



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Παχυσαρκία και Μεταβολικό σύνδρομο**

Παντούλη Ιωάννα-Μαρία

Νοσηλεύτρια Τ.Ε

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογία-Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής.

Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμήμα  
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2021**



**UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE  
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM  
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**

---



**DIPLOMA THESIS**

**Obesity and Metabolic syndrome**

## Συντομογραφίες

AACE	American Association for Clinical Endocrinology
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
HDL	High density lipoprotein
HR	Hazard ratio
IDF	International Diabetes Federation
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
PAI-1	Plasminogen activator-inhibitor 1
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
TNF- $\alpha$	Tumour necrosis factor $\alpha$
VLDL	Very-low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization
ΣΔ2	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
ΜΣ-MetSyn	Μεταβολικό σύνδρομο-Metabolic Syndrome
ΔΜΣ-BMI	Δείκτης μάζας σώματος-Body mass index

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Εισαγωγή.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ .....	9
1.1 Ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου.....	9
1.2 Επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου.....	15
1.3 Κριτήρια διάγνωσης.....	19
1.3.1 Κεντρικού Τύπου Παχυσαρκία.....	19
1.3.2 Δυσλιπιδαιμία.....	22
1.3.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	25
1.3.4 Αρτηριακή πίεση.....	28
1.4 Παράγοντες κινδύνου.....	30
1.4.1 Γενετικοί παράγοντες.....	30
1.4.2 Τρόπος ζωής.....	31
1.4.3 Άλλες ασθένειες που συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο.....	33
1.4.4 Μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακά νοσήματα.....	33
1.4.5 Μεταβολικό Σύνδρομο και Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ).....	34
1.4.6 Μεταβολικό Σύνδρομο και καρκινογένεση.....	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	38
2.1 Μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία.....	38
2.2 Παράγοντες σύνδεσης της παχυσαρκίας με το μεταβολικό σύνδρομο.....	40
2.2.1 Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα.....	40
2.2.2 Κυτοκίνες της φλεγμονής.....	41
2.2.3 Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1).....	41
2.2.4 Λιπονεκτίνη.....	43
2.2.5 Λεπτίνη.....	44
2.2.6 Ρεσιστίνη.....	44
2.3 Παράγοντες επιρροής και αύξησης της παχυσαρκίας.....	44
2.4 Πρόληψη.....	46
2.5 Πρόγνωση.....	47
2.6 Αντιμετώπιση.....	47
Συμπέρασμα.....	50
Βιβλιογραφία.....	51

## Περίληψη

Από το 1988 μέχρι και το 2005 πολλοί προσπάθησαν να δώσουν τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) και να ορίσουν τα κριτήρια για τη διάγνωσή του. Πλέον, εφαρμόζονται πιο συχνά οι ορισμοί των NCEP/ATP III και IDF. Το κοινό σημείο των δύο ορισμών είναι ότι επικεντρώνονται στην περιφέρεια της μέσης, το οποίο αποτελεί μέτρο της κοιλιακής παχυσαρκίας. Επίσης, ειδικά διαγνωστικά κριτήρια έχουν προταθεί από τον IDF και αφορούν παιδιά και εφήβους ηλικίας μεταξύ 10-16 ετών. Και για τις τρεις ηλικιακές ομάδες αναγκαίο κριτήριο για τη διάγνωση του ΜΣ είναι η κεντρική παχυσαρκία, τα επίπεδα των λιπιδίων και η τιμή της αρτηριακής πίεσης. Ο επιπολασμός του ΜΣ τείνει να αυξάνεται συνεχώς φτάνοντας ακόμα και τον επιπολασμό της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη 2 (ΣΔ2).

Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και αποτελεί σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας. Τείνει να εξελίσσεται σε μια επιδημία τόσο στις προηγμένες όσο και στις υπανάπτυκτες χώρες, σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους, έχοντας σοβαρές επιπτώσεις στη σωματική και ψυχολογική τους υγεία. Η παχυσαρκία και πιο συγκεκριμένα η κεντρική παχυσαρκία, συνδέεται με την εμφάνιση του ΜΣ καθώς αποτελεί βασικό κριτήριο για τη διάγνωσή του. Η δυσλιπιδαιμία, δηλαδή αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης, η αντίσταση στην ινσουλίνη με υψηλά επίπεδα γλυκόζη νηστείας και η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι επίσης μερικά από τα χαρακτηριστικά του ΜΣ που όμως συντελούν και στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η πρόγνωση και η πρόληψη φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην αποτροπή εμφάνισης του ΜΣ και θεραπεύεται εύκολα εάν εξαλειφθούν ή μειωθούν οι αιτίες που το προκαλούν είτε με τη συντηρητική είτε με τη χειρουργική μέθοδο.

**Λέξεις – Κλειδιά:** παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, κριτήρια, διάγνωση, θεραπεία

## **Abstract**

From 1988 to 2005 many tried to define metabolic syndrome (MetSyn) and set the criteria for its diagnosis. The definitions of NCEP/ATP III and IDF are now more commonly used. The common denominator of the two definitions is that they focus on the waist circumference, which is a measure of abdominal obesity. Also, special diagnostic criteria have been proposed by the IDF and concern children and adolescents aged 10-16 years. For all three age groups a necessary criterion for the diagnosis of MetSyn is central type obesity, lipid levels and blood pressure value. The prevalence of MetSyn tends to increase steadily reaching even the prevalence of obesity and diabetes type 2.

Obesity is a multifactorial disease and is an important public health issue. It tends to develop into an epidemic in both advanced and underdeveloped countries, in adults, children and adolescents, with serious consequences for their physical and psychological health. Obesity, and more specifically central obesity, is associated with the appearance of MetSyn as it is a key criterion of its diagnosis. Dyslipidemia, high levels of triglycerides and low cholesterol, insulin resistance with elevated fasting glucose levels and high blood pressure are also some of the characteristics of the MetSyn that also contribute to the occurrence of cardiovascular disease.

Prognosis and prevention seem to play an important role in preventing the onset of MetSyn and can be easily treated if the causes are eliminated or reduced by either conservative or surgical methods.

**Key words:** obesity, metabolic syndrome, criteria, diagnosis, treatment

## Εισαγωγή

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένα σύμπλεγμα το οποίο περιλαμβάνει δυσανεξία στη γλυκόζη, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρά το γεγονός ότι έχουν εφαρμοστεί αρκετοί διαφορετικοί συνδυασμοί διαγνωστικών κριτηρίων για τον ορισμό του ΜΣ, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια αποδοχή για τη χρήση κριτηρίων που περιλαμβάνουν την περίμετρο μέσης ως δείκτης κεντρικής παχυσαρκίας, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και την λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (High density lipoprotein, HDL) ως δείκτες δυσλιπιδαιμίας καθώς και την πίεση αίματος μεγαλύτερη από 130/85mmHg. Ανεξαρτήτως από τον ορισμό, η εξάπλωση του ΜΣ αυξάνεται με γρήγορο ρυθμό στις δυτικές χώρες, τόσο στις προηγμένες όσο και στις υπανάπτυκτες. Πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ΜΣ προδιαθέτει την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) ενώ χαρακτηρίζεται από υψηλή θνησιμότητα. Επομένως, το ΜΣ μπορεί να είναι χρήσιμο ως πρακτικό εργαλείο για την πρόβλεψη σημαντικών μεταβολικών διαταραχών. Η ολοκληρωμένη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου είναι πολύ σημαντική για τη βελτίωση της υγείας σε προσωπικό και σε δημόσιο επίπεδο [1].

Η εξάπλωσης της παχυσαρκίας αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά και εφήβους. Η παχυσαρκία αποτελεί μια σύνθετη κατάσταση η οποία σχετίζεται με βιολογικούς, αναπτυξιακούς, περιβαλλοντικούς, συμπεριφορικούς και γενετικούς παράγοντες. Η συχνότερη αιτία παχυσαρκίας είναι η ανισότητα στο ενεργειακό ισοζύγιο, δηλαδή υπερβολική πρόσληψη θερμίδων χωρίς την αντίστοιχη θερμιδική κατανάλωση [2].

Η παχυσαρκία σχετίζεται με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών και αναπνευστικών νοσημάτων, (στεφανιαία νόσος, καρδιομυοπάθεια, υπέρταση, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αθηροσκλήρωση, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, λεμφοίδημα, χολοκυστίτιδα, χολολιθίαση, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα), διαφορετικών τύπων καρκίνου, (μαστού, εντέρου, ενδομητρίου, παγκρέατος, προστάτη, ωοθηκών, ουροδόχου κύστης) γαστρεντερικών προβλημάτων, μεταβολικών και ενδοκρινολογικών διαταραχών, (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, προδιαβήτης, ΜΣ, ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία), μυοσκελετικών και νευρολογικών προβλημάτων (πόνος στην πλάτη, οστεοαρθρίτιδα, χρόνια οσφυαλγία, εγκεφαλικά επεισόδια, ιδιοπαθής άνοια, ενδοκρανιακή υπέρταση, παραισθησία μεραλγίας), καθώς και ψυχολογικών διαταραχών (συχνό αίσθημα δυσμορφίας, χαμηλή αυτοεκτίμηση, κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές) [3].

Το ΜΣ συνδέεται στενά με έναν συγκεκριμένο τρόπο ζωής που χαρακτηρίζεται από συχνή κατανάλωση τροφίμων υψηλής θερμιδικής αξίας και χαμηλής περιεκτικότητας σε θρεπτικά συστατικά, και σωματική αδράνεια. Αυτή η συσχέτιση είναι πιο ισχυρή κατά την πρώιμη περίοδο της

ζωής με αποτέλεσμα η εμφάνιση παχυσαρκίας κατά την παιδική ηλικία να αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση του ΜΣ στην ενήλικη ζωή [4,5]. Η εξάπλωση της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους αυξήθηκε αρκετά τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια, παγκοσμίως [6]. Η επικράτηση της κοιλιακής παχυσαρκίας στην Ελλάδα είναι από τις πιο αυξημένες σε παγκόσμιο επίπεδο και φαίνεται να αυξάνεται. Στην Ελλάδα περίπου το 1/4 των αγοριών και κοριτσιών ηλικίας 7 ετών έχει κοιλιακή παχυσαρκία, ενώ σε παιδιά ηλικίας 9 ετών σχεδόν το 1/3 των αγοριών και 3/10 των κοριτσιών έχουν κοιλιακή παχυσαρκία [7].

Σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικούς πληθυσμούς αναφέρεται υψηλός επιπολασμός του ΜΣ σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους [8,9]. Το ΜΣ περιέγραψε για πρώτη φορά ο G. Reaven, και ορίζεται ως: «η σύνδεση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, διαταραχής ανοχής γλυκόζης και άλλων μεταβολικών διαταραχών που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου σε ενήλικες» [10]. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία ενός ή περισσότερων παραμέτρων ΜΣ στα παιδιά αποτελεί δυσμενή προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου και ΣΔ2 στην ενήλικη ζωή [11].

Η διατροφή φαίνεται να έχει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση του ΜΣ. Μελέτες έδειξαν ότι ένα δυτικοποιημένο διαιτολογικό μοτίβο συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για ΜΣ [12,13], σε αντίθεση με τη Μεσογειακή Διατροφή, στην οποία διαπιστώνεται χαμηλότερος επιπολασμός [14,15]. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις από επιδημιολογικά δεδομένα και κλινικές παρεμβάσεις ότι το Μεσογειακό μοτίβο διατροφής είναι πολύ αποτελεσματικό στη μείωση του κινδύνου του ΜΣ καθώς και στη μείωση των επιπτώσεων των μεμονωμένων παραμέτρων του συνδρόμου [16,17]. Οι αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο ζει και τρέφεται κάποιος μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά τις μεταβολικές ανωμαλίες που σχετίζονται με το ΜΣ [18].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### 1.1 Ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ)

Οι προσπάθειες για ορισμό του ΜΣ έχουν ξεκινήσει από το 1988 όταν ο Reaven περιέγραψε για πρώτη φορά το «Σύνδρομο X» το οποίο χαρακτηρίζονταν από αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, χαμηλή HDL-χοληστερόλη και αυξημένα VLDL-τριγλυκερίδια). Στον ορισμό του συνδρόμου X δεν συμπεριλαμβανόταν η παχυσαρκία. Ο όρος μεταβολικό σύνδρομο που προτάθηκε αρχικά από τον Haller και τον Hanefeld το 1975, χαρακτηρίζεται ως ο συνδυασμός υποκείμενων παραγόντων κινδύνου που όταν εκφράζονται μαζί, καταλήγουν σε ανεπιθύμητα για την υγεία αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ2 και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα οποία έχουν οδηγήσει στην αύξηση της θνησιμότητας κατά 1,6 φορές [19].

Αν και ο υψηλός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι αναγνωρισμένος από πολλούς οργανισμούς όπως ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (World Health Organization, WHO), η ευρωπαϊκή ομάδα για την μελέτη της αντίστασης στην ινσουλίνη (European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR), η αμερικανική ένωση κλινικής ενδοκρινολογίας, (American Association for Clinical Endocrinology, AACE) και ο διεθνής οργανισμός διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF), δεν υπάρχει ένας ενιαίος, ακριβής ορισμός του ΜΣ [20].

Όπως φαίνεται παρακάτω, διάφορες ομάδες ειδικών έχουν προσπαθήσει πολλές φορές να καθορίσουν τα κύρια χαρακτηριστικά του ΜΣ που θα βοηθούσαν στη καλύτερη αναγνώριση των ατόμων με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης. Η κάθε ομάδα έχει αναπτύξει το δικό της ορισμό με αλληλοκαλυπτόμενα διαγνωστικά κριτήρια πολλές φορές. Η πρώτη προσπάθεια ορισμού του ΜΣ έγινε με τα κριτήρια που δημοσίευσε ο WHO το 1998. Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ περιλαμβάνουν την ύπαρξη ενός από τα κάτωθι στοιχεία [21]:

- Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance, IGT)
- Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II
- Αντίσταση στην ινσουλίνη (ορίζεται ως η πρόσληψη γλυκόζης κατά τη διάρκεια υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού clamp κάτω από το κατώτερο τεταρτημόριο της πρόσληψης του υπό έρευνα πληθυσμού)

Και ταυτόχρονα παρουσία 2 ή περισσότερων από τα παρακάτω στοιχεία:

- Υψηλή αρτηριακή πίεση ( $\geq 140/90$ mmHg)
- Υπερτριγλυκεριδαμία ( $\geq 150$ mg/dl ή  $1.7$ mmol/l) ή/και μειωμένη HDL- χοληστερόλη (άνδρες  $< 35$ mg/dl ή  $0.9$ mmol/l, γυναίκες  $< 40$ mg/dl ή  $1.0$ mmol/l)
- Σπλαχνική παχυσαρκία ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ Kgr/m<sup>2</sup>)
- Μικρολευκωματινουρία (ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα  $> 20$ μg/min ή λόγος λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων  $> 30$ mg/g)

Στη συνέχεια, η EGIR απέκλεισε την μικρολευκωματινουρία ως βασικό στοιχείο του ΜΣ ενώ πρόσθεσε την ανάγκη ύπαρξης υπερινσουλιναϊμίας. Επιπρόσθετα, η περιφέρεια μέσης και όχι ο δείκτης μάζας σώματος ( $\Delta\text{ΜΣ}$ ) χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο αξιολόγησης της παχυσαρκίας [20]. Έτσι, σύμφωνα με την EGIR τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ περιλαμβάνουν [22]:

- Αντίσταση στην ινσουλίνη και 2 από τα κάτωθι:
  - Σπλαχνική παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης  $\geq 94$ cm στους άνδρες και  $\geq 80$ cm στις γυναίκες)
  - Δυσλιπιδαιμία (τριγλυκερίδια  $> 2$ mmol/l ή HDL - χοληστερόλη  $< 1$ mmol/l)
  - Αρτηριακή υπέρταση με αρτηριακή πίεση πάνω από  $140/90$ mmHg ή/και λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής)
  - Γλυκόζη νηστείας πάνω από  $\geq 6.1$ mmol/l

Ο ορισμός του ΜΣ από την EGIR είχε πολλά κοινά σημεία με εκείνον που προτάθηκε από τον WHO και δεν βρήκε ευρεία εφαρμογή. Το 2001 δημοσιεύτηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ από την αμερικάνικη επιτροπή για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας στα πλαίσια του εθνικού εκπαιδευτικού προγράμματος για τη χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program/ NCEP/ Adult Treatment Panel ATP III), σύμφωνα με τα οποία για να διαγνωστεί το ΜΣ πρέπει να υπάρχει παρουσία τουλάχιστον τριών από τους παρακάτω παράγοντες [23]:

- Σπλαχνική παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης: στους άνδρες  $> 102$ cm, στις γυναίκες  $> 88$ cm)
- Υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων ( $\geq 150$ mg/dl)
- Μειωμένη HDL-χοληστερόλη (για τους άνδρες  $< 40$ mg/dl, για τις γυναίκες  $< 50$ mg/dl)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση ( $\geq 130/85$ mmHg)
- Υψηλή γλυκόζη νηστείας ( $\geq 110$ mg/dl)

Στον ορισμό της η NCEP/ATP III περιέλαβε την περιφέρεια μέσης, τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων στο αίμα, τη γλυκόζη νηστείας και την αρτηριακή πίεση. Ο ορισμός της NCEP/ATP III διαφέρει με αυτούς των WHO και EGIR στο ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν αποτελεί απαραίτητο διαγνωστικό παράγοντα του ΜΣ [20].

Το 2005 η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) παρουσίασε ένα νέο ορισμό του ΜΣ σύμφωνα με τον οποίο για να υπάρξει διάγνωση του νοσήματος θα πρέπει να υπάρχει παρουσία κοιλιακής παχυσαρκίας (περιφέρεια μέσης  $\geq 94$ cm στους άνδρες και  $\geq 80$ cm στις γυναίκες) και δύο από τα κάτωθι στοιχεία [24]:

-Υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων ( $\geq 150$ mg/dl ή 1.7mmol/l ή λήψη θεραπευτικής αγωγής για αυτή τη διαταραχή)

-Μειωμένη HDL-χοληστερόλη (στους άνδρες  $< 40$ mg/dl και στις γυναίκες  $< 50$ mg/dl ή λήψη θεραπευτικής αγωγής για αυτή τη διαταραχή)

-Υψηλή αρτηριακή πίεση ( $\geq 130/85$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων)

-Υψηλή γλυκόζη νηστείας ( $\geq 100$ mg/dl ή προηγηθείσα διάγνωση του ΣΔ2)

Τα κριτήρια του IDF (2005) είχαν ως σκοπό τον καλύτερο και ακριβέστερο ορισμό του ΜΣ, με σκοπό να μπορεί να χρησιμοποιηθεί από διαφορετικές κλινικές και ερευνητικές ομάδες στη σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων τους. Η IDF εισήγαγε την κεντρική παχυσαρκία ως προαπαιτούμενο για την διάγνωση του ΜΣ, με ιδιαίτερη έμφαση στην περιφέρεια της μέσης ως εργαλείο αξιολόγησης [20].

Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ που δημοσίευσαν η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association) σε συνεργασία με το Διεθνές Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (National Heart, Lung and Blood Institute) το 2005 είναι παρόμοια με εκείνα της NCEP/ATP III, με τη διαφορά ότι η ανώτατη φυσιολογική τιμή για τη γλυκόζη νηστείας είναι τα 100mg/dl, όπως και στον ορισμό της IDF [25].

Στη πράξη, σήμερα εφαρμόζονται πιο συχνά οι ορισμοί των NCEP/ATP III και IDF που επικεντρώνονται στην περιφέρεια μέσης το οποίο αποτελεί μέτρο της κοιλιακής παχυσαρκίας. Σε αντίθεση, οι ορισμοί του ΜΣ από τους AACE, WHO και EGIR επικεντρώνονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Ένα βασικό πρόβλημα των ορισμών των WHO και NCEP/ATP III ήταν η εφαρμογή τους σε διαφορετικές εθνικές ομάδες, ειδικά στα όρια του Δείκτη Μάζας Σώματος για την παχυσαρκία. Αυτό γίνεται περισσότερο εμφανές όσο αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης του ΣΔ2, ο οποίος είναι χαμηλότερος στους ασιατές σε σχέση με τους ευρωπαίους. Η IDF αναγνωρίζοντας αυτές τις δυσκολίες, πρότεινε μια νέα κατηγορία κριτηρίων με ειδικά όρια για την κάθε φυλετική ομάδα [20].

Χώρα/ Εθνικότητα	Όρια περιφέρεια μέσης	
	Άνδρες	Γυναίκες
<b>Ευρωπαίοι</b>	$\geq 94$ cm	$\geq 80$ cm
<b>Νότια Ασία</b>	$\geq 90$ cm	$\geq 80$ cm
<b>Κίνα</b>	$\geq 90$ cm	$\geq 80$ cm
<b>Ιάπωνες</b>	$\geq 90$ cm	$\geq 80$ cm

<b>Κεντρική και Νότια Αμερική</b>	Ισχύουν οι συστάσεις για τη Νότια Ασία, έως ότου είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.
<b>Υποσαχάρια Αφρική</b>	Ισχύουν οι συστάσεις για την Ευρώπη, έως ότου είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.
<b>Ανατολική Μεσόγειος και Μέση Ανατολή</b>	Ισχύουν οι συστάσεις για την Ευρώπη, έως ότου είναι διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα.

Πίνακας 1: Ειδικά όρια για την περιφέρειας μέσης προσαρμοσμένα ανά φυλή και χώρα σύμφωνα με την IDF [26].

Αν και ο επιπολασμός του ΜΣ είναι παρόμοιος στους διαφορετικούς πληθυσμούς ανεξάρτητα από τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται, τα άτομα που ταυτοποιούνται είναι διαφορετικά. Αυτό πιθανό να οφείλεται στη διαφορετική επικέντρωση του κάθε ορισμού (παχυσαρκία, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, μεταβολισμός γλυκόζης). Λαμβάνοντας υπόψη την επιδημία του ΣΔ2 και των καρδιαγγειακών παθήσεων σε παγκόσμιο επίπεδο, η ανάπτυξη ενός ενιαίου, πρακτικού ορισμού που θα διευκολύνει την αναγνώριση των ατόμων με ΜΣ είναι απαραίτητη [26].

Όσο αφορά την παιδική και εφηβική ηλικία, το 2007, η IDF δημοσίευσε ειδικά διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ που αφορούν τις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες. Ειδικότερα, σημειώνεται ότι τα διαγνωστικά κριτήρια δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε παιδιά ηλικίας μικρότερης από 10 ετών, αλλά είναι σημαντική η αντιμετώπιση της κοιλιακής παχυσαρκίας. Σε παιδιά άνω των 16 ετών εφαρμόζονται τα διαγνωστικά κριτήρια των ενηλίκων ενώ για τα παιδιά μεταξύ 10 και 16 ετών, τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ περιλαμβάνουν [27]:

- Περίμετρος μέσης  $\geq 90$  εκατοστιαία θέση για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή και δύο από τα κάτωθι στοιχεία:
- Τριγλυκερίδια  $\geq 150$ mg/dl
- HDL-χοληστερόλη  $< 40$ mg/dl
- Συστολική Αρτηριακή Πίεση  $\geq 130$ mmHg ή/και Διαστολική Αρτηριακή Πίεση  $\geq 85$ mmHg
- Γλυκόζη νηστείας  $\geq 100$ mg/dl

Και για τις τρεις ηλικιακές ομάδες, αναγκαίο κριτήριο για την διάγνωση του ΜΣ είναι η κεντρική παχυσαρκία, τα επίπεδα των λιπιδίων (τιμές τριγλυκεριδίων και HDL – χοληστερόλης) και η τιμή της αρτηριακής πίεσης. Προς το παρόν, δεν υπάρχει κάποιος ορισμός που να έχει αποδειχτεί ότι βοηθάει στην αξιολόγηση του κινδύνου του ΜΣ σε παιδιά και εφήβους. Η έγκαιρη διάγνωση του ΜΣ σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες είναι κρίσιμη ώστε να ληφθούν προληπτικά μέτρα για την εμφάνιση ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων ή σακχαρώδη διαβήτη [26].

Συμπερασματικά, ως κριτήρια διάγνωσης του ΜΣ θεωρούνται σήμερα τα εξής [24]:

1. Κεντρική παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης στους άνδρες >102εκ. και στις γυναίκες >88 εκ.).
2. Αρτηριακή υπέρταση >130mmHg συστολική και >85mmHg διαστολική.
3. Τριγλυκερίδια αίματος νηστείας >150mg/dl (1.69mmol/l).
4. Χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C) ορού <40mg/dl (1.04mmol/l) στους άνδρες και <50 mg/dl (1.28mmol/l) στις γυναίκες).
5. Τιμή γλυκόζης νηστείας >110 mg/dl (6.1mmol/l).

Η ύπαρξη τουλάχιστον τριών από τα προαναφερθέντα στοιχεία είναι αναγκαία προϋπόθεση ώστε να γίνει η διάγνωση του ΜΣ. Σημειώνεται ότι στα στοιχεία αυτά έχουν συμπεριληφθεί τα τελευταία χρόνια και άλλες παραμέτρους που δεν περιλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες, όπως οι διαταραχές στην πηκτικότητα του αίματος (υψηλή συγκέντρωση ινωδογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI -1) , μικρολευκωματουρία (ρυθμός απέκκρισης λευκώματος στα ούρα > 20 μg/min ή σχέση λευκωματίνης / κρεατινίνης, αντοχή στη λεπτίνη (μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα του σώματος και βοηθά στην απώλεια βάρους μειώνοντας την όρεξη και τη λήψη τροφής) υψηλά επίπεδα προ-φλεγμονωδών παραγόντων όπως οι ιντερλευκίνες, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, τα υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες και η κακή λειτουργία του ενδοθηλίου. Επιπλέον, είναι πιθανό το ΜΣ να σχετίζεται με ανωμαλίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος 14,15 που έχει καθοριστική σημασία στις διάφορες εκδηλώσεις του, αλλά και με αποδιοργάνωση της ενεργοποίησης των επί μέρους συστατικών στοιχείων του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης. Παρόλα αυτά, δεν έχει βρεθεί καμία αιτιολογική σχέση μεταξύ ινσουλινοαντοχής και των διαταραχών που έχουν αναφερθεί [26].

Διαγνωστικά κριτήρια	WHO (1998)	EGIR (1999)	ΑΤΡΙΠ (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Αντίσταση στην ινσουλίνη	IGT, IFG, T2DM, οι μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη ή και τα 2	Ινσουλίνη πλάσματος >75th εκατοστημόριο	3/5 ακόλουθα χαρακτηριστικά	IGT ή IFG ή οποιοδήποτε από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά	Καμία
Σωματικό βάρος	Άνδρες: περιφέρεια μέσης	Περιφέρεια μέσης	Περιφέρεια μέσης	ΔΜΣ ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	↑ WC (και 2 από τα

	>0.90; Γυναίκες: περιφέρεια μέσης >0.85 και/ή ΔΜΣ > 30 kg/m <sup>2</sup>	≥94 cm για άνδρες ή ≥80 cm για γυναίκες	≥102 cm για άνδρες ή ≥88 cm για γυναίκες		ακόλουθα χαρακτηριστικά)
Λιπίδια	TGs ≥150mg/dl και/ή HDL-C <35mg/dl για άνδρες ή <39mg/dl για γυναίκες	TGs ≥150mg/dl και/ή HDL-C <39mg/dl για άνδρες ή γυναίκες	TGs ≥150mg/dl HDL-C <40mg/dl για άνδρες ή <50mg/dl για γυναίκες	TGs ≥150mg/dl και HDL-C <40mg/dl για άνδρες ή <50mg/dl για γυναίκες	TGs ≥150mg/dl ή TGs Rx. HDL-C <40mg/dl για άνδρες <50mg/dl για γυναίκες women or on HDL-C Rx
Αρτηριακή πίεση	≥140/90mmHg	≥140/90mmHg g	≥130/8mmHg g	≥130/85mmHg g	≥130mmHg συστολική πίεση or ≥85mmHg διαστολική πίεση ή υπέρταση
Γλυκόζη	IGT, IFG, ή T2DM	IGT or IFG (όχι διαβήτης)	>110mg/dl (περιλαμβάνει διαβήτη)	IGT or IFG (όχι διαβήτης)	≥100mg/dl (περιλαμβάνει διαβήτη)
Άλλα	Μικροαλβουραιμία: >20 mg/min or αναλογία αλβουμίνης/ κρεατινίνης >30 mg/g.			Άλλα χαρακτηριστικά της αντίστασης στην ινσουλίνη	

Πίνακας 2: Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια για την αντίχνευση του ΜΣ [29].

(ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος; HDL-C: χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών -high density lipoprotein cholesterol; IFG: μειωμένη γλυκόζη νηστείας- impaired fasting glucose; IGT: εξασθενημένη ανοχή

γλυκόζης- impaired glucose tolerance; Rx: λαμβάνουσα θεραπεία- receiving treatment; TGs:τριγλυκερίδια- triglycerides; T2DM: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ; WC: περιφέρεια μέσης- waist circumference).

## 1.2 Επιπολασμός του Μεταβολικού Συνδρόμου

Ο επιπολασμός του ΜΣ ποικίλει και εξαρτάται από τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται από τους διαφορετικούς ορισμούς που εφαρμόζονται καθώς και από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, εθνότητα, φυλή) του υπό μελέτη πληθυσμού. Ανεξάρτητα από τους ορισμούς που εφαρμόζονται, ο επιπολασμός του ΜΣ είναι υψηλός και αυξάνεται συνεχώς, ειδικά στις χώρες της Δύσης, λόγω των υψηλών ποσοστών παχυσαρκίας [20]. Μάλιστα σε πολλές μελέτες η εξάπλωση του ΜΣ είναι παρόμοια με εκείνη της παχυσαρκίας και του ΣΔ2 [30]. Ο επιπολασμός του ΜΣ κυμαίνεται από 20% έως 45% του γενικού πληθυσμού. Η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί το συχνότερο παρατηρούμενο χαρακτηριστικό του ΜΣ. Η επίπτωση του ΜΣ υπολογίζεται ότι θα αυξηθεί στο 53% το 2035 [4].

Ο επιπολασμός του ΜΣ είναι υψηλότερος σε αστικούς πληθυσμούς αναπτυσσόμενων και αναπτυγμένων χωρών. Οι δύο βασικοί παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση του νοσήματος είναι η αυξημένη κατανάλωση γρήγορου φαγητού με πολλές θερμίδες και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα λόγω της ύπαρξης των μηχανοκίνητων μεταφορών και της καθιστικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο. Το ΜΣ παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ασθενειών όπως ο ΣΔ2, η στεφανιαία νόσος, τα εγκεφαλικά επεισόδια και άλλες μορφές αναπηρίας. Το συνολικό κόστος της νόσου, αν συμπεριληφθεί το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης αλλά και της απώλειας δυνητικής οικονομικής δραστηριότητας, φτάνει τα τρισεκατομμύρια [30].

Σύμφωνα με την εθνική μελέτη για την Υγεία (National Health and Examination Survey, NHANES) που διεξήχθη στις Η.Π.Α την περίοδο 2003-2006, το 34% του δείγματος της μελέτης ικανοποιούσε τα διαγνωστικά κριτήρια της NCEP/ATP III για το ΜΣ. Εφαρμόζοντας τα αναθεωρημένα κριτήρια της NCEP/ATP III, ο υπολογιζόμενος επιπολασμός του ΜΣ αυξήθηκε 5% κατά τα τελευταία 15 χρόνια. Η εφαρμογή των κριτηρίων του WHO, αν και πιο περιοριστική, έδωσε περίπου τον ίδιο επιπολασμό του ΜΣ, ενώ ο ορισμός του ΜΣ σύμφωνα με την IDF, είχε σαν αποτέλεσμα τον υπολογισμό μεγαλύτερων ποσοστών συχνότητας ΜΣ. Παρά τις διαφορές στα ποσοστά του επιπολασμού του ΜΣ, όλες οι μετρήσεις δείχνουν ότι ένα πολύ μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού με ΜΣ, διατρέχει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και ΣΔ2 [31].

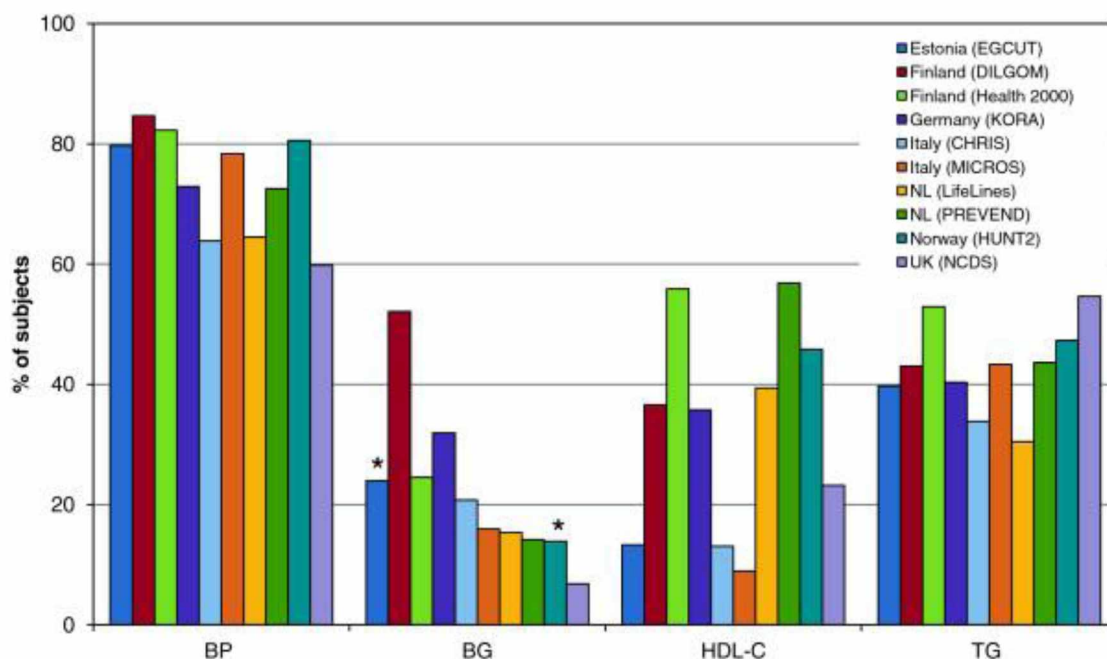
	N	ATPIII 2001	ATPIII 2005	WHO	IDF
NHANES 1988-1994	8,814	23.7%			
NHANES 1988-1994	8,608	23.9%		25.1%	
NHANES 1988-1994	6,436	24.1%	29.2%		
NHANES 1999-2002	1,677	27.0%	32.3%		
NHANES 1999-2002	3,601		34.6%		39.1%
NHANES 2003-2006	3,423		34%		

Πίνακας 3: Επιπολασμός του ΜΣ σύμφωνα με τις μελέτες NHANES που πραγματοποιήθηκαν από 1988 έως το 2006, εφαρμόζοντας διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια.

Στη μελέτη των Scuteri et al (2015), ο επιπολασμός του ΜΣ ήταν 24.3% (23.9% στους άνδρες και 24.6% στις γυναίκες, εφαρμόζοντας τα διαγνωστικά κριτήρια της NCEP/ATP III. Το δείγμα μελέτης αποτελούνταν από 8.468 άτομα διαφορετικών χωρών της Ευρώπης. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του ΜΣ σε συνδυασμό με υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης κοιλιακής παχυσαρκίας, υψηλής αρτηριακής πίεσης και τριγλυκεριδίων στο Ηνωμένο βασίλειο ήταν 32.3%, στη Σαρδηνία της Ιταλίας 19.6%, στη Γερμανία 18.5% και στη Σουηδία 1.2%. Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, υπέρταση και κοιλιακή παχυσαρκία εντοπίστηκαν στο 12.7% του δείγματος με ΜΣ με υψηλή συχνότητα εμφάνισης στη νότια Ευρώπη (Ιταλία, Ισπανία και Πορτογαλία με ποσοστά 31.4%, 18.4%, και 17.1% αντίστοιχα) και στο Βέλγιο (20.4%), σε αντίθεση με τη βόρεια Ευρώπη (Γερμανία, Σουηδία, και Λιθουανία: 7.6%, 9.4%, και 9.6% αντίστοιχα) [32].

Στη μελέτη των Van Vliet-Ostaptchouk et al (2014), σε δείγμα μελέτης 163.517 ατόμων, τα 28.077 (17.2%) ήταν παχύσαρκα με ποσοστό 15.8% στους άνδρες και ποσοστό 18.3% στις γυναίκες. Η εμφάνιση του ΜΣ στους άνδρες εφαρμόζοντας τα διαγνωστικά κριτήρια της NCEP/ATP III (2001) κυμαινόταν από 42.7% στην ιταλική μελέτη CHRIS έως 78.2% στη φιλανδική DILGOM. Ο επιπολασμός του ΜΣ στις γυναίκες κυμαινόταν από 24% στη μελέτη CHRIS έως 64.8% στη φιλανδική μελέτη Health2000. Ο παρατηρούμενος επιπολασμός του ΜΣ στα παχύσαρκα άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση βρέθηκε στο 60% με 85%. Το ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων με υψηλά επίπεδα γλυκόζης κυμαινόταν από 7% στη μελέτη UK NCDS στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 52% στη φιλανδική μελέτη DILGOM cohort. Το χαμηλότερο ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων με μειωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης παρατηρήθηκε στην Ιταλία (9%) ενώ το υψηλότερο ποσοστό στην ολλανδική μελέτη PREVEND (57%). Το ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων με υψηλά επίπεδα

τριγλυκεριδίων κυμαινόταν από 31% στην ολλανδική μελέτη LifeLines και 55% στη μελέτη UK NCDS [33].



Εικόνα 1: Συχνότητα του ΜΣ (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> σε παχύσαρκα άτομα σύμφωνα με τα αποτελέσματα ευρωπαϊκών μελετών σε διάφορες χώρες). Η διάγνωση του ΜΣ εξαρτάται από την παρουσία υψηλής αρτηριακής πίεσης, επιπέδων τριγλυκεριδίων και HDL χοληστερόλης και σε μικρότερο επίπεδο από τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης (Ανατύπωση από: Van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K., Foco L., Wolffenbuttel B.H, The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies, Τόμος 14, Επιστημονικό άρθρο BMC Endocrine Disorders, Pubmed 2014).

Στην Κορέα, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες ο επιπολασμός του ΜΣ κατά τη χρονική περίοδο 2013-2015 ήταν 20.3%. Από το 2007 και μετά τα ποσοστά συχνότητας του ΜΣ παραμένουν σταθερά, αν και ο επιπολασμός του νοσήματος για τους άνδρες, ειδικά στην ηλικιακή ομάδα 19-49 ετών αυξήθηκε ενώ για τις γυναίκες μειώθηκε. Επιπρόσθετα, σχεδόν το 40% των γυναικών  $\geq 60$  έτη είχαν ΜΣ στο χρονικό διάστημα 2013-2015. Επίσης, η συχνότητα των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα είναι αυξημένη, τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες [34].

Στην πρόσφατη μετα-ανάλυση των Belete et al (2021), στην οποία συμπεριλήφθησαν 27 μελέτες με συνολικό αριθμό 45.811 συμμετεχόντων, ο συνολικός επιπολασμός του ΜΣ ήταν 23.7%. Ειδικότερα, ο επιπολασμός σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) ήταν 25.9%, ποσοστό υψηλότερο σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς (22.5%) [35].

Η εξάπλωση του ΜΣ στους ενήλικες κυμαίνεται σε ποσοστά 20-25% [36,37]. Σε ασθενείς με ΣΔ2, ο επιπολασμός του ΜΣ μπορεί να φτάσει το 80% [38]. Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι ο

επιπολασμός του ΜΣ σε ασθενείς με ΣΔ1 κυμαίνεται από 3.2% στην Πολωνία [39] έως και 57.1% στη Φιλανδία [40]. Σημειώνεται ότι τα επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν τον επιπολασμό του ΜΣ εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που εξετάζεται από τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τις μελέτες MetS-Greece και ΑΤΤΙCΑ, η εξάπλωση του ΜΣ είναι περίπου 25% για τον ευρύ πληθυσμό. Επιπρόσθετα, το ΜΣ παρουσιάζεται πιο συχνά στις γυναίκες εν συγκρίσει με τους άνδρες και στους ηλικιωμένους άνω των 70 ετών [41,42]. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ συμμετείχαν 1.128 άνδρες και 1.154 γυναίκες (>18 ετών) χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων ή σακχαρώδη διαβήτη. Τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόστηκαν ήταν σύμφωνα με την NCEP/ATP III. Ο συνολικός επιπολασμός του ΜΣ ήταν 19.8% (για τους άνδρες 25.2%, για τις γυναίκες 14.6%). Η εμφάνιση του νοσήματος αυξανόταν με την αύξηση της ηλικίας [42]. Στη μελέτη MetS-Greece στην οποία εφαρμόστηκαν τα κριτήρια NCEP/ATP III σε δείγμα 4.753 ενήλικων συμμετεχόντων, ο επιπολασμός του ΜΣ ήταν 23.6% (για τους άνδρες 24.2%, για τις γυναίκες 25.2%). Ο επιπολασμός του νοσήματος είχε ανοδική πορεία ανάλογη με την ηλικία και στα δύο φύλα, ειδικά στην ηλικιακή ομάδα των ατόμων >70 έτη. Η σπλαχνική παχυσαρκία και η αρτηριακή υπέρταση εντοπίστηκε στο 82% και 78% του δείγματος αντίστοιχα [41].

Όσον αφορά τον επιπολασμό του ΜΣ σε παιδιά, σύμφωνα με την συστηματική ανασκόπηση των Friend et al (2013), στην οποία συμπεριλήφθησαν 378 μελέτες από το 2003 και μετά, τα ποσοστά στο γενικό πληθυσμό ήταν 3.3% (με εύρος 0%-19.2%), στα υπέρβαρα παιδιά ήταν 11.9% (με εύρος 2.8%-29.3%) και στα παχύσαρκα παιδιά ήταν 29.2% (με εύρος 10%-66%). Επιπρόσθετα, εντοπίστηκε υψηλός επιπολασμός του ΜΣ στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (5.1% έναντι 3.0%,  $P<0.001$ ) και στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με τα μικρότερα (5.6% έναντι 2.9%,  $P=0.001$ ). Σημειώνεται ο περιορισμένος αριθμός δεδομένων για τις διαφορές μεταξύ φυλετικών ομάδων [43].

Στη μελέτη IDEFICS η οποία πραγματοποιήθηκε σε οκτώ χώρες της Ευρώπης (Σουηδία, Γερμανία, Ουγγαρία, Ιταλία, Κύπρος, Ισπανία, Βέλγιο, Εσθονία) σε παιδιά ( $n=18.745$ ) ηλικίας 2 έως 10.9 ετών, ο επιπολασμός του ΜΣ στο γενικό πληθυσμό ήταν 5.5%. Τα ποσοστά εμφάνισης του νοσήματος ήταν υψηλότερα στα παχύσαρκα παιδιά και στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας [44].

Στην Ινδία, ο επιπολασμός του ΜΣ σε παιδιά ηλικίας 10-16 ετών βρέθηκε στο 3.5%. Οι παράγοντες κινδύνου που αναγνωρίστηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη για την εμφάνιση του νοσήματος ήταν το ανδρικό φύλο, το υψηλό οικογενειακό εισόδημα, ο καθιστικός τρόπος ζωής, η κατανάλωση σνακ, η παρακολούθηση τηλεόρασης και η χρήση του υπολογιστή καθώς και η μετακίνηση στο σχολείο με μηχανοκίνητο όχημα [45].

Σχετικά με τον επιπολασμό του ΜΣ σε παιδιά και εφήβους στην Ελλάδα, στη μελέτη των Hatzis et al (2014), συμμετείχαν 1.088 παιδιά ηλικίας 3-18 ετών από τις περιοχές του Ηρακλείου και

των Χανίων, κατά την περίοδο 2001-2011. Η διάγνωση του ΜΣ έγινε με βάση την παρουσία των ακόλουθων παραγόντων κινδύνου: τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας, υπέρταση, κοιλιακή παχυσαρκία, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλή HDL-C. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 52% των συμμετεχόντων δεν παρουσίαζε κανένα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΜΣ (53.2% στα αγόρια; 50.8% στα κορίτσια). Το 34.6% του δείγματος παρουσίαζε μόνο έναν παράγοντα κινδύνου (32.4% στα αγόρια; 36.7% στα κορίτσια), ενώ το 10.4% χαρακτηρίζονταν από την παρουσία 2 παραγόντων κινδύνου για το ΜΣ (10.7% στα αγόρια; 10.1% στα κορίτσια). Από το συνολικό δείγμα, το 48% είχε πάνω από έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΜΣ (46.8% για τα αγόρια έναντι 49.2% για τα κορίτσια) ενώ το 3% χαρακτηρίζονταν από την ταυτόχρονη παρουσία  $\geq 3$  παραγόντων κινδύνου για το ΜΣ (3.7% για τα αγόρια; 2.4% για τα κορίτσια) [46]. Επίσης, στη μελέτη των Katsa et al (2018), το 15% των παιδιών του δείγματος μελέτης παρουσίασε προδιάθεση για την εμφάνιση του ΜΣ. Η υιοθέτηση μιας ισορροπημένης διατροφής με κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών και δημητριακών και ο ισορροπημένος ύπνος φάνηκε πως βοηθά στην πρόληψη της εμφάνισης του [47].

### 1.3 Κριτήρια διάγνωσης

Η πιο αποτελεσματική διαγνωστική προσέγγιση του ΜΣ και της αντίστασης στην ινσουλίνη θα περιελάμβανε τον υπολογισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Στην κλινική πράξη, τέτοιου είδους δοκιμή δεν υπάρχει. Επομένως, η εφαρμογή των διαγνωστικών κριτηρίων όπως είναι εκείνων του NCEP/ATP III, αποτελεί μια χρήσιμη λύση για διάγνωση του ΜΣ [42].

#### 1.3.1 Κεντρικού Τύπου Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία συνιστά ένα σημαντικό ζήτημα για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο, στις προηγμένες αλλά και στις υπανάπτυκτες χώρες. Η περίοδος που είναι η πιο κρίσιμη για τη δημιουργία της παχυσαρκίας είναι μεταξύ των ηλικιών 3-10 ετών, κατά τη διάρκεια των οποίων αυξάνεται ο ΔΜΣ και ο αριθμός των λιποκυττάρων, και την περίοδο της εφηβείας, λόγω των ορμονικών αλλαγών [48]. Οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην υγεία είναι ποικίλες, σε σωματικό αλλά και σε ψυχολογικό επίπεδο. Η παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά σχεδόν κάθε σύστημα του σώματος (ενδοκρινικό, γαστρεντερικό, αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, μυοσκελετικό), προκαλώντας νοσήματα όπως ο ΣΔ2, η υπέρταση, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, το ΜΣ και η δυσλιπιδαιμία [49].

Ο ολοένα αυξανόμενος επιπολασμός της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας έχει λάβει ανησυχητικές διαστάσεις, καθώς σχετίζεται με την εμφάνιση αυξημένης συννοσηρότητας [50]. Πάνω

από 340 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 5 μέχρι 19 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα παγκοσμίως το 2016 [51]. Στις Η.Π.Α, σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (CDC, Centers for Disease Control), ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην ηλικιακή ομάδα των παιδιών ηλικίας 6-11 ετών και 12-19 ετών ήταν 18.4% και 20.6% αντίστοιχα [52]. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στα παιδιά είναι αυξημένος ειδικά στις νότιες χώρες εν συγκρίσει με τις βόρειες [53]. Επιδημιολογικές μελέτες για την εμφάνιση της παχυσαρκίας σε παιδιά στην Ελλάδα, παρουσιάζουν ομοιότητα με τις τάσεις που επικρατούν διεθνώς, διότι τα ποσοστά της είναι από τα πιο υψηλά στην Ευρώπη. Έχει βρεθεί ότι το 29.9% και το 11.2% των παιδιών είναι υπέρβαρα και παχύσαρκα αντίστοιχα [54]. Η παχυσαρκία συνιστά μια πολυπαραγοντική νόσο. Οι παράγοντες που εμπλέκονται στην αιτία εμφάνισης της παχυσαρκίας στα παιδιά χωρίζονται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς [55]. Ειδικότερα, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ανθυγιεινή διατροφή που χαρακτηρίζεται από την υπερβολική κατανάλωση τροφίμων ταχυφαγείου με υψηλό θερμιδικό περιεχόμενο και χαμηλή θρεπτική αξία, την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, την καθιστική ζωή, την υπέρμετρη παρακολούθηση τηλεόρασης και την συνεχή χρήση των υπολογιστών [56]. Επίσης, τα παχύσαρκα παιδιά έχουν χαμηλή αυτοεκτίμηση, είναι λιγότερο δημοφιλείς μεταξύ των συνομήλικων τους ενώ εμφανίζουν συχνότερα ψυχιατρικά συμπτώματα όπως η κατάθλιψη. Συχνά, πέφτουν θύματα σχολικού εκφοβισμού, γεγονός που εμποδίζει την ομαλή κοινωνικοποίηση τους στο χώρο του σχολείου αλλά και στην μετέπειτα ζωή τους [57]. Επιπρόσθετα, η παιδική και εφηβική παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με μειωμένη σχολική απόδοση η οποία αποδίδεται στο ψυχοκοινωνικό στρες και στις πολλές απουσίες λόγω προβλημάτων υγείας [58]. Ταυτόχρονα, επειδή η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία προδιαθέτει και για παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή θα πρέπει να επισημανθούν και οι μακροπρόθεσμες οικονομικές συνέπειες της που περιλαμβάνουν το κόστος νοσηλείας και φαρμακευτικής αγωγής λόγω σοβαρών νοσημάτων [59].

Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία είναι κύριο κριτήριο διάγνωσης του ΜΣ και έχει σχέση με αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων, αντίσταση στην ινσουλίνη, τροποποίηση στην ενεργειακή ομοιόσταση, αυξημένη συσσώρευση λιπώδους ιστού στην περιφέρεια η οποία οδηγεί σε προφλεγμονώδη κατάσταση που ευνοεί την ανάπτυξη καρδιαγγειακών προβλημάτων [60].

Η πιο σημαντική επίδραση στον αυξανόμενο επιπολασμό του ΜΣ, ίσως να είναι η παχυσαρκία, η οποία θεωρείται χρόνια και πολυπαραγοντικό νόσημα. Από το 1948 ο WHO, αναγνώρισε το φαινόμενο της παχυσαρκίας ως ανεξάρτητη νόσο και την συμπεριέλαβε στον κατάλογο της Διεθνούς Ταξινόμησης των Παθήσεων ICD 10.0 (International Classification of Diseases), με τον κωδικό E-66.0 (Obesity due to excess calorie). Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη εναπόθεση λίπους στο σώμα, με αποτέλεσμα το σωματικό βάρος να υπερτερεί έναντι του ύψους. Χαρακτηρίζεται από μη επιθυμητό θετικό ισοζύγιο ενέργειας και αύξηση του σωματικού βάρους. Η παχυσαρκία αυξάνεται γρήγορα σε όλο τον κόσμο και η παρουσία της παίρνει διαστάσεις επιδημίας συνιστώντας ένα μείζον

παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας [61]. Πιστεύεται ότι η «επιδημία» της παχυσαρκίας ευθύνεται σε τεράστιο βαθμό για την ανοδική πορεία της εμφάνισης του ΜΣ. Αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι η συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα (σπλαγγχνική παχυσαρκία) συνδέεται περισσότερο με τις μεταβολικές διαταραχές που συμπεριλαμβάνουν το ΜΣ συγκριτικά με την συσσώρευση λίπους υποδόρια [62]. Η παχυσαρκία και η αυξημένη περιφέρεια μέσης (που αποτελεί δείκτη υπέρμετρης συσσώρευσης λιπώδους ιστού) αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για το κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου ινσουλινοαντοχής, γεγονός που σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σημειώνεται ότι η παχυσαρκία είναι η αιτία για την εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη και όχι το αποτέλεσμα. Ο ΔΜΣ, το πηλίκο δηλαδή του βάρους του σώματος σε χιλιόγραμμα δια του τετραγώνου του ύψους σε μέτρα, αποτελεί σήμερα τον πιο αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της παχυσαρκίας [63].

Τον Μάιο του 2004 η Διεθνής Επιτροπή Δράσης για την Παχυσαρκία ανέφερε ότι 1 στα 4 άτομα παγκοσμίως είναι υπέρβαρα. Περισσότεροι από 108 εκ. Αμερικανοί >20 ετών θεωρούνται υπέρβαροι (56.3 εκ. άνδρες και 52.0 εκ. γυναίκες). Απ' αυτούς 44.2 εκ. θεωρούνται παχύσαρκοι (18.6 εκ. άνδρες και 25.5 εκ. γυναίκες). Υπολογίζεται ότι μέχρι το 2030, το 51% του πληθυσμού παγκοσμίως θα είναι παχύσαρκο ενώ το κόστος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης για τις επόμενες 2 δεκαετίες θα φτάσει τα \$549.5 δις [64]. Τα παιδιά με σοβαρή παχυσαρκία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να είναι παχύσαρκα στην ενήλικη ζωή και να εμφανίσουν αθηροσκλήρωση, υπέρταση, ΣΔ2, μεταβολικό σύνδρομο, στεατοηπατοπάθεια και πρόωρο θάνατο. Οι καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας περιλαμβάνουν τον τρόπο ζωής, καθώς και γενετικούς, περιβαλλοντικούς, οικογενειακούς και κοινωνικούς παράγοντες. Η παχυσαρκία σε παιδιά και εφήβους είναι μια πρόκληση για την υγεία καθώς έχει τεράστιο ιατρικό, συναισθηματικό και οικονομικό βάρος [65].

Όσο αφορά την Ελλάδα, τα αποτελέσματα της 1ης Πανελλήνιας επιδημιολογικής μελέτης της Ελληνικής Εταιρείας Παχυσαρκίας (2005) παρουσιάζουν θεαματική άνοδο της νόσου στις παιδικές ηλικίες, ενώ το μεγαλύτερο πρόβλημα εντοπίζεται στις ηλικίες 2-6 ετών [66]. Μέσα από μια μελέτη της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών φαίνεται ότι, η 95η εκατοστιαία θέση βάρους έχει ανοδική πορεία τα τελευταία 20 χρόνια κατά 15 κιλά στα αγόρια και 7 κιλά στα κορίτσια. Τα αποτελέσματα αυτά αντιστοιχούν σε αγόρια βαρύτερα κατά 3 κιλά και κορίτσια βαρύτερα κατά 2 κιλά από τα αντίστοιχα παιδιά στις ΗΠΑ, γεγονός που δείχνει ότι η Ελλάδα έχει τα πιο υψηλά ποσοστά παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο [67]. Σε αντίστοιχη έρευνα το 2004 στην περιοχή του Βόλου, σημειώθηκε αναλογία 35.6% και 6.7% στα αγόρια παιδιά (υπέρβαροι και παχύσαρκοι αντίστοιχα) και 25.7% και 6.7% στα κορίτσια [68]. Σχετική έρευνα σε μαθητές ηλικίας 6-17 ετών στην Κύπρο, έδειξε ότι η αναλογία στα παχύσαρκα αγόρια φτάνει το 10.3% και στα κορίτσια το 9.1%, ενώ η αναλογία στα υπέρβαρα αγόρια αγγίζει το 16.9% και στα κορίτσια το 13.3%

[69]. Το βάρος των γονέων φάνηκε να σχετίζεται πιο πολύ με την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Αξιοσημείωτες είναι οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στην περιοχή της Κρήτης, όπου η αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφής σήμερα, έχουν αντιστρέψει τα χαμηλά ποσοστά της παχυσαρκίας, που προέκυψαν από τη μελέτη των Επτά Χωρών το 1960. Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στην Κρήτη, πολλοί ερευνητές αναφέρουν ακόμη μεγαλύτερη εξάπλωση της παχυσαρκίας στα παιδιά (έως και 41% - σύνολο υπέρβαρων και παχύσαρκων) και συγκριτικά την πιο υψηλή, σε σχέση με άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς αντίστοιχης ηλικιακής ομάδας στην βόρεια περιοχή της Μεσογείου (Ιταλία, Μάλτα, Ισπανία, Ελλάδα και Κύπρο) [70].

Η παχυσαρκία είναι μόνο ένας από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ΜΣ. Ταυτόχρονα, συνιστά το υπόστρωμα για την εμφάνιση επιπρόσθετων μεταβολικών επιπτώσεων. Παχύσαρκα άτομα με ΔΜΣ >40, δηλαδή με νοσογόνο παχυσαρκία, είναι πολύ πιθανό να εκδηλώσουν ΣΔ2, υπερλιπιδαιμία (υψηλή χοληστερόλη και τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL χοληστερόλης), αυξημένη αρτηριακή πίεση και υπερουριχαιμία (ουρικό οξύ), όλες νόσοι που αποδεδειγμένα σχετίζονται με την παχυσαρκία. Επιπλέον, η σοβαρή παχυσαρκία είναι πιθανό να οδηγήσει σε αύξηση του βάρους της καρδιάς, με αυξημένη συσσώρευση λίπους στους μυϊκούς της ιστούς (υπερτροφία και διάταση της καρδιάς). Η παχυσαρκία συμμετέχει τόσο στην εμφάνιση των προαναφερθέντων νοσημάτων όσο και στην επιδείνωσή τους, εάν υπάρχει γενετική προδιάθεση. Όλες οι παραπάνω μεταβολές δύναται να οδηγήσουν σε αρτηριοσκλήρωση, στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια [71].

Αύξηση του λιπώδους ιστού του σώματος λόγω της παχυσαρκίας, προκαλεί τη δημιουργία λεπτίνης που δίνει στον εγκέφαλο την πληροφορία ότι το λίπος είναι σε υψηλά επίπεδα. Ο εγκέφαλος αντιδρά μειώνοντας την όρεξη, αυξάνοντας τη σωματική δραστηριότητα και τον μεταβολισμό ώστε το λίπος να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ το αντίθετο γίνεται όταν το λίπος μειώνεται. Στα άτομα με παχυσαρκία τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα είναι πολύ υψηλά και αυτό γίνεται γιατί υπάρχει αντίσταση στη δράση της λεπτίνης [72]. Επιπρόσθετα, η αδιπονεκτίνη, η οποία παράγεται αποκλειστικά από ώριμα λιποκύτταρα, σε φυσιολογικές συνθήκες έχει αντιφλεγμονώδη δράση ενώ ενισχύει την ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη. Η έκκριση της μειώνεται στο ΜΣ λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη και του οξειδωτικού στρες που παρατηρούνται στην παχυσαρκία [60].

### **1.3.2 Δυσλιπιδαιμία**

Στο ΜΣ, η δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένες ροές ελεύθερων λιπαρών οξέων, μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C), αύξηση των υπολειμμάτων λιποπρωτεϊνών (κυρίως χυλομικρών και πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών- Very-low-density lipoprotein, VLDL), αύξηση της apo-B, μικρά πυκνά

σωματίδια LDL και μικρά σωματίδια HDL. Όλα τα παραπάνω είναι συνήθη ευρήματα σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια. Η υπερτριγλυκεριδαίμια σε συνδυασμό με τη χαμηλή HDL αποτελούν δείκτες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε παχύσαρκους ενήλικες και παιδιά με ΜΣ. Μια αναλογία τριγλυκεριδίων/ HDL χοληστερόλης πάνω από 3 σχετίζεται με υψηλά επίπεδα LDLs [60].

Τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης και η υπερτριγλυκεριδαίμια συνιστούν βασικούς δείκτες κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΜΣ. Επιπλέον, ο συνδυασμός υψηλής γλυκόζης κατά τη νηστεία και χαμηλής HDL χοληστερόλης αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η δυσλιπιδαιμία που παρατηρείται στους ασθενείς με ΜΣ μπορεί να προέλθει από τον συνδυασμό της υπερπαραγωγής των VLDL, της apo B και του μειωμένου καταβολισμού τους. Αυτές οι δυσλειτουργίες πιθανόν να αποτελούν το αποτέλεσμα της δράσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί που σχετίζουν την δυσλιπιδαιμία με το ΜΣ δεν είναι πλήρως κατανοητοί, φαίνεται να εντοπίζεται ένας καταρράκτης αντιδράσεων που προωθούν την εμφάνιση του συγκεκριμένου φαινοτύπου [73].

Το κύριο ελάττωμα στη δυσλιπιδαιμία επικεντρώνεται στην αδυναμία της ενσωμάτωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα τριγλυκερίδια από τον λιπώδη ιστό (ανεπαρκής εστεροποίηση). Ταυτόχρονα, η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί επίσης μειωμένη κατακράτηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα. Και οι δύο προαναφερόμενες ανωμαλίες οδηγούν σε αύξηση της ροής των ελεύθερων λιπαρών οξέων πίσω στο ήπαρ. Αν και παλαιότερα, ο λιπώδης ιστός θεωρούνταν ως μια παθητική αποθήκη ενέργειας (συσσώρευση τριγλυκεριδίων), πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο λιπώδης ιστός συνιστά έναν σημαντικό ενδοκρινικό ιστό που παράγει ποικίλες πρωτεΐνες, τις αδιποκυτοκίνες. Οι αδιποκυτοκίνες περιλαμβάνουν την λεπτίνη, το αγγειοτενσινογόνο, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α (tumour necrosis factor α, TNF-α), την ιντερλευκίνη 6 (IL-6), τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator-inhibitor 1, PAI-1), το μεταμορφωτικό παράγοντα b (transforming growth factor b, TGF-b), την αδιψίνη, την αδιπονεκτίνη και την ρεζιστίνη. Οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες αυξάνονται (με την εξαίρεση της αδιπονεκτίνης η οποία ελαττώνεται) στην παχυσαρκία και κατά πάσα πιθανότητα μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη. Επιπρόσθετα, ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντική πηγή της πρωτεΐνης μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης (Cholesteryl ester transfer protein, CETP), που παίζει κείμερο ρόλο στον προσδιορισμό της σύστασης των λιποπρωτεϊνών. Σε παχύσαρκα άτομα, η δραστηριότητα και η ποσότητα της πρωτεΐνης μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης αυξάνονται [74].

Λιπίδια	Λιποπρωτεΐνες	Απολιποπρωτεΐνη	Ένζυμα, πρωτεΐνες
↑ ελεύθερα λιπαρά οξέα	↑ VLDL	↑ apo-B	↓ λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL)
↑ τριγλυκερίδια	↑ LDL	↓ apo- A	↑ ηπατικής λιπάσης
	↓ HDL		↑ CETP

Πίνακας 4: Μεταβολικές ανωμαλίες που παρατηρούνται κατά την δυσλιπιδαιμία που σχετίζονται με το ΜΣ [73].

Σε πρόσφατες μελέτες, οι μη φυσιολογικές τιμές των λιπιδίων χαρακτηρίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΣΔ2, ειδικά στο γυναικείο πληθυσμό. Οι χαμηλές τιμές της HDL-C (< 1.04 mmol/L) και τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (> 1.7 mmol/L) αποτελούν δείκτες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπρόσθετα, η παρουσία των LDL σωματιδίων σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου και εμφάνισης ΣΔ2. Η διαχείριση του ΜΣ έχει δύο κύριους σκοπούς. Καταρχήν, θα πρέπει να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά οι υποκείμενες αιτίες του συνδρόμου, μέσω αλλαγών στο τρόπο ζωής που περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους και την αύξηση της σωματικής άσκησης. Επιπρόσθετα, κρίνεται αναγκαία η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη τις δυσμενείς συνέπειες της δυσλιπιδαιμίας, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη στρατηγικών για την μείωση των λιπιδίων έτσι ώστε να προληφθούν εγκαίρως τα καρδιαγγειακά νοσήματα [75].

Σε παιδιά και εφήβους, η δυσλιπιδαιμία αυξάνεται με τον ΔΜΣ τόσο σε αγόρια όσο και σε κορίτσια. Ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας σε παιδιά είναι υψηλότερες σε εκείνα που είναι υπέρβαρα και παχύσαρκα [76].

Κατηγορία	Αποδεκτά επίπεδα (mg/dL)	Οριακά επίπεδα (mg/dL)	Υψηλά επίπεδα (mg/dL)
TC	< 170	170-199	≥200
LDL-C	< 110	110-129	≥130
Non HDL-C	< 120	120-144	≥145
TG			
0-9	< 75	75-99	≥100
10-19	< 90	90-129	≥130
HDL-C	>45	40-45	<40

Πίνακας 5: Διαγνωστικά κριτήρια για την δυσλιπιδαιμία σε παιδιά και εφήβους [76].

(TC: -ολική χοληστερόλη- total cholesterol, LDL-C: χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών -low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών-high-density lipoprotein cholesterol, TG: τριγλυκερίδια- triglycerides).

Για την αποτελεσματική διάγνωση της δυσλιπιδαιμίας, πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη διαλογή σε επιλεγμένο πληθυσμό και στον γενικό πληθυσμό. Συνιστάται η διαλογή σε παιδιά υψηλού κινδύνου με παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων ή παρουσίας υπερχοληστερολαιμίας [77]. Η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά και στους εφήβους με ΜΣ βασίζεται σε παρεμβάσεις που σχετίζονται με τη διατροφή και τον τρόπο ζωής. Η μείωση του βάρους, η σωματική άσκηση και ο περιορισμός του λίπους είναι αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση της ολικής και LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, καθώς και για την αύξηση της HDL- χοληστερόλης. Διαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος δεν επηρεάζουν την ανάπτυξη στην παιδική ηλικία [78].

### 1.3.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και ιδιαίτερα των επιπέδων σακχάρου νηστείας αποτελούν την βασική παράμετρο με τη μεγαλύτερη προβλεπτική σημασία, τιμές μεταξύ 110-120mg/dl αυξάνουν την πιθανότητα παρουσίας ΜΣ και ινσουλινοαντοχής. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Έχει σχέση με το μεταβολισμό των συστατικών της προσλαμβανόμενης τροφής, δηλαδή των λιπών, των πρωτεϊνών και κυρίως των υδατανθράκων (όπως είναι η γλυκόζη). Η ινσουλίνη αφήνει τη γλυκόζη που κυκλοφορεί στο αίμα να μπει μέσα στα κύτταρα των διαφόρων οργάνων. Έτσι η γλυκόζη απομακρύνεται από την κυκλοφορία και συμμετέχει μέσα στα κύτταρα σε αντιδράσεις που σκοπό έχουν την παραγωγή ενέργειας. Όταν η συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα αυξάνεται μετά από ένα γεύμα, η ινσουλίνη εκκρίνεται για να βοηθήσει τη γλυκόζη (σάκχαρο αίματος) να κινηθεί προς τα κύτταρα του σώματος για να χρησιμοποιηθεί ως καύσιμο. Εάν υπάρχει περισσότερη γλυκόζη από ό, τι χρειάζονται τα κύτταρα για την παραγωγή ενέργειας, η ινσουλίνη βοηθά τη γλυκόζη να αποθηκευτεί ως γλυκογόνο στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς έτσι ώστε να χρησιμοποιηθεί αργότερα. Αν πραγματοποιηθούν όλα τα παραπάνω και συνεχίζει να περισσεύει γλυκόζη, τότε αυτή αποθηκεύεται στα λιποκύτταρα, οδηγώντας σε αύξηση του σωματικού βάρους [79].

Ακόμα ένας ρόλος της ινσουλίνης είναι να αποτρέπει την απελευθέρωση του γλυκογόνου από το ήπαρ, όταν δεν είναι αναγκαία. Εάν η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα μειωθεί απότομα μετά από πολύωρη και συνεχή άσκηση ή παράλειψη γεύματος, εκκρίνεται μια άλλη ορμόνη του παγκρέατος, η γλυκαγόνη, η οποία αφήνει το αποθηκευμένο γλυκογόνο να απελευθερωθεί από το ήπαρ διατηρώντας έτσι τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά όρια. Αυτό είναι πολύ σημαντικό ειδικά για τα εγκεφαλικά κύτταρα αλλά και εκείνα του υπόλοιπου νευρικού συστήματος τα οποία χρησιμοποιούν αποκλειστικά τη γλυκόζη για να παράγουν ενέργεια [80].

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στο ΜΣ δεν είναι ακόμη πλήρως εξακριβωμένοι. Κεντρικό ρόλο όμως στην παθογένεια του παίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη δηλαδή η μειωμένη ευαισθησία στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης που προάγουν τη διάθεση της γλυκόζης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στους μυς, στον λιπώδη ιστό και στο ήπαρ προσπαθεί να αντισταθμιστεί από την υψηλή συγκέντρωση ινσουλίνης στον ορό του αίματος. Επισημαίνεται όμως ότι λόγω της δράσης της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών καθώς και στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει πολλές επιπτώσεις [81].

Σε μοριακό επίπεδο, η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλείται από δυσλειτουργίες στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης είναι μια διαμεμβρανική τετραμερής γλυκοπρωτεΐνη η οποία αποτελείται από 2 α- και 2 β- υπομονάδες που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Φυσιολογικά, η ινσουλίνη προσδένεται στην εξωκυτταρική α- υπομονάδα του υποδοχέα προκαλώντας την αλλαγή της στερεοδομής του υποδοχέα και την πρόσδεση του ATP στην ενδοκυττάρια περιοχή των β-υπομονάδων. Η πρόσδεση του ATP οδηγεί στην αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα στα κατάλοιπα τυροσίνης και την φωσφορυλίωση των καταλοίπων τυροσίνης των υποστρωμάτων του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1, IRS-2 and IRS-3) από την τυροσινική κινάση του υποδοχέα της ινσουλίνης. Οι φωσφορυλιώσεις επιτρέπουν την πρόσδεση των IRSs στην ρυθμιστική υπομονάδα της κινάσης του φωσφοϊνσιτιδίου 3 (PI3K). Από τη στιγμή που γίνεται η ενεργοποίηση, η καταλυτική υπομονάδα φωσφορυλιώνει τα φωσφοϊνσιτιδία στην 3' θέση του δακτυλίου της ινσιτόλης ή τις πρωτεΐνες στα κατάλοιπα σερίνης. Η PI3K με τη σειρά της ενεργοποιεί την PtdIns(3,4)P2 / PtdIns(3,4,5)P3-εξαρτώμενη κινάση 1 (PDK1), η οποία ενεργοποιεί την PKB/Akt, μια κινάση σερίνης. Στη συνέχεια η PKB απενεργοποιεί την GSK-3, οδηγώντας στην ενεργοποίηση της συνθάσης του γλυκογόνου και συνεπώς τη σύνθεση του γλυκογόνου. Η ενεργοποίηση της PKB επίσης έχει ως αποτέλεσμα τη μετατόπιση των κυστιδίων GLUT-4 από την ενδοκυτταρική περιοχή στην κυτταρική μεμβράνη, όπου και διαμεσολαβούν για την εισαγωγή της γλυκόζης στο κύτταρο. Η PKB ακόμη οδηγεί στην ενεργοποίηση μέσω του mTOR της πρωτεϊνοσύνθεσης [82].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να αναπτύσσεται στα στάδια πριν, μετά ή και κατά την ενεργοποίηση του υποδοχέα. Στις κύριες αιτίες περιλαμβάνονται οι μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης ή στους παράγοντες που συμμετέχουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης. Για παράδειγμα, η απενεργοποίηση των PI3K και Akt οδηγεί στην εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη [83].

Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο παίζουν η παχυσαρκία, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, η χρόνια υπεργλυκαιμία, η ηλικία, η εγκυμοσύνη και η λήψη κορτικοειδών. Η παχυσαρκία έχει σχέση σε μεγάλο βαθμό με την εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη και χαρακτηρίζεται από την

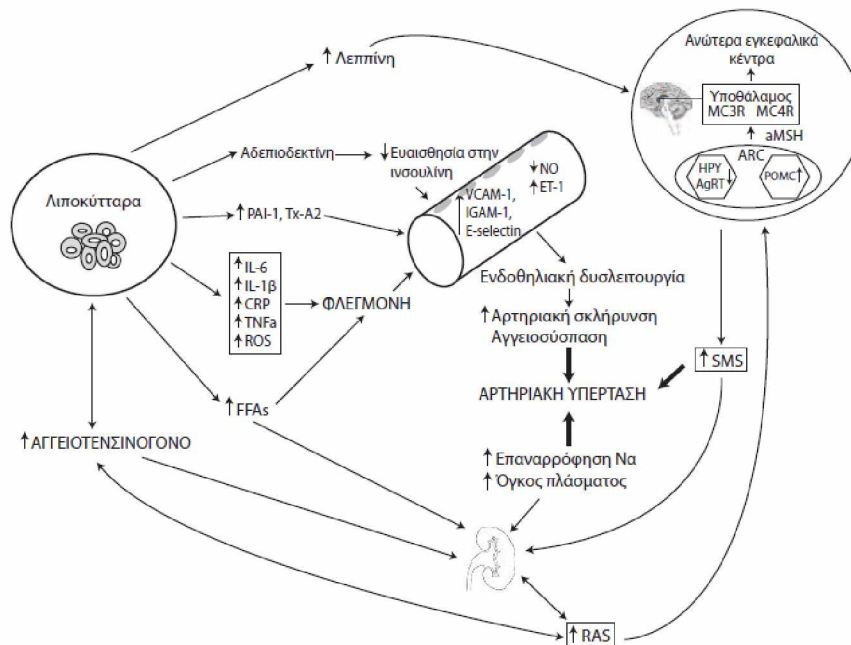
αύξηση του λιπώδους ιστού. Το λίπος αποθηκεύεται και σε άλλους τύπους κυττάρων όπως στα ηπατοκύτταρα και στους σκελετικούς μύες. Η παρουσία των λιπιδίων και των μεταβολιτών τους καθώς και οι αυξημένες συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη στους μύες και σε άλλους ιστούς [84]. Ταυτόχρονα, ο λιπώδης ιστός διηθείται από πολλά μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία εκκρίνουν ειδικές κυτταροκίνες που ενισχύουν την ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη των μυών, του ήπατος και άλλων ιστών. Επίσης, ο λιπώδης ιστός δρα και ως ενδοκρινικό όργανο εκκρίνοντας κυτταροκίνες και ορμόνες όπως ο TNFα, η IL-6, η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη που επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ομοιόσταση των θρεπτικών συστατικών [83]. Στον εγκέφαλο, τα προβλήματα στην σηματοδότηση της ινσουλίνης έχουν σαν αποτέλεσμα την αποτυχία στην καταστολή της όρεξης. Ταυτόχρονα, η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, στον εγκέφαλο, προκαλεί καταστολή της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης. Άλλοι παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη είναι η αυξημένη παραγωγή της ορμόνης από τα β παγκρεατικά κύτταρα που δημιουργεί την υπερινσουλιναιμία, η οποία με τη σειρά της δύναται να δημιουργήσει ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη [84].

Καθώς η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία αυξάνεται, οι επιπτώσεις της υπερινσουλιναιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη γίνονται ολοένα και πιο συχνές. Επισημαίνεται η συσχέτιση της παχυσαρκίας, της υπερινσουλιναιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη πρόωμη αδρεναρχή στα κορίτσια. Τα κορίτσια αυτά έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν πολυκυστικές ωοθήκες στο μέλλον. Ο δείκτης μάζας σώματος κατά τη πρόωμη αδρεναρχή είναι ένας από τους σημαντικότερους δείκτες κινδύνου που συντελούν στην εμφάνιση αντοχής στην ινσουλίνη στην εφηβεία [84].

Στην μελέτη των Gobato et al (2014), στην οποία συμμετείχαν 79 έφηβοι ηλικίας 10 έως 18 ετών, το ποσοστό των ασθενών με ΜΣ ήταν 45.5% ενώ με αντίσταση στην ινσουλίνη το 29.1%. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης ( $p=0.032$ ) και την παρουσία ΜΣ ( $p=0.006$ ). Οι ασθενείς με ΜΣ είχαν 4.1 φορές περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο ΔΜΣ βρέθηκε να είναι ο πιο αποτελεσματικός ανθρωπομετρικός δείκτης για την ανίχνευση της αντίστασης στην ινσουλίνη [86]. Παρόμοια αποτελέσματα που αφορούν τη θετική συσχέτιση ΜΣ και αντίστασης στην ινσουλίνη παρουσιάστηκαν και στην μελέτη των Juárez-López (2010). Πιο συγκεκριμένα, σε δείγμα μελέτης 66 παχύσαρκων και υπέρβαρων παιδιών και εφήβων με εύρος ηλικίας 11 έως 13 ετών, το 51% παρουσίαζε αντίσταση στην ινσουλίνη και το 20% ΜΣ. Στη συγκεκριμένη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι ανεξαρτήτως της ηλικίας και του φύλου, η υψηλού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΜΣ σε παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά [87].

### 1.3.4 Αρτηριακή πίεση

Η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι βασικό χαρακτηριστικό του ΜΣ. Περίπου το 1/3 των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν ΜΣ. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε τιμές κάτω από 130/85mmHg σε διαβητικά άτομα και άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα έχει θετικά αποτελέσματα, οδήγησε στο να συμπεριληφθεί η υπέρταση ως διαγνωστικό κριτήριο του ΜΣ στους ορισμούς που έχουν δοθεί από τον WHO, την IDF και την NCEP/ATP III. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που προκαλούν υπέρταση στο ΜΣ είναι η σπλαχνική παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερβολική δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οξειδωτικό stress και η κακή λειτουργία του ενδοθηλίου, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και η έκκριση μεσολαβητών φλεγμονής. Οι παραπάνω παράγοντες, είναι πιθανό να προκαλέσουν υπερβολική δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αγγειοσύσπαση, αυξημένο ενδαγγειακό όγκο και ελάττωση της διαστολής των αγγείων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υψηλής αρτηριακής πίεσης στο ΜΣ [88].



Εικόνα 2: Μηχανισμοί ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης στο ΜΣ (Ανατύπωση από: Δημόπουλος Χ., Τραϊνού Α., Κώτσης Β. Μηχανισμοί πρόκλησης υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο, Τόμος 21, Περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση, Θεσσαλονίκη 2012).

Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει αδιποκυτοκίνες όπως η λεπτίνη, ο TNF- $\alpha$ , η IL-6, το αγγειοτενσινογόνο, και τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα τα οποία προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ταυτόχρονα, παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης-CRP που ενισχύει την εμφάνιση της υπέρτασης. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα, κάτι που οδηγεί στην εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης. Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης διεγείρει την επαναρρόφηση του νατρίου στο νεφρικό σωληνάριο. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση συνδέεται με το οξειδωτικό stress, την αδρανοποίηση του ακόρεστου νιτρικού οξέος (NO), τα χαμηλά επίπεδα του ενζύμου NO-συνθάση (NOS) και τον ενδοθηλιακό ενεργοποιητή αυτού (Endothelial NOS Activator). Επιπρόσθετα, η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επιτείνεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τέλος, η υπερινσουλιναμία οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επακόλουθη δυσκαμψία των αγγείων [88].

Το καρδιαγγειακό είναι το σύστημα που κυρίως επιβαρύνεται στους παχύσαρκους με αρτηριακή υπέρταση. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένος όγκος αίματος, αύξηση της καρδιακής παροχής και συχνότητας, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ενώ οι περιφερικές αντιστάσεις παραμένουν φυσιολογικές. Η καρδιακή δυσλειτουργία και η υπερτροφία σχετίζονται περισσότερο με την κεντρική παχυσαρκία. Τα παραπάνω επιτείνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμιών. Εκτός όμως από την καρδιά, βλάβες υπάρχουν και στα περιφερικά αγγεία αλλά και στα εγκεφαλικά, αφού η μικρολευκωματινουργία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων. Επιπρόσθετα, η αρτηριακή υπέρταση επηρεάζει σημαντικά και τους νεφρούς. Η αύξηση της πίεσης των πειραματικών τριχοειδών αυξάνει τη διαφορά υδροστατικών πιέσεων και την αύξηση της νεφρικής ροής αίματος μειώνοντας την κολλοειδωσμοτική πίεση στα πειραματικά τριχοειδή. Επίσης η αυξημένη συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στα άπω σωληνάκια, οδηγεί σε διαταραχή της πειραματοσωληνιακής ισορροπίας. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η πειραματοσκλήρυνση και η λευκωματουρία. Η υψηλή αρτηριακή πίεση προκαλεί ταυτόχρονα αμφιβληστροειδοπάθεια ενώ συνήθως είναι και η εκδήλωση υπερουριχαιμίας [89].

Η αύξηση της εμφάνισης της παχυσαρκίας και του ΜΣ σε παιδιά και εφήβους οδήγησε σε ανάλογη αύξηση της εμφάνισης της υπέρτασης στις ηλικίες αυτές. Συστολική αρτηριακή πίεση ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση που ξεπερνάει την 95<sup>η</sup> για την ηλικία, το φύλο και το ύψος από την ηλικία των 5 ετών, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για υπέρταση και ΜΣ στην ενήλικη ζωή. Παιδιά με ιδιοπαθή υπέρταση, παχυσαρκία και ΜΣ παρουσιάζουν αύξηση των διαστάσεων των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων και του πάχους του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων [90].

## 1.4 Παράγοντες κινδύνου

Αρχικώς, το ΜΣ σχετίζεται σε ένα βαθμό με τη γενετική προδιάθεση που παρουσιάζουν ορισμένα άτομα λόγω πολλαπλών γονιδίων σε συνδυασμό με έναν καθιστικό τρόπο ζωής και μια ανθυγιεινή διατροφή [84].

### 1.4.1 Γενετικοί παράγοντες

Οι μεγάλες διαφορές στην ευαισθησία και την ηλικία έναρξης του ΜΣ σε άτομα με παρόμοιο προφίλ κινδύνου, δείχνουν μια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Σημειώνεται ότι ορισμένα άτομα που δεν είναι παχύσαρκα, παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και έχουν μη φυσιολογικά επίπεδα των παραγόντων κινδύνου του ΜΣ. Τέτοια παραδείγματα παρατηρούνται σε άτομα με 2 διαβητικούς γονείς ή 1 γονέα και ένα συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού. Το ίδιο ισχύει και για πολλά άτομα με εθνικότητα από την νοτιανατολική Ασία [29].

Σημαντικές ατομικές και εθνικές διακυμάνσεις παρατηρούνται στους παράγοντες κινδύνου του ΜΣ σε παχύσαρκους ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη. Είναι πιθανό ότι η έκφραση του κάθε παράγοντα κινδύνου του ΜΣ ελέγχεται εν μέρει από ξεχωριστά για αυτό γονίδια τα οποία αποκρίνονται διαφορετικά στην έκθεση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων. Για παράδειγμα, διάφοροι πολυμορφισμοί γονιδίων που επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών σχετίζονται με την επιδείνωση της δυσλιπιδαιμίας σε παχύσαρκα άτομα. Η γενετική προδιάθεση για την ελαττωματική έκκριση της ινσουλίνης όταν συνδυαστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει τη γλυκόζη του πλάσματος σε μη φυσιολογικά επίπεδα. Σύμφωνα με το μοντέλο του Neel το 1962, τα άτομα που επιβιώνουν σε ένα σκληρό περιβάλλον χωρίς σταθερή παροχή τροφίμων, μπορούν να μεγιστοποιήσουν την πιθανότητα επιβίωσης τους εάν έχουν την ικανότητα να αυξήσουν την αποθήκευση της ενέργειας που περισσεύει. Η φυσική επιλογή θα διευκόλυνε τους γονοτύπους εξοικονόμησης ενέργειας σε τέτοια περιβάλλοντα. Ωστόσο, οι γενετικές παραλλαγές που διευκολύνθηκαν σε συνθήκες υποσιτισμού έχουν αρνητικά αποτελέσματα στην περίπτωση που βελτιώνεται η ποσότητα και η ποιότητα της τροφής και προδιαθέτουν για την εμφάνιση του ΜΣ. Επιπρόσθετα, ένα άλλο μοντέλο που προτάθηκε από τους Hales and Barker το 1992, στηρίχθηκε στην

υπόθεση ότι τα έμβρυα που βίωσαν ενδομήτριο υποσιτισμό, προσαρμόστηκαν στην υποθρεψία με μείωση της κατανάλωσης της ενέργειας. Οι συγκεκριμένες μεταβολικές προσαρμογές είναι ωφέλιμες στην περίπτωση της υποθρεψίας κατά την παιδική και ενήλικη ηλικία. Στην περίπτωση όμως της αύξησης της κατανάλωσης τροφής, μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση του ΜΣ [91].

Η πρόοδος που έχει συντελεστεί στην ανάπτυξη μοριακών τεχνικών, έχει βοηθήσει στην ανίχνευση συγκεκριμένων γενετικών περιοχών που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του ΜΣ. Οι μοριακές τεχνικές που εφαρμόζονται περιλαμβάνουν τις μελέτες συσχετισμού γονιδιώματος, την επιγενετική και την χρήση miRNAs μικροσυστοιχιών. Ειδικότερα, έχουν ανιχνευτεί μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση. Το CD300LG rs72836561 είναι ένα αλληλόμορφο το οποίο προκαλεί αυξημένη συσσώρευση ενδομοκυτταρικών λιπιδίων και μείωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ΜΣ. Τα αλληλόμορφα HSD11B1 και HSD11B1 σχετίζονται με την μεγάλη εναπόθεση λιπώδους ιστού στην περιοχή της κοιλιάς και την εμφάνιση ΣΔ2, παχυσαρκίας και ΜΣ [92].

#### 1.4.2 Τρόπος ζωής

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής χαρακτηρίζεται από την σωματική αδράνεια, το κάπνισμα, την κατανάλωση οινοπνεύματος, την κακή διατροφή και την έκθεση σε δυνατό φως μέσα στη διάρκεια της νύχτας. Όλοι αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη του ΜΣ [93].

Η νυχτερινή εργασία μπορεί να διαταράξει το κιρκαδικό ρυθμό και να συμβάλλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, του ΣΔ και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο μειωμένος νυχτερινός ύπνος, προκαλεί αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και κορτιζόλης, χαμηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και μείωση των επιπέδων λεπτίνης και αύξηση της όρεξης. Στη μελέτη των Morikawa et al (2007), καταγράφηκε σαφή συσχέτιση της νυχτερινής εργασίας με την αύξηση του ΔΜΣ [94].

Η παρατεταμένη στέρηση ύπνου αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη παχυσαρκίας και την εμφάνιση ΣΔ2 και καρδιαγγειακών ασθενειών. Στη μελέτη των Gangwisch et al (2006), οι συμμετέχοντες με λιγότερο από πέντε ώρες νυχτερινού ύπνου, είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση υπέρτασης. Δεδομένου ότι η πίεση του αίματος μειώνεται κατά 10% με 20% σε νορμοτασικά άτομα κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι λόγοι για την υψηλότερη αρτηριακή πίεση περιελάμβαναν τον αυξημένο καρδιακό ρυθμό, την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το υψηλό άγχος και την κατανάλωση τροφών που περιέχουν πολύ αλάτι [95].

Οι διαταραχές άγχους προκαλούν μεταβολικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας, της υπέρτασης, και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Στη μελέτη των

Paslakis et al (2011) διαπιστώθηκε ότι το 42.1% των ασθενών με κατάθλιψη ικανοποιούσε τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ. Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο σπλαχνικό λίπος και υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας. Φαίνεται ότι η κατάθλιψη και τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης αυξάνουν τις πιθανότητες για την εμφάνιση του ΜΣ. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε πολλές μεταβολικές παραμέτρους [96].

Επιπρόσθετα, η φυσική αδράνεια η οποία ορίζεται ως η έλλειψη μέτριας έως έντονης σωματικής δραστηριότητας, και η καθιστική ζωή αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου του ΜΣ. Η καθιστική συμπεριφορά ορίζεται ως η συμμετοχή σε δραστηριότητες με χαμηλό επίπεδο των ενεργειακών δαπανών και περιλαμβάνει δραστηριότητες: όπως ο ύπνος, η παρακολούθηση τηλεόρασης και η χρήση των υπολογιστών. Στη μελέτη των Bankoski et al (2011), σε δείγμα 1.367 αντρών και γυναικών με συμμετοχή στην Εθνική Έρευνα Υγείας και Διατροφής (NHANES- 2003-2006), βρέθηκε ότι όσοι είχαν χαμηλά επίπεδα σωματικής άσκησης είχαν περισσότερες πιθανότητες να πάσχουν από διαβήτη και καρδιακές παθήσεις. Ταυτόχρονα, η συσχέτιση μεταξύ της έντασης της σωματικής δραστηριότητας και του ΜΣ ήταν σημαντική [97]. Στην μετα-ανάλυση των Edwardson et al (2012), φάνηκε ότι τα άτομα που περνούν μεγαλύτερες χρονικές περιόδους σε καθιστικές συμπεριφορές έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν ΜΣ. Επισημαίνεται ότι η μείωση της καθιστικής συμπεριφοράς είναι δυνητικά σημαντική για την πρόληψη του ΜΣ [98].

Το πρότυπο διατροφής των δυτικών χωρών τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα κορεσμένων λιπών και σακχάρων έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης του ΜΣ. Επιπρόσθετα, η ακανόνιστη και γρήγορη πρόσληψη ενέργειας με παράλειψη γευμάτων όπως είναι το πρωινό συμβάλλει στην αύξηση το κινδύνου εμφάνισης του ΜΣ, της παχυσαρκίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από την άλλη πλευρά, το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο που βασίζεται στην υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φρούτων και ψαριών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του ΜΣ [99].

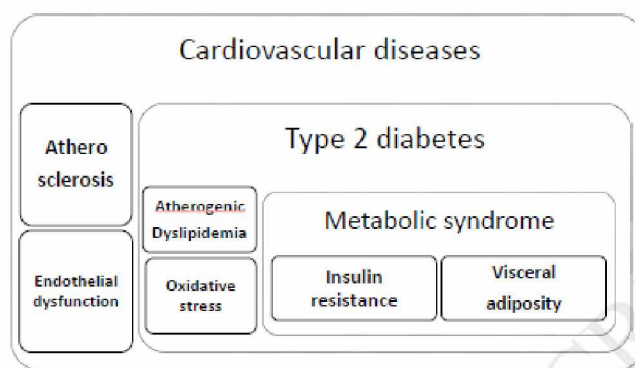
Στη μελέτη των Yeo et al (2017), φαίνεται ότι οι διατροφικές συνήθειες σχετίζονται με τον κίνδυνο για ΜΣ. Ειδικότερα, η κατανάλωση φρούτων σχετίζεται θετικά με την HDL χοληστερόλη, και συσχετίζεται αρνητικά με την περίμετρο της μέσης, τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη, και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η κατανάλωση κρέατος χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ψαριών και λαχανικών συσχετίζεται αρνητικά με την CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και την IL-6. Από την άλλη πλευρά, τα επεξεργασμένα σάκχαρα και η κατανάλωση «γρήγορου φαγητού» συνδέονται θετικά με τη χοληστερόλη LDL [100].

Στα παιδιά και τους εφήβους, το ΜΣ συνδέεται με τις ανθυγιεινές συνήθειες του τρόπου ζωής τους. Τέτοιες συνήθειες είναι η καθιστική ζωή και η υπερβολική κατανάλωση θερμίδων. Η διαχείριση του ΜΣ στοχεύει στη μείωση του λιπώδους ιστού μέσω της τροποποίησης του τρόπου ζωής, την

ένταξη της σωματικής άσκησης στην καθημερινότητα και τη βελτίωση της ποιότητας της λαμβάνουσας τροφής [101].

### 1.4.3 Άλλες ασθένειες που συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο

Το ΜΣ είναι μια πολύπλοκη διαταραχή καθώς στην ανάπτυξη του συμβάλλουν περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες. Λόγω της πολυπλοκότητας της παθοφυσιολογίας του, το ΜΣ συνδέεται με ποικίλες άλλες ασθένειες με βασικότερες το ΣΔ2, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο [92].



Εικόνα 3: Η αλληλεξάρτηση μεταξύ των διαφόρων παραγόντων κινδύνου του ΜΣ και των σχετιζόμενων με αυτό διαταραχών (Ανατύπωση από: Fathi Dizaji B, The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome, Τόμος 12, Επιστημονικό άρθρο Diabetes Metab Syndr, Pubmed 2018).

### 1.4.4 Μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακά νοσήματα

Το ΜΣ περιλαμβάνει πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η κοιλιακή παχυσαρκία, η εξασθενημένη ανοχή γλυκόζης, η υπετριγλυκεριδαμία, η μειωμένη HDL χοληστερόλη και η υπέρταση. Στη μελέτη DECODE, άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη αλλά με μεταβολικό σύνδρομο παρουσίαζαν αυξημένη θνητότητα, ως συνέπεια καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το HR (hazard ratio) θνητότητας όλων των αιτιών και του καρδιαγγειακού ήταν 1.44 στους άνδρες χωρίς παρουσία ΜΣ και 2.26 στους άνδρες με παρουσία ΜΣ. Αντίστοιχα οι τιμές στις γυναίκες ήταν 1.38 και 2.78 [102].

Ο συνδυασμός των παραγόντων κινδύνου αυξάνει την σοβαρότητα της καρδιαγγειακής νόσου η οποία μπορεί να περιλαμβάνει την μικροαγγειακή δυσλειτουργία, την στεφανιαία αθηροσκλήρωση και ασβεστοποίηση, την καρδιακή δυσλειτουργία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την καρδιακή ανεπάρκεια. Ενώ έχει επέλθει πρόοδος στην κατανόηση της αιτιολογίας και των συνεπειών του ΜΣ

στα καρδιαγγειακά νοσήματα, δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός δράσης όλων των παραγόντων κινδύνου. Μεταβολές που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, τα υψηλά επίπεδα αδιποκινών και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση του καρδιακού ρυθμού (ταχυκαρδία), της νεφρικής κατακράτησης του νατρίου, της αγγειοσυστολής, του κυκλοφορούντος όγκου αίματος, του προ-φορτίου και της παροχής της καρδιάς και της πίεσης του αίματος [103].

Οι μεταβολές της καρδιακής λειτουργίας που έχουν σχέση με την παχυσαρκία περιγράφονται ως «καρδιομυοπάθεια της παχυσαρκίας». Δεδομένα της Πολυεθνικής Μελέτης Αθηροσκλήρωσης (MESA) δείχνουν μια άμεση σχέση ανάμεσα στον τελικό διαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας και στο ΔΜΣ σε άνδρες και γυναίκες. Η παχυσαρκία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση και πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (υπερτροφία) καθώς και ήπια διαστολική και/ή συστολική δυσλειτουργία. Ταυτόχρονα, οι μεταβολές στις δομές των αγγείων που παρατηρούνται στο ΜΣ και στην παχυσαρκία οδηγούν σε μείωση της παροχής οξυγόνου στην καρδιά [104].

Το ΜΣ σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κυρίως εξαιτίας της αθηροσκλήρωσης που εντοπίζεται. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της αθηρογένεσης τόσο στο ΜΣ όσο και στον σακχαρώδη διαβήτη είναι περίπλοκοι. Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί στην ύπαρξη διαταραχών στο ενδοθήλιο και στην πηκτικότητα του αίματος, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων. Παραδείγματα ενδοθηλιακής βλάβης περιλαμβάνουν την αλβουμινουρία, και τα αυξημένα επίπεδα δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (PAI-1, tPA και ενδοθηλίνη 1) [103].

Η αθηροσκλήρωση σχετίζεται με αύξηση κατά 2 φορές του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Περαιτέρω, αυτή η αύξηση των καρδιαγγειακών κινδύνων είναι αναλογικά μεγαλύτερη στις γυναίκες εν συγκρίσει με τους άνδρες. Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν διαφορές στη σύνθεση των αθηρωματικών πλακών σε ασθενείς με ΜΣ ή διαβήτη. Μάλιστα, η αυξημένη επικράτηση της ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών στο ΜΣ σχετίζεται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Δεν έχουν ακόμη εξακριβωθεί πλήρως οι μηχανισμοί που συνδέονται με το ΜΣ και την αθηροσκλήρωση αλλά φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο οι αδιποκίνες όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη και οι κυτταροκίνες της φλεγμονής (IL-8, TNF-a) [105].

#### **1.4.5 Μεταβολικό Σύνδρομο και Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)**

Αυτός ο τύπος ΣΔ αφορά περίπου το 90-95% των ασθενών με ΣΔ και παλαιότερα αναφερόταν ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, ΣΔ τύπου II ή ΣΔ των ενηλίκων. Χαρακτηρίζεται κυρίως από

αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης που συνοδεύεται από σχετική (και όχι πλήρη) ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Αρχικά τουλάχιστον, συχνά όμως και εφ' όρου ζωής, οι ασθενείς δεν χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία για την επιβίωση τους [106].

Τα αίτια αυτού του τύπου ΣΔ ποικίλλουν και δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως, ωστόσο δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων ούτε ανευρίσκονται οι αιτιολογικοί παράγοντες των υπολοίπων τύπων ΣΔ. Ο ΣΔ2 είναι ένα από τα πιο σημαντικά, μη μεταδοτικά νοσήματα σε παγκόσμιο επίπεδο, με σοβαρές επιπλοκές, που δύναται να μειώσουν όχι μόνο το προσδόκιμο επιβίωσης, αλλά και την ποιότητα ζωής. Ο καθιστικός τρόπος ζωής και το φαινόμενο της παχυσαρκίας είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τον ολοένα αυξανόμενο επιπολασμό του ΣΔ2 στις Δυτικές Χώρες [107]. Ωστόσο, κάποιοι παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή, όπως η κατανάλωση μικρών ποσοτήτων τροφής με περισσότερες θερμίδες, η αύξηση του μεγέθους των μερίδων αλλά και η ποιότητα της διατροφής, ίσως να έχουν μερίδιο ευθύνης στην ανάπτυξη της νόσου [108]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου της εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 εκτός από την παρουσία παχυσαρκίας είναι η αυξημένη ηλικία και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα. Πιο συχνά εμφανίζεται σε γυναίκες με διαβήτη κύησης και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, ενώ η συχνότητά του διαφέρει ανάλογα τις φυλετικές ομάδες. Η γενετική προδιάθεση, η οποία όμως είναι αρκετά σύνθετη και δεν έχει πλήρως διερευνηθεί, φαίνεται να παίζει έναν ισχυρό ρόλο στην εμφάνιση ΣΔ2 σε ορισμένους πληθυσμούς [109].

Αν και τα επίπεδα ινσουλίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι φυσιολογικά ή/και αυξημένα, η σχετικά υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα θα έπρεπε αναλογικά να οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης, στην περίπτωση βέβαια που ο μηχανισμός έκκρισης της ορμόνης διατηρούνταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Επομένως, η έκκριση ινσουλίνης διαταράσσεται και δεν μπορεί να αντικρούσει τις ανάγκες που προκύπτουν από την ινσουλινοαντίσταση. Η τελευταία δύναται να βελτιωθεί με τη μείωση του σωματικού βάρους ή/και τη χρήση υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών παραγόντων, όμως σπάνια αποκαθίσταται στο φυσιολογικό. Η διάγνωση συχνά καθυστερεί για πολλά χρόνια, καθώς η υπεργλυκαιμία εγκαθίσταται σταδιακά και στα αρχικά στάδια δεν είναι τόσο σοβαρή ώστε να προκαλέσει την κλασική κλινική εικόνα του ΣΔ που θα θέσει την υποψία παρουσίας της νόσου. Ωστόσο, οι ασθενείς ήδη βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών [106].

Το χαρακτηριστικό του ΣΔ2 είναι η απουσία κλινικών συμπτωμάτων επί σειρά ετών και σταδιακή εμφάνιση της νόσου με συμπτώματα πολουρίας και πολυδιψίας, για αρκετές εβδομάδες ή και μήνες πριν την επίσημη έναρξη του. Συμπτώματα είναι η αυξημένη όρεξη (πολυφαγία), η αυξημένη δίψα (πολυδιψία), η συχνή και μεγάλη σε ποσότητα ούρηση (πολυουρία), η απώλεια βάρους και μερικές φορές η διαταραχή στην όραση. Άλλες συνέπειες της υπεργλυκαιμίας είναι η διαταραχή της ανάπτυξης στα παιδιά και η ευαισθησία στις λοιμώξεις. Οι οξείες επιπλοκές του

αρρυθμιστου διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία με κετοξέωση και το μη κετωτικό υπερωσμωτικό σύνδρομο [110].

Μακροχρόνιες επιπλοκές του διαβήτη είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια με επιπλέον επιπλοκή την τύφλωση, η νεφροπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η περιφερική νευροπάθεια με τον κίνδυνο ελκών των κάτω άκρων και ακρωτηριασμών και η αυτόνομη νευροπάθεια που προκαλεί γαστρεντερικά, ουρογεννητικά και καρδιαγγειακά συμπτώματα όπως επίσης και σεξουαλική δυσλειτουργία [110].

Σύμφωνα με στοιχεία που δημοσίευσε το CDC το 2017, περίπου 30.2 εκατομμύρια ενήλικες ή το 12.2 % του πληθυσμού των Η.Π.Α είχε ΣΔ2. Μάλιστα, το 1/4 αυτών δεν γνώριζαν ότι έπασχαν από την ασθένεια. Ο επιπολασμός του νοσήματος αυξήθηκε με την ηλικία και ήταν σε υψηλά ποσοστά στους ηλικιωμένους πάνω από 65 ετών. Ο επιπολασμός του ΜΣ βρέθηκε να είναι τρεις φορές πιο αυξημένος με το 1/3 του πληθυσμού των Η.Π.Α να πάσχει από το συγκεκριμένο σύνδρομο [30].

Ο ρυθμός εμφάνισης του ΣΔ2 είναι υψηλότερος σε συγκεκριμένες εθνικότητες. Το 15% των Ινδιάνων πάσχει από την συγκεκριμένη ασθένεια ενώ τα ποσοστά των αμερικανών με ασιατική καταγωγή ήταν πολύ χαμηλότερα (4.3%). Σημειώνεται όμως ότι οι ασιάτες έχουν υψηλό επιπολασμό του ΜΣ μαζί με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακής παχυσαρκίας [111].

Πολλές κλινικές δοκιμές και μεγάλης κλίμακας μετα-αναλύσεις συσχετίζουν την παρουσία του ΜΣ, με την εμφάνιση ΣΔ2 σε πολλούς διαφορετικούς πληθυσμούς. Σημειώνεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 αυξάνεται με τον αριθμό των NECP/ATP III διαγνωστικών κριτηρίων του ΜΣ. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε μεγαλύτερο βαθμό όταν εντοπίζονται ταυτόχρονα πάνω από 3 παράμετροι που χαρακτηρίζουν το ΜΣ. Σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη του ΣΔ2 σε ασθενείς με ΜΣ είναι η IGF. Ακολουθούν η κοιλιακή παχυσαρκία, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, η HDL χοληστερόλη και η αρτηριακή πίεση [1].

#### **1.4.6 Μεταβολικό Σύνδρομο και καρκινογένεση**

Τα τελευταία χρόνια, σύμφωνα με αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών, το ΜΣ σχετίζεται με την ανάπτυξη και την πορεία νεοπλασματικών νόσων. Το ΜΣ και ο καρκίνος μοιράζονται πολλούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, οι γενετικοί παράγοντες, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η ανθυγιεινή διατροφή, το αλκοόλ, το κάπνισμα, οι ενδοκρινικές διαταραχές και η έκθεση σε περιβαλλοντική ρύπανση. Το ΜΣ συνδέεται στενά με τον καρκίνο, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου. Η εξάλειψη του μηχανισμού που συνδέει το ΜΣ με τον καρκίνο είναι σημαντική με σκοπό να προληφθεί ή να καθυστερήσει η εμφάνισή του. Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τη σχέση ανάμεσα στο ΜΣ και τον καρκίνο περιλαμβάνουν την υπερινσουλιναίμια και τις μεταβολές του αυξητικού παράγοντα που ομοιάζει με την ινσουλίνη, την

χρόνια φλεγμονή, τις μεταβολικές ανωμαλίες, την δυσλειτουργία στην έκφραση ορμονών, τις αλλοιώσεις της γονιδιακής έκφρασης συγκεκριμένων πρωτεϊνικών παραγόντων και την μη υγιεινή διατροφή [112].

Συγκεκριμένα, το ΜΣ σχετίζεται με ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου, καρκίνο του προστάτη καθώς και επανεμφάνιση καρκίνου στο μαστό. Μέχρι στιγμής τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι υπάρχει μια μηχανιστική συσχέτιση μεταξύ του ΜΣ και του καρκίνου. Η παχυσαρκία έχει αιτιολογική σχέση με τη δημιουργία καρκινικών κυττάρων σε πολλαπλά επίπεδα ανάπτυξης, μέσω ρυθμιστικών μεταβολικών οδών που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, την απόπτωση, τη μετάσταση και την αγγειογένεση. Τα περισσότερα άτομα με παχυσαρκία παρουσιάζουν αντοχή στην ινσουλίνη, μια κατάσταση που οδηγεί δυνητικά σε μείωση της οξειδωσης και της αποδόμησης των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς. Χαμηλή οξειδωτική ικανότητα, κακή λειτουργία της μιτοχονδριακής λειτουργίας και μεταβολές στη συγκέντρωση αντιποκινών, όπως αντιπονεκτίνης, λεπτίνης, καθώς και του TNF- $\alpha$ , συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης και την απότοκο υπερινσουλιναϊμία. Στη συνέχεια, τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του αυξητικού παράγοντα που προσομοιάζει με την ινσουλίνη -1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1), ο οποίος συμμετέχει ουσιαστικά στην καρκινογένεση και στην ογκογένεση. Πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς αποτελούν οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, η αύξηση των λιπαρών οξέων, η υπερινσουλιναϊμία, καθώς και αυξητικοί παράγοντες με σημαντική συμβολή στην αγγειογένεση, όπως η λεπτίνη και η αντιπονεκτίνη [113].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2.1 Μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία

Με τον όρο «παχυσαρκία» εννοούμε την υπερβολική ή και ανώμαλη εναπόθεση λίπους στο σώμα ή σε ορισμένες περιοχές του, σε τέτοιο βαθμό ώστε να επιφέρει ανεπιθύμητα αποτελέσματα για την υγεία του ατόμου. Σύμφωνα με τους Bennet and Baddeley, παχυσαρκία είναι μια παθολογική κατάσταση όπου παρατηρείται είτε υπερτροφία, είτε υπερπλασία των λιποκυττάρων ή και τα δύο μαζί [114]. Ακόμη, με τον όρο παχυσαρκία νοείται η υπέρμετρη εναπόθεση λίπους στο σώμα [115]. Τέλος, ως παχυσαρκία χαρακτηρίζεται η υπέρμετρη συσσώρευση λιπώδους ιστού στο σώμα, ενώ ως υπερβάλλον βάρος το πλεόνασμα του σωματικού βάρους σε σχέση με το ύψος [116]. Φυσιολογικά, το λίπος περιλαμβάνει το 15-20% του συνολικού σωματικού βάρους για τον ενήλικα άνδρα και το 20-25% για την ενήλικη γυναίκα. Στην παχυσαρκία το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει και το 40%, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις το 70% [117]. Σύμφωνα με τον WHO, η παχυσαρκία υπολογίζεται από τον ΔΜΣ/BMI-body mass index, ο οποίος είναι ο λόγος του βάρους σε κιλά δια του τετραγώνου του ύψους σε μέτρα ( $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{Β}\acute{\alpha}\rho\text{ος} / \Upsilon\psi\text{ος}$ ) [118].

Η παχυσαρκία είναι η σημαντικότερη αιτία εμφάνισης του ΜΣ. Επίσης, σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης και των υπόλοιπων αιτιολογικών παραγόντων του ΜΣ και γι' αυτό αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισής του [119].

Παρά την ισχυρή αιτιολογική σχέση ανάμεσα στο ΜΣ και την παχυσαρκία, δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι μηχανισμοί που συνδέουν τις δυο αυτές καταστάσεις. Η παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα που αποτελούν ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για το ΜΣ, αλλά και με υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2 που οφείλεται στην αυξημένη ινσουλινοαντίσταση, κάτι που αποτελεί αναπόσπαστο χαρακτηριστικό του ΜΣ [119]. Έτσι, η παχυσαρκία συνοδεύεται, εκτός από το ΣΔ2, με αυξημένη αρτηριακή πίεση και δυσλιπιδαιμία εξαιτίας της υπερβολικής παραγωγής ινσουλίνης (υπερινσουλιναμία) με συνέπεια την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης [120].

Ταξινόμηση	ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	Επιπλέον όρια	Κίνδυνος συνοσηρότητας
Ελλιποβαρής	<18,5		Χαμηλός (αλλά αυξημένος ο κίνδυνος από άλλα κλινικά προβλήματα)
Σοβαρά ελλιποβαρής	<16		
Μέτρια ελλιποβαρής	<16-16,99		
Ελαφρώς ελλιποβαρής	<17-18,49		
Φυσιολογικός	18,50-24,99	18,50-22,99	Χαμηλός
		23,0-24,99	
Υπέρβαρος	25-29,99	25-27,49	Μέτριος
		27,50-29,99	
Παχυσαρκία 1 <sup>ο</sup> βαθμού	30-34,9	30-32,49	Αυξημένος
		32,50-34,99	
Παχυσαρκία 2 <sup>ο</sup> βαθμού	35-39,9	35-37,49	Πολύ αυξημένος
		37,50-39,99	
Παχυσαρκία 3 <sup>ο</sup> βαθμού	≥40		Πάρα πολύ αυξημένος
Υπερνοσογόνος παχυσαρκία	≥60		Υπερβολικά αυξημένος

Πίνακας 6: Ταξινόμηση του ΔΜΣ [118]

Ο ΔΜΣ δεν εφαρμόζεται σε αθλητές, διότι έχουν αυξημένο βάρος λόγω αυξημένης μυϊκής μάζας και σε εγκύους. Στα παιδιά και στους εφήβους η κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας στηρίζεται στις καμπύλες ανάπτυξης (National Center of Health Statistics). Ένα παιδί ή ένας έφηβος θεωρείται παχύσαρκος όταν η αναλογία του ύψους προς το βάρος υπερβαίνει την 90<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση στην καμπύλη ανάπτυξης. Επίσης, χρησιμοποιούνται και καμπύλες ανάπτυξης με βάση το BMI. Έτσι, ένα παιδί ή ένας έφηβος θεωρείται υπέρβαρος όταν ο BMI είναι μεταξύ 85<sup>η</sup> και 90<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση στην καμπύλη ανάπτυξης και παχύσαρκος όταν ξεπερνά τη 90<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση της καμπύλης [121].

Ηλικία	Δείκτης Μάζας Σώματος
19-24	19-24
25-34	20-25
35-44	21-26
45-54	22-27
55-64	23-28
>65	24-29

Πίνακας 7: Φυσιολογικά όρια δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) με βάση την ηλικία [122]

Εκτός από το ΔΜΣ υπάρχουν άλλοι 3 παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση του ΜΣ και σχετίζονται με το βάρος [123]:

1. Η κατανομή του λίπους στο σώμα. Παχύσαρκα άτομα με εναπόθεση λίπους κατά κύριο λόγο στον κορμό, η λεγόμενη κεντρική ή κοιλιακή ή σπλαχνική ή ανδρικού τύπου παχυσαρκία, είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ΣΔ2 εν συγκρίσει με άτομα που έχουν περιφερική ή γυναικείου τύπου παχυσαρκία, δηλαδή εναπόθεση λίπους κυρίως στους γλουτούς και στους μηρούς. Για την αξιολόγηση της κοιλιακής παχυσαρκίας χρησιμοποιείται ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο των ισχίων, με φυσιολογικές τιμές <1 στους άντρες και <0,85 στις γυναίκες [123]. Επίσης, χρησιμοποιείται και η περίμετρος μέσης με φυσιολογικές τιμές <94cm για τους άντρες και <80cm για τις γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται ουσιαστικά όταν η περίμετρος μέσης στους άντρες είναι  $\geq 102\text{cm}$  και  $\geq 88\text{cm}$  στις γυναίκες [124]. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση ΜΣ είναι τρεις φορές περισσότερο σε άτομα με ΔΜΣ 22-23 και αυξάνεται μέχρι και 50 φορές για άτομα με ΔΜΣ >35. Έτσι για κάποιον με BMI >35 η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2 είναι 93%.
2. Η διάρκεια της παχυσαρκίας καθώς όσο περισσότερο διαρκεί τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος.
3. Η αύξηση του σωματικού βάρους στο χρόνο. Όσο περισσότερο αυξάνεται το βάρος κατά τη διάρκεια του χρόνου τόσο περισσότερο αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης ΜΣ.

## 2.2 Παράγοντες σύνδεσης της παχυσαρκίας με το μεταβολικό σύνδρομο

Σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών υπάρχουν παράγοντες που αποβάλλονται από τα λιποκύτταρα και φαίνεται να συνδέουν την παχυσαρκία με το ΜΣ. Αυτά είναι τα εξής [125]:

- Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα
- Κυτταροκίνες της φλεγμονής

- Αναστολέας ενεργοποιητής του πλασμινογόνου-1 (PAI-1)
- Λιπονεκτίνη
- Λεπτίνη
- Ρεσιστίνη

### 2.2.1 Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα

Στα παχύσαρκα άτομα παρατηρούνται στην κυκλοφορία υψηλά επίπεδα μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, τα οποία προκύπτουν από τη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού. Μάλιστα, υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της ποσότητας του λίπους στο σώμα και των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία. Παρόλο που τα παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, η οποία κανονικά σταματάει τη λιπόλυση, εντούτοις σε αυτά τα άτομα η λιπόλυση αναστέλλεται σε μικρό βαθμό λόγω της αυξημένης αντίστασης των ιστών και κυρίως του λιπώδους και μυϊκού ιστού, εξαιτίας των υψηλών επιπέδων λιπαρών οξέων [126].

Σύμφωνα με τον Randle, τα λιπαρά οξέα σταματούν την οξειδωση της γλυκόζης, ενώ μελέτες αναφέρουν ότι τα υψηλά επίπεδα διακυλογλυκερόλης στους μυς διεγείρουν τη φωσφορυλίωση της σερίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης, έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή της δράσης της ινσουλίνης και την αύξηση της αντίστασης των ιστών [127].

Επιπλέον, όσο αυξάνονται τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα στο ήπαρ τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, γεγονός που αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αύξηση της γλυκονεογένεσης και την ενίσχυση της υπεργλυκαιμίας. Τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο ήπαρ προωθούν την αθηρωγόνο δυσλιπιδαιμία και τη διάσπαση της HDL, διότι διεγείρει την απελευθέρωση VLDL, τριγλυκεριδίων και apo-B λιποπρωτεΐνης στην κυκλοφορία [128]. Τέλος, τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο ήπαρ σχετίζονται με τη σύνθεση PAI-1, ινωδογόνου και κυτταροκινών της φλεγμονής, τα οποία αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για προθρομβωτικές και προφλεγμονώδεις καταστάσεις [129].

### 2.2.2 Κυτταροκίνες της φλεγμονής

Στον λιπώδη ιστό παράγονται και απελευθερώνονται ο TNF- $\alpha$ , IL-6 και άλλες κυτταροκίνες. Στα παχύσαρκα άτομα η παραγωγή αυτών των προϊόντων είναι αυξημένη, με αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης των ιστών και την αναστολή της δράσης της ινσουλίνης στη διέγερση της λιπόλυσης. Επιπροσθέτως, σε άτομα με παχυσαρκία παρατηρούνται υψηλά επίπεδα κυτταροκινών στην κυκλοφορία [127]. Οι κυτταροκίνες έχουν την ιδιότητα να αυξάνουν τη σύνθεση πρωτεϊνών οξειίας φάσης στο ήπαρ και να διεγείρουν την απάντηση των μακροφάγων στην αθηρωματώδη πλάκα [130].

### 2.2.3 Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1)

Ο PAI-1 είναι ένας από τους βιοδείκτες του συστήματος ινωδόλυσης και ο κύριος αναστολέας του συστήματος ενεργοποίησης του πλασμινογόνου. Περιλαμβάνει ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο, το οποίο βρίσκεται κυρίως στο πλάσμα και το ήπαρ και μπορεί να ενεργοποιηθεί στην πλασμίνη [131].

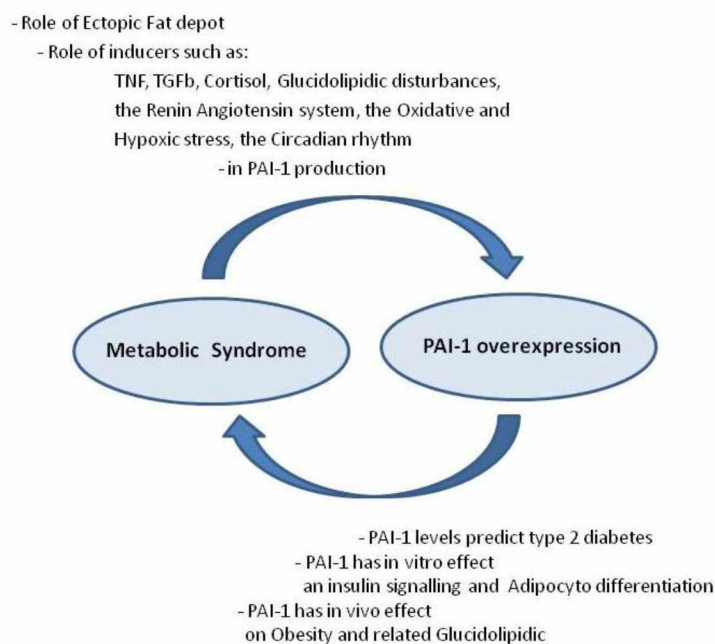
Οι μεταβολικές διαταραχές της παχυσαρκίας έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα PAI-1 στην κυκλοφορία και μειωμένη ινωδόλυση [131]. Η εναπόθεση λίπους πέραν του φυσιολογικού αυξάνει την παραγωγή PAI-1 οδηγώντας σε διαταραχή του ινωδολυτικού συστήματος [132]. Αρκετές μελέτες σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά και εφήβους ανέδειξαν συσχετισμό του PAI-1 με δείκτες παχυσαρκίας (BMI, περίμετρος μέσης λόγος μέσης προς ισχίο, λιπώδης μάζα, σπλαχνικός και υποδόριος λιπώδης ιστός) όπως επίσης και με δείκτες του ΜΣ (Homeostasis Model Assessment Index-HOMA, δείκτες φλεγμονής, ινσουλίνη, γλυκόζη, τριγλυκερίδια, HDL, χοληστερόλη) [133]. Οι Sawdey και Loskutoff ήταν οι πρώτοι που παρατήρησαν ότι υπήρχαν υψηλές συγκεντρώσεις PAI-1 στον λιπώδη ιστό των ποντικών [134]. Μελέτες σε ανθρώπινα κύτταρα έδειξαν ότι τα λιποκύτταρα ατόμων με παχυσαρκία παράγουν και εκκρίνουν διπλάσια ποσότητα PAI-1 απ'ότι συμβαίνει με τα λιποκύτταρα ατόμων με φυσιολογικό βάρος σώματος [135].

Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2009 στο Diabetes Care, αποδείχθηκε ότι το σπλαχνικό λίπος συνδέεται με τα επίπεδα PAI-1 ακόμα και μετά από ρύθμιση του ΔΜΣ. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το ποσοστό του σπλαχνικού λίπους παρέχει περισσότερες πληροφορίες για την ινωδύωση απ'ότι ο ΔΜΣ [136]. Στο σπλαχνικό λίπος συντίθεται και εκκρίνεται μεγαλύτερη ποσότητα του συγκεκριμένου προθρομβωτικού παράγοντα σε σχέση με το υποδόριο ή το λίπος στους μηρούς [137]. Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα PAI-1 είναι αυξημένα στα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία και ότι η απώλεια βάρους οδηγεί στη μείωση των επιπέδων PAI-1 στο πλάσμα [138].

Το ΜΣ χαρακτηρίζεται ως προθρομβωτική κατάσταση εξαιτίας της αναστολής της ινωδολυτικής διαδικασίας [139]. Η ινωδολυτική δυσλειτουργία έχει κύριο ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος σε άτομα που έχουν διαγνωσθεί με ΜΣ και αυτό γιατί έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις PAI-1 στο αίμα και στις αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αγγείων [140,141].

Το 2008 η μελέτη των You et al έδειξε μεγάλη συσχέτιση μεταξύ του ΜΣ, της σοβαρότητας του και των λιπονεκτινών (λεπτίνη, PAI-1, IL-6, TNF-α) στους ενήλικες [142]. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη των Kressel et al το 2009, με συσχέτιση του HOMA και των λιπονεκτινών [143]. Μελέτη των Steene-Johanssen et al το 2010, έδειξε ότι σε παιδιά με αυξημένη περίμετρο μέσης, οι δείκτες της λανθάνουσας φλεγμονής (CRP, PAI-1) είναι αρκετά αυξημένοι [144]. Τέλος, μελέτη που

δημοσιεύτηκε το 2010 από τους Mauras et al, έδειξε ότι παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι είχαν δεκαπλάσιες τιμές hsCRP, αυξημένο ινωδογόνο, IL-6 και PAI-1 σε σύγκριση με συνομηλίκους τους που είχαν φυσιολογικό βάρος σώματος [145].



Εικόνα 5: Αλληλεπίδραση μεταξύ του ΜΣ και της υπερέκφρασης του PAI-1 (Ανατύπωση από: Alessi MC, Juhan-Vague I, PAI-1 and the Metabolic Syndrome Links, Causes, and Consequences Τόμος 26, Επιστημονικό περιοδικό Arterioscler Thromb Vasc Biol, Pubmed 2006).

## 2.2.4 Λιπονεκτίνη

Η λιπονεκτίνη ή αλλιώς AdipoQ, Acrp-30, apM-1 ή GBP-28, είναι μια ειδική πρωτεΐνη που συντίθεται στο λιπώδη ιστό και κυκλοφορεί στο αίμα. Μια μελέτη γονιδιώματος βρήκε στο χρωμόσωμα 3q27, όπου συναντάμε και το γονίδιο της λιπονεκτίνης, προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη 2 και μεταβολικό σύνδρομο. Στα περισσότερα όργανα εκφράζονται οι υποδοχείς της λιπονεκτίνης AdipoR1 και AdipoR2. Πιο ειδικά, στους σκελετικούς μυς συναντάμε τους υποδοχείς AdipoR1 και στο ήπαρ τους AdipoR2. Η λειτουργία της λιπονεκτίνης είναι να προστατεύει τον οργανισμό από την έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης μέσω αντιφλεγμονωδών και αντιαθηρογενετικών επιδράσεων. Ωστόσο, τα επίπεδά της είναι μειωμένα στην παχυσαρκία, τον ΣΔ2, την αρτηριακή υπέρταση και τη στεφανιαία νόσο. Επίσης, σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο σχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα της CRP. Οι μηχανισμοί που εξηγούν τη σχέση μεταξύ της λιπονεκτίνης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, περιλαμβάνουν την αρνητική επίδραση του TNF-α στη γονιδιακή έκφραση και παραγωγή της λιπονεκτίνης και το αντίστροφο. Έτσι, η λιπονεκτίνη είναι

ένα μόριο που συνδέει την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αθηρογένεση με το ΜΣ [146].

### **2.2.5 Λεπτίνη**

Η λεπτίνη είναι μία λιποκίνη, η οποία έχει σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση. Έχει την ικανότητα, μέσω κεντρικής δράσης, να ελέγχει το οξυγόνο και την κατανάλωση ενέργειας. Επίσης, μιμείται τη δράση της ινσουλίνης στους μύες, το ήπαρ και τον λιπώδη ιστό και επηρεάζει την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Σε παχύσαρκα παιδιά τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα και συσχετίζονται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΜΣ [147,148].

### **2.2.6 Ρεισιστίνη**

Η ρεισιστίνη είναι ένα πεπτίδιο 114 αμινοξέων και ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών που ονομάζονται RELM (resistin-like molecules) ή FIZZ (found in inflammatory zone). Η ρεισιστίνη μεσολαβεί στην εκδήλωση αντίστασης στην ινσουλίνη και συνδέει την παχυσαρκία με το ΣΔ [149].

Οι μελέτες για τη δράση της ρεισιστίνης είναι in vivo και σε κυτταρικές δράσεις λιποκυττάρων και μυϊκών κυττάρων. Πειράματα σε παχύσαρκους ποντικούς έδειξαν ότι η αδρανοποίηση της ρεισιστίνης βοήθησε στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη [150]. Επιπλέον, η έγχυση της ρεισιστίνης ενδοπεριτοναϊκά σε ποντίκια με φυσιολογικό βάρος έδειξε να προκαλεί παθολογική ανοχή στη γλυκόζη και υπερινσουλιναιμία [151].

Στον άνθρωπο, πιθανόν, να παίζει ρόλο στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και στη διαφοροποίηση τους καθώς επίσης και στις χρόνιες φλεγμονώδεις αντιδράσεις που έχουν σχέση με την παχυσαρκία [152].

Στα ποντίκια το mRNA της ρεισιστίνης εκφράζεται στον υποθάλαμο και υποφυσιακό άξονα πριν την εφηβεία. Αυτό σημαίνει ότι έχει ελάχιστη έκφραση μετά τη γέννηση, απότομη αύξηση περί τις 14-25 ημέρες ζωής και στη συνέχεια μείωση [153]. Στον άνθρωπο έχει βρεθεί έκφραση της ρεισιστίνης στο λευκό λιπώδη ιστό ατόμων με παχυσαρκία αλλά όχι σε άτομα με φυσιολογικό βάρος σώματος [154]. Επίσης, συναντάται σε καλλιεργημένα προ-λιποκύτταρα και ελάχιστα σε ώριμα λιποκύτταρα [155], σε μονοκύτταρα [154] και στον πλακούντα [156].

## **2.3 Παράγοντες επιρροής και αύξησης της παχυσαρκίας**

Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια και το περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή της [121]. Το σωματικό βάρος στηρίζεται στο ισοζύγιο ενέργειας. Μια αύξηση της ενέργειας που προσλαμβάνουμε ή η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, οδηγούν σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας έχοντας σαν αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους. Αντίθετα, η μειωμένη πρόσληψη ενέργειας ή η αύξηση της σωματικής άσκησης, οδηγούν σε αρνητικό ισοζύγιο άρα και σε απώλεια βάρους [157].

Παρόλα αυτά, σε ποσοστό 40-70%, η παχυσαρκία σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε οικογένειες έδειξαν ότι ο ΔΜΣ και άλλοι δείκτες φαινοτύπων όπως είναι το πάχος της πτυχής του δέρματος, η μάζα του λίπους και τα επίπεδα της λεπτίνης, έχουν σχέση με τους συγγενείς πρώτου βαθμού [121]. Μελέτες σε δίδυμα αδέρφια και πιο συγκεκριμένα σε μονοζυγωτικά δίδυμα, έδειξαν ότι το σωματικό βάρος κληρονομείται όπως το ανάστημα, με τα γονίδια να καθορίζουν έως και το 80% του αποθέματος σε λίπος στο σώμα [158]. Επίσης, μελέτες που έγιναν σε υιοθετημένα άτομα έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση του ΔΜΣ με τους βιολογικούς τους γονείς στην παιδική και εφηβική ηλικία. Γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της παχυσαρκίας έχει εντοπιστεί και στα παιδιά καθώς φαίνεται ότι το περιβάλλον της ενδομήτριας ζωής έχει άμεση συμμετοχή. Παχύσαρκα παιδιά κάτω των 3 ετών έχουν μικρές πιθανότητες, περίπου 8%, να εξελιχθούν σε παχύσαρκους ενήλικες, υπό την προϋπόθεση ότι οι γονείς τους έχουν φυσιολογικό βάρος σώματος. Αντίθετα, εάν οι γονείς είναι παχύσαρκοι, η πιθανότητα το παιδί να γίνει παχύσαρκος ενήλικας μεγαλώνει. Πιο συγκεκριμένα, μετά την ηλικία των 6 ετών, η πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή είναι 50% για τα παχύσαρκα παιδιά ενώ μόλις 10% για τα μη παχύσαρκα. Παχύσαρκα παιδιά ηλικίας 10-14 χρονών με τουλάχιστον έναν παχύσαρκο γονέα, έχουν πιθανότητα 79% να αποκτήσουν παχυσαρκία ως ενήλικες [121].

Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 6 μονογενετικές μορφές παχυσαρκίας που επιβεβαιώνουν ότι η ανάπτυξη της παχυσαρκίας και ακόμα περισσότερο της παιδικής, επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες. Οι περισσότερες από αυτές προέρχονται από άλλες διαταραχές και έχουν σχέση με ενδοκρινολογικά προβλήματα. Παράλληλα, έχουν αναγνωρισθεί διάφορα γονίδια τα οποία αναμνησούνται με τη λειτουργία της όρεξης και έχουν βρεθεί περιπτώσεις διαταραχής ενός γονιδίου ή γονιδιακού τύπου με συνέπεια την εμφάνιση της παχυσαρκίας [159].

Οι μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας, γεγονός που υποδεικνύει την ανάμειξη τέτοιων γονιδίων σε ένα σύστημα ελέγχου του βάρους, όπως για παράδειγμα η διατροφική συμπεριφορά και η κατανάλωση ενέργειας που είναι μέλη ενός πολύπλοκου μηχανισμού ελέγχου και μπορεί να διαταραχτεί σε πολλά γονιδιακά σημεία. Κάποιες από τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι οι εξής:

Prader-Labhart Willi (15q11-q12), Alstrom (2p14-p13), Bardet-Biedl (16q21 15q22-q23), Cohen (8q22-q23), prohormone convertase (5q15-q21), Beckwith-Wiedemann (11q15.5), Neisidioblastosis

(11p15.1), Pseudohypoparathyroidism (type IA) (20q13.2), Leptin (7q31.3), Leptin Receptor (1p31-p32), POMC (2q23.3), MC4 receptor (18q22). (8-14) [160].

Περιβαλλοντικές αλλαγές που βοηθούν την εμφάνιση της παχυσαρκίας, είναι η υπερβολική κατανάλωση φαγητού από ταχυφαγεία, όπως junk food και η μείωση της φυσικής δραστηριότητας. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παχύσαρκα άτομα καταναλώνουν λιπαρές τροφές και έχουν μειωμένη κατανάλωση ενέργειας σε σύγκριση με άτομα που έχουν φυσιολογικό βάρος. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζει η συνεχής διαφήμιση του φαγητού από τα ΜΜΕ ως κάτι ευχάριστο και διασκεδαστικό, οι συσκευασίες των τροφίμων ώστε να είναι ελκυστικές για τα παιδιά, οι κακές διατροφικές συνήθειες στην οικογένεια και οι λανθασμένες αντιλήψεις για την υγεία [56].

## 2.4 Πρόληψη

Η εφαρμογή ήπιων και εφαρμόσιμων προληπτικών μέτρων, μπορεί να συμβάλει καθοριστικά ώστε να αποτρέψει ή να μειώσει τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας και κατ' επέκταση του ΜΣ. Μετα-ανάλυση από 37 μελέτες έδειξε ότι οι υγιεινοδιατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων ακόμη και σε άτομα που πάσχουν ήδη από ΜΣ. Ήπια μέτρα πρόληψης του ΜΣ είναι τα εξής [161,162]:

- Υιοθέτηση ενός υγιεινού διαιτολογίου. Η μεσογειακή διατροφή είναι η πιο κατάλληλη, καθώς περιέχει μικρή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων και μεγάλη κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε αντιοξειδωτικούς παράγοντες και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (ψάρια, όσπρια, φρούτα, λαχανικά).
- Συστηματική σωματική άσκηση. Η τακτική σωματική άθληση ή προπόνηση και η μέτρια απώλεια σωματικού βάρους, είναι πιθανό να αποτρέψουν τα περισσότερα χαρακτηριστικά του ΜΣ, μειώνοντας τον επιπολασμό και την επίπτωση του και αποτρέποντας την εμφάνιση ΣΔ.
- Απώλεια βάρους. Ο στόχος που θα πρέπει να θέσει κάποιος δεν πρέπει να ξεπερνά το 7-10% το χρόνο.
- Έλεγχος περιφέρειας μέσης και ΔΜΣ.
- Τρόπος ζωής. Όσο είναι εφικτό, αποφυγή εργασιακού ή άλλου είδους στρες και βουλιμίας.
- Αποφυγή καπνίσματος. Η διακοπή του καπνίσματος είναι ωφέλιμη για τους καπνίζοντες αλλά και για τους απογόνους τους. Με την διακοπή του καπνίσματος αποφεύγεται η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και η δυσμενής επιγενετική τροποποίηση που συντελεί στην παχυσαρκία των ενηλίκων.

- Μικρή κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών. Υπάρχουν νέα δεδομένα που ενοχοποιούν ακόμα και την μέτρια κατανάλωση.
- Συχνός εργαστηριακός έλεγχος. Κυρίως μετά την ηλικία των 40 ετών θα πρέπει να ελέγχονται οι τιμές αναφοράς της γλυκόζης, της χοληστερόλης-λιποπρωτεϊνών, της θυρεοσφαιρίνης (TG). Επίσης, καλό θα ήταν να γίνονται και άλλες πιο εξειδικευμένες εξετάσεις όπως, καμπύλη σακχάρου, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), εξέταση ομοκυστεΐνης, ρενίνης, αλδοστερόνης, CRP και παραοξανάσης.
- Συχνός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης.
- Φάρμακα κατά της παχυσαρκίας και άλλοι παράγοντες όπως οι αγωνιστές PPAR $\gamma$  και GLP-1R, μπορούν να θεωρηθούν ως πρωταρχική πρόληψη για την εμφάνιση του ΜΣ και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

## 2.5 Πρόγνωση

Ο πιο σημαντικός παράγοντας για την πρόγνωση του ΜΣ είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Το ΜΣ συνδέεται με την πρόγνωση διαφόρων άλλων παθήσεων και ειδικότερα με την επιβλαβή καρδιαγγειακή πρόγνωση, καθώς είναι ένας σχηματισμός καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου [163].

Το ΜΣ κυριαρχείται από αυξημένη γλυκόζη νηστείας (υπεργλυκαιμία), είναι πηγή ενέργειας για πολλά κύτταρα και ειδικά για τα πολλαπλασιαστικά καρκινικά κύτταρα και προάγει τον όγκο. Με τη σειρά της η υπεργλυκαιμία διεγείρει την παραγωγή ινσουλίνης και αυξητικού παράγοντα τύπου 1 που συντελούν στην ανάπτυξη του όγκου. Συνεπώς, ο έλεγχος του ΜΣ και πιο πολύ της υπεργλυκαιμίας, θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόγνωση και να επιμηκύνει την επιβίωση ασθενών με καρκίνο [164].

## 2.6 Αντιμετώπιση

Το ΜΣ θεραπεύεται εάν εξαλειφθούν ή μειωθούν οι αιτίες που το προκαλούν. Η κυριότερη παρέμβαση αφορά στη μείωση του σωματικού βάρους διότι το 85% των ασθενών με ΜΣ είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζουν η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ, η διακοπή του καπνίσματος, η μείωση πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων και η αύξηση ακόρεστων [165].

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δύναται να είναι συντηρητική ή χειρουργική [166]. Η συντηρητική αντιμετώπιση περιλαμβάνει σωματική άσκηση, δίαιτα με χαμηλές θερμίδες,

φαρμακευτική αγωγή, ψυχοθεραπεία και αλλαγή συμπεριφοράς [166].

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος για να μπορέσει κάποιος να χάσει βάρος είναι οι υποθερμιδικές δίαιτες. Μια υγιεινή διατροφή περιλαμβάνει αντικατάσταση των υδατανθράκων με πρωτεΐνες, μείωση των κορεσμένων λιπαρών οξέων και αύξηση των ω-3 και ω-6. Τα πολυακόρεστα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και βοηθούν στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στο ΜΣ. Παρόλα αυτά, οι δίαιτες επιφέρουν προσωρινή μείωση βάρους διότι τα περισσότερα άτομα ανακτούν το βάρος τους εάν δεν αλλάξουν συμπεριφορά στον τρόπο ζωής και διατροφής. Η αλλαγή της διαιτητικής συνήθειας και η διατήρησή της είναι ένα πολύ δύσκολο κομμάτι στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και μπορεί να επιτευχθεί με τεχνικές αυτό-παρακολούθησης, έλεγχο των εξωτερικών επιδράσεων που παροτρύνουν την υπερβολική κατανάλωση φαγητού, γνωσιακή επαναδόμηση, μελέτη διαπροσωπικών σχέσεων και αυτό-επιβράβευση σε κάθε αλλαγή συμπεριφοράς [117,167].

Παρόλο που είναι ευρέως γνωστή η επίδραση της σωματικής άσκησης στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας και των παραμέτρων του ΜΣ, παρατηρείται χαμηλή προσκόλληση σε προγράμματα εκγύμνασης ακόμα και απροθυμία συμμετοχής. Ο σχεδιασμός ενός προγράμματος εκγύμνασης θα πρέπει να ταιριάζει στον καθένα προσωπικά ως προς τον τύπο, την ένταση, τη διάρκεια και τη συχνότητα. Η σωματική άσκηση εκτός του ότι αυξάνει τις ενεργειακές ανάγκες, αυξάνει και τον βαθμό ευαισθησίας στην ινσουλίνη ακόμη και χωρίς απώλεια βάρους. Αυτό σημαίνει ότι η θεραπευτική παρέμβαση του ΜΣ πρέπει να συνδυάζει την υγιεινή διατροφή με τη σωματική άσκηση, εκτός των περιπτώσεων που υπάρχουν αντενδείξεις [165,117].

Όταν τα παραπάνω δεν επιφέρουν τα επιθυμητά αποτελέσματα, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής είναι το επόμενο βήμα για την αντιμετώπιση του ΜΣ. Η φαρμακευτική αγωγή βασίζεται στη θεραπεία του διαβήτη και στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων που επιτυγχάνεται με τη μείωση της χοληστερόλης LDL και της υπέρτασης. Στην αρχαιότητα, οι κώνοι λυκίσκου χρησιμοποιούνταν ως φάρμακο σε πολλές ασθένειες και είναι πολύ αποτελεσματικοί στη θεραπεία του ΜΣ. Επίσης, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την απώλεια βάρους βοηθά στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας αλλά είναι κάτι που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δίαιτα και σωματική άσκηση [117,168]. Ευρέως γνωστά φάρμακα είναι η σιμπουτραμίνη και η ορλιστάτη ενώ η έναρξη αυτών των φαρμάκων ενδείκνυται για δυο κατηγορίες ατόμων [117]:

1. Άτομα με BMI >30kg/m<sup>2</sup> και αναποτελεσματική απώλεια βάρους με δίαιτα, σωματική δραστηριότητα και αλλαγή συμπεριφοράς.
2. Άτομα με BMI >25kg/m<sup>2</sup> με προϋπάρχουσες σοβαρές παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες εξακολουθούν να υφίστανται παρά τη βελτίωση της διατροφής, τη σωματική δραστηριότητα και την αλλαγή συμπεριφοράς.

Τέλος, επιλέγουμε τη χειρουργική αντιμετώπιση για τη θεραπεία της παχυσαρκίας. Η περίπτωση της νοσογόνου παχυσαρκίας, εκτός από τις συνέπειες του ΜΣ, σχετίζεται και με την

εμφάνιση άλλων σοβαρών νοσημάτων όπως άπνοια, νεοπλάσματα μαστού, μήτρας, εντέρου, στειρότητα, δυσκοπία, αρθρίτιδα, στεάτωση, κίρρωση του ήπατος, διαφραγματική, οισοφαγίτιδα, λοιμώξεις του δέρματος και κατάθλιψη [160]. Η χειρουργική αντιμετώπιση διακρίνεται σε [161]:

- a. Υποδερματεκτομή, όπου αφαιρείται το τοπικό λίπος.
- b. Βαριατρική επέμβαση, όπου περιορίζεται χειρουργικά ο χώρος του στομάχου.

Η βαριατρική είναι η επιστήμη που ασχολείται με τη νόσο της παχυσαρκίας και έχει ως στόχο να αλλάξει τη μεταβολική ισορροπία του οργανισμού [117]. Οι επεμβάσεις αυτές γίνονται, σήμερα, με τη λαπαροσκοπική μέθοδο και περιλαμβάνουν το γαστρικό δακτύλιο, τη γαστρική παράκαμψη, την αφαίρεση του γαστρικού θόλου (μόνιμες τεχνικές), το ενδογαστρικό μπαλόνι (μη μόνιμη τεχνική) και τη χολοπαγκρεατική παράκαμψη που προτιμάται στους πολύ παχύσαρκους ασθενείς [160].

Τα κριτήρια για να προβεί κάποιος σε βαριατρική χειρουργική είναι [169]:

Για άτομα ηλικίας 18-60 ετών:

1. ΔΜΣ >40kg/m<sup>2</sup> ή
2. ΔΜΣ >35 με νοσήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία όπως σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, καρδιαγγειακή νόσο σχετιζόμενη με την παχυσαρκία και ΣΔ2. Και στις δυο περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν προσπαθήσει για την απώλεια βάρους με τη συντηρητική αντιμετώπιση ή τη διατήρηση της απώλειας βάρους μακροπρόθεσμα και να έχουν αποτύχει.

Για άτομα ηλικίας <18 ετών:

1. ΔΜΣ >40kg/m<sup>2</sup> ή 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση καμπύλης και να συνυπάρχει τουλάχιστον ένα νόσημα που να έχει σχέση με την παχυσαρκία.
2. Αποτυχία απώλειας βάρους μετά από 6 μήνες προσπάθειας με συντηρητική αντιμετώπιση σε ειδικό κέντρο.
3. Να έχει ολοκληρωθεί η σκελετική του ανάπτυξη.
4. Ο ασθενής να μπορεί να υποβληθεί σε προεγχειρητική και μετεγχειρητική αξιολόγηση και να συμμετέχει σε πρόγραμμα follow-up.
5. Διενέργεια της επέμβασης σε κέντρο που παρέχει ολοκληρωμένη περιεγχειρητική παιδιατρική φροντίδα.

Για άτομα ηλικίας >60 ετών:

1. Οι ενδείξεις θα πρέπει να εξατομικεύονται.
2. Προεγχειρητικά θα πρέπει να εκτιμάται η σχέση κινδύνου/οφέλους και να υπερισχύει το όφελος σε ηλικιωμένους ή πάσχοντες ασθενείς.
3. Σε ηλικιωμένους ασθενείς πρωταρχικός στόχος της επέμβασης είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής ακόμα και αν δεν πρόκειται να αυξηθεί το προσδόκιμο επιβίωσης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η βαριατρική επέμβαση μπορεί να εφαρμοστεί και σε ασθενείς με γενετικά σύνδρομα όπως το Prader-Willi.

Όλα τα παραπάνω έχουν κάποια θετικά αποτελέσματα ως προς την αντιμετώπιση του ΜΣ. Ωστόσο, παρά τη θεαματική πρόοδο όσο αφορά την κατανόηση των αιτιών εμφάνισης του ΜΣ και τη συνεχή εξέλιξη της ιατροφαρμακευτικής θεραπείας, πρέπει να γίνουν πολλά ακόμα για να ολοκληρωθεί η κλινική και εργαστηριακή έρευνα [161].

### **Συμπέρασμα**

Η αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφής τα τελευταία χρόνια έχει ως συνέπεια την αύξηση του ποσοστού εμφάνισης της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία από μόνη της είναι μια νόσος που οδηγεί στην εμφάνιση παθήσεων όπως υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ2, δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακά νοσήματα με αποτέλεσμα την αυξημένη εμφάνιση του ΜΣ. Πλήθος ερευνών έχουν καταλήξει ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση των χαρακτηριστικών του ΜΣ αλλά και την ίδια τη νόσο. Έτσι, αν μειωθεί η παχυσαρκία δύναται να μειωθεί και το ΜΣ. Αυτό δύναται να επιτευχθεί με μείωση του βάρους, σωματική άσκηση και αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφής, η λεγόμενη συντηρητική θεραπεία. Άλλη μέθοδος είναι η βαριατρική χειρουργική που αποτελεί τη χειρουργική αντιμετώπιση με τη διαφορά ότι πρέπει να πληρούνται κάποια κριτήρια για να μπορέσει ο ενδιαφερόμενος να μπει στη λίστα γι' αυτού του είδους την επέμβαση.

## Βιβλιογραφία

1. Shin J, Lee J, Lim S, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(4):334-343. DOI: [10.1111/jdi.12075](https://doi.org/10.1111/jdi.12075)
2. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;8:581461. DOI: [10.3389/fped.2020.581461](https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461)
3. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2017; 29(S1):S3-S14. DOI: [10.1002/2327-6924.12510](https://doi.org/10.1002/2327-6924.12510)
4. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 960:1–17. DOI: [10.1007/978-3-319-48382-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1)
5. Burns TL, Letuchy EM, Paulos R, Witt J. Childhood predictors of the metabolic syndrome in middle-aged adults: the Muscatine study. *The Journal of Pediatrics*. 2009;155(3):S5.e17–26. DOI: [10.1016/j.jpeds.2009.04.044](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.04.044)
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113):2627-2642. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
7. Hassapidou M, Tzotzas T, Makri E, Pagkalos I, Kaklamanos I, Kapantais E, Abrahamian A, Polymeris A, Tziomalos K. Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7- and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. *BMC Public Health* 2017;17(1):126. DOI:[10.1186/s12889-017-4061-x](https://doi.org/10.1186/s12889-017-4061-x)
8. Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, Sartorio A, Morabito F, Viberti G C. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity (Lond)*. 2006;30(4):627–633. DOI: [10.1038/sj.ijo.0803151](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803151)
9. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148(2):176–182. DOI:[10.1016/j.jpeds.2005.08.025](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.08.025)
10. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607. DOI: [10.2337/diab.37.12.1595](https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595)

11. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007;56(12):2964–2972. DOI: [10.2337/db06-1639](https://doi.org/10.2337/db06-1639)
12. Pamela L. Lutsey, MPH; Lyn M. Steffen, PhD, MPH, RD; June Stevens, PhD, MS, RD. Dietary Intake and the Development of the Metabolic Syndrome. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2008;117(6):754-761. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716159](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716159)
13. Ambrosini G L, Huang R C, Mori T A, Hands B P, O’Sullivan T A, de Klerk N H, Beilin L J, Oddy W H. Dietary patterns and markers for the metabolic syndrome in Australian adolescents. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2010 20(4):274-283. DOI: [10.1016/j.numecd.2009.03.024](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.03.024)
14. Djousse L, Padilla H, Nelson TL, Gaziano JM, Mukamal KJ. Diet and metabolic syndrome. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets* 2010;10(2):124 -37. DOI: [10.2174/187153010791213056](https://doi.org/10.2174/187153010791213056)
15. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2957-2959. DOI: [10.2337/dc07-1231](https://doi.org/10.2337/dc07-1231)
16. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2013;39(2):99–110. DOI: [10.1016/j.diabet.2012.08.007](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.08.007)
17. Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, Hercberg S, Fezeu L, Lairon D. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: a 6-year prospective study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2013;23(7):677-683. DOI: [10.1016/j.numecd.2012.02.005](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.02.005)
18. Andersen CJ, Fernandez ML. Dietary strategies to reduce metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2013;14(3):241–254. DOI: [10.1007/s11154-013-9251-y](https://doi.org/10.1007/s11154-013-9251-y)
19. Sookoian S, Pirola C. Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. *Current Hypertension Reports*. 2011;13(2):149–157. DOI: [10.1007/s11906-010-0164-9](https://doi.org/10.1007/s11906-010-0164-9)
20. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9(1):48. DOI: [10.1186/1741-7015-9-48](https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48)
21. Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1998;15(7):539-553. DOI: [10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)

22. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs*. 1999;58(Suppl 1):7-10. DOI: [10.2165/00003495-199958001-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-199958001-00003)
23. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497. DOI: [10.1001/jama.285.19.2486](https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486)
24. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome- a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062. DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
25. American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome : an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiology in Review*. 2005; Nov-Dec. 13(6):322-327.
26. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(1):7-12. doi: [10.4103/2230-8210.91175](https://doi.org/10.4103/2230-8210.91175)
27. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al ; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8(5):299-306. DOI: [10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x)
28. Ρεκλείτη Μ. Κυριαζής Ι. Αξιολόγηση του Μεταβολικού Συνδρόμου στα παιδιά και τους εφήβους Το βήμα του Ασκληπιού 2010, 9(1):31-50.
29. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*. 2014;2014:943162. DOI: [10.1155/2014/943162](https://doi.org/10.1155/2014/943162)
30. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018;20(2):12. DOI: [10.1007/s11906-018-0812-z](https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z)
31. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *National Health Statistics Reports*. 2009; May. 5(13):1-7.
32. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha P G, Manas L R, Raso F, Muiesan M L, Ryliskyte L, Rietzschel E, Strait J, Vlachopoulos C, Volzke H, Lakatta E, Nilsson P, Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium. THE METABOLIC SYNDROME ACROSS EUROPE – DIFFERENT CLUSTERS OF RISK FACTORS. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(4):486-491. doi: [10.1177/2047487314525529](https://doi.org/10.1177/2047487314525529)
33. Van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K., Foco L., Wolffenbuttel B.H. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in

- Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders*. 2014;14(1):9. DOI: [10.1186/1472-6823-14-9](https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9)
34. Huh JH, Kang DR, Jang JY, Shin JH, Kim JY, Choi S, Cho EJ, Park JS, Sohn IS, Jo SH, Sung KC, Koh KK. Metabolic syndrome epidemic among Korean adults: Korean survey of Cardiometabolic Syndrome Atherosclerosis. *Internal Medicine*. 2018; Oct. 277(17):47-52.
35. Belete R., Ataro Z., Abdu A., Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2021;13(1):25. DOI: [10.1186/s13098-021](https://doi.org/10.1186/s13098-021)
36. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(101):1-9. DOI: [10.1186/s12889-017-4041-1](https://doi.org/10.1186/s12889-017-4041-1)
37. do Vale Moreira NC, Hussain A, Bhowmik B, Mdala I, Siddiquee T, Fernandes VO, Jay RM, Meyer HE. Prevalence of metabolic syndrome by different definitions, and its association with type 2 diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease risk in Brazil. *Diabetes & Metabolic Syndrome Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1217-1224. DOI: [10.1016/j.dsx.2020.05.043](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.043)
38. Tan MC, Ng OC, Wong TW, Joseph A, Chan Y, AR Hejar. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: a comparative study using WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized definitions. *Health*. 2013;5(10):1689-1696. DOI: [10.4236/health.2013.510227](https://doi.org/10.4236/health.2013.510227)
39. Łuczynski W, Szypowska A, Głowińska-Olszewska B, Bossowski A. Overweight, obesity and features of metabolic syndrome in children with diabetes treated with insulin pump therapy. *European Journal of Pediatrics*. 2011;170(7):891–898. DOI:[10.1007/s00431-010-1372-7](https://doi.org/10.1007/s00431-010-1372-7)
40. Ahola AJ, Harjutsalo V, Thorn LM, Freese R, Forsblom C, Mäkimattila S, et al. The association between macronutrient intake and the metabolic syndrome and its components in type 1 diabetes. *British Journal of Nutrition*. 2017;117(3):450–6. DOI: [10.1017/S0007114517000198](https://doi.org/10.1017/S0007114517000198)
41. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece. Multicentre Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2005;7(4):397-405. DOI: [10.1111/j.1463-1326.2004.00409.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00409.x)
42. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Toutouzas P, Stefanadis C. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *American Heart Journal*. 2004;147(1):106-112. DOI: [10.1016/s0002-8703\(03\)00442-3](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(03)00442-3)
43. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2013;11(2):71-80. DOI: [10.1089/met.2012.0122](https://doi.org/10.1089/met.2012.0122)

44. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, Böhm J, Günther K, Hadjigeorgiou C, Iacoviello L, Lissner L, Veidebaum T, Pohlmann H, Pigeot I, IDEFICS consortium. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *International Journal of Obesity (Lond)*. 2014;38(Suppl 2):S4-14. DOI: [10.1038/ijo.2014.130](https://doi.org/10.1038/ijo.2014.130)
46. Hatzis CM, Papandreou C, Sifaki-Pistolla D, Jildeh C, Kafatos AG. The metabolic syndrome among preschool and school age children and adolescents in Crete in the first decade of the 21st century. *Hormones* 2014, 13(4):588-590.
47. Katsa ME, Ioannidis A, Zyga S, Tsironi M, Koutsovitou P, Chatzipanagiotou 2, Panagiotakos D, Sachlas A, Kolovos P, Routsis K, Pistikou AM, Kougioumtzi Dimoliani DE, Rojas Gil AP. The Effect of Nutrition and Sleep Habits on Predisposition for Metabolic Syndrome in Greek Children. *Journal of Pediatric Nursing*. 2018;40:e2-e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.01.012>
48. Glavin K, Roelants M, Strand B H, Júlíusson P B, Lie K K, Helseth S, Hovengen R. Important periods of weight development in childhood: a population-based longitudinal study. *BMC public health*. 2014;14(160):1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-160>
49. Yanovski J A. Pediatric obesity. An introduction. *Appetite*. 2015;93:3-12. DOI: [10.1016/j.appet.2015.03.028](https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.03.028)
50. Kumar S, Kelly A S. Review of Childhood Obesity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(2), 251-265. DOI: [10.1016/j.mayocp.2016.09.017](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017)
51. World Health Organisation. Obesity and overweight. WHO 2018 [updated 5 May 2021; cited 15 May 2021]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
52. Hales C, Carroll M, Fryar C, Ogden C. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief No. 288*; 2017 [updated 8 July 2021; cited 20 July 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>.
53. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany, E C, Biryukov S, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
54. Moschonis G, Kaliora AC, Karatzi K, Michaletos A, Lambrinou CP, Karachaliou AK, Chrousos GP, Lionis C, Manios Y. Perinatal, sociodemographic and lifestyle correlates of increased total and visceral fat mass levels in schoolchildren in Greece: the Healthy Growth Study. *Public Health Nutrition*. 2017;20(4):660-670. DOI: [10.1017/S1368980016002640](https://doi.org/10.1017/S1368980016002640)
55. Gurnani M, Birken C, Hamilton J Childhood obesity: Causes, Consequences and Management. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(4):821-840. DOI: [10.1016/j.pcl.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.04.001)

56. Daniels S, Jacobson M, McCrindle B, Eckel R, McHugh Sanner B. American Heart Association childhood obesity research summit: Executive summary. *Circulation*. 2009;119(15):2114-2123. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192215](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192215)
57. Bacchini, D., Licenziati, M. R., Garrasi, A., Corciulo, N., Driul, D., Tanas, R., Fiumani, P. M., Di Pietro, E., Pesce, S., Crinò, A., Maltoni, G., Iughetti, L., Sartorio A, Deiana M, Lombardi F, Valerio G. Bullying and Victimization in Overweight and Obese Outpatient Children and Adolescents: An Italian Multicentric Study. *PloS one*. 2015;10(11):e0142715. doi: [10.1371/journal.pone.0142715](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142715)
58. Sobol-Goldberg S, Rabinowitz J. Association of childhood and teen school performance and obesity in young adulthood in the US National Longitudinal Survey of Youth. *Preventive Medicine*. 2016;89:57–63. DOI: [10.1016/j.ypmed.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.05.008)
59. Reilly, J.J., Kelly, J. (2011). Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International Journal of Obesity (Lond)*. 2011;35(7):891-398. DOI: [10.1038/ijo.2010.222](https://doi.org/10.1038/ijo.2010.222)
60. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):299-313. DOI: [10.1007/s42000-018-0051-3](https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3)
61. Lytle LA. Dealing with the childhood obesity epidemic: a public health approach. *Abdom Imaging*. 2012;37(5):719-724. DOI: [10.1007/s00261-012-9861-y](https://doi.org/10.1007/s00261-012-9861-y)
62. Goswami K, Gandhe M. Evolution of metabolic syndrome and its biomarkers. *Diabetes Metabolic Syndrome*. 2018;12(6):1071-1074. DOI: [10.1016/j.dsx.2018.06.027](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.06.027)
63. Carvalho LP, Di Thommazo-Luporini L, Mendes RG, Cabiddu R, Ricci PA, Basso-Vanelli RP, Oliveira-Junior MC, Vieira RP, Bonjorno-Junior JC, Oliveira CR, Luporini RL, Borghi-Silva A. Metabolic syndrome impact on cardiac autonomic modulation and exercise capacity in obese adults. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*. 2018;213:43-50. DOI: [10.1016/j.autneu.2018.05.008](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.05.008)
64. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, Dietz W. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *American Journal of Preventive Medicine*. 2012;42(6):563-70. DOI: [10.1016/j.amepre.2011.10.026](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.10.026)
65. Bass R, Eneli I. Severe childhood obesity: an under-recognised and growing health problem. *Postgraduate Medical Journal*. 2015;91(1081):639-45. DOI: [10.1136/postgradmedj-2014-133033](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-133033)
66. Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας. 1η Πανελλήνια επιδημιολογική μελέτη για την ανεύρεση του επιπολασμού της παχυσαρκίας των παιδιών και εφήβων στην ελληνική επικράτεια. *Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκία*;2009 [updated 25 July 2021; cited 1 August 2021]. Available from: <http://www.eiep.gr/pages/home.html>.

67. Chiotis D, Krikos X, Tsiftis G, Hatzisymeon M, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis A. Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic origin aged 0-18 years, living in the Athens area. *Ann Clin Pediatr Univ Atheniensis*. 2004; May. 51(2):139-154.
68. Manios Y, Yiannakouris N, Papoutsaki C, 2004 Behavioural and physiological indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece. *American Journal of Human Biology*. 2004;16(6):639-647. DOI: [10.1002/ajhb.20075](https://doi.org/10.1002/ajhb.20075)
69. Σάββας Σ, Τορναρίτης Μ, Χατζηγεωργίου Χ, 2000 Παιδική παχυσαρκία και καρδιαγγειακά νοσήματα. *Ανασκόπηση Ιατρική Κύπρος*. 2000;17:20-26.
70. 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. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2000;24(6):765-771. DOI: [10.1038/sj.ijo.0801223](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801223)
71. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schiff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation carotid artery intima-media thickening and elevated endothelial plasma markets in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006; 117(5): 1560-1567. DOI: [10.1542/peds.2005-2140](https://doi.org/10.1542/peds.2005-2140)
72. Kiess Wieland, Blucher Susann, Kapellen Thomas, Physiology of obesity in childhood and adolescence. *Current Paediatrics*. 2006;16(2):123-131.
73. Kolovou G, Anagnostopoulou K, Cokkinos D. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgraduate Medical Journal*. 2005;81(956):358-366. doi: [10.1136/pgmj.2004.025601](https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.025601)
74. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001;60(3):329-39. DOI: [10.1079/pns200194](https://doi.org/10.1079/pns200194)
75. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007;4(Suppl 3):S2-4. DOI: [10.3132/dvdr.2007.049](https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.049)
76. Yoon JM. Dyslipidemia in Children and Adolescents: When and How to Diagnose and Treat? *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2014;17(2):85-92. doi: [10.5223/pghn.2014.17.2.85](https://doi.org/10.5223/pghn.2014.17.2.85)
77. Kalra S, Gandhi A, Kalra B, Agrawal N. Management of dyslipidemia in children. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2009;8(1):26. DOI: [10.1186/1758-5996-1-26](https://doi.org/10.1186/1758-5996-1-26)
78. Girardet JP. Management of children with hypercholesterolemia. *Archives de Pediatre*. 2006;13(1):104-110. DOI: [10.1016/j.arcped.2005.09.020](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2005.09.020)
79. Vander A. Φυσιολογία του ανθρώπου. 2<sup>η</sup> Ελληνική Έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχάλιδης; 2001.

80. Jameson J. Harrison. Ενδοκρινολογία. 1<sup>η</sup> Ελληνική Έκδοση. Θεσσαλονίκη: Παρισιάνου Α.Ε; 2007.
81. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of Insulin Resistance. The American journal of medicine. 2006;119(5 Suppl 1):S10-S16. DOI: [10.1016/j.amjmed.2006.01.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.01.009)
82. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(3):972-979. DOI: [10.1210/jcem.86.3.7306](https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7306)
83. Guo S. Insulin Signaling, Resistance, and the Metabolic Syndrome: Insights from Mouse Models to Disease Mechanisms. The Journal of endocrinology. 2014;220(2):T1-T23. DOI: [10.1530/JOE-13-0327](https://doi.org/10.1530/JOE-13-0327)
84. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2012;32(9):2052-2059. DOI: [10.1161/ATVBAHA.111.241919](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.241919)
85. Kaya G, Yavas Abali Z, Bas F, Poyrazoglu S, Darendeliler F. Body mass index at the presentation of premature adrenarache is associated with components of metabolic syndrome at puberty. European Journal of Pediatrics. 2018;177(11):1593-1601. DOI: [10.1007/s00431-018-3211-1](https://doi.org/10.1007/s00431-018-3211-1)
86. Gobato AO, Vasques ACJ, Zambon MP, Barros A de A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. Revista Paulista de Pediatria. 2014;32(1):55-62. DOI: [10.1590/s0103-05822014000100010](https://doi.org/10.1590/s0103-05822014000100010)
87. Juárez-López C., Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. BMC Public Health. 2010;10:318. doi: [10.1186/1471-2458-10-318](https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-318)
88. Χ. Δημόπουλος, Α. Τραϊνού, Β. Κώτσης Β. Μηχανισμοί πρόκλησης υπέρτασης στο μεταβολικό σύνδρομο. Αρτηριακή Υπέρταση 2012, 21(1-3):29 - 36.
89. Κ. Μαυροματίδης, Ε. Καλογιαννίδου. Η υπέρταση στο μεταβολικό σύνδρομο Αρτηριακή Υπέρταση 2005, 14(2-3):98 -104.
90. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G.. Intima media thickness in childhood obesity : relations to inflammatory marker, glucose metabolism and blood pressure. Metabolism 2006;55:113-118. DOI: [10.1016/j.metabol.2005.07.016](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.07.016)
91. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. Diabetologia. 2012;55(8):2085-2088. doi: [10.1007/s00125-012-2589-y](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2589-y)
92. Fathi Dizaji B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. Diabetes & Metabolic Syndrome. 2018;12(5):783-789. DOI: [10.1016/j.dsx.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.009)

93. Slanovic-Kuzmanović Z, Kos I, Domijan AM. Endocrine, lifestyle, and genetic factors in the development of metabolic syndrome. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2013;64(4):581-591. DOI: [10.2478/10004-1254-64-2013-2327](https://doi.org/10.2478/10004-1254-64-2013-2327)
94. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health.* 2007;33(1):45-50. DOI: [10.5271/sjweh.1063](https://doi.org/10.5271/sjweh.1063)
95. Gangwisch JE, Heymsfield eld SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006;47(5):833-839. DOI: [10.1161/01.HYP.0000217362.34748.e0](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000217362.34748.e0)
96. Paslakis G, Gilles M, Lederbogen F, Schilling C, Scharnholz B, Deuschle M. The effect of a 4-week treatment with reboxetine on metabolic parameters of depressed inpatients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2011;261(3):173-177. DOI: [10.1007/s00406-010-0164-4](https://doi.org/10.1007/s00406-010-0164-4)
97. Bankoski A, Harris TB, McClain JJ, et al. Sedentary Activity Associated With Metabolic Syndrome Independent of Physical Activity. *Diabetes Care.* 2011;34(2):497-503. DOI: [10.2337/dc10-0987](https://doi.org/10.2337/dc10-0987)
98. Edwardson CL, Gorely T, Davies MJ, Gray LJ, Khunti K, Wilmot EG, Yates T, Biddle S. Association of Sedentary Behaviour with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. O'Connor KA, ed. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e34916. DOI: [10.1371/journal.pone.0034916](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034916)
99. Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. The major European dietary patterns and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2013;14(3):265-271. DOI: [10.1007/s11154-013-9264-6](https://doi.org/10.1007/s11154-013-9264-6)
100. Yeo R, Yoon SR, Kim OY. The Association between Food Group Consumption Patterns and Early Metabolic Syndrome Risk in Non-Diabetic Healthy People. *Clinical Nutrition Research.* 2017;6(3):172-182. doi: [10.7762/cnr.2017.6.3.172](https://doi.org/10.7762/cnr.2017.6.3.172)
101. Wang LX, Gurka MJ, Deboer MD. Metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents. *Minerva Pediatrics.* 2018;70(5):467-475. DOI: [10.23736/S0026-4946.18.05290-8](https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05290-8)
102. Wilson PW Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;112(20):3066-3072. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528)
103. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular Consequences of Metabolic Syndrome. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2017;183:57-70. DOI: [10.1016/j.trsl.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.01.001)
104. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, Arai AE, Lima JA, Bluemke DA The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of

- Atherosclerosis (MESA). JACC Cardiovascular Imaging. 2010;3(3):266-274. DOI: [10.1016/j.jcmg.2009.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.10.012)
105. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory-Physiology. 2005;288(5):H2031-2041. DOI: [10.1152/ajpheart.01058.2004](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01058.2004)
106. Ν. Κατσίκη, Φ. Ηλιάδης, Α. Ζαντίδης, Τ. Διδάγγελος. Σακχαρώδης διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2010, 23(1):78-86.
107. IDF- International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes Clinical Guidelines Task Force. International Diabetes Federation; 2012 [updated 2021 August 20; cited 2021 August 15]. Available from: <https://www.iapb.org/wp-content/uploads/Global-Guideline-for-Type-2-Diabetes-IDF-2012.pdf>
108. Ε. Ντζιού, Χ. Καστορίνη, Δ. Β. Παναγιωτάκος. Διατροφικά πρότυπα και σακχαρώδης διαβήτης. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ 2010, 1(2):78-86.
109. Dedoussis, GV., Kaliora, AC. & Panagiotakos DB. Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review. The Review of Diabetic Studies. 2007;4(1):13-24. DOI: [10.1900/RDS.2007.4.13](https://doi.org/10.1900/RDS.2007.4.13)
110. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clinical Diabetes. 2008; Apr. 26(2):77-82.
111. Palaniappan LP, Wong EC, Shin JJ, Fortmann SP, Lauderdale DS Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. International Journal of Obesity (Lond). 2011;35(3):393-400. DOI: [10.1038/ijo.2010.152](https://doi.org/10.1038/ijo.2010.152)
112. Bellastella G, Scappaticcio L, Esposito K, Giugliano D, Maiorino MI. Metabolic syndrome and cancer: "The common soil hypothesis". Diabetes Research and Clinical Practice. 2018;143:389-397. DOI: [10.1016/j.diabres.2018.05.024](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.024)
113. Κ. Λεγάκης, Κ. Συρίγος. Μεταβολικό σύνδρομο και καρκινογένεση. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2010, 27(4):622-634.
114. Ρήγα Μ, Γληγόρη Σ. Αισθητική Ηλεκτροθεραπεία. Αθ. Σταμούλης, Αθήνα 2006.
115. Πλέσσας Σ, Κίντζιου Ε. Παχυσαρκία και Κυτταρίτιδα. Εκδόσεις Φάρμακον-Τύπος, Αθήνα. 2007.
116. Κατσίκης Η, Φλωράκης Δ, Πανίδης Δ. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: Αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Γράμμα ΒΑΡΘΟΛΟΜΑΙΟΣ, Θεσσαλονίκη. 2009.
117. Μ. Σαρίδη, Μ. Ντόκου. Παχυσαρκία: Μια πολυπαραγοντική νόσος. ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ 2010, 9(2) 1-13.
118. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization Technical Report Series 894; 2000 [updated 2021 August 25; cited 2021 August 20]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>

119. Grundy S. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society. 2004;89(6):2595-2600. DOI: [10.1210/jc.2004-0372](https://doi.org/10.1210/jc.2004-0372)
120. Hermans M, Amoussou - Guenou D, Ahn S, Rousseau M. Impact of metabolic syndrome and its severity on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2010;4(3):150–154. doi: [10.1186/s12944-017-0564-9](https://doi.org/10.1186/s12944-017-0564-9)
121. Δ. Φλωράκης, Η. Κατσίκης, Α. Καρκανάκη, Δ. Χατζηδημητρίου, Β. Ζουρνατζή, Δ. Πανίδης. Παχυσαρκία Ι: Ορισμός, ταξινόμηση, αιτιολογία, παθοφυσιολογία. *Ανασκοπήσεις. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 2009, 21(4):299-310.
122. WHO expert consultation, Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies, *The Lancet*. 2004, 10;363(9403):157-63. DOI: [10.1016/S0140-6736\(03\)15268-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15268-3)
123. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obesity Review*. 2000;1(1):47-56. DOI: [10.1046/j.1467-789x.2000.00008.x](https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2000.00008.x)
124. Παπαβραμιδής ΣΘ. Παχυσαρκία: Θεωρία και Πράξη. Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη. 2002.
125. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(12):1684-1693. DOI: [10.2337/diab.45.12.1684](https://doi.org/10.2337/diab.45.12.1684)
126. Heptulla R, Smitten A, Teague B, Tamborlane WV, Ma YZ, Caprio S. Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(1):90-96. DOI: [10.1210/jcem.86.1.7136](https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7136)
127. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(2):171-176. DOI: [10.1172/JCI10583](https://doi.org/10.1172/JCI10583)
128. Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine*. 2000;13(2):155-165. DOI: [10.1385/ENDO:13:2:155](https://doi.org/10.1385/ENDO:13:2:155)
129. Juhan-Vague I, Morange PE, Alessi MC. The insulin resistance syndrome: implications for thrombosis and cardiovascular disease. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2002;32(5-6):269-273. DOI: [10.1159/000073579](https://doi.org/10.1159/000073579)
130. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiology Clinics*. 2003;21(3):315-325. DOI: [10.1016/s0733-8651\(03\)00079-1](https://doi.org/10.1016/s0733-8651(03)00079-1)
131. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(8): 1879–83. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x)

132. Mavri A, Alessi MC, Bastelica D, Geel-Georgelin O, Fina F, Sentocnik JT, Stegnar M, Juhan-Vague I. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia* 2001;44(11):2025–2031. DOI: [10.1007/s001250100007](https://doi.org/10.1007/s001250100007)
133. Mertens I, Ballaux D, Funahashi T, et al. Inverse relationship between plasminogen activator inhibitor-I activity and adiponectin in overweight and obese women. Interrelationship with visceral adipose tissue, insulin resistance, HDL-chol and inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005; Dec. 94(6):1190–1195.
134. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta. *The Journal of Clinical Investigation*. 1991;88(4):1346-1353. DOI: [10.1172/JCI115440](https://doi.org/10.1172/JCI115440)
135. Eriksson P, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Stemme V, Hamsten A, Arner P. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. *Diabetologia*. 1998;41(1):65–71. DOI: [10.1007/s001250050868](https://doi.org/10.1007/s001250050868)
136. Sam S, Haffner S, Davidson MH, et al. Relation of abdominal fat depots to systemic markers of inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(5):932–937. doi: [10.2337/dc08-1856](https://doi.org/10.2337/dc08-1856)
137. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*. 1997;46(5):860–867. DOI: [10.2337/diab.46.5.860](https://doi.org/10.2337/diab.46.5.860)
138. Giltay EJ, Elbers JM, Gooren LJ, et al. Visceral fat accumulation is an important determinant of PAI-1 levels in young, nonobese men and women: Modulation by cross-sex hormone administration. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1998;18(11):1716-1722. DOI: [10.1161/01.atv.18.11.1716](https://doi.org/10.1161/01.atv.18.11.1716)
139. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Reserch*. 2008;122(6):727-735. DOI: [10.1016/j.thromres.2007.09.010](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.09.010)
140. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; July. 108:420-425.
141. Zorio E, Gilabert-Estelles J, Espana F, Ramon LA, Cosin R, Estelles A. Fibrinolysis: The key to new pathogenetic mechanisms. *Current Medical Chemistry*. 2008;15(9):923-929. DOI: [10.2174/092986708783955455](https://doi.org/10.2174/092986708783955455)
142. You T, Nicklas BJ, Ding J, et al. The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. *The Journals of Gerontology. Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(4):414-419. DOI: [10.1093/gerona/63.4.414](https://doi.org/10.1093/gerona/63.4.414)

143. Kressel G, Trunz B, Bub A, et al. Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):263-271. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.012](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.012)
144. Steene-Johannessen J, Kolle E, Reseland JE, Anderssen SA, Andersen LB. Waist circumference is related to low-grade inflammation in youth. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2010;5(4):313-319. DOI: [10.3109/17477160903497035](https://doi.org/10.3109/17477160903497035)
145. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S, Balagopal P, Damaso L. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1060-1068. DOI: [10.1210/jc.2009-1887](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1887)
146. Koutalas P, Giannopoulos A. Liponectin: Metabolic and clinical significance *Archives of Hellenic Medicine*, 2005; May-June. 22(3):5254-5258.
147. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, DiMarchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung HM, Schoner BE, Smith DP, Zhang XY, Wery JP, Schevitz RW. Crystal structure of the obese protein leptin-EI00. *Nature*. 1997;387(6629):206-209. DOI: [10.1038/387206a0](https://doi.org/10.1038/387206a0)
148. Brennan AM, Mantzoros CS. "Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology-emerging clinical applications". *Natural Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2006;2(6): 318-327. DOI:[10.1038/ncpendmet0196](https://doi.org/10.1038/ncpendmet0196)
149. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2002;13(1):18-23. DOI: [10.1016/s1043-2760\(01\)00522-7](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(01)00522-7)
150. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-312. DOI: [10.1038/35053000](https://doi.org/10.1038/35053000)
151. Moon B, Kwan J, Duddy N, Sweeny G, Begum N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 skeletal muscle cells independent of changes in insulin signaling components and Glut-4 translocation. *American Journal of Physiology, Endocrinology & Metabolism*. 2003;285(1):E106-115. DOI: [10.1152/ajpendo.00457.2002](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00457.2002)
152. Beltowski J. Adiponectin and resistin-new hormones of white adipose tissue. *Medical Science Monitor*. 2003; Feb. 9(2):55-61.
153. Morash BA, Wilkinson D, Ur E, Wilkinson M. Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Letters*. 2002;526(1-3):26-30. DOI: [10.1016/s0014-5793\(02\)03108-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03108-3)
154. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*. 2001;50(10): 2199-2202. DOI: [10.2337/diabetes.50.10.2199](https://doi.org/10.2337/diabetes.50.10.2199)

155. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obesity Research*. 2002;10(1):1-5. DOI: [10.1038/oby.2002.1](https://doi.org/10.1038/oby.2002.1)
156. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fujii S. Resistin is expressed in the human placenta. *Journal Clinical of Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(3):1394-1397. DOI: [10.1210/jc.2002-011926](https://doi.org/10.1210/jc.2002-011926)
157. Melvin H Williams. Διατροφή, υγεία, ευρωστία και αθλητική απόδοση. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα 2003.
158. Ferguson-Smith AC, Lin SP, Youngson N. Regulation of gene activity and depression: A consideration of unifying themes. *Biology*. 2004;60:197-213.
159. John PH Wilding. Pathophysiology and aetiology of obesity. *Medicine*. 2006;34:(12) 501-505.
160. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature*. 2000;404(6778):644-651. DOI: [10.1038/35007519](https://doi.org/10.1038/35007519)
161. Karikas GA. Metabolic syndrome: Prevention or Therapy? *Φαρμακευτικός κόσμος* 2009, 121:75-80.
162. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*. 2016;25(5):1-13. DOI: [10.1177/2048004016633371](https://doi.org/10.1177/2048004016633371)
163. Yankey B A, Rothenberg R, Strasser S, Ramsey-White K, Okosun I S. Relationship between Years of Marijuana Use and the Four Main Diagnostic Criteria for Metabolic Syndrome among United States Adults. *Journal of Addiction Research & Therapy*. 2017; Feb. 11(17):1-11.
164. Hu D, Peng F, Lin X, Chen G, Zhank H, Liang B, Ji K, Lin J, Chen L F, Zheng X, Niu W. Preoperative Metabolic Syndrome Is Predictive of Significant Gastric Cancer Mortality after Gastrectomy: The Fujian Prospective Investigation of Cancer (FIESTA) Study. *EBioMedicine*. 2017;15:73-80. doi: [10.1016/j.ebiom.2016.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.12.004)
165. Α. Ε Σιώγου. Παχυσαρκία και Μεταβολικό Σύνδρομο: Επίδρασης μιας μείωσης σωματικού βάρους. *ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ* 2006, 5(3):313.
166. Ι. Κοτταράς, Ε. Τσάνι, Χ. Ηλιάδης. Χειρουργικές παρεμβάσεις στην παχυσαρκία. *ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ* 2013, 9(2):79-83.
167. Tortosa-Caparros E, Navas-Carillo D, Marin F, Orenes-Pinero E. Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Journal of Critical Reviews in Food, Science and Nutrition*. 2017;57(16):3421-3429. DOI: [10.1080/10408398.2015.1126549](https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1126549)
168. Dostalek P, Karabin M, Jelinek L. Hop Phytochemicals and Their Potential Role in Metabolic Syndrome Prevention and Therapy. *Molecules*. 2017;22(10):1761. DOI: [10.3390/molecules22101761](https://doi.org/10.3390/molecules22101761)

169. Fried M, Yumuk V, Oppert J M, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, Yashkov Y, Fruhbeck G, International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 2014;24(1):42-55. DOI: [10.1007/s11695-013-1079-8](https://doi.org/10.1007/s11695-013-1079-8)