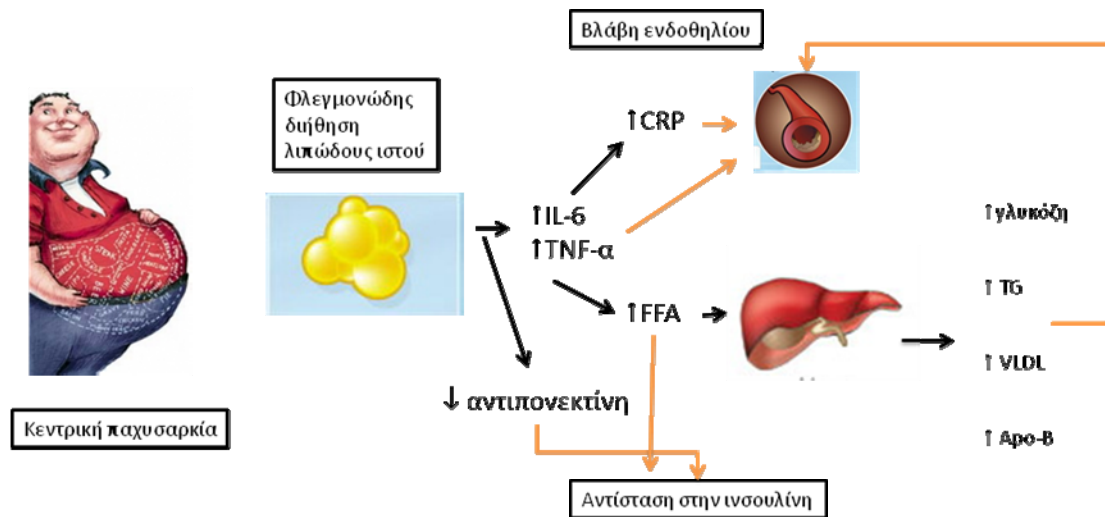
Μια διαφορετική γραμμή αντίληψης της αιτιολογίας του ΠΜΣ προέκυψε από την παρατήρηση ότι στα άτομα με φαινότυπο ΠΜΣ διαπιστώθηκε αύξηση φλεγμονωδών πρωτεϊνών, όπως η CRP, η IL-6, η IL-1β και ο TNF-α, που από πολλούς ερευνητές θεωρούνται τα πιο σταθερά εργαστηριακά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ.^{12,42} Τα επιδημιολογικά δεδομένα προέρχονται κυρίως από μελέτες σε ενήλικες και υποδεικνύουν ισχυρή θετική συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής με όλα τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ.⁴⁹ Έτσι, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι το ΠΜΣ είναι κατά βάση ανοσολογική διαταραχή και προκύπτει από διαδικασία χρόνιας φλεγμονής.¹² Απαντήσεις για το πώς κινητοποιείται η φλεγμονώδης διαδικασία αναζητήθηκαν στις πρόσφατα ανακαλυφθείσες ενδοκρινικές ιδιότητες του λιπώδους ιστού. Η σχέση λιπώδους ιστού και ανοσοποιητικού συστήματος αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας σήμερα και φαίνεται να εκτείνεται πέρα από το επίπεδο της κοινής εμβρυϊκής καταγωγής των λιποκυττάρων και των κυττάρων του οστικού μυελού από το μεσόδερμα.^{42, 50}

Κάποιοι ερευνητές θεωρούν ότι η βασική ορμόνη του λιπώδους ιστού η λεπτίνη πέρα από τις αναφερθείσες ιδιότητές της ως βασικού ρυθμιστή της όρεξης και ρυθμιστή της γονιμότητας επιδρά ρυθμιστικά και στο ανοσοποιητικό σύστημα.⁵⁰ Είναι γνωστό ότι σε κατάσταση τροφικής ένδειας η μείωση των επιπέδων της λεπτίνης στον ορό κινητοποιεί κάθε διαδικασία αποθήκευσης ενέργειας. Αυξάνει η όρεξη, καταστέλλονται η παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών και ο άξονας της αναπαραγωγής ενώ καταστέλλεται και το ανοσοποιητικό σύστημα με επαγωγή της διαδικασίας της απόπτωσης στο θύμο αδένα και με καταστολή του πολλαπλασιασμού των μονοκυττάρων.⁵¹ Οι επιπτώσεις της τροφικής ένδειας στο ανοσοποιητικό φαίνεται ότι αντιστρέφονται πλήρως μόνο με τη χορήγηση λεπτίνης και χωρίς επανασίτιση, γεγονός που υποδεικνύει τον ανοσορυθμιστικό ρόλο της λεπτίνης.⁵² Τη γραμμή αυτή σκέψης ενισχύει η παρατήρηση ότι τα μεταβολικά χαρακτηριστικά της οξείας φλεγμονώδους απάντησης στον άνθρωπο είναι αρκετά όμοια με τα μεταβολικά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ. Και σε κατάσταση οξείας φλεγμονής υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερτριγλυκεριδαιμία και ελαττωμένη λιπόλυση, που συμβαίνουν βέβαια παροδικά προς εξασφάλιση ενέργειας για τον εγκέφαλο και την κινητοποίηση των συστημάτων εξόντωσης του εισβολέα.⁴² Όπως συμβαίνει όμως και σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα όταν οι παροδικές διαδικασίες του ανοσοποιητικού χρονίσουν προκύπτει παθολογία.

Η θεωρία της φλεγμονής είναι αρκετά ελκυστική, υπάρχουν όμως αρκετά σημεία που χρειάζονται διευκρίνηση. Δεν είναι βέβαιο από ποια ακριβώς κύτταρα παράγονται τα δραστικά πεπτίδια στο λιπώδη ιστό αφού είναι γνωστό ότι τα ώριμα λιποκύτταρα στερούνται εκκριτικών κυστιδίων. Οι μοριακές μελέτες έχουν γίνει σε προ-λιποκύτταρα που φαίνεται να έχουν ιδιότητες και λειτουργικά χαρακτηριστικά ανοσοκυττάρων καθώς και τη δυνατότητα να εξελιχθούν τελικά σε ανοσοκύτταρα.^{53,54} Είναι πιθανό λοιπόν οι κυτταροκίνες να εκκρίνονται από μακροφάγα που βρίσκονται στο λιπώδη ιστό και μάλιστα σε μεγαλύτερο ποσοστό στον σπλαχνικό λίπος.⁵⁵ Έτσι, η σωστή υπόθεση ίσως είναι ότι στο ΠΜΣ υπάρχει διήθηση του λιπώδους ιστού από μακροφάγα που κινητοποιούν τη φλεγμονώδη διαδικασία, η οποία είναι υπεύθυνη για την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις άλλες μεταβολικές διαταραχές.⁵⁵ Το ερώτημα βέβαια γιατί διηθείται ο λιπώδης ιστός από φλεγμονώδη κύτταρα και γιατί κινητοποιείται η φλεγμονώδης διαδικασία στα άτομα με ΠΜΣ εξακολουθεί να παραμένει. Όπως επίσης παραμένουν αδιευκρίνιστες οι λεπτομέρειες σε μοριακό επίπεδο της διαδικασίας με την οποία οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Βασική υπόθεση είναι ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες

επιδρούν κυρίως στο ήπαρ και απορρυθμίζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων ενώ τοπικά στο λιπώδη ιστό παρεμποδίζεται η προστατευτική δράση της αντιπονεκτίνης (Εικόνα 4).⁴²

Εικόνα 4. Η θεωρία της φλεγμονώδους αιτιολογίας του ΠΜΣ



Η θεωρία της φλεγμονής θεωρείται ότι επιβεβαιώνεται έμμεσα από το ευεργετικό αποτέλεσμα που έχουν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (long-chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFAs) στο ΠΜΣ.¹² Τα LC-PUFAs έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και πιστεύεται ότι η ευεργετική τους δράση ασκείται μέσω καταστολής των φλεγμονωδών κυτταροκινών και κυρίως του TNF-α. Η αναστροφή των δεικτών του ΠΜΣ με τη σωματική άσκηση πιστεύεται επίσης ότι οφείλεται, εκτός από την κατανάλωση ενέργειας και στην επαγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών.¹² Επίσης οι από παλιά γνωστές προληπτικές ιδιότητες της ασπιρίνης στην ελάττωση της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα πιστεύεται ότι οφείλονται κυρίως στην αντιφλεγμονώδη παρά στην αντιαιμοπεταλιακή της δράση.⁵⁶

Η θεωρία της εμβρυϊκής προέλευσης

Μια άλλη ενδιαφέρουσα υπόθεση σχετικά με την αιτιολογία του ΠΜΣ είναι η θεωρία της εμβρυϊκής προέλευσης.⁵⁷ Σύμφωνα με την αρχική ιδέα, περιβαλλοντικοί παράγοντες, κυρίως η διατροφή, ενεργούν καθοριστικά κατά την εμβρυϊκή περίοδο και προγραμματίζουν μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο.⁵⁸ Το χαμηλό βάρος γέννησης και η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (intrauterine growth retardation, IUGR) έχουν σταθερή και παγκόσμια συσχέτιση με μεγαλύτερη

συχνότητα ΠΜΣ στην ενήλικη ζωή. Τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι αρκετά ισχυρά ώστε να υπάρξει η πρόταση μετονομασίας του ΠΜΣ σε **«σύνδρομο του μικρού θρέφους»** («small baby syndrome»).⁵⁸⁻⁶⁰ Γνωστοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με IUGR όμως, όπως η διατροφή της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη ή το κάπνισμα, εξηγούν μόνο μέρος του συνόλου των νεογνών με IUGR, που φαίνεται να έχει και γενετική συνιστώσα.

Η θεωρία του **«γονότυπου της λιτότητας»** (thrifty genotype) εξηγεί πως η ενεργοποίηση γονιδίων που οδηγούν σε IUGR και τελικά σε άτομα με τάση για αποθήκευση λίπους και πρωϊότερη σεξουαλική ωρίμανση προσφέρει αυξημένες πιθανότητες επιβίωσης στην αναπαραγωγική ηλικία σε κατάσταση ένδειας και επομένως εξελικτικό πλεονέκτημα, με το τίμημα βέβαια της πρώιμης εμφάνισης των διαταραχών του ΠΜΣ.⁶¹ Τα γονίδια που κυρίως πιθανολογούνται σχετίζονται με καταστολή της δράσης της ινσουλίνης, των ινσουλινομορφων αυξητικών παραγόντων I και II (insulin-like growth factors, IGFI, II) ή των υποδοχέων τους.⁶¹ Η γενετική ρύθμιση αυτού του επιπέδου προσφέρει ικανοποιητική εξήγηση για της πληθυσμιακές διαφορές που παρατηρούνται στη συχνότητα του ΠΜΣ και την αυξημένη του επίπτωση σε πληθυσμούς που ζούσαν μέχρι σχετικά πρόσφατα στην ιστορία τους σε κατάσταση ένδειας, όπως οι γηγενείς κάτοικοι της Βόρειας Αμερικής και της Ωκεανίας.⁵⁸

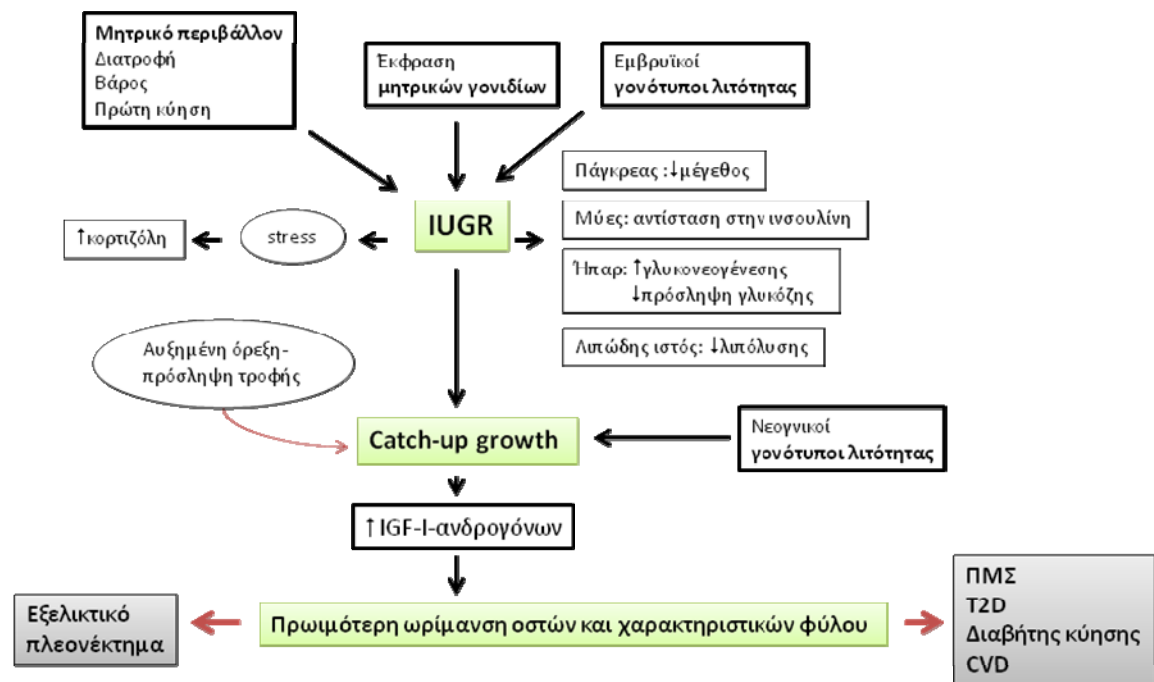
Εξίσου ισχυρά επιδημιολογικά δεδομένα όμως συσχετίζουν την εμφάνιση ΠΜΣ κυρίως με την **ταχεία αντισταθμιστική αύξηση** (catch-up growth) στις πρώτες εβδομάδες της ζωής που συχνά ακολουθεί ένα μικρού βάρους γέννησης νεογνό και όχι το ίδιο το χαμηλό βάρος.⁶² Την εξήγηση για τα δεδομένα αυτά προσφέρει, κατ' αναλογία με τη θεωρία του «γονότυπου της λιτότητας» η θεωρία του **«φαινότυπου της λιτότητας»** («thrifty phenotype»)⁶³ Σύμφωνα με αυτή ο προγραμματισμένος ενδομήτρια για να αντιμετωπίσει ένα περιβάλλον ένδειας οργανισμός βρίσκεται μετά τη γέννηση σε περιβάλλον αφθονίας στο οποίο δεν μπορεί να ανταπεξέλθει με αποτέλεσμα τις μεταβολικές συνέπειες του ΠΜΣ.⁶³ Καθοριστικές θεωρούνται οι πρώτες δύο εβδομάδες της ζωής καθώς και το είδος της διατροφής. Το μητρικό γάλα θεωρείται ότι έχει ευεργετικές συνέπειες ρυθμίζοντας καλύτερα την όρεξη και τη λήψη τροφής, πιθανότητα και με τη δράση της λεπτίνης, που έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει σε αυτό. Η θεωρία αυτή εξηγεί την επιδημική έξαρση του ΠΜΣ στις χώρες της αφθονίας και την έλλειψή του στους υποσιτιζόμενους πληθυσμούς της Αφρικής.⁵⁸

Το θέμα είναι αντικείμενο διαμάχης σε όλα τα επίπεδα και εντατικής έρευνας από πολλές επιστημονικές σκοπιές.⁵⁷ Όσοι υποστηρίζουν τη θεωρία του γονότυπου της λιτότητας θεωρούν ότι ο προγραμματισμός γίνεται σε γονιδιακό επίπεδο τόσο ενδομήτρια όσο και

κατά την προσαρμογή μετά τη γέννηση και αναζητούν τις απαντήσεις σ' αυτό το πεδίο, ενώ οι υποστηρικτές του φαινότυπου της λιτότητας αποδίδουν μεγαλύτερη έμφαση στους περιβαλλοντικούς παράγοντες.⁵⁸

Στην **Εικόνα 5** αποδίδονται σχηματικά τα πρώιμα γεγονότα που σύμφωνα με την εμβρυϊκή θεωρία καταλήγουν στην εμφάνιση του ΠΜΣ.

Εικόνα 5: Η θεωρία της εμβρυϊκής προέλευσης.



Το αδύνατο σημείο της θεωρίας της εμβρυϊκής προέλευσης είναι ότι βασίζεται κυρίως σε αναδρομικές μελέτες πληθυσμών ή σε ιστορικά στατιστικά δεδομένα. Σύγχρονες προοπτικές μελέτες και μάλιστα σε παιδιά έχουν δείξει ότι η συνύπαρξη διαταραχών που υποδηλώνουν ΠΜΣ σχετίζονται περισσότερο με το τρέχον σωματικό βάρος του εξεταζόμενου πληθυσμού παρά με το βάρος γέννησης ή το βάρος των πρώτων εβδομάδων της ζωής.²⁵

Γενετική προδιάθεση

Όλες οι θεωρίες για την προέλευση του ΠΜΣ που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν στο σκεπτικό τους πιθανό γενετικό υπόβαθρο, κάθε μια από τη σκοπιά της και σε διαφορετικό επίπεδο, συνολικότερη προσέγγιση έγινε όμως και από τη Γενετική με τις δική της μεθοδολογία. Είναι γνωστό ότι καθένα από τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ έχει οικογενή χαρακτήρα, δηλαδή συναντάται με αυξημένη συχνότητα στην ίδια οικογένεια.

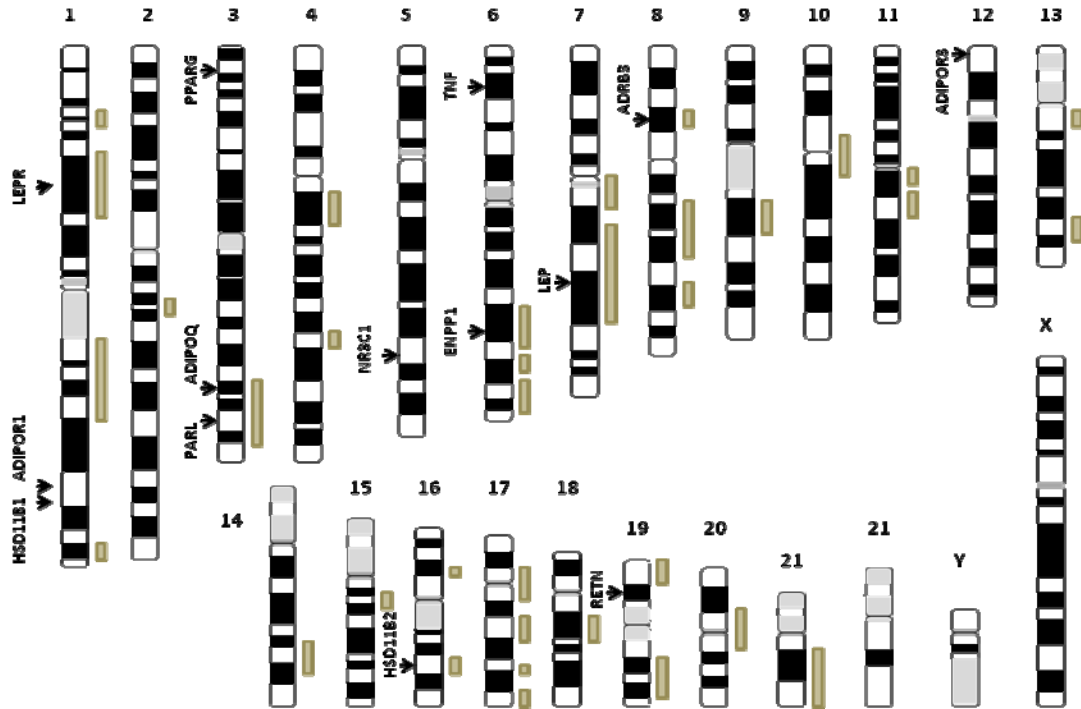
Επιδημιολογικές μελέτες οικογενειών και διδύμων προσδιόρισαν ποσοτικά τα **επίπεδα κληρονομικότητας** (heritability levels) καθενός από τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ, δηλαδή το ποσοστό της φαινοτυπικής διακύμανσης στις διαδοχικές γενεές που είναι συμβατό με γενετική μεταβίβαση. Έτσι, για την παχυσαρκία όπως καθορίζεται από το ΔΜΣ και για το συνολικό ποσοστό σωματικού λίπους τα επίπεδα κληρονομικότητας προσδιορίστηκαν από 25-40% στις διάφορες μελέτες και έως 55% για την κεντρική παχυσαρκία ενώ για την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον T2D τα επίπεδα κληρονομικότητας ήταν έως 90%. Ανάλογα υψηλά επίπεδα διαπιστώθηκαν και για τη δυσλιπιδαιμία και για την υπέρταση.⁶⁵

Σε μελέτες σύγκρισης ατόμων με και χωρίς τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ με βάση τα κριτήρια του NCEP έγινε **ανάλυση παραγόντων** (factor analysis) και διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα κληρονομικότητας για καθένα χωριστά τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ είναι υψηλότερα από ότι για την πλήρη εικόνα του ΠΜΣ.⁶⁶ Οι μελέτες αυτές αποτέλεσαν σημαντικό επιχείρημα για όσους αμφιβάλουν ότι το ΠΜΣ είναι ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα.⁶⁴

Αν και πιθανολογείται ότι το ΠΜΣ είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων, η προσπάθεια συσχέτισης συγκεκριμένων γονιδίων με τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ έδωσε κάποια ενδιαφέροντα ευρήματα. Σημαντική κατεύθυνση σε αυτού του είδους τις μελέτες έδωσαν γνωστά μονογονιδιακά νοσήματα που σχετίζονται με χαρακτηριστικά του ΠΜΣ, όπως οι λιποδυστροφίες ή άλλα σπάνια γενετικά νοσήματα σχετιζόμενα με παχυσαρκία. **Μελέτες συσχέτισης** (association studies), που σκοπεύουν στον εντοπισμό της σχέσης ενός ή περισσότερων γονιδιακών πολυμορφισμών με συγκεκριμένο φαινότυπο εντόπισαν 14 μέχρι τώρα υποψήφια γονίδια που πολυμορφισμοί τους σχετίζονται με εμφάνιση τουλάχιστον δύο από τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ. Μεταξύ αυτών βρίσκονται τα γονίδια που κωδικοποιούν για τη λεπτίνη, τη ρεζιστίνη και την αντιγονεκτίνη⁶⁷ και οι χρωμοσωμικές θέσεις τους παρουσιάζονται στην **Εικόνα 6**. Υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με το ΠΜΣ έχουν αναζητηθεί και με **μελέτες σύνδεσης** (linkage studies), που βασίζονται σε ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος (whole genome scans) και εντοπισμό γονιδιακών θέσεων που σχετίζονται με τον υπό μελέτη φαινότυπο και συγκληρονομούνται (quantitative trait loci, QTL). Τέτοιου είδους μελέτες έγιναν σε γονιδίωμα ατόμων με ΠΜΣ από διάφορες πληθυσμιακές ομάδες καταλήγοντας σε ενδιαφέροντα αλλά πολύ διαφορετικά συμπεράσματα, που ενδεχομένως δικαιολογούνται από την ετερογένεια των φαινοτύπων του ΠΜΣ σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Στην **Εικόνα 6** παρουσιάζονται οι θέσεις των 38 QTLs που έχουν διαπιστωθεί ως τώρα με μελέτες σύνδεσης.^{64, 67}

Γενικά, η διερεύνηση του γενετικού υπόβαθρου του ΠΜΣ δυσχεραίνεται από την έλλειψη ομοφωνίας για τα διαγνωστικά του κριτήρια.

Εικόνα 6: Χρωμοσωμικές θέσεις 14 γονιδίων και 38 QTLs που σχετίζονται με το ΠΜΣ. Τα γονίδια εμφανίζονται με τα ονόματά τους στην αριστερή πλευρά των χρωμοσωμάτων και οι QTLs ως παραλληλόγραμμα στη δεξιά



Teran-Garcia M et al. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32:89-114 (προσαρμοσμένο)

3. Επιδημιολογία

Το ΠΜΣ ακολουθώντας τους δείκτες παχυσαρκίας που εμφανίζουν μεγέθη επιδημίας στις αναπτυσσόμενες χώρες διαπιστώνεται σε αυξανόμενο αριθμό ενηλίκων ακόμη και στις νεαρότερες ηλικίες. Υπολογίζεται ότι το 25% περίπου των ενηλίκων στις χώρες της Δύσης εμφανίζει ΠΜΣ ενώ αναμένεται περαιτέρω αύξηση παράλληλα με την αναμενόμενη αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας.⁶⁸ Και τα δύο φύλα φαίνεται να επηρεάζονται σχεδόν το ίδιο ενώ η συχνότητα αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας. Αν και διαφαίνεται ότι πρόκειται για μείζον θέμα δημόσιας υγείας, ακριβείς προσδιορισμοί δεν είναι εύκολο να γίνουν καθώς δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση. Το κυριότερο ζήτημα διχογνωμίας, που αποτελεί και τη σημαντικότερη διαφορά μεταξύ των κριτηρίων, είναι τα όρια της ΠΜ που καθορίζουν την κεντρική παχυσαρκία. Τα όρια που ορίζονται από το IDF είναι χαμηλότερα από τα όρια του NCEP με αποτέλεσμα να διαπιστώνονται μεγάλες διαφορές στις διάφορες μελέτες.⁶⁸

3.1 Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ, Καναδάς)

Υπολογίζεται ότι το 34% του συνόλου του ενηλίκου πληθυσμού στις ΗΠΑ παρουσιάζει τα κριτήρια διάγνωσης του ΠΜΣ, που φτάνει το 40% στην ηλικία των 60 ετών σύμφωνα με τα στοιχεία της National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006⁶⁹ και παρόμοιος είναι ο επιπολασμός του ΠΜΣ και στον Καναδά.⁷⁰ Το ποσοστό παρουσίασε μεγάλη αύξηση από το 25% περίπου που είχε υπολογιστεί σε προηγούμενη ανάλογη έρευνα που πραγματοποιήθηκε με μεγάλο αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού των ΗΠΑ κατά το διάστημα 1988-1994.⁷¹ Η αύξηση αποδίδεται στη μεγάλη αύξηση των δεικτών παχυσαρκίας ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$) από 22,5% το 1988-1994 σε 35% το 2006 καθώς και στη γήρανση του πληθυσμού.⁷² Ενδιαφέρουσες ιδιαιτερότητες παρουσιάζουν οι διάφορες πληθυσμιακές ομάδες στη Β. Αμερική. Στους γηγενείς πληθυσμούς τόσο στις ΗΠΑ όσο και στον Καναδά ο επιπολασμός του ΠΜΣ φθάνει το 40% και σε κάποιες συγκεκριμένες ομάδες γηγενών Αμερικανών του Καναδά τα κριτήρια του ΠΜΣ πληρούνται από το 50%, υποδηλώνοντας σημαντική γενετική συνιστώσα.^{73, 74} Το ΠΜΣ είναι συχνότερο στις γυναίκες της μαύρης φυλής και λατινικής προέλευσης και λιγότερο συχνό στους μαύρους άνδρες.⁷¹ Εκτός από τη φυλή, την ηλικία και το $\Delta\text{ΜΣ}$ άλλοι παράγοντες που διαπιστώθηκαν ότι σχετίζονται με αύξηση των δεικτών ΠΜΣ αποτελούν το κάπνισμα, η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων, η έλλειψη σωματικής άσκησης και το χαμηλό εισόδημα.⁶⁸

3.2 Ευρώπη

Πολλαπλές μελέτες προέρχονται από διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες. Παρά τις διαφορές στη στατιστική προσέγγιση και τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν ο επιπολασμός του ΠΜΣ που καταγράφηκε είναι γύρω στο 25% στις περισσότερες χώρες με τα κριτήρια του NCEP, χωρίς ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ή των πληθυσμών Βορρά και Νότου.⁷⁵⁻⁷⁸ Στις Μεσογειακές χώρες που ακολουθούσαν διαφορετική δίαιτα με ευεργετικές επιδράσεις στο σωματότυπο του πληθυσμού και γενικότερα στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί εγκατάλειψη του παραδοσιακού μοντέλου διατροφής και θεαματική αύξηση της παχυσαρκίας, όπως καταγράφεται από μελέτες από στην Ελλάδα και την Ισπανία.^{76,77}

3.3 Λατινική Αμερική

Σχετικά υψηλοί δείκτες ΠΜΣ υπολογίστηκαν και στις χώρες της Λατινικής Αμερικής με επιπολασμό που υπολογίζεται γύρω στο 20% με τα κριτήρια του NCEP σε πολυκεντρική μελέτη 7 χωρών με μεγάλο αντιπροσωπευτικό δείγμα ενηλίκων 25-64 ετών.⁷⁹ Μεγαλύτερα ποσοστά υπολογίστηκαν σε εθνικές μελέτες στο Μεξικό (26,6%) και στη Βενεζουέλα (35,3%) καθώς και σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες στη Βραζιλία.⁶⁸ Η μεγάλη αύξηση της συχνότητας του ΠΜΣ στις χώρες της Λατινικής Αμερικής αποδίδεται στη ραγδαία μεταβολή του τρόπου ζωής τα τελευταία χρόνια που χαρακτηρίζεται από μεγάλη οικονομική ανάπτυξη, αστικοποίηση του πληθυσμού, αλλαγή της σύνθεσής του λόγω μετανάστευσης από ασιατικές χώρες καθώς και εγκατάλειψη της παραδοσιακής δίαιτας.⁷⁹

3.4 Ασία

Αναφορές υπάρχουν αρκετές από την Ιαπωνία την Κίνα και την Ινδία και κάποιες από τις χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας. Στην Ιαπωνία σημειώνονται μεγάλες διαφορές στις μελέτες, ανάλογα με τα κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί καθώς και μεγάλες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Ενώ ο επιπολασμός στις γυναίκες είναι < 10% στους άνδρες αγγίζει το 20% σύμφωνα με τα κριτήρια του NCEP.^{80, 81} Στην Κίνα ο επιπολασμός υπολογίζεται < 10% και για τα δύο φύλα με τη χρήση των κριτηρίων του NCEP και γύρω στο 10% με τη χρήση των τροποποιημένων κριτηρίων του NCEP για Ασιατικούς πληθυσμούς. Μεγαλύτερα ποσοστά έχουν καταγραφεί στη νοτιοανατολική Ασία (15%) και στην Ινδία (18%) που όμως

απέχουν αρκετά από αυτά των Ευρωπαϊκών χωρών και της Βόρειας Αμερικής, γεγονός που μερικώς αποδίδεται στον πολύ νεώτερο πληθυσμό των ασιατικών χωρών.⁶⁸

3.5 Αφρική

Στην υποσαχάρια Αφρική με τα τεράστια προβλήματα υποσιτισμού και λοιμώξεων η συζήτηση για χρόνιες καταστάσεις που σχετίζονται με παχυσαρκία, όπως το ΠΜΣ μοιάζει ανεδαφική. Οι σχετικές μελέτες είναι σημαντικά λιγότερες και ο επιπολασμός ΠΜΣ που έχει προσδιοριστεί σε κάποιες χώρες πολύ χαμηλός. Σε μελέτη από το Καμερούν ο επιπολασμός του ΠΜΣ είναι < 2% με βάση τα κριτήρια του NCEP και μόνο στους κατοίκους αστικών περιοχών ενώ είναι ανύπαρκτο στους κατοίκους αγροτικών περιοχών και με τα κριτήρια της WHO ο επιπολασμός ανεβαίνει στο 7% περίπου για τους κατοίκους αστικών περιοχών και παραμένει < 2% για τους κατοίκους αγροτικών περιοχών.⁸³ Έχει επισημανθεί όμως ότι τόσο η λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) όσο και η θεραπεία που χορηγείται για την αντιμετώπισή του σχετίζονται με λιποδυστροφία και κεντρική συσσώρευση λίπους που οδηγεί σε εικόνα ΠΜΣ ανεξάρτητα από τη συνολική κατάσταση θρέψης.⁸⁴ Επίσης έχει επισημανθεί η πιθανότητα αμφίδρομη σχέση του T2D με τη φυματίωση. Οι παράγοντες αυτοί αναμένεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην έξαρση του ΠΜΣ και γενικότερα των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στην υποσαχάρια Αφρική που πλήττεται σοβαρά από τις λοιμώξεις αυτές.⁸⁴

3.6 Ωκεανία

Στην Αυστραλία μελέτες με Ευρωπαϊκό πληθυσμό ενηλίκων διαπιστώνουν ότι ο επιπολασμός του ΠΜΣ είναι παρόμοιος με τον επιπολασμό που διαπιστώθηκε στις Βορειοαμερικανικές και τις Ευρωπαϊκές χώρες, δηλαδή γύρω στο 25%⁸⁵ ενώ στη Νέα Ζηλανδία είναι αρκετά χαμηλότερος αναφερόμενος περίπου 16% για τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό.⁸⁶ Στις πληθυσμιακές ομάδες των γηγενών κατοίκων της Ωκεανίας (Αβορίγινες, Μαορί, Πολυνήσιοι) ο επιπολασμός του ΠΜΣ είναι ιδιαίτερα υψηλός υπερβαίνοντας το 35% ενώ σε αρκετές μελέτες έχουν επισημανθεί τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν οι πληθυσμοί αυτοί όπως η κεντρική συσσώρευση λίπους ακόμη και σε λεπτόσωμα άτομα και η αυξημένη συχνότητα νεφρικής προσβολής και λευκωματουρίας, τα οποία ενισχύουν τη γενετική συνιστώσα του ΠΜΣ.^{86,87}

4. Εκτίμηση και αντιμετώπιση

Το ΠΜΣ διπλασιάζει την πιθανότητα για καρδιαγγειακό νόσημα και θάνατο από αυτό, όπως επισημάνθηκε σε πολλαπλές μελέτες και σε μετα-ανάλυση διαχρονικών μελετών και ο κίνδυνος είναι υπερδιπλάσιος για τις γυναίκες.² Είναι εύκολα κατανοητό ότι στα άτομα με ΠΜΣ οι πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές επιταχύνουν σε πολλαπλά επίπεδα την αθηρωματική διαδικασία. Από την άλλη μεριά, τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονη αμφισβήτηση της αξίας της διάγνωσης του ΠΜΣ, κυρίως από την κλινική σκοπιά, αφού δεν υπάρχει θεραπευτική προσέγγιση πολύ διαφορετική από την αντιμετώπιση του κάθε παράγοντα κινδύνου ξεχωριστά.¹ Στον αντίλογο, επισημαίνεται ότι η αξία της διάγνωσης του ΠΜΣ βρίσκεται κυρίως στην έγκαιρη πρόληψη και παρέμβαση σε επίπεδο καθημερινών συνθηκών που φαίνεται ότι σχετίζονται στενά με την έξαρση του ΠΜΣ στην εποχή μας.² Με την έννοια αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία η επισήμανση από μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών της ύπαρξης του ΠΜΣ ήδη από την παιδική και εφηβική ηλικία καθώς και το αυξανόμενο ενδιαφέρον των παιδιάτρων για το θέμα.⁹

4.1 Η χρησιμότητα της έννοιας του ΠΜΣ στην κλινική πράξη

Όπως ήδη αναφέρθηκε για τη διάγνωση του ΠΜΣ έχουν θεσπιστεί διαγνωστικά κριτήρια από διάφορους έγκυρους φορείς. Συνήθως στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται τα κριτήρια της WHO, του NCEP III και τα πιο πρόσφατα του IDF (Πίνακας 2). Αν και τα κριτήρια των 3 προτάσεων είναι αρκετά παρόμοια, τόσο το σκεπτικό στο οποίο βασίζονται για τη διαγνωστική προσέγγιση του ΠΜΣ όσο και οι οδηγίες για την εφαρμογή τους διαφέρουν. Στην πρόταση της WHO δίνεται έμφαση στην αντίσταση στην ινσουλίνη,³⁰ στην πρόταση του IDF στην κεντρική παχυσαρκία³⁵ ενώ στην πρόταση του NCEP III δίνεται έμφαση τόσο στην κεντρική παχυσαρκία όσο και στο γενετικό υπόβαθρο,^{33, 34} με την ισοδυναμία των κριτηρίων και πρόσφατα με τη θέσπιση διαφορετικών ορίων ΠΜ ανάλογα με τη φυλετική καταγωγή.^{1,2} Το αποτέλεσμα είναι ότι μπορεί το ίδιο άτομο να έχει ή να μην έχει ΠΜΣ ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται.³⁶ Επιπλέον, σε καμία από τις προτάσεις κριτηρίων για τη διάγνωση του ΠΜΣ δεν περιλαμβάνεται το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας ή τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL-C που είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και T2D και περιλαμβάνονται σε άλλα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου.¹ Πολλοί κλινικοί εκφράζουν επίσης την ανησυχία μήπως η έννοια του ΠΜΣ οδηγήσει σε υποτίμηση των μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου που μπορεί να χαρακτηρίζουν κάποιους ασθενείς.¹ Ο ίδιος ο Gerald

Raven στον οποίο αρχικά οφείλεται η εισαγωγή και η περιγραφή της έννοιας του ΠΜΣ συμμαρρίζεται τις ανησυχίες αυτές και διευκρινίζει ότι η πρότασή του αφορά συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα που προκύπτει από αντίσταση στην ινσουλίνη και όχι κάθε παχύσαρκο άτομο που μπορεί για λόγους κληρονομικότητας να έχει και κάποιον επιπλέον παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.³⁶ Η American Diabetes Association (ADA) και η European Association for the Study of Diabetes (EASD) προτείνουν ότι ίσως είναι καλύτερα να αποφεύγεται ο όρος ΠΜΣ ως διάγνωση μέχρι να υπάρξει πλήρης διευκρίνιση όλων των ερωτηματικών που έχουν προκύψει σχετικά με την οντότητα και την πραγματική της κλινική σημασία.¹

Η κριτική που έχει γίνει στην έννοια του ΠΜΣ τα τελευταία χρόνια εκτείνεται και πέρα από την ορθή κλινική πράξη και αγγίζει πολιτικές και οικονομικές παραμέτρους. Έχουν διατυπωθεί σαφείς αιχμές για συντονισμένη προσπάθεια υποστήριξης μιας ιδέας που μπορεί να αποδειχτεί πολύ προσοδοφόρα: μια νόσος με διαστάσεις επιδημίας, από την οποία πάσχει το 25% του ενηλίκου πληθυσμού δημιουργεί επιτακτική ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης και μεγάλο δέλεαρ για τις φαρμακευτικές εταιρείες.⁸⁸ Παρ' όλα αυτά υπάρχουν και πολλοί κλινικοί που υποστηρίζουν τη χρησιμότητά της έννοιας του ΠΜΣ στην κλινική πράξη. Τα κριτήρια –ιδιαίτερα της πρότασης του NCEP III- είναι εύκολα απομνημονεύσιμα, σε αντίθεση με άλλες πολυπλοκότερες μεθόδους αξιολόγησης κινδύνου, όπως η κλίμακα Framingham για τον υπολογισμό του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Χωρίς να έχουν την ακρίβεια πρόγνωσης ειδικών προγνωστικών μοντέλων τα κριτήρια διάγνωσης του ΠΜΣ διευκολύνουν στην αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου και οι πιο ευαίσθητοποιημένοι ασθενείς μπορούν οι ίδιοι να συμμετέχουν αξιολογώντας τον εαυτό τους με αυτόν τον τρόπο.² Αντίθετα με τις επιφυλάξεις που έχουν εκφραστεί, υποστηρίζεται ότι μια συγκεκριμένη διάγνωση θα μπορούσε να κινητοποιήσει πιο αποτελεσματικά τους πάσχοντες να τροποποιήσουν τις καθημερινές τους συνήθειες υιοθετώντας περισσότερη κίνηση και πιο υγιεινές συνήθειες διατροφής, που είναι τα πρώτα –ίσως και τα κυριότερα- μέτρα θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΠΜΣ.

4.2 Θεραπευτική προσέγγιση του ΠΜΣ

Η βασική θεραπευτική προσέγγιση του ΠΜΣ περιλαμβάνει τροποποίηση των περιβαλλοντικών παραγόντων που προάγουν την παχυσαρκία και φαρμακευτική αγωγή που έχει στόχο τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και τη διατήρηση φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης.⁸⁹ Από τα βασικά σημεία

κριτικής στην έννοια του ΠΜΣ είναι ακριβώς το ότι δεν υπάρχει θεραπεία διαφορετική από ότι για καθεμία από τις διαταραχές που συνιστούν την οντότητα.¹ Επιπλέον, το φάσμα του ΠΜΣ είναι αρκετά ευρύ ώστε να περιλαμβάνει τόσο ασθενείς με εκδηλωμένη κλινική νόσο, όπως T2D, υπέρταση, αθηροσκλήρυνση μέχρι άτομα με οριακές τιμές που τους κατατάσσουν μεν στο ΠΜΣ αλλά δεν δικαιολογούν φαρμακευτική αντιμετώπιση.¹ Οι διαταραχές του ΠΜΣ αποδίδονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι αντιμετωπίζοντάς την βελτιώνονται όλες οι παράμετροι που συνιστούν το ΠΜΣ. Στην κατεύθυνση αυτή θεωρήθηκε ότι δρουν νεώτερα, υποσχόμενα φάρμακα όπως οι θειαζολινενδιόνες που θεωρούνται «ευαισθητοποιητές» στην ινσουλίνη (insulin sensitizers). Όμως δεν είναι προς το παρόν βέβαιο αν η φαρμακευτική αγωγή αφορά όλους ή συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών με ΠΜΣ.⁸⁹

Τροποποίηση περιβαλλοντικών παραγόντων προαγωγής της παχυσαρκίας: διατροφή και άσκηση

Η τροποποίηση των περιβαλλοντικών παραγόντων προαγωγής της παχυσαρκίας με συνδυασμό άσκησης και ισορροπημένης υποθερμιδικής διαίτας είναι η θεμελιώδης θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του ΠΜΣ. Ο στόχος είναι το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που θα οδηγήσει σε μείωση του σωματικού βάρους και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Αν και δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένο διαιτητικό πρόγραμμα σε σχέση με το ΠΜΣ, οι διαιτητικές οδηγίες που ισχύουν σήμερα γενικότερα για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και περιλαμβάνουν ισορροπημένη διαίτα χαμηλής ενέργειας βασισμένη στα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά ολικής άλεσης, το ψάρι και το κρέας χωρίς λίπος και την αποφυγή των λιπαρών, των απλών σακχάρων, του αλατιού και των τροφίμων υψηλής επεξεργασίας συνιστώνται και στα άτομα με ΠΜΣ.⁸⁹ Ομοίως, δεν έχει μελετηθεί συγκεκριμένο πρόγραμμα άσκησης για άτομα με ΠΜΣ χωρίς εκδηλωμένο T2D, όμως ένα επίπεδο μέτριας άσκησης που περιλαμβάνει 30 λεπτά περπάτημα ημερησίως για 5 τουλάχιστον φορές την εβδομάδα, εφικτό για τα περισσότερα άτομα, φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά τις τιμές των λιπιδίων αν και οι σχετικές μελέτες δεν έγιναν αποκλειστικά σε πληθυσμό με ΠΜΣ.⁸⁹

Μεγάλες διαχρονικές μελέτες όπως η United States Diabetes Prevention Program (DPP) έδειξαν τη σημαντική επίδραση της διαίτας και της άσκησης στην καθυστέρηση ή την παρεμπόδιση της εξέλιξης της επηρεασμένης ανοχής γλυκόζης σε κλινικό T2D και τη μείωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, που αποτελούν και τους βασικούς στόχους της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΠΜΣ.⁹⁰ Στη μελέτη έλαβαν μέρος 3234

παχύσαρκοι ενήλικες και των δύο φύλων με επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη, που ταξινομήθηκαν τυχαία σε ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο (placebo), σε ομάδα που λάμβανε μετφορμίνη και σε ομάδα που ακολουθούσε πρόγραμμα δίαιτας και μέτριας άσκησης. Το πρόγραμμα άσκησης και δίαιτας αποδείχτηκε ανώτερο της μετφορμίνης στην πρόληψη ανάπτυξης T2D, ελαττώνοντας την επίπτωση του T2D κατά 58% ενώ η μετφορμίνη κατά 31%.⁹⁰ Τα ευρήματα αυτά και ανάλογα άλλων μελετών⁹¹ υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της δίαιτας και της άσκησης στη θεραπευτική αντιμετώπιση ατόμων με ΠΜΣ. Η μελέτη όμως δεν μπόρεσε να συμπεράνει ως προς την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων γιατί ήταν πολύ λίγα κατά την 3ετή διάρκειά της για να έχουν στατιστική σημασία, υποδεικνύοντας τη δυσκολία εκτίμησης της πρόληψης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε πληθυσμούς χωρίς κλινικά έκδηλη νόσο.

Το βασικό πρόβλημα των προγραμμάτων δίαιτας και άσκησης όμως δεν είναι η αποτελεσματικότητά τους αλλά η δυσκολία εφαρμογής τους.⁹² Οι κυριότεροι λόγοι για τους οποίους αποτυγχάνουν τα προγράμματα δίαιτας και άσκησης όπως καταγράφηκαν από το NCEP III είναι:

- **Συχνή κατανάλωση γευμάτων εκτός σπιτιού**
- **Έλλειψη χρόνου για προετοιμασία φαγητού και άσκηση**
- **Αντίληψη ότι η φαρμακευτική αγωγή θα δώσει πιο άμεσα αποτελέσματα**
- **Έλλειψη οργανωμένων ιατρικών υπηρεσιών παρακολούθησης τέτοιων προγραμμάτων**

Αν και πολλά άτομα με χαρακτηριστικά ΠΜΣ επιθυμούν να τροποποιήσουν τις συνήθειες διατροφής και άσκησης, συχνά η μόνη λύση που τους προσφέρεται είναι η αγορά προγραμμάτων ιδιωτικών κέντρων αδυνατίσματος, που τα περισσότερα οδηγούν σε πρόσκαιρα αποτελέσματα ταχείας απώλειας βάρους χωρίς ουσιαστική επίδραση στην αλλαγή των καθημερινών συνηθειών μετά το τέλος του προγράμματος, που είναι ο βασικός στόχος της ιατρικής προσέγγισης. Τα εξατομικευμένα προγράμματα διατροφής και άσκησης με ρεαλιστικούς στόχους για το κάθε άτομο και η συχνή επαφή με την ιατρική ομάδα, τουλάχιστον κατά την έναρξη του προγράμματος έχουν δώσει τα καλύτερα αποτελέσματα, όμως τα συστήματα υγείας απέχουν πολύ από το να μπορούν να στηρίξουν τέτοιου είδους προσέγγιση στη μεγάλη κλίμακα. Η αναζήτηση αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης και παρέμβασης αποτελεί άλλωστε τη μεγαλύτερη πρόκληση για τα συστήματα υγείας.⁹²

Φαρμακευτική αγωγή

Ειδική φαρμακευτική αγωγή για το ΠΜΣ θεωρούνται κυρίως τα σκευάσματα που μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η μετφορμίνη και οι θειαζολινενδιόνες.⁸⁹ Άλλα φάρμακα όπως οι αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA), οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και τα αντιαιμοπεταλιακά που απευθύνονται στην αντιμετώπιση μεμονωμένων διαταραχών όπως η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση δεν μπορούν να θεωρηθούν ότι αποτελούν ειδική θεραπεία για το ΠΜΣ αν και για μερικά από αυτά υπάρχουν δεδομένα ότι καθυστερούν την εμφάνιση του T2D σε άτομα με ΠΜΣ.^{1, 89}

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι διγουανίδιο που μειώνει την ηπατική απελευθέρωση γλυκόζης (γλυκογονόλυση) και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Μελέτες σε ασθενείς με T2D έδειξαν ότι η μετφορμίνη είναι αποτελεσματική όχι μόνο στον αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο με μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας αλλά και στην πρόληψη αγγειακών συμβαμάτων και θανάτου σχετιζόμενων με διαβήτη.⁹³ Βραχυπρόθεσμα το φάρμακο φαίνεται να έχει κάποια επίδραση και στο σωματικό βάρος καθώς έχει συσχετιστεί με ελάττωσή του σε ασθενείς με T2D, χωρίς όμως η επίδραση αυτή να ισχύει μακροπρόθεσμα. Φαίνεται όμως ότι οι ασθενείς με T2D που λαμβάνουν μετφορμίνη εμφανίζουν βραδύτερη αύξηση του βάρους τους στη διάρκεια ετών.⁹⁴ Όπως ήδη αναφέρθηκε από τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών όπως η DPP, η μετφορμίνη φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στη μεταβολική επιδείνωση ασθενών με παχυσαρκία και επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη χωρίς κλινικό T2D και με την έννοια αυτή μπορεί να θεωρηθεί φάρμακο κατά της αντιμετώπισης τουλάχιστον των γλυκαιμικών συνιστωσών του ΠΜΣ.

PPAR-α και PPAR-γ αγωνιστές

Πρόκειται για παράγοντες διέγερσης πυρηνικών υποδοχέων που διαμεσολαβούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων τροποποιώντας την έκφραση γονιδίων-στόχων. Έχουν ονομαστεί **peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)** από την ιδιότητά τους να ενεργοποιούνται από φάρμακα που προκαλούν πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων σε πειραματόζωα, γεγονός που οδήγησε στον αρχικό εντοπισμό και την κλωνοποίησή τους όμως η δράση τους εκτείνεται πέρα από το επίπεδο αυτό και είναι σήμερα αντικείμενο εντατικής έρευνας.^{89,95} Στον άνθρωπο οι PPAR υποδοχείς ενεργοποιούν γονίδια που έχουν κύριο ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και το μεταβολισμό των λιπιδίων ενώ ενέχονται και σε παράλληλα μονοπάτια

ενεργοποίησης γονιδίων που σχετίζονται με την παραγωγή κυτταροκινών, τη μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων και την αναστολή της αγγειοσύσπασης και της θρομβωτικής διαδικασίας.⁹⁶ Η ενεργοποίησή τους διεγείρεται από πολλά προϊόντα του οργανισμού καθώς και από φυσικούς και φαρμακολογικούς παράγοντες. Οι τρεις PPAR ισότυποι, **PPAR-α**, **PPARβ/δ** και **PPARγ** βρίσκονται σε όλους σχεδόν τους ιστούς και έχουν αρκετές κοινές βιολογικές ιδιότητες, φαίνεται όμως να έχουν και εκλεκτική δράση στον ανθρώπινο οργανισμό, με τους πρώτους να δρουν κυρίως στο ήπαρ, τους δεύτερους στους σκελετικούς μύες και τους τρίτους στο λιπώδη ιστό.⁹⁶

Οι πρώτοι φαρμακολογικοί παράγοντες ενεργοποίησης PPAR υποδοχέων που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική πράξη είναι οι **φιμπράτες** που έχουν εκλεκτική PPAR-α δράση. Οι φιμπράτες είναι κυρίως αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες με θεραπευτικό αποτέλεσμα κυρίως τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL-C.⁸⁹ Αν και θεωρητικά δρουν και στις άλλες μεταβολικές συνιστώσες του ΠΜΣ, στην κλινική πράξη δεν έχει τεκμηριωθεί κάτι τέτοιο. Διαχρονικές μελέτες που τεκμηρίωσαν την ασφάλεια και την αντιλιπιδαιμική αποτελεσματικότητά τους κατέληξαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα ως προς τη δράση τους στην πρόληψη της θνητότητας και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁸⁹

Οι **θειαζολινεδιόνες (TZDs)** είναι PPAR-γ αγωνιστές που αναπτύχθηκαν στην τελευταία δεκαετία. Είναι παράγοντες που βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση ασθενών με T2D.⁹⁵ Θεωρείται ότι δρουν κυρίως στο λιπώδη ιστό μειώνοντας τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) στον ορό και αυξάνοντας πιθανόν με τον τρόπο αυτό αλλά ίσως και με άλλο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη την πρόσληψη γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες.⁹⁶ Ενώ οι TZDs εμφανίστηκαν ως υποσχόμενα φάρμακα στη συνολική αντιμετώπιση του ΠΜΣ, καθώς φαίνεται να έχουν και αντιϋπερτασικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, η χρήση τους περιορίστηκε λόγω σημαντικών παρενεργειών που παρατηρήθηκαν. Οι TZDs 1ης γενιάς όπως η τρογλιταζόνη αποσύρθηκαν λόγω ηπατοτοξικότητας ενώ οι 2ης γενιάς έχουν συσχετιστεί με αύξηση του σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα και κυρίως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που τις απομακρύνει από φάρμακα 1ης γραμμής στην αντιμετώπιση του T2D και ακόμη περισσότερο από φάρμακα πρόληψης της εμφάνισης του T2D σε άτομα με ΠΜΣ.⁸⁹

Συνδυασμένοι PPAR-α και PPAR-γ αγωνιστές (**glitazars**) με αντιγλυκαιμική και αντιλιπιδαιμική ταυτόχρονα δράση έχουν επίσης αναπτυχθεί όμως παρουσίασαν επίσης σοβαρές καρδιονεφρικές παρενέργειες στις κλινικές δοκιμές και δεν εφαρμόστηκαν στην κλινική πράξη.⁹⁶ Η **μπεζαφιμπράτη** που εφαρμόζεται αρκετά χρόνια στην κλινική πράξη

χωρίς να έχει συσχετιστεί με σημαντικές παρενέργειες, θεωρείται ήπιος αγωνιστής για όλους τους PPAR υποδοχείς, φαίνεται να έχει αντιλιπιδαιμική και αντιγλυκαιμική δράση και έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με ΠΜΣ παρέχοντας σημαντική ωφέλεια τόσο στην πρόληψη του T2D όσο και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁸⁹

Το πεδίο έρευνας των PPAR υποδοχέων παραμένει πολύ ενεργό και υπόσχεται ανάπτυξη ασφαλέστερων φαρμάκων με συνολική δράση σε όλες τις παραμέτρους του ΠΜΣ. Η ερευνητική προσπάθεια κατευθύνεται στην ανάπτυξη εκλεκτικών τροποποιητών (selective modulators) των PPAR υποδοχέων που θα αποτελέσουν τη νέα ασφαλή γενιά αυτών των φαρμάκων καθώς και στην ανάπτυξη φαρμάκων με PPAR-β/δ δράση, που θα απευθύνονται στη συνολικότερη αντιμετώπιση του ΠΜΣ.

Φαρμακολογικοί παράγοντες κατά μεμονωμένων διαταραχών

Εκτός από τα φάρμακα που έχουν ως κύρια δράση τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν ως στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους, της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων του ορού φαίνεται να βελτιώνουν τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ χωρίς να μπορούν να θεωρηθούν ειδικές θεραπείες γι' αυτό.

Παράγοντες μείωσης του βάρους: Οι παράγοντες **ορλιστάτη** (orlistat) και **σιβουτραμίνη** (sibutramin) έχουν κύριο θεραπευτικό στόχο την καταπολέμηση της παχυσαρκίας, ο πρώτος μέσω αναστολής της δράσης της παγκρεατικής λιπάσης στο λεπτό έντερο, που οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση λίπους και ο δεύτερος μέσω αναστολής της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης στους υποθαλαμικούς πυρήνες ρύθμισης του αισθήματος της πείνας, που οδηγεί σε μείωση της όρεξης. Και οι δύο παράγοντες έχουν αποδειχτεί δραστηριοί στη μείωση του βάρους σε τυχαιοποιημένες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο καθώς και αντιγλυκαιμική δράση σε διαβητικούς και αντιλιπιδαιμική δράση σε παχύσαρκα άτομα. Η σιβουτραμίνη έχει ως παρενέργειες μικρή αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Μεγάλες κλινικές μελέτες με τα φάρμακα αυτά καθώς και ανάπτυξη νέων παραγόντων με παρόμοιους θεραπευτικούς στόχους αποθαρρύνονται καθώς έχουν θεωρηθεί ότι εξυπηρετούν περισσότερο αισθητικούς παρά θεραπευτικούς στόχους.⁸⁹

Φάρμακα αντιμετώπισης υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας: Κάποια από αυτά θεωρείται ότι έχουν και γενικότερη δράση στη συνολική αντιμετώπιση του ΠΜΣ. Στην κατεύθυνση αυτή έχουν μελετηθεί η **ραμιπρίλη** (ramipril) που είναι αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ), η **λοσαρτάνη** (losartan) που είναι αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II και η **πραβαστατίνη** (pravastatin) που είναι αντιλιπιδαιμική στατίνη. Στη

μελέτη Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) η χρήση ραμπριλilis συσχετίστηκε με 34% μείωση του ρυθμού εμφάνισης T2D, όπως αναφέρθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς.⁹⁷ Δεν υπάρχουν παρόμοια δεδομένα για άλλους AMEA. Στη μελέτη Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE), όπου συγκρίθηκε η λοσαρτάνη με την ατενολόλη ως προς τη ρύθμιση της ΑΠ και γενικότερα ως προς την καρδιαγγειακή έκβαση, η ομάδα της λοσαρτάνης παρουσίασε 25% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης T2D.⁹⁸ Στη West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) η πραβαστατίνη που χορηγήθηκε για πρόληψη στεφανιαίας νόσου συσχετίστηκε με 30% μείωση των περιπτώσεων εμφάνισης T2D.⁹⁹ Άλλες μεγάλες μελέτες όπως η Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) που χρησιμοποίησαν ατορβαστατίνη (atorvastatin) για τον ίδιο σκοπό σε 20.000 άτομα δεν διαπίστωσαν μείωση στην εμφάνιση του διαβήτη.¹⁰⁰

Το πεδίο της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του ΠΜΣ παραμένει αντικείμενο εντατικής έρευνας. Η μελέτη της γενετικής του ΠΜΣ, η αναγνώριση υποτύπων που ίσως ωφεληθούν περισσότερο από τη φαρμακευτική παρέμβαση, οι μοριακές μέθοδοι και τέλος η μελέτη της βιολογίας του λιπώδους ιστού αναμένεται να δώσουν στο μέλλον αποτελέσματα με κλινική σημασία. Η ευρύτερη θεραπευτική χρήση της λεπτίνης, που έχει προς το παρόν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή λιποδυστροφία, ίσως είναι το κοντινότερο επόμενο θεραπευτικό βήμα στο χειρισμό του ΠΜΣ.

5. Το ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα δεν ανήκαν στις προτεραιότητες της παιδιατρικής κλινικής πράξης γιατί θεωρούνται εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά. Ακόμη και η παχυσαρκία θεωρούνταν παλαιότερα περισσότερο ψυχοκοινωνικό παρά ιατρικό πρόβλημα. Την τελευταία 20ετία, η αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας σε διαστάσεις επιδημίας, η κατακόρυφη αύξηση της συχνότητας του T2D στα παιδιά και η διαπίστωση αορτικής και στεφανιαίας αθηρωματικής νόσου σε αυτοψίες παιδιών άλλαξαν αυτή την αντίληψη.^{101, 103}

Αν και η συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσος παραμένει σπάνια στα παιδιά, αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα από μελέτες της αγγειακής μορφολογίας με μη επεμβατικές τεχνικές δείχνουν ότι υποκλινική αθηρωματική νόσος υπάρχει από την παιδική ηλικία και συσχετίζεται στενά με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπερλιπιδαιμία και τις αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης, δηλαδή τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου που έχουν πολύ καλά τεκμηριωθεί στους ενήλικες.¹⁰¹ Η συνύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου ήδη από την παιδική ηλικία έχει ήδη τεκμηριωθεί από σημαντικές διαχρονικές μελέτες όπως η Bogalusa Heart Study¹⁰⁴ και η Muscatine Study,¹⁰⁵ όμως η συζήτηση για πλήρως εκφρασμένο ΠΜΣ από την εφηβική και την παιδική ηλικία γίνεται κυρίως τα τελευταία 15 χρόνια.

5.1 Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου από την παιδική ηλικία ως την ενήλικη ζωή

Έχει ήδη αναφερθεί ότι σύμφωνα με μια αρκετά τεκμηριωμένη υπόθεση τα αίτια της καρδιαγγειακής νόσου τοποθετούνται στην ενδομήτρια ζωή ή στην πρώιμη βρεφική ηλικία. Υποστηρίζεται επίσης ότι οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε καρδιαγγειακή νόσο στην ενήλικη ζωή είναι ανιχνεύσιμοι ήδη από την παιδική ηλικία. Όπως έδειξαν διαχρονικές μελέτες η παιδική παχυσαρκία έχει την τάση να παραμένει και στην ενήλικη ζωή. Η πιθανότητα ενός παχύσαρκου νηπίου να γίνει παχύσαρκος ενήλικας εκτιμάται στο 20% και αυξάνει στο 80% για έναν παχύσαρκο έφηβο.¹⁰⁶ Την ίδια τάση παρουσιάζουν ο καθένας χωριστά και οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου, που επίσης φαίνεται να εμφανίζονται από πολύ νωρίς στη ζωή. Η συνύπαρξη τουλάχιστον δύο καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου έχει επίσης εντοπιστεί από την παιδική ηλικία.^{106, 107} Μεγάλη διαχρονική μελέτη από τη Φινλανδία, με συμμετοχή 1156 ατόμων που περιελήφθησαν ως παιδιά και έφηβοι έδειξε ότι τα άτομα που ταξινομήθηκαν στο τεταρτημόριο με τις περισσότερες αυξημένες τιμές των

καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου παρέμειναν στο ίδιο τεταρτημόριο 8 χρόνια αργότερα ως νεαροί ενήλικες.¹⁰⁸ Η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία έχει αποδειχτεί ότι είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση του ΠΜΣ στην ενήλικη ζωή.¹⁰⁹ Παιδιά που ταξινομήθηκαν στο ανώτερο τεταρτημόριο για το ΔΜΣ είχαν 11,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΠΜΣ ως ενήλικες από ότι τα παιδιά που ταξινομήθηκαν στο κατώτερο τεταρτημόριο.¹⁰⁹ Ομοίως, σε μελέτη 439 ενηλίκων που χωρίστηκαν σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους, ο φαινότυπος του ΠΜΣ διαπιστώθηκε κυρίως μεταξύ των παχύσαρκων και ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος μεταξύ των παχύσαρκων ενηλίκων που υπήρξαν παχύσαρκοι και ως παιδιά.¹¹⁰

Η σειρά των γεγονότων που οδηγούν από την παχυσαρκία στην πλήρη εκδήλωση του ΠΜΣ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Στους ενήλικες ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας επηρεασμένης ανοχής στη γλυκόζη έχει βρεθεί ότι είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ.¹¹⁰ Στα παιδιά αντίθετα, η παχυσαρκία βρέθηκε ότι καθορίζει τις τιμές της αρτηριακής πίεσης.¹¹¹ Λόγω της ισχυρής συσχέτισης που υπάρχει μεταξύ των καρδιαγγειακών παραγόντων η διαδοχή των διαταραχών δεν είναι εύκολο να τεκμηριωθεί. Η στενή συσχέτιση παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη είναι έκδηλη στους ασθενείς με T2D. Στους ενήλικες ο T2D εκδηλώνεται μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα και η πορεία από τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη μέχρι τον έκδηλο T2D περιλαμβάνει και ενδιάμεσο στάδιο επηρεασμένης ανοχής στη γλυκόζη.¹¹² Στα παιδιά ο T2D παραμένει σπάνιος, η συχνότητά του όμως έχει αυξηθεί κατακόρυφα τα τελευταία χρόνια ακολουθώντας την άνοδο των δεικτών παιδικής παχυσαρκίας. Τα νεαρά άτομα με T2D είναι τυπικά παχύσαρκα, έχουν μπει στην εφηβεία και κατά κανόνα έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για T2D.^{113, 114} Από την άλλη μεριά, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι αρκετά συνηθισμένο εύρημα μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών ανεξάρτητα φυλής, ιδιαίτερα μεταξύ αυτών με συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα.¹¹⁵ Η αναγνώριση ανάμεσά τους των παιδιών που έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη T2D καθώς και η συστηματική μελέτη των εφήβων με T2D αναμένεται να διευκρινίσει τη διαδοχή των γεγονότων που οδηγούν στην πλήρη εκδήλωση του ΠΜΣ και των επιπλοκών του στη νεαρή ηλικία.

5.2 Ορισμός του ΠΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία

Αν και σε πολλές επιδημιολογικές υποστηρίζεται ότι το ΠΜΣ είναι υπαρκτό στα παιδιά στην πλήρη έκφρασή του δεν υπάρχει συμφωνία ως προς τον ορισμό του στην παιδική και εφηβική ηλικία. Από πολλούς ερευνητές έγιναν προσπάθειες τροποποίησης των κριτηρίων που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση του ΠΜΣ στους ενήλικες (**Πίνακας 3**) με τη χρήση

ορίων αναφερόμενων στο φύλο και την ηλικία,^{101, 102} σε όλες όμως υπήρξε κριτική για αυθαιρεσία.^{116,101}

Πίνακας 3: Ενδεικτικά κριτήρια ορισμού του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους

Κριτήριο	Cook et al (2003)	Cruz et al (2004)	Weiss et al (2004)	De Ferranti et al (2004)
↑τριγλυκερίδια	≥ 110 mg/dL	≥ 90ή εθ για ηλικία/φύλο	≥ 95η εθ για ηλικία/φύλο/φυλή	> 100 mg/dL
↓ HDL-C	≤ 40 mg/dL	≤ 10 ^η εθ για ηλικία/φύλο	≤ 10 ^η εθ για ηλικία/φύλο/φυλή	< 50 mg/dL (A 15-18 ετών < 40)
παχυσαρκία	ΠΜ ≥ 90ή εθ για ηλικία/φύλο	ΠΜ ≥ 95η εθ για ηλικία/φύλο/φυλή	ΔΜΣ-z score ≥ 2 ή ΔΜΣ > 97η εθ	ΠΜ ≥ 75η εθ για ηλικία/φύλο
↑ γλυκόζη	≥ 110 mg/dL	IGT	IGT	≥ 110 mg/dL
↑ ΑΠ	≥ 90ή εθ για ηλικία/φύλο/ύψος	≥ 90ή εθ για ηλικία/φύλο/ύψος	≥ 95η εθ για ηλικία/φύλο/ύψος	≥ 90ή εθ για ηλικία/φύλο/ύψος

Τα κυριότερα σημεία της κριτικής πηγάζουν από το γεγονός ότι σε αντίθεση με τους ενήλικες τα παιδιά είναι ταχέως αναπτυσσόμενοι οργανισμοί στους οποίους μια εξελισσόμενη νοσολογική διαδικασία όπως το ΠΜΣ δεν μπορεί να περιγραφεί επιτυχώς με στατικό τρόπο, δηλαδή με συγκεκριμένα κριτήρια που θα παραμένουν τα ίδια σε όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας. Επιπλέον, οι διαταραχές που έχουν περιγραφεί στα παιδιά είναι μάλλον μετρίου επιπέδου συγκριτικά με τους ενήλικες, ενώ παράλληλα δεν υπάρχουν προς το παρόν τιμές αναφοράς για την περίμετρο μέσης, τα επίπεδα της ινσουλίνης ή ακόμη και τις φυσιολογικές τιμές των λιπιδίων στα παιδιά και τους εφήβους που να βασίζονται σε μεγάλο αριθμό παρατηρήσεων και να έχουν ευρύτερη αποδοχή.¹⁰¹ Οι διαφορές που έχουν διαπιστωθεί μεταξύ των φυλών και η φυσιολογική αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στην εφηβεία δημιουργούν περαιτέρω δυσκολίες.¹⁰²

Στα υπάρχοντα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΜΣ στη νεαρή ηλικία περιλαμβάνονται δείκτες επηρεασμένου μεταβολισμού γλυκόζης ή/και αντίστασης στην ινσουλίνη, δείκτες παχυσαρκίας, καθώς και όρια ΑΠ και λιπιδίων ορού. Το κριτήριο των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης, που διαφέρει σημαντικά στις διάφορες προτάσεις, φαίνεται να είναι το λιγότερο

συχνό στην παιδική και εφηβική ηλικία.¹⁰¹ Η χρήση δεικτών όπως η ινσουλίνη νηστείας και ο HOMA-IR που συνδυάζει τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας περιγράφουν καλύτερα την αντίσταση στην ινσουλίνη στη νεαρή ηλικία, η έλλειψη όμως τιμών αναφοράς των δεικτών αυτών για τα παιδιά και τους εφήβους καθιστά δυσχερή τη χρήση τους ως διαγνωστικά κριτήρια.¹¹⁶ Σημαντική διχογνωμία υπάρχει επίσης σχετικά με τους δείκτες παχυσαρκίας που χρησιμοποιούνται στα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους. Πολλοί υποστηρίζουν ότι αρκεί ο ΔΜΣ ως δείκτης παχυσαρκίας και κριτήριο του ΠΜΣ στα παιδιά^{117, 118} ενώ άλλοι προτείνουν την ΠΜ ως ειδικότερο δείκτη κεντρικής παχυσαρκίας που σχετίζεται περισσότερο με συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους καθώς και με τη συνύπαρξη των άλλων διαταραχών του ΠΜΣ.¹¹⁹⁻¹²¹ Αν και οι περισσότερες προτάσεις συγκλίνουν στη χρήση της ΠΜ στα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους και σε πολλές χώρες έχουν δημοσιευτεί καμπύλες αναφοράς για τον πληθυσμό τους,^{119, 121, 122-124} δεν υπάρχουν κοινά αποδεκτές τιμές αναφοράς ούτε συμφωνία για τα όρια που θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν στον ορισμό του ΠΜΣ στις νεαρές ηλικίες. Ο ίδιος προβληματισμός ισχύει και για τις παραμέτρους και τις τιμές που θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες και όρια υπερλιπιδαιμίας στα παιδιά. Στους ισχύοντες ορισμούς έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και HDL-C με όρια που είτε υπαγορεύονται από τα αντίστοιχα των ενηλίκων είτε ανάγονται σε εκατοστιαίες θέσεις για το φύλο και την ηλικία. Το αποτέλεσμα είναι όρια επιπέδων τριγλυκεριδίων που κυμαίνονται από 80 έως 177 mg/dL και όρια επιπέδων HDL-C που κυμαίνονται από 35 έως 45 mg/dL για τα αγόρια και από 39 έως 50 mg/dL για τα κορίτσια, ενώ υπάρχουν και μελέτες που προτείνουν άλλους δείκτες καλύτερης περιγραφής της υπερλιπιδαιμίας στα παιδιά, όπως οι λόγοι TC/HDL-C, TG/HDL-C ή και τα επίπεδα LDL-C.^{101, 125} Για τις τιμές και τα όρια της ΑΠ υπάρχει μεγαλύτερη σύγκλιση απόψεων μεταξύ των ερευνητών και συνήθως χρησιμοποιούνται οι τιμές για την ηλικία και το ύψος που θεσπίστηκαν το 1996¹²⁶ και αναθεωρήθηκαν το 2004 από το National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents στις ΗΠΑ,¹²⁷ όμως και πάλι υπάρχει διχογνωμία ως προς το όριο ΑΠ που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο για τον ορισμό του ΠΜΣ, με τις διάφορες προτάσεις να κυμαίνονται μεταξύ 75ης και 95ης εθ.¹²⁵ Όπως επισημαίνεται σε έγκυρα άρθρα γνώμης, τα υπόλοιπα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ εκτός από τα λεγόμενα παραδοσιακά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στα παιδιά. Δείκτες φλεγμονής όπως η CRP, επιπλέον βιοχημικοί δείκτες εκτός της γλυκόζης και των λιπιδίων όπως το ουρικό οξύ και τα ηπατικά ένζυμα, ορμόνες εκτός της ινσουλίνης, ιδίως οι σχετιζόμενες με τη βιολογία του λιπώδους ιστού όπως η λεπτίνη και η

αντιπυρεκτίνη, τα επίπεδα αλβουμίνης στα ούρα καθώς και παράγοντες ενδεικτικοί δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου, όπως ο PAI-I ίσως έχουν ιδιαίτερη διαγνωστική και προγνωστική αξία για το ΠΜΣ στη νεαρή ηλικία.^{116, 125} Αν και τα σχετικά υπάρχοντα στοιχεία είναι υποσχόμενα για την επαρκέστερη διαγνωστική προσέγγιση του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους είναι ακόμη αρκετά περιορισμένα για να οδηγήσουν σε προτάσεις κλινικής εφαρμογής τους. Η ανησυχητική αύξηση της στεατοηπατίτιδας και της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στα παιδιά με παχυσαρκία και χαρακτηριστικά ΠΜΣ υποδεικνύουν ενδεχομένως ιδιαιτερότητες του παιδιατρικού ΠΜΣ που δεν είναι ακόμη γνωστές.¹⁰²

5.3 Συχνότητα του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους

Ο επιπολασμός του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση στους διάφορους πληθυσμούς, γεγονός που κυρίως οφείλεται στα διαφορετικά κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνυσή του. Σε μεγάλη μελέτη στις ΗΠΑ με αντιπροσωπευτικό δείγμα 2430 εφήβων 12-19 ετών από όλη τη χώρα ο επιπολασμός του ΠΜΣ υπολογίστηκε στο 4%, ενώ μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών ο επιπολασμός ανέρχεται στο 30%.¹²⁸ Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των φυλών. Το ΠΜΣ ήταν συχνότερο στους εφήβους λατινικής και καυκάσιας καταγωγής από ότι στους εφήβους που ανήκαν στη μαύρη φυλή (5,5%, 4,8% και 2,0%, αντίστοιχα).¹²⁸ Η μικρότερη συχνότητα του ΠΜΣ μεταξύ των νεαρών ατόμων της μαύρης φυλής φαίνεται να σχετίζεται με διαφορετική κατανομή του λίπους πιθανόν γενετικής προέλευσης. Κι άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν μικρότερο ποσοστό σπλαχνικού λίπους καθώς και χαμηλότερες τιμές λιπιδίων σε μαύρους έφηβους συγκριτικά με καυκάσιους παρόμοιου ΔΜΣ, επισημαίνοντας όμως ότι στους μαύρους εφήβους διαπιστώνεται πιο διαβητογόνος φαινότυπος, με μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη.²⁶ Στα μικρότερα παιδιά σχολικής ηλικίας στις ΗΠΑ ο επιπολασμός του ΠΜΣ διαπιστώθηκε παρόμοιος, δηλαδή γύρω στο 4%.¹²⁸ Σε λίγες μελέτες το ΠΜΣ αναφέρθηκε σημαντικά συχνότερο μεταξύ των αγοριών όμως στους περισσότερους πληθυσμούς παιδιών και εφήβων δεν διαπιστώθηκαν διαφορές.¹²⁵ Στον Καναδά μελέτη 2244 παιδιών και εφήβων διαπίστωσε ότι τα κριτήρια του ΠΜΣ πληρούνταν από το 11,5% του συνολικού πληθυσμού.¹²⁹ Σημαντική διακύμανση του επιπολασμού του ΠΜΣ υπάρχει στις Ευρωπαϊκές χώρες, που σε ένα βαθμό μπορεί να αποδοθεί στα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη, φαίνεται όμως ότι το ΠΜΣ είναι λιγότερο συχνό στις νεαρές ηλικίες από ότι στις ΗΠΑ και τον Καναδά.^{130, 131} Πρόσφατη μελέτη με πληθυσμό 3193 παιδιών και εφήβων 10 και 15 ετών από 3 Ευρωπαϊκές χώρες (Εσθονία, Δανία και

Πορτογαλία) διαπίστωσε επιπολασμό ΠΜΣ 0,2% για τα παιδιά 10 ετών και 1,4% για τους εφήβους 15 ετών.¹³¹ Βέβαια μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών ο επιπολασμός του ΠΜΣ αυξάνει κατακόρυφα και φθάνει σε κάποιες χώρες το 40%.¹²⁵ Ο επιπολασμός του ΠΜΣ στις νεαρές ηλικίες αρχίζει να εντοπίζεται με αυξανόμενη συχνότητα και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Μελέτη από το Ιράν με συμμετοχή εθνικά αντιπροσωπευτικού δείγματος παιδιών και εφήβων 6-18 ετών διαπίστωσε ότι τα κριτήρια του ΠΜΣ πληρούνταν από 14,1% των συμμετεχόντων.¹³²

Η έλλειψη ενιαίων κριτηρίων διάγνωσης και οι διαφορές στους πληθυσμούς που περιλαμβάνει κάθε μελέτη καθιστούν δύσκολη την ακριβή εκτίμηση της συχνότητας του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους καθώς και τη σύγκριση ανάμεσα σε πληθυσμούς διαφορετικών χωρών, από τα υπάρχοντα στοιχεία όμως διαπιστώνεται ότι το ΠΜΣ έχει υπολογίσιμη συχνότητα και στις νεαρές ηλικίες.

5.4 Εκτίμηση των παιδιών και των εφήβων με ΠΜΣ

Ανεξάρτητα από τις διαφωνίες που υπάρχουν ως προς τον ορισμό, είναι πια κοινή διαπίστωση των παιδιάτρων σε όλο τον κόσμο ότι υπάρχουν παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι με πρόσθετες διαταραχές. Με δεδομένη την αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας και τα επιδημιολογικά στοιχεία από πολλές χώρες που εκτιμούν ότι το 1/3 περίπου των παχύσαρκων παιδιών έχει χαρακτηριστικά ΠΜΣ ο έλεγχος για ΠΜΣ πρέπει να περιλαμβάνεται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη των παιδιών.¹²⁵ Τα ερωτήματα πώς μεταξύ των πολλών παχύσαρκων παιδιών θα αναγνωριστούν όσα έχουν επιπρόσθετες διαταραχές καθώς και η κλινική σημασία της διαπίστωσης αυτών των διαταραχών είναι ακόμη αντικείμενα συζήτησης. Οι υπάρχουσες προτάσεις εκτίμησης περιλαμβάνουν αναγνώριση παραγόντων κινδύνου όπως προκύπτουν από λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και ανασκόπηση διαιτητικών συνηθειών και δραστηριότητας, κλινική εκτίμηση με ιδιαίτερη έμφαση στα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ και εργαστηριακός έλεγχος με έμφαση στα μεταβολικά και ορμονολογικά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ.^{116, 125} **(Πίνακας 4)**

Πίνακας 4: Κλινική εκτίμηση και εργαστηριακός έλεγχος παιδιών και εφήβων με ΠΜΣ

<p>Οικογενειακό ιστορικό</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Παχυσαρκία (ΔΜΣ γονέων) • Πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάματα (< 55 ετών) • Διαβήτης τύπου 2 • Υπέρταση • Υπερλιπιδαιμία
<p>Ατομικό Ιστορικό</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Εθνική/φυλετική καταγωγή • Βάρος γέννησης • Είδος διατροφής στη βρεφική περίοδο • Περίοδος αναστροφής ΔΜΣ (adiposity rebound) • Ηλικία εμμηναρχής
<p>Φυσική δραστηριότητα - διατροφή</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ώρες παρακολούθησης τηλεόρασης • Ώρες άθλησης • Κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, γαλακτομικών, φυτικών ινών, λίπους
<p>Κλινική εκτίμηση</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Μέτρηση ΒΣ, ΥΣ, ΠΜ, προσδιορισμός ΔΜΣ και τοποθέτησή τους σε καμπύλες • Μέτρηση δερματικών πτυχών • Εκτίμηση σταδίου ενήβωσης • Αναζήτηση κλινικών σημείων αντίστασης στην ινσουλίνη (μελανίζουσα ακάνθωση, υπερτρίχωση στα κορίτσια)
<p>Εργαστηριακός έλεγχος</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1ο επίπεδο: Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, λιπίδια, τρανσαμινάσες, ουρικό οξύ, CRP, αλβουμίνη/Cr ούρων (ΦΤ < 0,16) • 2ο επίπεδο: OGTT, HbA_{1c}, US ήπατος, αλβουμίνη (μικρολευκωματίνη) ούρων 24ώρου (ΦΤ < 25 mg/24h), πηκτικότητα, ομοκυστεΐνη

Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό

Είναι γνωστό ότι τα παιδιά γονέων με χαρακτηριστικά ΠΜΣ έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν τα ίδια ΠΜΣ λόγω κοινών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.^{133, 134} Η

παχυσαρκία, τα πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάματα και ο T2D φαίνεται να έχουν ισχυρή οικογενή συνιστώσα. Η εθνική και φυλετική καταγωγή έχει επίσης ιδιαίτερη σημασία καθώς έχει διαπιστωθεί αυξημένος κίνδυνος σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες. Τα πιο πολλά στοιχεία προέρχονται από την Αμερικανική ήπειρο και η έμφαση έχει δοθεί κυρίως στις διαφορές μεταξύ λευκών, μαύρων και απόμων λατινικής καταγωγής.¹²⁵ Πιθανόν να ισχύει το ίδιο και για τις πληθυσμιακές μειονότητες που υπάρχουν σήμερα σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες ως αποτέλεσμα της μετακίνησης πληθυσμών, όμως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Από το ατομικό ιστορικό ιδιαίτερη σημασία έχει η περιγεννητική και πρώιμη βρεφική περίοδος καθώς θεωρούνται αυξημένου κινδύνου τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα ή μικρά για την ηλικία κύησης ή παρουσίασαν μεγάλο ρυθμό αύξησης κατά τους πρώτους μήνες ζωής.^{135, 136} Γενικά, η εκτίμηση και καταγραφή της ανάπτυξης είναι ουσιαστικής σημασίας σε όλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση απότομης αλλαγής εκατοστιαίας θέσης του βάρους (centile crossing) και αναγνώριση της περιόδου αναστροφής του ΔΜΣ (adiposity rebound). Ως αναστροφή του ΔΜΣ ορίζεται η περίοδος κατά την οποία ο ΔΜΣ αρχίζει να αυξάνει ξανά αφού έχει φτάσει σε ένα κατώτατο σημείο κατά τη νηπιακή περίοδο. Συνήθως η αναστροφή συμβαίνει μεταξύ 4-8 ετών. Πρώιμη αναστροφή του ΔΜΣ έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα παχυσαρκίας κατά την ενήλικη ζωή.¹³⁷ Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης η περίοδος της εφηβείας στη διάρκεια της οποίας η φυσιολογική τάση για αντίσταση στην ινσουλίνη που συμβαίνει μπορεί να δράσει ως συμπαράγοντας αύξησης του βάρους και ανάπτυξης πρόσθετων μεταβολικών διαταραχών.¹¹⁶

Ανασκόπηση των διαιτητικών συνηθειών και της φυσικής δραστηριότητας

Η ευεργετική επίδραση του μητρικού θηλασμού στην πρόληψη της ανάπτυξης παχυσαρκίας έχει τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες που διαπίστωσαν ότι η διάρκεια του θηλασμού έχει αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία.^{138, 139} Η διάρκεια του μητρικού θηλασμού είναι επομένως σημαντική πληροφορία που πρέπει να καταγράφεται σε κάθε παιδί. Οι περισσότερες πληροφορίες για τη σχέση της διατροφής με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου προέρχονται από μελέτες σε ενήλικες ενώ για τα παιδιά υπάρχουν λίγα και αποσπασματικά δεδομένα.¹²⁵ Η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης και φυτικών ινών έχει συσχετιστεί και στα παιδιά με μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη¹⁴¹ ενώ για άλλα τρόφιμα όπως τα γαλακτομικά η ευεργετική επίδραση που διαπιστώθηκε στους ενήλικες δεν τεκμηριώθηκε επαρκώς στα παιδιά.^{142, 143} Σε πρόσφατες συστάσεις της American Heart Association υπάρχουν διαιτητικές κατευθύνσεις για

προαγωγή της καρδιαγγειακής υγείας στα παιδιά με έμφαση στην ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη και την καθημερινή διατροφική συμπεριφορά,¹⁴⁴ όμως απουσιάζουν καλά σχεδιασμένες, ελεγχόμενες μελέτες που να τεκμηριώνουν την ευεργετική επίδραση αυτών των συστάσεων στα παιδιά.

Η φυσική δραστηριότητα έχει αποδειχτεί ευεργετική όχι μόνο στον αποτελεσματικό έλεγχο του βάρους και την πρόληψη της παχυσαρκίας αλλά και στα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών και άλλων δεικτών σχετιζόμενων με αντίσταση στην ινσουλίνη και ΠΜΣ τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.^{145, 146} Αντίθετα η καθιστικές συνήθειες με κύριο εκπρόσωπο την παρακολούθηση τηλεόρασης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας.¹⁴⁷ Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι για κάθε 1 ώρα παρακολούθησης τηλεόρασης ημερησίως ο κίνδυνος παχυσαρκίας για ένα παιδί αυξάνει κατά 2%.¹⁴⁸

Αν και είναι δύσκολο να αξιολογηθούν τα δεδομένα αυτά σε κλινικό επίπεδο είναι χρήσιμο να αναζητηθούν και να καταγραφούν οι πληροφορίες για αποτελεσματικότερο τρόπο παρέμβασης στα παιδιά υψηλού κινδύνου.

Κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση

Ο προσδιορισμός και η παρακολούθηση του ΔΜΣ είναι απαραίτητα σε κάθε υπέρβαρο παιδί. Από το International Obesity Task Force έχουν δημιουργηθεί καμπύλες ΔΜΣ για παιδιά 2-18 ετών που βασίστηκαν σε μεγάλο δείγμα μετρήσεων αντιπροσωπευτικών δειγμάτων παιδιών από όλο τον κόσμο και προσδιορίστηκαν τα όρια που αντιστοιχούν στα 25 kg/m² και 30 kg/m², σημεία καθορισμού των υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων ατόμων.¹⁴⁹ Παράλληλα, οι περισσότερες χώρες που διαθέτουν εθνικά σωματομετρικά δεδομένα για τα παιδιά έχουν συμπεριλάβει τα τελευταία χρόνια και το ΔΜΣ. Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης η μέτρηση της ΠΜ και ο προσδιορισμός της εκατοστιαίας θέσης της. Αν και δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτές καμπύλες ΠΜ έχουν δημοσιευτεί εθνικά δεδομένα από αρκετές χώρες και, πρόσφατα, δεδομένα μεγάλου αντιπροσωπευτικού δείγματος από τις ΗΠΑ για παιδιά ≥ 6 ετών.¹⁵⁰ Η κλινική εκτίμηση θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει μέτρηση δερματικών πτυχών από τις οποίες μπορεί αδρά να προσδιοριστεί το ποσοστό του σωματικού λίπους, μέτρηση ΑΠ, εκτίμηση του σταδίου ανάπτυξης κατά Tanner για τους εφήβους και αναζήτηση σημείων που μπορεί να υποδηλώνουν αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η μελανίζουσα ακάνθωση και η υπερτρίχωση στα κορίτσια.¹¹⁶

Ο εργαστηριακός έλεγχος σε πρώτο επίπεδο θα πρέπει να περιλαμβάνει γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας και επίπεδα λιπιδίων στον ορό. Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος θα μπορούσε επίσης να περιλαμβάνει CRP που είναι αξιόπιστος δείκτης φλεγμονής και

εξέταση προσιτή στα περισσότερα εργαστήρια. Σε παιδιά και εφήβους που συμπληρώνουν διαγνωστικά κριτήρια ΠΜΣ ή που είναι λόγω ιστορικού αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη ΠΜΣ ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να συμπληρωθεί με επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό, τρανσαμινάσες, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}), καμπύλη ανοχής γλυκόζης, μέτρηση λευκωματίνης σε συλλογή ούρων 24ώρουκαι υπερηχογράφημα ήπατος και έσω γεννητικών οργάνων στα κορίτσια εφηβικής ηλικίας.^{9,116}

5.5 Θεραπευτική προσέγγιση παιδιών και εφήβων με ΠΜΣ

Παρά τις υπάρχουσες διαφωνίες και την έλλειψη επαρκών δεδομένων για το ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους είναι ξεκάθαρο ότι οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου τείνουν να συνυπάρχουν από τη νεαρή ηλικία. Η έλλειψη ακριβούς ορισμού καθιστά δύσκολη την αναγνώριση επιπέδων κινδύνου όμως είναι καλά κατανοητό στην παιδιατρική κοινότητα ότι με το σύγχρονο τρόπο ζωής που ευοδώνει την παχυσαρκία οι διαταραχές που συνιστούν το ΠΜΣ θα συναντώνται με μεγαλύτερη συχνότητα σε όλο και μικρότερες ηλικίες.

Πρόληψη

Μεγάλο βάρος από την πρωτοβάθμια περίθαλψη της οποίας οι παιδίατροι συνιστούν ουσιώδες τμήμα πρέπει να δοθεί στην πρόληψη. Η προαγωγή και ενθάρρυνση του μητρικού θηλασμού είναι το πρώτο ουσιαστικό προληπτικό μέτρο ενώ μεγάλη σημασία έχει η ετήσια τουλάχιστον καταγραφή του ΔΜΣ ώστε να αναγνωρισθεί τυχόν απότομη αύξηση πριν το παιδί γίνει σημαντικά υπέρβαρο. Η διαίτα και η φυσική δραστηριότητα του παιδιού και η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου από το ιστορικό του πρέπει να συζητούνται με τους γονείς. Αν και τα δεδομένα για τα παιδιά είναι περιορισμένα μελέτες σε ενήλικες έχουν αποδείξει την ευεργετική επίδραση της ιατρικής παρέμβασης στην προαγωγή υγιεινών επιλογών διατροφής και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας.¹³⁵ Οι παιδίατροι μπορεί να συμβουλευσουν αποτελεσματικά τόσο σε επίπεδο οικογένειας όσο και σε επίπεδο κοινότητας. Οι διαιτητικές συμβουλές πρέπει να στοχεύουν κυρίως στον περιορισμό της υπερκατανάλωσης και τις υγιεινές επιλογές παρά σε αποκλεισμούς και απαγορεύσεις.¹³⁵ Πολύ σημαντική είναι και η ιατρική παρέμβαση στα σχολεία και τους λοιπούς χώρους ημερήσιας φροντίδας και απασχόλησης των παιδιών έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η επάρκεια τροφίμων που θα είναι γευστικά και υψηλής διατροφικής αξίας χωρίς επιπλέον θερμίδες από προσθήκη σακχάρων και λίπους. Η μείωση των ωρών που δαπανώνται στην παρακολούθηση τηλεόρασης ή γενικότερα μπροστά σε οθόνη πρέπει να

ενθαρρύνεται και φαίνεται να έχει καλύτερα προληπτικά αποτελέσματα στην αύξηση του ΔΜΣ από ότι η ενθάρρυνση αύξησης της δραστηριότητας τουλάχιστον για τα παιδιά σχολικής ηλικίας.

Εκπαιδευτικά προγράμματα παρέμβασης σε συνεργασία με τα σχολεία έχουν δώσει πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Μελέτη σε σχολεία πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης στη Βόρεια Καρολίνα στις ΗΠΑ που στην ομάδα παρέμβασης συμπεριέλαβε παιδιά με τουλάχιστον 2 καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των τιμών των λιπιδίων στην ομάδα παρέμβασης στο τέλος του 2μηνου προγράμματος εκπαίδευσης.¹⁵¹ Μακροχρόνια μελέτη παρέμβασης στα σχολεία με τη συμμετοχή μεγάλου αριθμού μαθητών Α' τάξης δημοτικού πραγματοποιήθηκε στην Κρήτη και σύμφωνα με τα αποτελέσματα της τα παιδιά της ομάδας παρέμβασης είχαν σημαντική βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων, των σωματομετρικών παραμέτρων και των διαιτητικών επιλογών μετά το τέλος του 6-ετούς εκπαιδευτικού προγράμματος.¹⁵²

Δίαιτα και άσκηση

Όπως και για τους ενήλικες η βασική θεραπευτική προσέγγιση του ΠΜΣ και στα παιδιά βασίζεται στη δίαιτα και την άσκηση. Στους ενήλικες ο στόχος της διαιτητικής παρέμβασης είναι το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο και η απώλεια βάρους. Στα παιδιά η απώλεια βάρους μπορεί να επηρεάσει γενικότερα την αύξηση, οπότε ο στόχος θα πρέπει να είναι κυρίως η μείωση του ρυθμού αύξησης του βάρους, ενώ η θερμιδική κάλυψη πρέπει να είναι επαρκής ώστε να εξασφαλιστεί ικανοποιητική αύξηση.^{125, 144} Στα παιδιά με ΔΜΣ < 95^η εθ συνιστάται διατήρηση του βάρους ώστε να επιτευχθεί μείωση του ΔΜΣ με την πρόοδο της ηλικίας ενώ απώλεια βάρους όχι μεγαλύτερη του 1-2 kg/μήνα συνιστάται μόνο στους εφήβους με σοβαρή παχυσαρκία (ΔΜΣ > 95^η εθ), με εξειδικευμένη διαιτολογική παρακολούθηση.¹²⁵ Μείωση των προσλαμβανομένων θερμίδων είναι το αρχικό βήμα διατροφικής τροποποίησης που πρέπει να εφαρμόζεται ενώ η συνιστώμενη για όλα τα παιδιά αναλογία λίπους, πρωτεϊνών και υδατανθράκων στο καθημερινό διαιτολόγιο θα πρέπει να διατηρείται σε γενικές γραμμές και για τα παχύσαρκα παιδιά, εκτός αν διαπιστωθεί σοβαρή υπερλιπιδαιμία. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται μείωση της κατανάλωσης απλών σακχάρων και κορεσμένου λίπους. Τέτοιου είδους διαιτολογικά προγράμματα έχουν αποδειχτεί αποτελεσματικά σε εφήβους τόσο στη μείωση του βάρους όσο και στη μείωση των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη και τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, όμως η μη συμμόρφωση ήταν σημαντικό πρόβλημα, αυξανόμενο με το χρόνο.^{153, 154}

Η φυσική δραστηριότητα είναι σημαντική για τα παιδιά και τους εφήβους για φυσιολογική αύξηση, ανάπτυξη των λειτουργικών τους ικανοτήτων και συνολική ευεξία. Επιπλέον έχει αποδειχτεί πολύ σημαντικός παράγοντας ελέγχου του σωματικού βάρους και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Μελέτες σύγκρισης εφήβων με διαφορετικά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας έδειξαν ότι τα ποσοστά υπέρβαρων ατόμων ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα με τη λιγότερη φυσική δραστηριότητα.¹⁵⁵ Η άσκηση μόνο έχει αποδειχτεί το ίδιο αποτελεσματική με τη δίαιτα στη βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων σε παχύσαρκα προεφηβικά παιδιά ακόμη και χωρίς μεταβολή του βάρους τους.¹⁵⁶ Γνωρίζοντας ότι οι συμπεριφορές φυσικής δραστηριότητας υιοθετούνται από νωρίς και συνήθως διατηρούνται στο χρόνο και ότι υπέρβαροι αλλά με αυξημένη φυσική δραστηριότητα ενήλικες έχουν καλύτερους καρδιαγγειακούς δείκτες συγκρινόμενοι με άτομα φυσιολογικού βάρους αλλά μειωμένης δραστηριότητας, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας φαίνεται να είναι η καταλληλότερη θεραπευτική προσέγγιση των παιδιών με χαρακτηριστικά ΠΜΣ.¹⁵⁸ Βέβαια ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης έχει δώσει τα καλύτερα αποτελέσματα που όμως δεν είχαν μακροχρόνια διάρκεια.

Φαρμακολογικοί παράγοντες

Για τα παιδιά και τους εφήβους με χαρακτηριστικά ΠΜΣ η φαρμακολογική θεραπεία προτείνεται μόνο σαν δεύτερο βήμα θεραπευτικής προσέγγισης αν δηλαδή προγράμματα δίαιτας και άσκησης αποτύχουν και μόνο για αντιμετώπιση συγκεκριμένων προβλημάτων.⁹
¹²⁵ Σε παιδιά > 10 ετών με σοβαρή υπερλιπιδαιμία (TG > 700 mg/dL) που δεν ανταποκρίνεται σε δίαιτα ή άσκηση μπορούν να συζητηθούν φιμπράτες και σύμφωνα με τελευταία δεδομένα και στατίνες και σε παιδιά με σταθερά αυξημένες τιμές ΑΠ (> 95^η εθ σε αρχική μέτρηση και παραμονή στα ίδια επίπεδα σε 6μηνη παρακολούθηση) συζητείται φαρμακολογική αντιμετώπιση της ΑΠ, με ΑΜΕΑ ως φάρμακο πρώτης επιλογής.¹²⁵

Από τα φάρμακα που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μόνο η μετφορμίνη θεωρείται ασφαλής για χορήγηση στην παιδική και εφηβική ηλικία. Το φάρμακο έχει δοκιμαστεί σε παχύσαρκους εφήβους με υπερινσουλιναίμια χωρίς διαβήτη και αποδείχτηκε αποτελεσματικό στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, ενώ σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στον έλεγχο του βάρους από ότι η δίαιτα μόνο.^{158, 159} Η μετφορμίνη συνιστάται σε εφήβους και παιδιά με παχυσαρκία και αποδεδειγμένη αντίσταση στην ινσουλίνη ή οριακά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού (110-125 mg/dL) σε επανειλημμένες μετρήσεις αν δεν υπάρξουν αποτελέσματα με δίαιτα και άσκηση μόνο και με παρακολούθηση ενδοκρινολόγου.¹²⁵ Τιμές

γλυκόζης νηστείας > 125 mg/dL ή τυχαία τιμή γλυκόζης > 200 mg/dL είναι ενδείξεις πλήρως εκδηλωμένου T2D και συνιστάται περαιτέρω έλεγχος και συμβουλή ενδοκρινολόγου για φαρμακευτική αντιμετώπιση.¹²⁵

Τα υπόλοιπα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στους ενήλικες είτε ως παράγοντες ελέγχου του βάρους είτε ως παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη δεν έχουν χρησιμοποιηθεί στα παιδιά. Με δεδομένα τα υψηλά ποσοστά αποτυχίας των προγραμμάτων δίαιτας και τροποποίησης καθημερινών συνηθειών η θεραπεία με φάρμακα ίσως θα ήταν ικανοποιητική λύση για κάποια από τα άτομα νεαρής ηλικίας με σοβαρό πρόβλημα. Χρειάζονται όμως περισσότερες ελεγχόμενες μελέτες στα παιδιά και τους εφήβους για να καθοριστούν οι ομάδες που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη θεραπεία με φάρμακα.⁹

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφίας σχετικά με την παρουσία του αθροίσματος των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που συνιστούν το πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο (ΠΜΣ) στην παιδική και εφηβική ηλικία. Εκτός από την παχυσαρκία, που τα αυξημένα της ποσοστά στα παιδιά και τους εφήβους έχουν τεκμηριωθεί σε ολόκληρο το Δυτικό κόσμο, τα παιδιά αυτά δεν έχουν κάποιο άλλο ιδιαίτερο κλινικό χαρακτηριστικό. Σημειώνεται μάλιστα ότι δεν χαρακτηρίζονται καν από εκσεσημασμένη παχυσαρκία.¹²⁸ Έχουν μέσο ΔΜΣ γύρω στην 95η εκατοστιαία θέση (εθ), που δεν διαφέρει σημαντικά από παχύσαρκα παιδιά χωρίς τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ, επομένως αποτελούν ένα πολύ συχνό κλινικό πρόβλημα.¹²⁸ Με τα δεδομένα αυτά θα ήταν πολύ χρήσιμο ένα απλό κριτήριο που θα βοηθούσε όσους ασχολούνται με την υγεία των παιδιών να διακρίνουν μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών όσα έχουν αυξημένες πιθανότητες να συγκεντρώνουν κι άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η προσπάθεια προσαρμογής στην παιδική ηλικία των κριτηρίων που υπάρχουν για τη διάγνωση του ΠΜΣ στους ενήλικες επιχειρήθηκε από πολλούς ερευνητές χωρίς όμως να υπάρξει ομοφωνία. Σε πρόσφατη ανασκόπηση του θέματος βρέθηκαν 40 ορισμοί για τη διάγνωση του ΠΜΣ στη νεαρή ηλικία προερχόμενοι κυρίως από προσαρμογή των αναγνωρισμένων κριτηρίων για τους ενήλικες, χρησιμοποιήθηκαν 19 κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του ΠΜΣ και εκτιμήθηκαν τουλάχιστον 5 παράγοντες σε μελέτες ανάλυσης παραγόντων.¹⁰¹

Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι στη νεαρή ηλικία η κεντρική παρά η συνολική παχυσαρκία συσχετίζεται κυρίως με τη συνύπαρξη πρόσθετων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και η περίμετρος μέσης (ΠΜ) ως δείκτης συσσώρευσης σπλαγχνικού λίπους έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες προτάσεις ορισμού του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους. Παρά την ύπαρξη και αντίθετων απόψεων¹¹⁷ τα περισσότερα δεδομένα για τα παιδιά και τους εφήβους υποδεικνύουν ότι η ΠΜ είναι καλύτερος παράγοντας πρόβλεψης αθροίσματος καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου από ότι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ).^{119, 121, 160} Όμως και πάλι δεν υπάρχει συμφωνία ως προς το όριο της ΠΜ που θα μπορούσε να διακρίνει τα παιδιά και τους εφήβους υψηλού κινδύνου για άθροισμα διαταραχών. Οι διαφορές στους πληθυσμούς και τη μεθοδολογία που έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες έχουν οδηγήσει σε διαφορετικά συμπεράσματα. Κάποιοι ερευνητές προτείνουν ότι πρέπει να χρησιμοποιηθεί η 90ή εθ για το φύλο και την

ηλικία ως διαγνωστικό όριο για το ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους^{128, 161} άλλοι προτείνουν την 85η¹⁶² και άλλοι την 75η.¹⁶³

Η σημασία της διατροφής και της άσκησης στην πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΠΜΣ έχει επισημανθεί σε πολλές μελέτες τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, ο ρόλος όμως των περιβαλλοντικών αυτών παραγόντων στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στις νεαρές ηλικίες. Για τους ενήλικες διαπιστώθηκε πρόσφατα ότι ο επιπολασμός του ΠΜΣ είχε αντίστροφη συσχέτιση με την κατανάλωση γαλακτοκομικών¹⁴¹ στα παιδιά όμως η σχέση διατροφικών συστατικών και ΠΜΣ μοιάζει να είναι πιο πολύπλοκη.^{142, 143} Το ίδιο ισχύει και για τη σωματική δραστηριότητα. Αν και έχει αναφερθεί ότι τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είναι λιγότερο δραστήρια έχει διαπιστωθεί και αντίστροφη σχέση του επιπέδου φυσικής κατάστασης με τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ σε παιδιά και εφήβους.^{164, 165}

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει τη δυνατότητα της ΠΜ ως κλινικού δείκτη στην ανίχνευση εφήβων με φαινότυπο ΠΜΣ και επηρεασμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή σε σχολικό πληθυσμό υγιών παιδιών που ελάμβαναν μέρος σε πρόγραμμα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου στην παιδική ηλικία και πολυεπίπεδης παρέμβασης. Μελετήθηκε επίσης κατά πόσον ο φαινότυπος ΠΜΣ στην ηλικία αυτή σχετίζεται με τις διατροφικές συνήθειες των εφήβων. Για τη διερεύνηση των στόχων της μελέτης ο αρχικός πληθυσμός χωρίστηκε σε τεταρτημόρια με βάση την ΠΜ και συγκρίθηκαν οι έφηβοι που βρίσκονταν στα ακραία τεταρτημόρια ως προς την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που συνιστούν το ΠΜΣ, τη συνύπαρξή τους στο ίδιο άτομο, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την καρδιοαναπνευστική αντοχή και τις διατροφικές τους συνήθειες.

Πληθυσμός και Μεθοδολογία

Το Πρόγραμμα

Οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη προέκυψαν μέσα από ευρύτερο πρόγραμμα μελέτης του καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά που ξεκίνησε το Μάρτιο του 1992 από την Κλινική Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής του Πανεπιστημίου Κρήτης με την έγκριση του Υπουργείου Παιδείας και της Επιτροπής Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και χρηματοδότηση από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Ο σκοπός του προγράμματος ήταν η εκτίμηση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου μεταξύ των παιδιών σχολικής ηλικίας στην Κρήτη και η μακροχρόνια αξιολόγηση της επίδρασης πολυεπίπεδης παρέμβασης σε

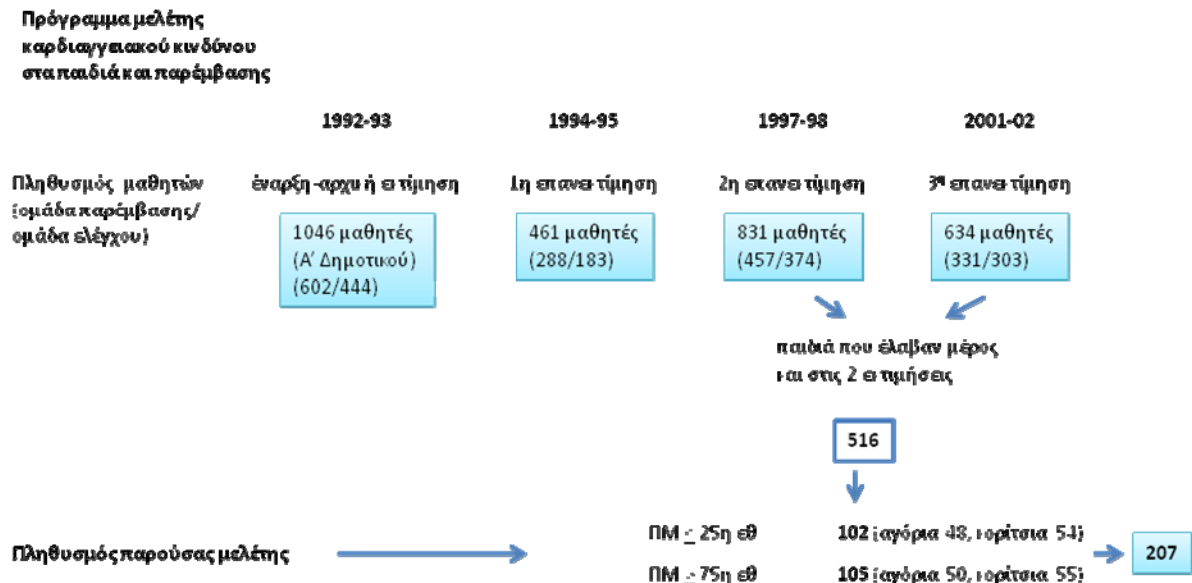
συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Ο αρχικός πληθυσμός ήταν 1046 μαθητές Α' Δημοτικού 5,5 έως 6,5 ετών από 40 σχολεία που επελέγησαν με τυχαιοποίηση σε 3 από τους 4 νομούς της Κρήτης,^{166, 167} οι οποίοι χωρίστηκαν σε ομάδες παρέμβασης (602 μαθητές) και ελέγχου (440 μαθητές). Αντιπροσωπευτικά δείγματα και από τις δύο ομάδες επανεξετάστηκαν το 1994-95 σε ηλικία 8,5 έως 9,5 ετών (461 παιδιά συνολικά), το 1997-98 σε ηλικία 11,5 έως 12,5 ετών (831 παιδιά συνολικά) και το 2001-2002 σε ηλικία 14,5-15,5 ετών (634 παιδιά συνολικά). Τα παιδιά εκτιμήθηκαν μετά από 12ωρη νηστεία με κλινική εξέταση και μέτρηση αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), σωματομετρήσεις, δοκιμασίες καρδιαναπνευστικής αντοχής και ερωτηματολόγια και υποβλήθηκαν σε εξετάσεις αίματος. Οι οικογένειες των παιδιών που έλαβαν μέρος στη μελέτη ενημερώθηκαν για τους σκοπούς και τις διαδικασίες της μελέτης με σχετικό γράμμα 2 τουλάχιστον εβδομάδες νωρίτερα από την ημερομηνία εξέτασης. Προϋποθέσεις για τη συμμετοχή ενός παιδιού στη μελέτη ήταν η έγγραφη συγκατάθεση των γονέων του και η δική του προφορική συναίνεση. Οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στα σχολεία μεταξύ 8.30 πμ και 13.00 μμ.

Πληθυσμός της μελέτης

Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης ήταν μέρος του αρχικού πληθυσμού του προγράμματος και συμπεριέλαβε εφήβους που έλαβαν μέρος τόσο στην επανεξέταση του 1997-98 όσο και στην επανεξέταση του 2001-02, είχαν υποβληθεί σε εξετάσεις αίματος, είχαν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα και ανήκαν στα ακραία τεταρτημόρια ως προς την ΠΜ ($\leq 25^{\text{η}}$ εθ και $\geq 75^{\text{η}}$ εθ) κατά την εξέταση σε ηλικία 11,5-12,5 ετών και παρέμεναν σε αυτά κατά την εξέταση σε ηλικία 14,5-15,5 ετών. Στο συγκεκριμένο πληθυσμό ελήφθη κατόπιν ενημέρωσης επιπλέον δείγμα αίματος για προσδιορισμό ινσουλίνης νηστείας. Για κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη συμπληρώθηκε δελτίο που περιελάμβανε σωματομετρήσεις, ΑΠ, ευρήματα κλινικής εξέτασης, γλυκόζη και λιπίδια ορού, ινσουλίνη νηστείας καθώς και το δείκτη ομοιοστατικού μοντέλου αντίστασης στην ινσουλίνη (homeostatic model assessment index of insulin resistance, HOMA-IR). Τα δελτία εκτίμησης της ηλικίας 14,5-15,5 ετών χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανάλυση.

Ο πληθυσμός της μελέτης σε σχέση με τον πληθυσμό του συνολικού προγράμματος παρουσιάζεται στην **Εικόνα 1**

Εικόνα 1: Πληθυσμός της μελέτης σε σχέση με το συνολικό πρόγραμμα



Σωματομετρήσεις

Το βάρος (ΒΣ) και το ύψος (ΥΣ) μετρήθηκαν με τα παιδιά να φορούν τα εσώρουχά τους και χωρίς παπούτσια. Το ΒΣ μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά εδάφους, με προσέγγιση στο πλησιέστερο 0,1 kg και το ΥΣ μετρήθηκε με αναστημόμετρο στερεωμένο σε ανένδοτη επιφάνεια με προσέγγιση στο πλησιέστερο 0,1 cm. Ο ΔΜΣ προσδιορίστηκε από το γνωστό τύπο, ως λόγος του ΒΣ σε kg προς το τετράγωνο του ΥΣ σε m. Μεταξύ των δύο θέσεων που συνήθως χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ΠΜ, της φυσιολογικής μέσης (natural waist) και της περιμέτρου στο ύψος του ομφαλού (umbilicus level)¹⁶⁸ επελέγη η θέση στο ύψος του ομφαλού και η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με πλαστική, μη ελαστική βαθμολογημένη ταινία στη μεσότητα μεταξύ κατώτερης πλευράς και λαγόνιας ακρολοφίας πλάγια και στο ύψος του ομφαλού κατά τη μεσότητα. Το στάδιο ενήβωσης καταγράφηκε σύμφωνα με την κατάταξη κατά Tanner.

Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο και περιχειρίδες κατάλληλου μεγέθους μετά από 5 λεπτά παραμονής σε καθιστή θέση. Όλες οι μετρήσεις έγιναν 2 φορές στο δεξιό βραχίονα και καταγράφηκε ο μέσος όρος των 2 μετρήσεων τόσο για τη συστολική (ΣΑΠ) όσο και για τη διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση. Η ΣΑΠ και η ΔΑΠ καθορίστηκαν στον πρώτο και πέμπτος ήχο Korotkoff αντίστοιχα. Ως αυξημένη ΑΠ ορίστηκε

ΣΑΠή/και ΔΑΠ > 90η εθ για το φύλο την ηλικία και το ύψος σύμφωνα με τους πίνακες αναφοράς για παιδιά που δημοσιεύτηκαν από το National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents στις ΗΠΑ το 2004,¹²⁷ ή ΣΑΠ > 135 mm Hg και ΔΑΠ > 85 mm Hg για τους συμμετέχοντες > 15 ετών σύμφωνα με το National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III).³²

Δείγματα αίματος και εργαστηριακές εξετάσεις

Δείγματα φλεβικού αίματος ελήφθησαν από όλους τους συμμετέχοντες σε σωληνάκια χωρίς αντιπηκτικό και διατηρήθηκαν στους 3-4⁰ C σε φορητά ψυγεία με παγοκύστες μέχρι τη μεταφορά τους στο Εργαστήριο Διατροφικής Έρευνας του Τμήματος Κοινωνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, όπου φυγοκεντρήθηκαν και διαχωρίστηκε ο ορός. Η γλυκόζη αίματος μετρήθηκε με τη μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης (glucose oxidase method). Η ολική χοληστερόλη (total cholesterol, TC) και τα τριγλυκερίδια (triglycerides, TG) προσδιορίστηκαν με τις ενδεδειγμένες ενζυμικές μεθόδους. Η χοληστερόλη των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) προσδιορίστηκε με τη μέθοδο heparin-manganese precipitation και η χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) υπολογίστηκε, όπως έχει περιγραφεί, με τον τύπο $LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)$ (Friedewald 1972).¹⁶⁹ Η ινσουλίνη μετρήθηκε με διαθέσιμη ανοσοενζυμική μέθοδο μικροσωματιδίων (microparticle immunoassay) (IMx system Insulin, Abbott Laboratories, Chicago, IL) σε αυτόματο αναλυτή (IMx automatic analyzer, Abbott Laboratories). Ο δείκτης HOMA-IR υπολογίστηκε σύμφωνα με την περιγραφείσα εξίσωση (ινσουλίνη νηστείας x γλυκόζη νηστείας)/22,5.¹⁷⁰

Εκτίμηση φυσικής κατάστασης

Η φυσική κατάσταση εκτιμήθηκε έμμεσα καταγράφοντας την επίδοση των συμμετεχόντων στο Παλίνδρομο Τρέξιμο Αντοχής 20 μέτρων (Endurance 20m shuttle Run Test, ERT). Το ERT ανήκει στη σειρά δοκιμασιών εκτίμησης της φυσικής κατάστασης και συνιστάται από την Επιτροπή Ειδικών στην Έρευνα Άθλησης (Experts on Sports Research) για την εκτίμηση καρδιαναπνευστικής αντοχής μεγάλων ομάδων παιδιών και εφήβων. Είναι δοκιμασία έγκυρη και αξιόπιστη και απαιτεί μόνο στοιχειώδη εξοπλισμό.¹⁷¹⁻¹⁷³ Στη διάρκεια της δοκιμασίας οι συμμετέχοντες σε ομάδες των 5 ατόμων τρέχουν μεταξύ 2 γραμμών που απέχουν μεταξύ τους 20 μέτρα με ρυθμό που καθορίζεται από ηχητικό σήμα και αυξάνει

προοδευτικά όσο το δυνατόν περισσότερες φορές. Ξεκινούν με ταχύτητα 8,5 km/h που αυξάνεται σταδιακά κατά 0,5 km/h. Η συμπλήρωση συγκεκριμένου αριθμού διαδρομών αντιστοιχεί σε ένα στάδιο της δοκιμασίας. Τα στάδια είναι 0,0, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 κτλ και ως επίδοση κάθε συμμετέχοντα καταγράφεται το στάδιο της δοκιμασίας που συμπλήρωσε πριν εγκαταλείψει. Η καρδιοαναπνευστική αντοχή είναι ανάλογη της επίδοσης.¹⁷¹

Εκτίμηση διαιτητικών συνηθειών

Οι διαιτητικές συνήθειες εκτιμήθηκαν με καταγραφή της εβδομαδιαίας συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων καθώς και με καταγραφή διαιτητικού ιστορικού του τελευταίου 24ώρου. Οι πληροφορίες συγκεντρώθηκαν με συμπλήρωση ερωτηματολογίων από κάθε συμμετέχοντα που έγινε κατά τη διάρκεια συνέντευξης με εκπαιδευμένο διαιτολόγο. Κατά τη συνέντευξη έγινε προσπάθεια καταγραφής όσο το δυνατόν ακριβέστερων πληροφοριών για το είδος και τις ποσότητες των τροφών που καταναλώθηκαν με τη χρήση μοντέλων τροφίμων, φωτογραφιών τυπικών ελληνικών πιάτων σε διάφορες ποσότητες και διαφόρων μέτρων οικιακής χρήσης εκτίμησης της ποσότητας. Τα τρόφιμα κωδικοποιήθηκαν και αναλύθηκαν με τη βοήθεια της Ηλεκτρονικής Βάσης Τροφίμων της Κλινικής Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής, η οποία δημιουργήθηκε στη βάση της αντίστοιχης Αμερικανικής Βάσης Τροφίμων USDA (USDA 2001) με εκτενή όμως τροποποίηση ώστε να συμπεριληφθούν και ελληνικά τρόφιμα για τα οποία υπήρχε διαθέσιμη χημική ανάλυση.^{174, 175} Η ανάλυση λίπους βασίστηκε στη χημική ανάλυση 120 ελληνικών τροφίμων που παρέχουν το 95% του λίπους που καταναλώνεται στην ελληνική δίαιτα. Τα τρόφιμα που αποτελούν την ελληνική βάση δεδομένων συγκεντρώθηκαν και εκτιμήθηκαν από την Κλινική Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής του Πανεπιστημίου Κρήτης ενώ η χημική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο Wageningen Agricultural University and TNO Nutrition Institute στην Ολλανδία.

Ορισμοί

Ο φαινότυπος του ΠΜΣ καθορίστηκε από την παρουσία 3 τουλάχιστον από τα κριτήρια που προτάθηκαν από τους De Ferranti et al¹⁶³ για τη διάγνωση του ΠΜΣ στα παιδιά με βάση τα κριτήρια της διάγνωσης του ΠΜΣ στους ενήλικες όπως περιγράφηκαν από το National Cholesterol Education Program, Adult treatment Panel III (NCEP, ATP III) το 2001³⁷(**Πίνακας 1**). Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίστηκε είτε ως υπερινσουλιαιμία ή ως αυξημένος δείκτης HOMA-IR. Ως υπερινσουλιαιμία ορίστηκε τιμή ινσουλίνης νηστείας ≥ 20 mU/mL (Alberti KG 1998).¹⁷⁶ Ο δείκτης HOMA-IR θεωρήθηκε αυξημένος για τιμές $\geq 3,16$.^{19, 20} Ως

επαρκής καρδιοαναπνευστική αντοχή θεωρήθηκε απόδοση στο ERT > 50 εθ για την ηλικία και το φύλο.¹⁷¹

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια για τη διάγνωση του ΠΜΣ στους ενήλικες (NCEP ATP III) και τροποποίησή τους για τα παιδιά

Διαγνωστικά κριτήρια	Ενήλικες	Παιδιά-Έφηβοι
Υπερτριγλυκεριδαιμία	≥ 150 mg/dL	≥ 100 mg/dL
Χαμηλή HDL-C	άνδρες: < 40 mg/dL γυναίκες: < 50 mg/dL	< 50 mg/dL (αγόρια 15-18 ετών: < 40 mg/dL)
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας	≥ 110 mg/dL	≥110 mg/dL
Αυξημένη περίμετρος μέσης	άνδρες: > 102 cm γυναίκες: > 88 cm	≥ 75η εθ για ηλικία και φύλο
Αυξημένη ΑΠ	≥ 130/85 mmHg	> 90η εθ για ηλικία και φύλο

Στατιστική

Τα δεδομένα της μελέτης αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 14.0. Οι αριθμητικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων εφήβων εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία Student's t-test. Η δοκιμασία χ^2 χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση αναλογιών ενώ χρησιμοποιήθηκε και η δοκιμασία Fisher's exact test όταν περισσότερα από 20% των κελιών είχαν συχνότητες μικρότερες του 5. Η εκτίμηση κινδύνου για τους εφήβους που ανήκαν στο ανώτερο τεταρτημόριο ΠΜ έγινε με τη μέθοδο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) και προσδιορισμό του λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio) για κάθε παράγοντα κινδύνου. Η ηλικία, το φύλο και η ταξινόμηση του αρχικού δείγματος σε ομάδες παρέμβασης και ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν ως συμμεταβλητές (covariates). Για τα διαιτολογικά δεδομένα η σύγκριση έγινε με ανάλυση συνδιακύμανσης (analysis of covariance, ANCOVA) με τις ίδιες συμμεταβλητές. Ως στατιστικά σημαντικές διαφορές ορίστηκαν τα επίπεδα με $P < 0,05$.

Αποτελέσματα

Σύμφωνα με τα κριτήρια εισαγωγής στην παρούσα μελέτη επελέγησαν τελικά 207 έφηβοι, 105 από τους οποίους ανήκαν στο ανώτερο τεταρτημόριο (≥75η εθ) για την ΠΜ και 102 στο κατώτερο (≤ 25η εθ). Κλινικά δεδομένα, σωματομετρήσεις και ΑΠ και διαιτολογικά

στοιχεία ήταν διαθέσιμα για όλους τους 207 συμμετέχοντες, γλυκόζη και επίπεδα λιπιδίων ορού μετρήθηκαν σε 183, ινσουλίνη νηστείας σε 161 και δεδομένα για την εκτίμηση καρδιοαναπνευστικής αντοχής σε 125. Οι έφηβοι των δύο ομάδων δεν διέφεραν σε σημαντικό βαθμό ως προς την κατανομή φύλου και την ηλικία και ανήκαν όλοι στα στάδια εφηβείας IV και V κατά Tanner.

Τα κλινικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των εφήβων των 2 ομάδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Με εξαίρεση τη γλυκόζη, οι δύο ομάδες διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ως προς όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ όπως επίσης και στους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη (επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και δείκτη HOMA-IR) και στο δείκτη εκτίμησης καρδιοαναπνευστικής αντοχής. Στατιστικά σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν επίσης μεταξύ των δύο ομάδων για τα επίπεδα LDL-C αλλά όχι για τα επίπεδα TC, δείκτες που επίσης συμπεριέλαβε η παρούσα ανάλυση.

Πίνακας 2: Κλινικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων συμμετεχόντων στη μελέτη

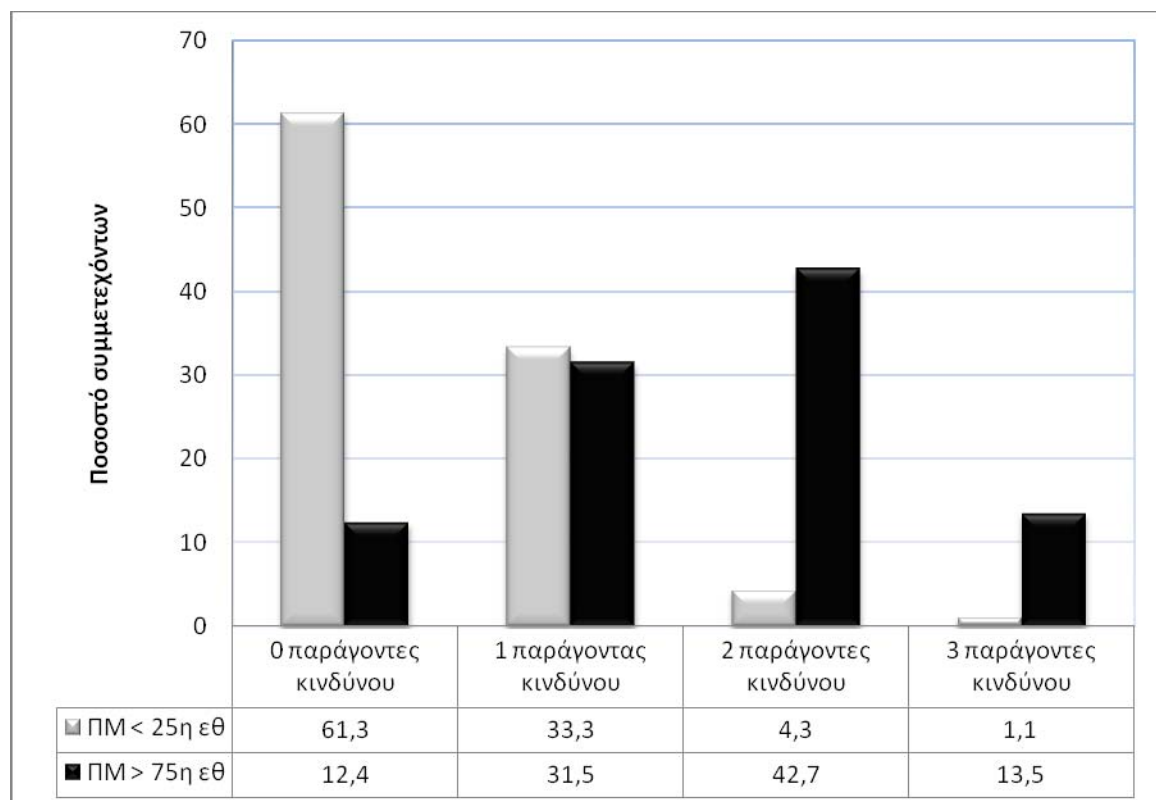
		Περίμετρος μέσης		
		> 75 ^η εθ	<25 ^η εθ	p
Ηλικία (έτη)		15,18±0,52 (105)	15,03±0,52 (102)	0,052
Φύλο	Αγόρια	50 (47,6) [‡]	48 (47,1)	0,936
	Κορίτσια	55 (52,4) [‡]	54 (52,9)	
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m²)		29,04±0,37	18,74±0,22	<0,001
Γλυκόζη		78,8±1,4 (90)	81±1,4 (93)	0,271
Τριγλυκερίδια		78,0±3,4 (90)	62,3±3,3 (93)	0,001
HDL-C		46,2±1,2 (90)	53,4±1,1 (93)	<0,001
ΣΑΠ		125,6±1,1 (105)	116±1,1 (102)	<0,001
ΔΑΠ		78,0±0,9 (105)	71,5±0,9 (102)	<0,001
Ολική χοληστερόλη		168,7±3,5 (90)	161,9±3,4 (93)	0,171
LDL-C		106,8±2,8 (90)	96,1±2,8 (93)	0,008
Ινσουλίνη		17,0±0,9 (88)	9,1±1,0 (73)	<0,001
HOMA-IR		3,29±1,8 (88)	1,81±0,2 (73)	<0,001
Καρδιοαναπνευστική αντοχή (ERT) (συμπληρωμένο στάδιο)		2,6±0,2 (66)	4,2±0,2 (59)	<0,001

Μέση τιμή ±σταθερή απόκλιση (N), δοκιμασία Student t-test

‡ N (αναλογία%), δοκιμασία χ^2

Η συνύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου συγκριτικά στις δύο ομάδες εφήβων παρουσιάζονται στην **Εικόνα 2**. Μόνο το 12,4% των εφήβων με $PM \geq 75$ η εθ ήταν χωρίς κανέναν παράγοντα κινδύνου ενώ η συχνότητα του φαινότυπου του ΠΜΣ, οριζόμενου από την ύπαρξη 3 ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου στην ομάδα αυτή ήταν 13,5%. Αντίθετα, περισσότερα από τα μισά παιδιά με $PM < 25$ η εθ ήταν ελεύθερα παραγόντων κινδύνου.

Εικόνα 2: Συνύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στις 2 ομάδες της μελέτης



Ο κίνδυνος εμφάνισης του καθενός από τα κριτήρια που απαρτίζουν το ΠΜΣ, ο κίνδυνος αντίστασης στην ινσουλίνη και η πιθανότητα επαρκούς καρδιοαναπνευστικής αντοχής για τους εφήβους με $PM > 75$ η εθ παρουσιάζεται στον **Πίνακα 3**. Μεταξύ των κριτηρίων που απαρτίζουν το ΠΜΣ ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος για υπερτριγλυκεριδαίμια και αυξημένη ΑΠ. Οι έφηβοι με $PM > 75$ η εθ εμφάνιζαν επίσης σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για υπερισουλιαιμία και αυξημένες τιμές του δείκτη HOMA-IR , χωρίς να παρατηρηθεί το ίδιο για τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.

Πίνακας 3: Εκτιμώμενος κίνδυνος για κάθε κριτήριο του ΠΜΣ και για τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και πιθανότητα υψηλής καρδιοαναπνευστικής αντοχής για την ομάδα των εφήβων με ΠΜ > 75η εθ

Εκτιμώμενος κίνδυνος για τους εφήβους με ΠΜ \geq 75 ^η εθ			
	Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio)	95% διάστημα εμπιστοσύνης	p
↑γλυκόζη νηστείας	0,84	0,25-2,86	0,777
↑τριγλυκερίδια	6,12	1,68-22,3	0,006
↑ ΑΠ	4,05	2,14-7,65	<0,001
↓HDL-C	2,16	0,69-6,77	0,188
↑ινσουλίνη νηστείας	11,14	4,49-49,89	0,002
↑HOMA-IR	7,50	2,87-19,59	<0,001
Πιθανότητα υψηλής καρδιοαναπνευστικής αντοχής			
ERT > 50ή εθ	0,15	0,06-0,36	<0,001

Ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Ως συμμεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η ηλικία, το φύλο και ο διαχωρισμός του αρχικού πληθυσμού σε ομάδες παρέμβασης και ελέγχου

Η πιθανότητα επαρκούς καρδιοαναπνευστικής αντοχής για τους εφήβους με ΠΜ > 75η εθ ήταν μόνο 0,15.

Τα διατροφικά δεδομένα παρουσιάζονται συγκριτικά και στις δύο ομάδες στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 4: Σύγκριση διαιτολογικών δεδομένων μεταξύ των δύο ομάδων συμμετεχόντων

	Περίμετρος μέσης		ρ
	≥ 75 ^η εθ	≤ 25 ^η εθ	
	Μέση τιμή ± σταθερό σφάλμα		
Ενέργεια (kcal/ημ)	1930 ± 82	2436 ± 84	<0,001
Πρωτεΐνες (%ενέργειας)	14,2 ± 0,4	13,8 ± 0,4	0,498
Λίπος (%ενέργειας)	41,5 ± 0,8	39,7 ± 0,8	0,125
Υδατάνθρακες (%ενέργειας)	44,7 ± 0,9	46,9 ± 0,9	0,105
Κορεσμένο λίπος (%ενέργειας)	14,1±0,4	13,6±0,4	0,300
Μονοακόρεστο λίπος(%ενέργειας)	17,4±0,6	17,4±0,5	0,226
Trans λιπαρά οξέα (%ενέργειας)	0,9±0,1	0,9±0,1	0,644
Φυτικές ίνες (g/1000 kcal)	7,4 ± 0,3	7,4 ± 0,3	0,896
Ασβέστιο (mg/1000 kcal)	434 ± 22	403 ± 23	0,333
Σίδηρος (mg/1000 kcal)	6,3 ± 0,3	6,3 ± 0,3	0,985

Η παρούσα ανάλυση συμπεριέλαβε δεδομένα ως προς την ημερήσια κατανάλωση ενέργειας, τα μακροστοιχεία περιλαμβανομένων των λιπαρών οξέων, του κορεσμένου λίπους και του μονο-ακόρεστο λίπους, το σίδηρο και το ασβέστιο, για τα οποία υπήρχαν πληροφορίες από όλους τους συμμετέχοντες. Οι έφηβοι με ΠΜ < 25η εθ εμφάνιζαν μεγαλύτερη ημερήσια κατανάλωση ενέργειας, όλων των μακροστοιχείων καθώς και του σιδήρου, αλλά η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική μόνο ως προς την ενέργεια. Τα παιδιά με ΠΜ < 75η εθ εμφάνιζαν υψηλότερη κατανάλωση ασβεστίου αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ΠΜ μπορεί να είναι αποτελεσματικός δείκτης στη διάκριση εφήβων με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, με την τεκμηρίωση στατιστικά σημαντικών διαφορών τόσο στους παράγοντες κινδύνου που μελετήθηκαν όσο και στα επίπεδα καρδιοαναπνευστικής αντοχής μεταξύ ατόμων της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας που βρίσκονταν στα ακραία τεταρτημόρια ως προς την ΠΜ. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι οι έφηβοι με ΠΜ > 75η εθ για την ηλικία και το φύλο έχουν σημαντικό κίνδυνο να παρουσιάσουν περισσότερους από έναν παράγοντες κινδύνου και αντίσταση στην ινσουλίνη και ένα υπολογίσιμο ποσοστό από αυτούς εμφανίζει τον πλήρη φαινότυπο του ΠΜΣ. Η ΠΜ περιλαμβάνεται στα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΜΣ που υπάρχουν στους

ενήλικες με συγκεκριμένα όρια για τους άνδρες και τις γυναίκες και πρόσφατα και διαφορετικά όρια για άτομα διαφορετικών φυλών.⁶⁸ Για τα παιδιά και τους εφήβους όμως ακριβή όρια που θα μπορέσουν να διακρίνουν τα άτομα υψηλού κινδύνου δεν έχουν θεσπιστεί.^{23, 116, 177} Αρκετοί ερευνητές πρότειναν τροποποιήσεις κριτηρίων που υπάρχουν στους ορισμούς των ενηλίκων με διαφορετικά για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή όρια για την ΠΜ^{128, 162, 164} παρόλο που αυτοί οι τροποποιημένοι ορισμοί χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές μελέτες με πληθυσμούς παιδιών και εφήβων 2007¹⁷⁷⁻¹⁸¹ παραμένει αδιευκρίνιστο το καταλληλότερο όριο ΠΜ που θα μπορούσε να περιγράψει καλύτερα την αυξημένη συσσώρευση λίπους στη νεαρή ηλικία.¹⁰¹ Στην παρούσα μελέτη για τον ορισμό του ΠΜΣ στον πληθυσμό μας χρησιμοποιήσαμε τα κριτήρια που προτάθηκαν από τους De Ferranti και συν,¹⁶³ κυρίως γιατί τα θεωρήσαμε πιο κοντά στο σχεδιασμό της μελέτης μας. Ενδεχομένως τα κριτήρια αυτά να υπερεκτιμούν τον επιπολασμό του ΠΜΣ στις νεαρές ηλικίες σε σχέση με άλλους έγκυρους ορισμούς που έχουν χρησιμοποιηθεί, όμως ο στόχος μας ήταν κυρίως να αναγνωρίσουμε ξεκάθαρες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης παρά να ελέγξουμε την εγκυρότητα συγκεκριμένων κριτηρίων.

Η ΠΜ έχει θεωρηθεί καλύτερος δείκτης ανίχνευσης των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στα παιδιά από ότι ο ΔΜΣ.^{119, 121, 160} Μπορεί να μετρηθεί εύκολα, με περισσότερο αξιόπιστη αναπαραγωγή των μετρήσεων από ότι συμβαίνει με τις δερματικές πτυχές που επίσης έχουν προταθεί ως αξιόπιστοι δείκτες εκτίμησης του σωματικού λίπους στα παιδιά και πολύ χαμηλό ποσοστό λάθους εξαρτώμενου από το άτομο ή τα άτομα που πραγματοποιούν τη μέτρηση.¹⁶⁸ Ακόμα κι αν η μέτρηση γίνεται με τα ρούχα η ακρίβειά της παραμένει ικανοποιητική.¹⁸² Έτσι η ΠΜ μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο κλινικό δείκτη ανίχνευσης παιδιών και εφήβων με φαινότυπο ΠΜΣ και έχει χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό σε αρκετές μελέτες με πληθυσμούς νεαρής ηλικίας. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές είτε πραγματοποιήθηκαν σε κλινικούς πληθυσμούς παιδιών και εφήβων είτε συμπεριέλαβαν πολύ ευρύ ηλικιακό φάσμα.^{119, 160, 182} Οι Moreno και συν στη μελέτη τους με κλινικό πληθυσμό 140 παιδιών προεφηβικής και πρώιμης εφηβικής ηλικίας διαπίστωσαν ότι η 70ή εθ ΠΜ ήταν ο καλύτερος δείκτης ανίχνευσης του ΠΜΣ μεταξύ όλων των σωματομετρικών παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν.¹¹⁹ Οι Hirschler και συν μελέτησαν 84 τυχαία επιλεγμένους μαθητές σχολείου 6-13 ετών και βρήκαν ότι η ΠΜ ήταν ανεξάρτητος δείκτης ανίχνευσης αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως εκτιμήθηκε με το δείκτη HOMA-IR.¹⁶⁰ Στη δική μας μελέτη εξετάσαμε την ΠΜ ως ανιχνευτικό δείκτη σε έναν πιο ομοιογενή ηλικιακά πληθυσμό μαθητών με σχεδόν ολοκληρωμένη εφηβεία. Για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανή επίδραση του φύλου και της αρχικής διάκρισης του πληθυσμού σε ομάδες

παρέμβασης και ελέγχου χρησιμοποιήσαμε στη στατιστική επεξεργασία ανάλυση συμμεταβλητότητας και το φύλο και η αρχική διάκριση χρησιμοποιήθηκαν ως συμμεταβλητές.

Ο επιπολασμός του ΠΜΣ μεταξύ των εφήβων της μελέτης με ΠΜ > 75η εθ ήταν 13,5%, που είναι από τα χαμηλότερα ποσοστά ΠΜΣ που έχουν αναφερθεί μεταξύ υπέρβαρων/παχύσαρκων παιδιών και εφήβων.⁹ Παρόμοιο ποσοστό έχει αναφερθεί και από τους Csabi και συν σε μελέτη τους με κλινικό πληθυσμό παχύσαρκων παιδιών.²³ Μελέτες σε γενικούς πληθυσμούς διαπίστωσαν πολύ μεγαλύτερες συχνότητες ΠΜΣ μεταξύ υπέρβαρων ή παχύσαρκων παιδιών και εφήβων, κυμαινόμενες από 20 έως 50%.^{128, 163, 177, 183} Το ποσοστό που διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη συμφωνεί περισσότερο με τα δεδομένα που υπάρχουν στις Ευρωπαϊκές χώρες για τον επιπολασμό του ΠΜΣ στη νεαρή ηλικία, που γενικά είναι χαμηλότερος από ότι στη Βόρεια Αμερική.¹⁸⁴ Εξαιρετικά μεγάλες συχνότητες που σε κάποιες μελέτες πλησιάζουν το 50% του εξεταζόμενου πληθυσμού εγείρουν τελευταία προβληματισμό ως προς το κατά πόσο αντιπροσωπεύουν την πραγματικότητα ή αποτελούν στατιστική υπερεκτίμηση, απότοκο των διαφορετικών πληθυσμών και κριτηρίων διάγνωσης που χρησιμοποιήθηκαν.^{1, 116}

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες από την Ευρώπη στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος των εφήβων με ΠΜ ≥ 75 η εθ για καθένα από τα κριτήρια του ΠΜΣ ήταν υψηλότερος για την υπερτριγλυκεριδαμία και χαμηλότερος για αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας.¹⁸⁴ Διαφορετικός φαινότυπος ΠΜΣ με συχνότερο κριτήριο τη χαμηλή HDL-C περιγράφηκε σε Ασιατικούς καυκάσιους πληθυσμούς παιδιών.¹⁷⁸ Αν και μόνο 4 έφηβοι από τους συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη είχαν αυξημένη τιμή γλυκόζης νηστείας, τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και ο δείκτης HOMA-IR ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των παιδιών με ΠΜ ≥ 75 η εθ. Οι έφηβοι της ομάδας αυτής είχαν 10πλάσιο κίνδυνο υπερινσουλιναϊμίας και αυξημένου δείκτη HOMA-IR από την ομάδα με ΠΜ ≤ 25 ¹ εθ. Φαίνεται ότι μεταξύ των κριτηρίων του ΠΜΣ τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης είναι το λιγότερο συχνό στις νεαρές ηλικίες, συναντάται σπάνια ακόμη και μεταξύ παιδιών με σοβαρή παχυσαρκία και η διαπίστωσή του σε αντίθεση με τους ενήλικες πιθανότατα σηματοδοτεί την ύπαρξη κλινικού διαβήτη τύπου 2.^{128, 163, 185} Από την άλλη μεριά, άλλοι δείκτες μεταβολισμού της γλυκόζης όπως τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας και ο HOMA-IR αντανακλούν καλύτερα την αντίσταση στην ινσουλίνη που χαρακτηρίζει το ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους, η οποία θεωρείται ότι προηγείται της επηρεασμένης ανοχής στη γλυκόζη.^{125, 186} Η γενίκευση της χρήσης των σημαντικών αυτών δεικτών όμως στην κλινική πράξη περιορίζεται από τα λίγα δεδομένα που υπάρχουν για τις ηλικίες αυτές και από την

έλλειψη τιμών αναφοράς για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και το στάδιο εφηβείας.¹⁸⁷ Στην παρούσα μελέτη η φυσική δραστηριότητα εκτιμήθηκε έμμεσα με έγκυρη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής αντοχής αφού η καρδιοαναπνευστική αντοχή και η φυσική δραστηριότητα έχουν στενή συσχέτιση.¹⁸⁸ Η σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις των εφήβων με ΠΜ > 75^η εθ στη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής αντοχής ERT, εύρημα που συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες²⁵ μπορεί να αποδοθεί σε χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας.

Από τα διαιτολογικά δεδομένα στην παρούσα μελέτη αναλύθηκαν η ημερήσια κατανάλωση ενέργειας και τα μακροστοιχεία με έμφαση στο είδος του λίπους που καταναλώνεται. Επίσης αναλύθηκαν ο σίδηρος και το ασβέστιο που σε πρόσφατες μελέτες με πληθυσμό ενηλίκων η αυξημένη κατανάλωσή τους έχει συσχετιστεί αντίστροφα με την εμφάνιση του ΠΜΣ.¹⁴¹ Για τα παιδιά επίσης υπάρχουν κάποια δεδομένα που συσχετίζουν το φαινότυπο ΠΜΣ με μειωμένη κατανάλωση ασβεστίου.^{142, 143} Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης οι έφηβοι με ΠΜ \geq 75^η εθ εμφανίζονται με σημαντικά λιγότερη κατανάλωση ενέργειας ημερησίως καθώς και με λιγότερη κατανάλωση όλων των μακροστοιχείων, εκτός από τις φυτικές ίνες για τις οποίες δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην κατανάλωση μεταξύ των δύο ομάδων. Η κατανάλωση ασβεστίου διαπιστώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα με ΠΜ \geq 75^η εθ ενώ για το σίδηρο δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές. Τα αποτελέσματα αυτά είναι δύσκολο να εξηγηθούν. Καθώς χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια καταγραφής από τους ίδιους τους συμμετέχοντες δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα εσκεμμένης αναφοράς μικρότερων ποσοτήτων από τους υπέρβαρους εφήβους που είναι συνηθισμένο πρόβλημα αυτής της μεθόδου καταγραφής διαιτολογικών δεδομένων.^{188, 189} Πάντως μπορούμε να σχολιάσουμε ότι στον πληθυσμό μας η αυξημένη συσσώρευση λίπους στους εφήβους δεν συσχετίστηκε με μειωμένη κατανάλωση ασβεστίου ή φυτικών ινών.

Συμπεράσματα

Η ΠΜ είναι ένα απλό σωματομετρικό στοιχείο που μπορεί επιτυχώς να διακρίνει άτομα με μειωμένη σωματική δραστηριότητα, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και φαινότυπο ΠΜΣ στην εφηβική ηλικία. Η ινσουλίνη νηστείας και ο δείκτης HOMA-IR εκφράζουν καλύτερα την αντίσταση στην ινσουλίνη στη νεαρή ηλικία από ότι η γλυκόζη νηστείας και ενδεχομένως θα πρέπει να συμπεριληφθούν στα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους. Μελλοντικός στόχος θα πρέπει να είναι η συλλογή δεδομένων για τη διαμόρφωση τιμών αναφοράς της ΠΜ στα παιδιά και ο δείκτης αυτός είναι χρήσιμο να

συμπεριλαμβάνεται στην αξιολόγηση της ανάπτυξης των παιδιών μαζί με τα τυπικά σωματομετρικά δεδομένα, δηλαδή το βάρος και το ύψος. Τα αποτελέσματα μας συμβάλλουν στην προσπάθεια τεκμηρίωσης έγκυρων κριτηρίων για τη διάγνωση του ΠΜΣ στη νεαρή ηλικία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2304
2. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009; 2: 231-237
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607
4. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Michell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715-722
5. Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary artery disease? *Can Med Assoc J* 1993; 148: 1339-1340
6. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20
7. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 1998; 20: 157-72
8. Falkner B, Hassink S, Ross J, Gidding S. Dysmetabolic syndrome: multiple risk factors for premature adult disease in an adolescent girl. *Pediatrics* 2002; 110: e1-5
9. Bitsori M, Kafatos A. Dysmetabolic syndrome in childhood and adolescence. *Acta Paediatrica* 2005;94: 995-1005
10. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009; 202: 11-17
11. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50: 1844-1850
12. Das UN. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. *Nutrition* 2002; 18: 430-2
13. Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R, Argiles JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med* 2006; 18: 969-974
14. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 995-1000
15. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935
16. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36: 129-152
17. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4S): S81-S85
18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton RJ. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005;149: 33-45

19. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005; 61:381-388
20. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:500-503
21. Ryan MC, Fenster Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 40-46
22. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 667-674
23. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91-94
24. Sinaiko AR, Jacobs DR, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, Prineas RJ. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr* 2001; 139: 700-707
25. Dwyer T, Blizzard L, Venn A, Stankovich JM, Ponsonby AL, Morley R. Syndrome X in 8-y-old Australian children: stronger associations with current body fatness than with infant size or growth. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1301-1309
26. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 253-260
27. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care* 2001; 24: 1359-1364
28. Fuller MF, Fowler PA, McNeill G, Foster MA. Imaging techniques for the assessment of body composition. *J Nutr* 1994; 124 9S8): S1546-S1550
29. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin resistance. 5-6 November 1997. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314
30. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15: 539-553
31. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-443
32. 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* 2001; 285: 2486-2497

66 Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο στην εφηβική και εφηβική ηλικία και σχέση με κεντρική παχυσαρκία

33. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752
34. American College of Endocrinology. Findings and recommendations from the American College of Endocrinology Conference on the Insulin Resistance Syndrome. Available at: <http://www.aace.com/pub/press/releases> assessed 22 November 2009
35. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscl Thromb* 2005; 12: 295-300
36. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247
37. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gordon P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745
38. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 588-597
39. Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999; 84: 21J-24J
40. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-320
41. Pratipanawatr W, Pratipanawatr T, Cusi K, Berria R, Adams JM, Jenkinson CP, Maezono K, DeFronzo RA, Mandarino LJ. Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation. *Diabetes* 2001; 50: 2572-2578
42. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800
43. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes* 2000; 49: 6776-83
44. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12 : F51-58
45. Bjorntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24: 465-468
46. Tsigos C, Chrousos GP. Stress, obesity, and the metabolic syndrome: soul and metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: xi-xiii
47. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001; 2: 73-86

48. Garruti G, Cotecchia S, Giampetruzzi F, Giorgino F, Giorgino R. Neuroendocrine deregulation of food intake, adipose tissue and the gastrointestinal system in obesity and metabolic syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 193-198
49. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 12: 1835-1839
50. Lord G. Role of leptin in immunology. *Nutr Rev* 2002; 60(10 Pt 2): S35-38; discussion S68-84, 85-87
51. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671
52. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252
53. Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, Laharrague P, Casteilla L, Penicaud L. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 1999; 13: 305-312
54. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9850-9855
55. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808
56. Gum PA, Thamilarasan M, Watanabe J, Blackstone EH, Lauer MS. Aspirin use and all-cause mortality among patients being evaluated for known or suspected coronary artery disease: A propensity analysis. *JAMA* 2001; 286: 1187-1194
57. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origin of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ* 1999; 319: 245-249
58. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 131-139
59. Stein CE, Full CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet* 1996; 348: 1269-1273
60. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow-up study. *BMJ* 1997; 315: 837-840
61. Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance is the ("not-so")thrifty genotype. *Diabetologia* 1998; 41: 482-484
62. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361: 1089-97
63. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-1022
64. Terán-García M, Bouchard C. Genetics of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 89-114
65. Argyropoulos G, Smith S, Bouchard C. genetics of the metabolic syndrome. In: *Insulin resistance*. Skumar and O'Rahilly eds. John Wiley & Sons Ltd. West Essex England 2005: 401-450

68 Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο στην εφηβική και εφηβική ηλικία και σχέση με κεντρική παχυσαρκία

66. Kraja AT, Hunt SC, Pankow JS, Myers RH, Heiss G, Lewis CE, Rao D, Province MA. An evaluation of the metabolic syndrome in the HyperGEN study. *Nutr Metab* (Lond) 2005; 2:2
67. Sale MM, Woods J, Freedman BI. Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 16-22
68. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28; 629-636
69. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, TABak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1649–1555
70. Shields M, Tjepkema M. Trends in adult obesity. *Health Rep* 2006; 17: 53–59
71. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the MetS among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–359
72. Alexander CM, Landsman PB, Grund SM. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Obes Metab* Epub Feb. 2, 2007
73. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Strong Heart Study. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861–867
74. Kaler SN, Ralph-Campbell K, Pohar S, King M, Laboucan CR, Toth EL. High rates of the metabolic syndrome in a First Nations Community in Western Canada: prevalence and determinants in adults and children. *Int J Circumpolar Health* 2006; 65: 389–402
75. Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health* 2003;117:430–437
76. Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fabregas M, Novoa FJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med* 2005; 22: 1751–1756
77. Skoumas J, Papadimitriou L, Pitsavos C, Masoura C, Giotsas N, Chrysohoou C, Toutouza M, Panagiotakos D, Stefanadis C. Metabolic syndrome prevalence and characteristics in Greek adults with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2007; 56: 135–141
78. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, Timonen M, Lakso K, Veijola J, Laitinen J, Ruokonen A, Joukamaa M. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med* 2006; 68: 213–216
79. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, Touboul PJ, Boissonnet CP, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008 ; 121: 58-65
80. Tanaka H, Shimabukuro T, Shimabukuro M. High prevalence of metabolic syndrome among men in Okinawa. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 284–288
81. Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, Aizawa Y, Makiyama Y, Usuda Y, Watanabe T, Kurashina Y. Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: this phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *Int J Cardiol* 2006; 109: 213–218

82. Lu B, Yang Y, Song X, Dong X, Zhang Z, Zhou L, Li Y, Zhao N, Zhu X, Hu R. An evaluation of the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome in Chinese patients older than 30 years and diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55: 1088–1096.
83. Fezeu L, Beverly B, Andre-Pascal K, Sobngwl E, Mbanya JC. Metabolic syndrome in a sub-Saharan African setting: central obesity may be the key determinant. *Atherosclerosis* 2007; 193: 70-76
84. Young F, Critchley JA, Johnstone LK, Unwin NC. A review of co-morbidity between infectious and chronic disease in Sub-Saharan Africa: TB and Diabetes mellitus, HIV and metabolic Syndrome, and the impact of globalization. *Globalization and Health* 2009; 5: 9
85. Janus ED, Laatikainen T, Dunbar JA, Kilkkinen A, Bunker SJ, Philpot B, Tideman PA, Tirimacco R, Heistaro S. Overweight, obesity and metabolic syndrome in rural southeastern Australia. *Med J Aust* 2007; 187: 147-152
86. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE. The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 ; 77: 471-478
87. Gentles D, Metcalf P, Dyal L, Sundborn G, Schaaf D, Black P, Scragg R, Jackson R. Metabolic syndrome prevalence in a multicultural population in Auckland, New Zealand. *N Z Med J* 2007; 120(1248): U2399
88. Gale EAM. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1679-1683
89. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *Am Heart J* 2005; 149: 20-32
90. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
91. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50
92. Stone NJ, Saxon D. Approach to treatment of the patient with metabolic syndrome: lifestyle therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(4A): 15E-21E
93. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579
94. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865
95. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005; 54:2460-2470
96. Ruan X, Zheng F, Guan Y. PPARs and the kidney in metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F1032-1047

70 Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο στην εφηβική και εφηβική ηλικία και σχέση με κεντρική παχυσαρκία

97. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153
98. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003
99. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357-362.
100. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158
101. Ford ES, Chaoyang L. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008; 152: 160-164
102. Kiess W, Bluher S, Kapellen T, Korner A. Metabolic syndrome in children and adolescents: prevalence, public health issue and time for initiative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 268-271
103. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656
104. Smoak CG, Burke GL, Webber LS, Harsha DW, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of obesity to clustering of cardiovascular disease risk factors in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 364-372
105. Lauer RM, Connor WE, Leaverton PE, Reiter MA, Clarke WR. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine Study. *J Pediatr* 1975; 86: 697-706
106. Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 884-899
107. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1842-1847
108. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*. 1998; 317: 319-321

109. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51: 204-209
110. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects. The San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1993; 42: 154-161
111. Lurbe E, Alvarez V, Redon J. Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 362-367
112. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse EK et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701-710
113. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136: 664-672
114. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951-957
115. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New Engl J Med* 2002; 346: 802-810
116. Brambilla P, Lissau I, Flodmark CE, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, Pietrobelli A. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric definition. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 591-600
117. Garnett SP, Baur LA, Srinivasan S, Lee JW, Cowell CT. Body mass index and waist circumference in midchildhood and adverse cardiovascular disease risk clustering in adolescence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 549-555
118. Ryan MC, Fenster Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 40-46
119. Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, Fleta J, Sarria A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1307-12
120. Fox K, Peters D, Armstrong N, Sharpe P, Bell M. Abdominal fat deposition in 11-year-old children. *Int J Obes* 1993; 17: 11-16
121. Savva SC, Tornaritis M, Savva M, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes* 2000; 24: 1453-1458

72 Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο στην εφηβική και εφηβική ηλικία και σχέση με κεντρική παχυσαρκία

122. Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, Grozdeva KP, Stratev VK, Tzaneva VI. Waist circumference percentile curves for Bulgarian children and adolescents aged 6-18 years. *Int J Pediatr Obes* 2009; 4: 381-388
123. Schwandt p, Kelishadi R, Haas GM. First reference curves of waist circumference for German children in comparison to international values: the PEP family Heart Study. *World J Pediatr* 2008; 4: 259-266
124. Hatipoglu N, Ozturk A, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Seyhan S, Lokoglu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 383-389
125. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119(4): 628-647
126. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98(4 Pt 1): 649-658
127. 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
128. Cook S, Weitzman M, Auinger MS, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7
129. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 833-841
130. Bokor S, Frelut ML, Vania A, Hadjiathanasiou CG, Anastasakou M, Malecka-Tendera E, Matusik P, Molnar D. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3(Suppl 2):S3-S-6
131. Ekelund U, Anderssen S, Andersen LB, Riddoch CJ, Sardinha LB, Luan J, Froberg k, Brage S. Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a population based sample of European youth. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 90-96
132. Kelishadi R, Ardalan G, Adeli K, Motaghian M, Majdzadeh R, mahmood-Arabi MS, Delavari A, Riazi MM, Namazi R, Ramezani MA; CASPIAN Study group. Factor analysis of cardiovascular risk clustering in pediatric metabolic syndrome: CASPIAN study. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 208-215

133. Edwards KL, Newman B, Mayer E, Selby JV, Krauss RM, Austin MA. Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 241-253
134. Hong Y, Pedersen NL, Brismar K, de Faire U. Genetic and environmental architecture of the features of the insulin resistance syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 143-152
135. Krebs NF, Jacobson MS; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003; 112: 424-430
136. Dietz WH. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *J Nutr* 1998; 128 Suppl 2: 411-414
137. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998; 101: E5
138. Plagemann A, Harder T. Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metab Syndr Relat Disord* 2005; 3: 222-232
139. Cole TJ. Early causes of child obesity and implications for prevention. *Acta Paediatr (Suppl)* 2007; 96: S2-S4
140. Delzenne NM, cani PD. A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 636-640
141. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F. Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 523-530
142. Dixon LB, Pellizzon MA, Jawad AF, Tershakovec AM. Calcium and dairy intake and measures of obesity in hyper- and normocholesterolemic children. *Obes Res* 2005;13:1727-1738
143. Hirschler V, Oestreicher K, Beccaria M, Hidalgo M, Maccallini G. Inverse association between insulin resistance and frequency of milk consumption in low-income Argentinean school children. *J Pediatr* 2009; 154: 101-105
144. American Heart Association, Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gilman MW, Lichtenstein AH, Rattay KT, Steinberger J, Stettler N, Van Horn L. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics* 2006; 117: 544-559
145. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Lin SS, Barnard RJ. Effect of a diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation and monocyte adhesion in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 249-259
146. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1657-1665
147. Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Barlett SJ, Macera CA, Anderson RE. Television watching, energy intake and obesity in US children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 360-365
148. Steffen LM, Harnack LJ, Lin E, Luepker RV, Arnett DK. Parental body mass index and television watching is associated with offspring body mass index and television: the Minnesota Heart Survey.

74 Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο στην εφηβική και εφηβική ηλικία και σχέση με κεντρική παχυσαρκία

Presented at: **North American Association for the Study of Obesity Annual Meeting**: October 14 2003; Fort Lauderdale , Fla

149. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal M, Dietz H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **BMJ** 2000; 320: 1-6
150. Cook S, Auinger P, Huang TTK. Growth Curves for Cardio-Metabolic Risk Factors in Children and Adolescents. **J Pediatr** 2009;155:S6.e15-26
151. Harrell JS, Gansky SA, McMurray RG, Bangdiwala SI, Frauman AC, Brandley CB. School-based interventions improve heart health in children with multiple cardiovascular risk factors. **Pediatrics** 1998; 102: 371-380
152. Manios Y, Moschandreas J, Hatzis C, Kafatos A. Health and nutrition education in primary schools of Crete: changes in chronic disease risk factors following a 6-year intervention programme. **Br J Nutr** 2002; 88: 315-324
153. Hardin DS, Hebert JD, Bayden T, Dehart M, Mazur L. Treatment of childhood syndrome X. **Pediatrics** 1997; 100: E5
154. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. **J Pediatr** 2003; 142: 253-258
155. Ekblom O, Oddsson K, Ekblom B. Health-related fitness in Swedish adolescents between 1987 and 2001. **Acta Paediatr** 2004; 93: 682-686
156. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **New Engl J Med** 2002; 346: 393-403
157. Raustrop A, Pangrazi RP, Stahle A. Physical activity level and body mass index among schoolchildren in south-eastern Sweden. **Acta Paediatr** 2004; 93: 400-404
158. Freemark M, Bursley D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. **Pediatrics** 2001; 107: E55
159. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. **Metabolism** 2001 Dec; 50: 1457-61
160. Hirschler V, Aranda C, de Lujan Calcagno M, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? **Arch Pediatr Adolesc Med** 2005; 159:740-744
161. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and insulin sensitivity. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:108-113
162. Sung RY, Yu CC, Choi KC, McManus A, Li AM, Xu SL, Chan D, Lo AF, Chan JC, Fok TF. Waist circumference and body mass index in Chinese children: cutoff values for predicting cardiovascular risk factors. **Int J Obes (Lond)** 2007; 31: 550-558
163. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EY, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Circulation** 2004;110:2494-2497

164. Serap S, Mevlut B, Inanc C, Ender S. Metabolic syndrome in childhood obesity. *Indian Pediatr* 2007; 44: 657-662
165. Stratton G, Canoy D, Boddy LM, Taylor SR, Hackett AF, Buchan IE. Cardiorespiratory fitness and body mass index of 9-11-year-old English children: a serial cross-sectional study from 1998 to 2004. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1172-1178
166. Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, Anagnostopoulou T, Apostolaki I. Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 765-771
167. Kafatos A, Codrington CA, Linardakis M. Obesity in childhood: the Greek experience. *World Rev Nutr Diet* 2005; 94:27-35
168. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in british children. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 902-907
169. Friedeweld W, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502
170. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic Med* 2002; 19: 527-534
171. Leger LA, Lambert J. A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO₂ max. *Eur J Appl Physiol* 1982; 49:1-12
172. Liu NY, Plowman SA, looney MA. The reliability and validity of the 20-meter shuttle run test in American students 12 to 15 years old. *Res Q Exerc Sport* 1992; 63: 360-365
173. van Mechelen W, Hlobil H, Kemper HC. Validation of two running tests as estimates of maximal aerobic power in children. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986; 55: 503-506
174. Kafatos A, Verhagen H, Moschandreas J, Apostolaki I, Van Westerop JJ. Mediterranean diet of Crete: foods and nutrient content. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1487-1493
175. Moschandreas J, Kafatos A. Food and nutrient intakes of Greek (Cretan) adults. Recent data for food-based dietary guidelines in Greece. *Br J Nutr* 1999; 81 (Suppl 2): S71-76
176. Alberti KG, Zimmet PZ. 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: 539-553
177. Shaibi GQ, Goran MI. Examining metabolic syndrome definitions in overweight Hispanic youth: a focus on insulin resistance. *J Pediatr* 2008; 152: 171-176
178. Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, Adeli K, Delavari A, Majdzadeh R, for the Caspian Study Group. Pediatric metabolic syndrome and associated anthropometric indices: The CASPIAN Study. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 1625-1634
179. DuBose KD, Stewart EE, Charbonneau SR, Mayo MS, Donnelly JE. Prevalence of the metabolic syndrome in elementary school children. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 1005-1011
180. Duncan G, Li S, Zhou X-K. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004; 27: 2438-2443

76 Πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο στην εφηβική και εφηβική ηλικία και σχέση με κεντρική παχυσαρκία

181. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9: 179-187
182. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-14
183. Molnar D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes* 2004; 28: S70-74
184. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin R, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New Engl J Med* 2002; 346: 802-810
185. Valle M, Gascon F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, Morales R, Canete R. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metabolism* 2002; 51: 423-428
186. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O' Loughlin J, Lavallee C, Levy E, Lambert M. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem* 2003; 49: 644-649
187. Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion. *Obes Rev* 2001; 2:117-130
188. Fisher IO, Johnson RK, Linnquist C, Birch LL, Goran MI. Influence of body composition on the accuracy of reported energy intake in children. *Obes Res* 2000;8:597-603
189. Maffei C, Schutz Y, Zaffanello M, Piccoli R, Pinelli L. Elevated energy expenditure and reduced energy intake in obese prepubertal children: paradox of poor dietary reliability in obesity? *J Pediatr* 1994; 124:3 48-35

ΠΕΡΙΛΗΨΗ**ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΦΗΒΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ**

Μαρία Μπιτσώρη, Παιδιάτρος

Επιβλέπων: Α. Καφάτος

Τριμελής επιτροπή: Α. Καφάτος, Μ. Καλμαντή, Ε. Γαλανάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έχει από καιρό παρατηρηθεί ότι οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, δηλαδή η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, οι διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, και η υπέρταση, τείνουν να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο. Ενώ αρχικά η συνύπαρξη αυτή είχε θεωρηθεί τυχαία καθώς πρόκειται για καταστάσεις αρκετά συχνές στους ενήλικες, το 1988 διατυπώθηκε η υπόθεση ότι πρόκειται για ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα που οφείλεται σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Η υπόθεση αυτή είχε μεγάλη απήχηση και άνοιξε νέους δρόμους στην κατανόηση και τη μελέτη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Διάφοροι όροι χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν τη νέα νοσολογική οντότητα, όπως «**σύνδρομο X**», «**σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη**», «**κουαρτέτο του θανάτου**» «**πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο**», «**δυσμεταβολικό σύνδρομο**» και τελευταία απλώς «**μεταβολικό σύνδρομο**». Στην παρούσα εργασία προτιμήθηκε ο όρος **πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο (ΠΜΣ)** θεωρώντας ότι περιγράφει πιο εύστοχα την οντότητα χωρίς να δημιουργεί σύγχυση με άλλες καταστάσεις.

Το ΠΜΣ περιλαμβάνει διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και παχυσαρκία και για τη διάγνυσή του έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι δείκτες ανίχνευσης των διαταραχών αυτών. Ενώ αποτελεί ακόμη αντικείμενο συζήτησης ποιοι είναι οι πιο αξιόπιστοι δείκτες για τη διάγνωση των βασικών διαταραχών του ΠΜΣ καθώς και ποιο άλλο κλινικό ή εργαστηριακό χαρακτηριστικό μπορεί να συμπεριλαμβάνεται, έγκυρα ιατρικά σώματα έχουν θεσπίσει κριτήρια για τη διάγνωση του. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι της **Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization, WHO)** του 1999, του **US National Cholesterol Education Program III (NCEP III)** του 2001 (με πιο πρόσφατη αναθεώρηση το 2005) και του **International Diabetes Foundation (IDF)** του 2005, με επικρατέστερα τα κριτήρια του NCEP III. Σύμφωνα με αυτά η

ΓΕΝΙΚΟ
ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ορισμός-
Κριτήρια

διάγνωση του ΠΜΣ τίθεται όταν υπάρχουν 2 από τα ακόλουθα 5 κριτήρια: **γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL, αρτηριακή πίεση (ΑΠ) $\geq 130/85$ mm Hg, τριγλυκερίδια (TG) ≥ 150 mg/dL, χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) < 40 mg/dL (άνδρες) και < 50 mg/dL (γυναίκες) και περίμετρος μέσης (ΠΜ) > 102 cm (άνδρες) και > 88 cm (γυναίκες).**

Παθογένεια

Η παθογένεια του ΠΜΣ αποδίδεται σύμφωνα με κάποιους ερευνητές κυρίως στην **αντίσταση στην ινσουλίνη** και σύμφωνα με άλλους κυρίως στη **διαταραχή αποθήκευσης ενέργειας** που συμβαίνει στην παχυσαρκία. Όσοι υποστηρίζουν την πρώτη θεωρία πιστεύουν ότι υπάρχει διαταραχή στη μεταφορά του σήματος της ινσουλίνης (signaling) με αποτέλεσμα την ευόδωση της οδού μεταφοράς σήματος που οδηγεί σε ενεργοποίηση των μιτογόνων και προ-φλεγμονωδών δράσεων της ορμόνης σε βάρος των μεταβολικών και αναβολικών της δράσεων. Οι υποστηρικτές της δεύτερης θεωρίας πιστεύουν ότι η παχυσαρκία είναι η πρωταρχική διαταραχή, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τη διήθηση άλλων οργάνων, όπως του ήπατος και του μυϊκού ιστού, από λιπίδια και την πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη που οδηγεί στις υπόλοιπες μεταβολικές διαταραχές του ΠΜΣ.

Αιτιολογία

Για την αιτιολογία του ΠΜΣ έχουν διατυπωθεί επίσης διάφορες θεωρίες. Για κάποιους θεωρείται **ενδοκρινολογική διαταραχή** που έχει κεντρική προέλευση και προκύπτει από δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και υπερπαραγωγή κορτιζόλης, σε βάρος της αυξητικής ορμόνης και των ορμονών του φύλου, ως αποτέλεσμα απάντησης στο stress που χαρακτηρίζει το σύγχρονο τρόπο ζωής. Για άλλους το ΠΜΣ θεωρείται **ανοσολογική διαταραχή** που οφείλεται σε χρόνια φλεγμονή, όπως υποδεικνύουν τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), και προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6, IL-6), και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) που διαπιστώνονται στους πάσχοντες και στους παράγοντες αυτούς αποδίδεται η αντίσταση στην ινσουλίνη και η διαταραχή στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Μια άλλη γραμμή σκέψης, αξιολογώντας επιδημιολογικά δεδομένα που σχετίζουν το ΠΜΣ με ιστορικό ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (intrauterine growth retardation, IUGR) και μετέπειτα ταχεία αντισταθμιστική αύξηση (catch-up growth), θεωρεί ότι το ΠΜΣ έχει

εμβρυϊκή προέλευση. Αποδίδεται είτε σε γενετικά καθορισμένη δυσλειτουργία των υποδοχέων της ινσουλίνης ή του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα I (insulin-like growth factor-I, IGF-I), που οδηγεί σε ενδομήτρια καθυστέρηση στην εμβρυϊκή ζωή και σε αντίσταση στην ινσουλίνη αργότερα, είτε σε υποπλασία των οργάνων περιλαμβανομένου του παγκρέατος λόγω της ενδομήτριας καθυστέρησης και αδυναμία προσαρμογής τους στην κατάσταση υπερπροσφοράς τροφής που ακολουθεί τη γέννηση. Η τελευταία υπόθεση αποδίδει σημαντικό ρόλο και στο ενδομήτριο stress του εμβρύου που υπολείπεται σε ανάπτυξη και τους ενδοκρινικούς μηχανισμούς που κινητοποιούνται. Όλες οι υποθέσεις για την προέλευση του ΠΜΣ ενσωματώνουν σε κάποιο βαθμό τις πρόσφατα αποκτηθείσες γνώσεις για τον **ενδοκρινικό ρόλο του λιπώδους ιστού** και θεωρούν ότι υπάρχει **γενετικό υπόβαθρο** που ακόμη δεν έχει προσδιοριστεί ακριβώς.

Το ΠΜΣ, ακολουθώντας τους δείκτες της παχυσαρκίας που εμφανίζουν μεγέθη επιδημίας στις Δυτικές χώρες διαπιστώνεται σε αυξανόμενο αριθμό ενηλίκων ακόμη και στις νεαρότερες ηλικίες. Υπολογίζεται ότι περίπου το ¼ του ενήλικου πληθυσμού των Δυτικών χωρών εμφανίζει ΠΜΣ σύμφωνα με τα κριτήρια του NCEP κυρίως, με μικρές διαφορές μεταξύ ΗΠΑ, Ευρωπαϊκών χωρών, Ιαπωνίας και Ινδίας, ενώ αυξανόμενη συχνότητα παρουσιάζουν και οι χώρες της Λατινικής Αμερικής και οι υπόλοιπες Ασιατικές χώρες. Διαφορές μεταξύ φύλων και φυλών έχουν διαπιστωθεί, με μεγαλύτερα ποσοστά στους άνδρες της λευκής φυλής και στις γυναίκες της μαύρης και της κίτρινης καθώς και ιδιαίτερα μεγάλα ποσοστά σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες όπως οι γηγενείς πληθυσμοί της Βόρειας Αμερικής και της Ωκεανίας.

Τα τελευταία 2-3 χρόνια η ιδέα του ΠΜΣ που οδήγησε σε πολλή και ενδιαφέρουσα έρευνα αμφισβητείται. Εκφράζονται επιφυλάξεις για την ύπαρξη της οντότητας όπως επίσης και για την αξία της διάγνωσής της. Παραμένει όμως γεγονός ότι οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό νοσήματα τείνουν να συνυπάρχουν και όπως φαίνεται από μελέτες που εστιάζουν στη μικρότερη ηλικία υπάρχει ανάγκη έγκαιρης αναγνώρισης και πρόληψης.

Είναι γνωστό από διαχρονικές μελέτες ότι η παιδική παχυσαρκία έχει την τάση να παραμένει και στην ενήλικη ζωή. Η πιθανότητα ενός παχύσαρκου νηπίου να γίνει παχύσαρκος ενήλικας εκτιμάται στο 20% και αυξάνει στο 80% για έναν

Επιδημιολογία

Παιδική Ηλικία

Εφηβεία

παχύσαρκο έφηβο. Την ίδια τάση παρουσιάζουν ο καθένας χωριστά και οι υπόλοιποι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, που επίσης φαίνεται να εμφανίζονται από πολύ νωρίς στη ζωή. Διαχρονικές μελέτες μεγάλης διάρκειας, όπως η **Bogalusa Heart Study** στις ΗΠΑ έδειξαν ότι και η συνύπαρξη τουλάχιστον δύο καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου υπάρχει από την παιδική ηλικία. Άτομα που περιελήφθησαν σε τέτοιου είδους μελέτες ως παιδιά και που ταξινομήθηκαν στο τεταρτημόριο με τις πιο αυξημένες τιμές των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου παρέμειναν στο ίδιο τεταρτημόριο 8 χρόνια αργότερα, ως νεαροί ενήλικες. Η αύξηση του ποσοστού του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2D) στα παιδιά και τους εφήβους τα τελευταία χρόνια υποδεικνύει ότι όχι μόνο συνυπάρχουν καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου στα παιδιά και τους εφήβους, αλλά υπάρχει και μάλιστα σε υπολογίσιμα ποσοστά, η πλήρης εικόνα του ΠΜΣ που συναντάται στους ενήλικες.

Με δεδομένα τα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία σήμερα θα ήταν πολύ χρήσιμο ένα απλό μεθοδολογικό σχήμα που θα βοηθούσε όσους ασχολούνται με την υγεία των παιδιών να διακρίνουν μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών όσα έχουν αυξημένο κίνδυνο για συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου. Ενώ πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες στη διάρκεια της τελευταίας 10ετίας υποδεικνύουν ότι τα χαρακτηριστικά του ΠΜΣ συναντώνται με αυξανόμενη συχνότητα σε παχύσαρκα παιδιά σε όλο και μικρότερη ηλικία, η διάγνωσή του σε αναπτυσσόμενα άτομα έχει ιδιαίτερη δυσκολία. Από πολλούς ερευνητές έγινε προσπάθεια προσαρμογής των κριτηρίων που υπάρχουν για τη διάγνωση του ΠΜΣ στους ενήλικες στην παιδική ηλικία χωρίς να υπάρξει γενικότερη ομοφωνία. Φαίνεται ότι στην παιδική ηλικία έχει ιδιαίτερη σημασία η κεντρική παχυσαρκία και έχει διαπιστωθεί ότι η περίμετρος μέσης (ΠΜ) είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από ότι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) για την ανίχνευση ατόμων με συνύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Όμως δεν υπάρχει και πάλι γενικότερη συμφωνία για το ποια τιμή ΠΜ είναι η πιο κατάλληλη να διακρίνει τα παιδιά και τους εφήβους υψηλού κινδύνου. Οι διαφορές στους πληθυσμούς και στη μεθοδολογία που έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες έχουν οδηγήσει σε διαφορετικά συμπεράσματα. Κάποιοι προτείνουν ότι πρέπει να χρησιμοποιηθεί η 90ή εκατοστιαία θέση (εθ) ΠΜ για το φύλο και την ηλικία στα κριτήρια διάγνωσης του ΠΜΣ στα παιδιά ενώ άλλοι προτείνουν την 75η. Επιπλέον, δεν υπάρχει αρκετή πληροφορία για τη σχέση της

διατροφής με την εμφάνιση φαινότυπου ΠΜΣ στις νεαρότερες ηλικίες καθώς και τις επιπτώσεις που μπορεί να έχει ο συγκεκριμένος φαινότυπος στην καρδιοαναπνευστική αντοχή (fitness).

Σκοπός

Στην παρούσα εργασία διερευνήθηκε η κλινική σημασία της ΠΜ στο να ανιχνεύσει εφήβους με φαινότυπο ΠΜΣ και επηρεασμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή σε σχολικό πληθυσμό υγιών παιδιών που ελάμβαναν μέρος σε πρόγραμμα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου στην παιδική ηλικία και πολυεπίπεδης παρέμβασης. Μελετήθηκε επίσης κατά πόσον ο φαινότυπος ΠΜΣ στην ηλικία αυτή σχετίζεται με τις διατροφικές συνήθειες των εφήβων. Για το σκοπό αυτό χωρίστηκε ο αρχικός πληθυσμός σε τεταρτημόρια με βάση την ΠΜ και συγκρίθηκαν οι έφηβοι που βρίσκονταν στα ακραία τεταρτημόρια ως προς την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, τη συνύπαρξή τους στο ίδιο άτομο, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την καρδιοαναπνευστική αντοχή και τις διατροφικές τους συνήθειες.

Πληθυσμός

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη προέκυψαν μέσα από ευρύτερο πρόγραμμα μελέτης του καρδιαγγειακού κινδύνου στα παιδιά της Κλινικής Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής του Πανεπιστημίου Κρήτης που ξεκίνησε το 1992 και συμπεριέλαβε 1046 παιδιά-μαθητές Α' Δημοτικού, ηλικίας 5,5-6,5 ετών από 40 σχολεία που επελέγησαν με τυχαιοποίηση και από τους 4 νομούς της Κρήτης. Ο αρχικός πληθυσμός χωρίστηκε σε δύο ομάδες, παρέμβασης (602 παιδιά) και ελέγχου (444 παιδιά) και αντιπροσωπευτικό δείγμα του επανεξετάστηκε κατά τα διαστήματα: 1994-95, σε ηλικία 8,5-9,5 ετών (461 παιδιά), 1997-98, σε ηλικία 11,5-12,5 ετών (831 παιδιά) και 2001-02, σε ηλικία 14,5-15,5 ετών (634 παιδιά). Το πρόγραμμα είχε την έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και του Υπουργείου Παιδείας και απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή των παιδιών ήταν η γραπτή συγκατάθεση των γονέων τους και η δική τους προφορική συναίνεση. Όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στα σχολεία, με τα παιδιά σε 12ωρη νηστεία, μεταξύ 8.30 πμ-13.00 μμ. Κάθε εκτίμηση περιελάμβανε κλινική εξέταση και σωματομετρήσεις, συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τα παιδιά και τους γονείς, λήψη δειγμάτων αίματος και δοκιμασίες καρδιοαναπνευστικής απόδοσης.

Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης αποτελούνταν από μαθητές που συμμετείχαν στις επανεκτιμήσεις του 1997-98 και 2001-02, για τους οποίους υπήρχαν πλήρη στοιχεία και δείγματα αίματος και ανήκαν στα ακραία τεταρτημόρια ($\geq 75^{\text{η}}$ εθ και

≤ 25^η εθ) ως προς την ΠΜ κατά την εξέταση σε ηλικία 11,5-12,5 ετών και παρέμειναν σε αυτά κατά την εξέταση σε ηλικία 14,5-15,5 ετών. Στο συγκεκριμένο πληθυσμό ελήφθη κατόπιν ενημέρωσης επιπλέον δείγμα αίματος για προσδιορισμό ινσουλίνης νηστείας. Για καθένα από τα παιδιά αυτά συμπληρώθηκε δελτίο που περιελάμβανε σωματομετρήσεις, αρτηριακή πίεση (ΑΠ), ευρήματα κλινικής εξέτασης, γλυκόζη και λιπίδια ορού, ινσουλίνη νηστείας καθώς και το δείκτη ομοιοστατικού μοντέλου αντίστασης στην ινσουλίνη (homeostatic model assessment index insulin resistance, HOMA-IR). Τα δελτία εκτίμησης της ηλικίας 14,5-15,5 ετών χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανάλυση.

Το βάρος (ΒΣ) και το ύψος (ΥΣ) σώματος μετρήθηκαν με τα παιδιά να φορούν τα εσώρουχά τους και χωρίς παπούτσια και η ΠΜ μετρήθηκε στο ύψος του ομφαλού. Ο δείκτης μάζας σώματος προσδιορίστηκε με τον τύπο ΒΣ (kg)/ΥΣ (m)². Η ΑΠ μετρήθηκε στο δεξιό βραχίονα, με υδραργυρικό μανόμετρο και κατάλληλη περιχειρίδα και το παιδί σε καθιστή θέση, με τελική καταγραφή του μέσου όρου τριών μετρήσεων. Τα δείγματα αίματος κρατήθηκαν σε φορητό ψυγείο μέχρι τη μεταφορά τους στο εργαστήριο της Κλινικής όπου προσδιορίστηκαν η γλυκόζη, τα τριγλυκερίδια (Tg) η ολική χοληστερόλη (total cholesterol, TC), η χοληστερόλη των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) και η χοληστερόλη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C). Ο δείκτης HOMA-IR προσδιορίστηκε με τον τύπο γλυκόζη νηστείας x ινσουλίνη νηστείας/22,5. Η καρδιοαναπνευστική αντοχή ελέγχθηκε με το παλίνδρομο τρέξιμο αντοχής. Οι διαιτητικές συνήθειες εκτιμήθηκαν με καταγραφή της εβδομαδιαίας συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων καθώς και με καταγραφή διαιτητικού ιστορικού του τελευταίου 24ώρου και η ανάλυση των διαιτολογικών στοιχείων έγινε από την Ηλεκτρονική Βάση Τροφίμων της Κλινικής.

Ο φαινότυπος του ΠΜΣ καθορίστηκε από την παρουσία ≥ 3 από τα κριτήρια που καθορίστηκαν για τη διάγνωση του ΠΜΣ στα παιδιά με προσαρμογή των κριτηρίων του NCEP III για τους ενήλικες. Η αντίσταση στην ινσουλίνη προσδιορίστηκε με βάση τις τιμές της ινσουλίνης νηστείας και του HOMA-IR.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το SPSS 14. Η εκτίμηση των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων εφήβων που συγκρίθηκαν έγινε με το Student t-test ενώ οι αναλογίες συγκρίθηκαν με χ^2 ή Fisher's exact test. Η εκτίμηση κινδύνου για τα παιδιά που βρίσκονταν στο ανώτερο τεταρτημόριο ως προς την ΠΜ έγινε με ανάλυση

λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) και προσδιορισμό του σχετικού κινδύνου ή των λόγων των συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio) και των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (95% confidence intervals, CI). Ως στατιστικώς σημαντικές διαφορές ορίστηκαν τα επίπεδα με $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη περιελήφθησαν 207 έφηβοι, 105 από τους οποίους ανήκαν στο ανώτερο τεταρτημόριο ως προς την ΠΜ ($\geq 75^{\text{η}}$ εθ) και 102 στο κατώτερο ($\leq 25^{\text{η}}$ εθ), χωρίς διαφορές στην αναλογία αγοριών/κοριτσιών μεταξύ των δύο ομάδων. Οι έφηβοι με ΠΜ $\geq 75^{\text{η}}$ εθ για την ηλικία και το φύλο είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ($17,0 \pm 0,9$ έναντι $9,1 \pm 1,0$ $\mu\text{U/mL}$) και HOMA-IR ($3,29 \pm 1,8$ έναντι $1,81 \pm 0,2$), συστολική ΑΠ ($125,6 \pm 1,1$ έναντι $116,0 \pm 1,1$ mm Hg), διαστολική ΑΠ ($78,0 \pm 0,9$ έναντι $71,5 \pm 0,9$ mm Hg), τριγλυκερίδια ($78,0 \pm 3,4$ έναντι $62,3 \pm 3,3$ mg/dL), LDL-C ($106,8 \pm 2,8$ έναντι $96,1 \pm 2,8$ mg/dL) και σημαντικά χαμηλότερες τιμές HDL-C (46.2 ± 1.2 vs 53.4 ± 1.1 mg/dL) και καρδιοαναπνευστική αντοχή σε σύγκριση με τους εφήβους με ΠΜ $\leq 25^{\text{η}}$ εθ. Η συχνότητα εμφάνισης του φαινοτύπου του ΠΜΣ μεταξύ των παιδιών με ΠΜ $\geq 75^{\text{η}}$ εθ ήταν 13,5%, ενώ τα περισσότερα παιδιά με ΠΜ $\leq 25^{\text{η}}$ εθ δεν είχαν κανέναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Μεταξύ των κριτηρίων του ΠΜΣ ο σχετικός κίνδυνος για τα παιδιά με ΠΜ $\geq 75^{\text{η}}$ εθ ήταν υψηλότερος για υπερτριγλυκεριδαιμία (odds ratio 6,12, $p=0,006$) και αυξημένη ΑΠ (odds ratio 4,05, $p < 0,001$) και χαμηλότερος για αυξημένη γλυκόζη νηστείας. Ο σχετικός κίνδυνος όμως για αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμούμενος τόσο με τα επίπεδα ινσουλίνης όσο και με το δείκτη HOMA-IR ήταν ιδιαίτερα υψηλός, ενώ η πιθανότητα να έχουν τα παιδιά με ΠΜ $\geq 75^{\text{η}}$ εθ φυσιολογική καρδιοαναπνευστική αντοχή ήταν μόνο 0,15. Από την ανάλυση των διαιτολογικών δεδομένων διαπιστώθηκε σημαντικά μικρότερη κατανάλωση ενέργειας από τα παιδιά με ΠΜ $\geq 75^{\text{η}}$ εθ καθώς και υψηλότερη κατανάλωση ασβεστίου ενώ ως προς τα άλλα μακροστοιχεία που αναλύθηκαν οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Συζήτηση

Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η ΠΜ, ένας απλός σωματομετρικός δείκτης πολύ εύκολα διαθέσιμος στην κλινική πράξη μπορεί να διακρίνει εφήβους με αυξημένη πιθανότητα για συνύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, ενώ βρέθηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό εφήβων με ΠΜ $\geq 75^{\text{η}}$ εθ σε δεδομένο πληθυσμό έχει τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά πλήρως εκδηλωμένου ΠΜΣ.

Αρκετές μελέτες με πληθυσμό παιδικής και εφηβικής ηλικίας κατέληξαν σε ανάλογο συμπέρασμα χρησιμοποιώντας όμως είτε κλινικό πληθυσμό ή πληθυσμό με μεγάλο εύρος ηλικίας. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε πιο ομοιογενής πληθυσμός υγιών παιδιών, με σχεδόν ολοκληρωμένη εφηβεία και τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ΠΜ θα πρέπει να περιλαμβάνεται στα κριτήρια διάγνωσης του ΠΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία. Το όριο όμως που αναγνωρίζει τα άτομα υψηλού κινδύνου στις ηλικίες αυτές παραμένει αντικείμενο περαιτέρω διερεύνησης.

Η συχνότητα του φαινοτύπου του ΠΜΣ μεταξύ των εφήβων της παρούσας μελέτης βρέθηκε ότι είναι από τις χαμηλότερες που έχουν αναφερθεί σε μελέτες με πληθυσμό ανάλογης ηλικίας και φαίνεται ότι συμφωνεί με δεδομένα που υπάρχουν κυρίως από Ευρωπαϊκές χώρες. Μεγαλύτερη συχνότητα, που σε κάποιες μελέτες πλησιάζει το 50% του υπό μελέτη πληθυσμού έχει διαπιστωθεί σε εφήβους και παιδιά στις ΗΠΑ, ευρήματα που τελευταία εγείρουν προβληματισμό ως προς το κατά πόσο αντιπροσωπεύουν την πραγματικότητα ή αποτελούν στατιστική υπερεκτίμηση που προκύπτει από τις αντικειμενικές δυσκολίες προσδιορισμού κριτηρίων για τη διάγνωση του ΠΜΣ στα παιδιά και τους εφήβους.

Μεταξύ των κριτηρίων του ΠΜΣ στα παιδιά οι αυξημένες τιμές γλυκόζης φαίνεται να είναι το λιγότερο συχνό, κάτι που επιβεβαιώθηκε και από την παρούσα μελέτη. Φαίνεται ότι στα παιδιά άλλοι δείκτες διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης όπως ο HOMA-IR ή η ινσουλίνη νηστείας αντανακλούν καλύτερα την αντίσταση στην ινσουλίνη που χαρακτηρίζει το ΠΜΣ. Όμως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τις φυσιολογικές τιμές ινσουλίνης νηστείας στα παιδιά.

Οι μειωμένοι δείκτες καρδιοαναπνευστικής αντοχής των παιδιών με ΠΜ $\geq 75^{\text{η}}$ εθ υποδηλώνουν ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα και συμφωνούν με ευρήματα ανάλογων μελετών. Στην ανάλυση των διαιτολογικών δεδομένων δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές, βρέθηκε όμως ότι τα παιδιά με ΠΜ $\geq 75^{\text{η}}$ εθ καταναλώνουν σημαντικά λιγότερες θερμίδες από τα παιδιά με ΠΜ $\leq 25^{\text{η}}$ εθ. Επειδή η εκτίμηση έγινε με ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν οι ίδιοι οι συμμετέχοντες, το ενδεχόμενο απόκρυψης δεδομένων που συχνά χαρακτηρίζει τα υπέρβαρα παιδιά σε τέτοιου είδους εκτιμήσεις των διαιτολογικών τους

Συμπεράσματα

συνηθειών, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Από τα ευρήματα της μελέτης προκύπτει ότι $PM \geq 75^{\text{η}}$ εθ για την ηλικία και το φύλο σχετίζεται με ελαττωμένη καρδιοαναπνευστική αντοχή και φαινότυπο ΠΜΣ σε εφήβους. Όμως χρειάζονται ακόμη αρκετά δεδομένα για να καθοριστούν κανονιστικά όρια για την ΠΜ στην παιδική και εφηβική ηλικία. Η ινσουλίνη νηστείας και ο δείκτης HOMA-IR προσδιορίζουν επιτυχέστερα την αντίσταση στην ινσουλίνη στη νεαρή ηλικία από ότι τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στον ορό και θα πρέπει να περιληφθούν στα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΜΣ στην παιδική και εφηβική ηλικία. Για την εκτίμηση της σχέσης ΠΜΣ και διαιτολογικών συνηθειών στην παιδική και εφηβική ηλικία απαιτούνται λεπτομερέστερες αντικειμενικές μέθοδοι.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ