

Κάπνισμα/διακοπή καπνίσματος καὶ μεταβολικὸ σύνδρομο

➡ **Βασιλική Ν. Γιαννακοπούλου**

Καρδιολόγος, Διευθύντρια Μονάδας Έμφραγμάτων, “Τζάνειο” Γ.Ν.Π.

Βασίλειος Δ. Γιάνναρης

Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Καρδιολογικό Τμήμα, “Θριάσιο” Γ.Ν.Ε.

Βάνα Δ. Κολοβοῦ

Βιολόγος Χημικός, Έπιστημονικός Συνεργάτης, Ώνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Γενοβέφα Δ. Κολοβοῦ

Διευθύντρια Καρδιολογικού Τομέα και Μονάδας Λιποπρωτεϊνικής Αφαίρεσης, Ώνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Είσαγωγή

Τὸ μεταβολικὸ σύνδρομο (MetS) εἶναι ἓνα κοινὸ σύμπλεγμα μεταβολικῶν-ἀγγειακῶν παραγόντων κινδύνου καὶ νοσημάτων (κοιλιακὴ παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία), συνδυάζεται δὲ κατεξοχὴν μὲ ἀυξημένη καρδιαγγειακὴ νοσηρότητα,¹ λιπῶδες ἥπαρ,² καρκίνο καὶ διάφορα ἄλλα νοσήματα.^{3,4} Πολὺ πρὶν τὴν σημερινὴ ἀναγνώριση τοῦ (MetS), περίπου 250 χρόνια, ὁ Joannes Baptista Morgagni τό περιέγραψε ὡς ἓνα συνδυασμὸ κοιλιακῆς παχυσαρκίας, ἀρτηριακῆς ὑπέρτασης, ἀθηροσκληρώσεως καὶ ἀποφρακτικῆς ὑπνικῆς ἄπνοιας.⁵ Ἐπίσης, τὸ 1923, ὁ Kylin ἀνέφερε συσχέτιση μεταξὺ τῆς παχυσαρκίας, τοῦ σακχαρώδους διαβήτη, τῆς ὑπέρτασης καὶ τῆς ὑπερουριχαιμίας.⁶

Τὴν ἴδια χρονιά, ὁ Preble⁷ ἀξιολόγησε τὰ στοιχεῖα 1.000 ἀσθενῶν (700 ἀπὸ τὸ προσωπικὸ του ἰατρείο καὶ 300 ἀπὸ τὸ Νοσοκομεῖο τῆς Βοστόνης) καὶ ἐξήγαγε τὸ συμπέρασμα, ὅτι τὸ νὰ εἶναι κάποιος ἔστω ὑπέρβαρος, αὐτὸ καὶ μόνον, ἀποτελεῖ μία σοβαρὴ κατάσταση, ποὺ ὀδηγεῖ σταδιακὰ σὲ καρδιαγγειακὰ νοσήματα, νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη καὶ ὑπέρταση. Ἐπιπροσθέτως, ἀνέφερε ὅτι ἡ ἀπώλεια βάρους μείωσε τὴν ἀρτηριακὴ πίεση καὶ τὴν λευκωματινουρία. Τὸ 1930, ὁ Himsworth μελέτησε τὴν ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη ὡς τὸν κύριο μηχανισμὸ

ποὺ ὀδηγεῖ στὸν σακχαρώδη διαβήτη.⁸ Μετὰ ἀπὸ αὐτό, ὁ Vague⁹ περιέγραψε τὴ σχέση μεταξὺ τῆς κοιλιακῆς παχυσαρκίας, τῆς δυσλιπιδαιμίας, τῆς δυσανεξίας στὴ γλυκόζη, τῆς ὑπερουριχαιμίας καὶ τῆς καρδιαγγειακῆς νόσου. Αὐτὴ τὴ σχέση ὁ Avogaro καὶ συν.¹⁰ τὴν ὀνόμασαν «πολυμεταβολικὸ σύνδρομο». Ἀργότερα ἡ παχυσαρκία ἔγινε ἀποδεκτὴ ὡς ἡ αἰτία ποὺ ὀδηγεῖ στὴν ἀνάπτυξη τοῦ MetS, μὲ τὴν ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη καὶ τὴ μειωμένη λιπόλυση ὡς κύριο φυσιοπαθολογικὸ μηχανισμό.¹¹

Τὸ 1979, ὁ DeFronzo καὶ συν.¹² εἰσάγοντας τὴν τεχνικὴ μέτρησης τῆς ἀντίστασης στὴν ἰνσουλίνη, ἔδωσαν τὴ δυνατότητα στοὺς ἐρευνητὲς νὰ ἀποδείξουν ὅτι τὸ MetS καὶ ἡ ἀθηροσκληρυντικὴ ἀγγειακὴ νόσος συνδυάζονται μὲ τὴν ὑπερινσουλιναιμία καὶ τὴν ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη.¹³ Ἔτσι, ὁ Reaven ὄρισε τὴν ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη ἢ σύνδρομο X, ὡς τὸν συνδυασμὸ αὐτῆς μὲ τὴν ὑπερινσουλιναιμία, τὴ δυσανεξία στὴ γλυκόζη, τὴ δυσλιπιδαιμία καὶ τὴν ὑπέρταση.¹⁴ Ἀφετέρου, ὁ Karlan υἱοθέτησε τὴ φράση «Θανατηφόρος Τετράδα», γιὰ νὰ χαρακτηρίσει τὸ πρότυπο τῶν παραγόντων κινδύνου, ποὺ συμπεριλαμβάνουν τὴν παχυσαρκία, τὴ δυσανεξία στὴ γλυκόζη, τὴν ὑπερτριγλυκεριδαιμία καὶ τὴν ὑπέρταση.¹⁵

Τὸ 1998, ἡ Παγκόσμια Ὁργάνωση Ὑγείας¹⁶ ἦταν ὁ πρῶτος ὀργανισμὸς ποὺ καθιέρωσε ἓνα

συνδυασμένο όρισμό του MetS, με τον διαβήτη ή τη μειωμένη άνοχη στη γλυκόζη ως μείζονα κλινικά κριτήρια, και άλλα όπως ή υπέρταση, ή υπερτριγλυκεριδαιμία, ή χαμηλή ύψηλης πυκνότητας χοληστερόλη (HDL-C), ή παχυσαρκία ή ή αυξημένη περίμετρος μέσης ή ή μικρολευκωματινουρία. Το 2011,¹⁷ το National Cholesterol Education/Adult Treatment Panel (NCEP ATP) III όρισε το MetS με τρία ή περισσότερα κριτήρια: περίμετρος μέσης >102 cm στους άνδρες και >88 cm στις γυναίκες, γλυκόζη νηστείας ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l) και άκολούθως αναθεωρημένο ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/l) ή υπό αντιδιαβητική αγωγή, συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 mm Hg ή διαστολική ≥ 85 mm Hg ή υπό αντιυπερτασική αγωγή, τριγλυκερίδια (TG) ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l), HDL-C <50 mg/dl (1.3 mmol/l) για τις γυναίκες ή <40 mg/dl (1.0 mmol/l) για τους άνδρες.

Με την πάροδο του χρόνου δόθηκαν πολλά όνόματα στο MetS, όπως σύνδρομο X, σύνδρομο Reaven, σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, θανατηφόρος τετράδα, σύνδρομο DROP (δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία και υπέρταση), δυσμεταβολικό σύνδρομο, σύνδρομο X plus^{18,19} και σύνδρομο σπλαχνικής παχυσαρκίας.²⁰

Όστόσο, ο όρος MetS είναι ο πιο συνήθης και έχει προταθεί επίσης από το International Diabetes Federation (IDF)²³ αλλά και από τις American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI).²¹ Η επιτροπή του IDF προτείνει την αναγκαιότητα της ύπαρξης της κοιλιακής παχυσαρκίας για τη διάγνωση του MetS και δύο ακόμα παραγόντων, όπως περιγράφονται από τον όρισμό του NCEP ATP III, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις διαφορές των έθνοτήτων στη σχέση της κοιλιακής παχυσαρκίας και των λοιπών παραγόντων κινδύνου του MetS.²³ Η επιτροπή του AHA/NHLBI δίνει έμφαση στην παρουσία της κοιλιακής παχυσαρκίας στο MetS, ή οποία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και αποτελεί δευτερεύοντα θεραπευτικό στόχο για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, με παρεμβάσεις για την αλλαγή του τρόπου ζωής όπως ή διακοπή του καπνίσματος, ή μείωση της LDL χοληστερόλης και ή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Προτείνουν τη

φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία αυτών των παραγόντων κινδύνου, εκεί όπου οι αλλαγές του τρόπου ζωής δεν είναι αποτελεσματικές.

Ο έπιπολασμός του MetS κυμαίνεται από 4-84%.²⁴ Οι διαφορές αυτές οφείλονται στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται, αλλά επηρεάζονται και από άλλες παραμέτρους όπως ή ηλικία, ο πληθυσμός που περιλαμβάνεται στις μελέτες και οι έθνολογικές διαφορές.²⁵⁻²⁷ Τα χαρακτηριστικά του MetS μπορούν να ανιχνευθούν στα παιδιά και τους έφηβους, αλλά σαφώς ή επίπτωσή του αυξάνει με την ηλικία.²⁸ Έξετάζοντας τα στοιχεία του National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) και τα κριτήρια του NCEP ATP III, στις ΗΠΑ ή επίπτωση του MetS εκτιμάται στο 24% και φθάνει το 44% στα άτομα ηλικίας >60 έτων.²⁴ Αν ληφθεί υπ' όψιν το φύλο, δεν υπάρχουν σαφή συμπεράσματα για την επίπτωση του MetS μεταξύ των μελετών. Ο Άθυρος και συν. δεν βρήκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην Ελλάδα,²⁹ ενώ, αντίθετα, ή Ilanne-Parikka και συν. διαπίστωσαν μεγάλες διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στη Φινλανδία.³⁰ Αλλά και ο Ozsahin και συν. όπως και ο Lee και συν. αναφέρουν μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες στην Τουρκία και Κορέα, αντίστοιχα.^{31,32} Επιπλέον, θεωρείται ότι υπάρχει μεγάλος κίνδυνος μετάδοσης του MetS από τους πάσχοντες γονείς στους απογόνους.³³

Γνωρίζοντας ότι το κάπνισμα διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση πολλών χρόνιων παθήσεων όπως ή καρδιαγγειακή νόσος, τα νοσήματα του πνεύμονα, ο καρκίνος και άλλα, θα παραθέσουμε μία ανασκόπηση του ρόλου του ένεργου καπνίσματος ή της διακοπής σε σχέση με το MetS.

MetS και κάπνισμα

Το National Institute of Drug Abuse περιγράφει τη νικοτίνη ως το πιο ισχυρό έξαρτησιογόνο διαθέσιμο «φάρμακο» (NIDA, 2009). Οι καπνιστές παγκοσμίως ξεπερνούν το ένα δισεκατομμύριο, αριθμός ο οποίος αντιπροσωπεύει περίπου το ένα τρίτο του ένήλικου πληθυσμού.³⁴ Πολλαπλές δε μελέτες έχουν δείξει ύψηλη επίπτωση του MetS στους καπνιστές.^{35,36} Οι Miyatake και συν. αναφέρουν ότι το κάπνισμα συνδέεται ισχυρά με το MetS στους Γιαπωνέζους.³⁷

Μία μετα-ανάλυση από 13 προοπτικές μελέτες, με 56.691 συμμετέχοντες από την Εύρωπη, Ασία και Β. Αμερική, εκ των οποίων 8.688 έπασχαν από MetS, βρήκαν ότι οι ένεργοι καπνιστές είχαν κατά 26% υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν MetS, συγκρινόμενοι με τους μη καπνιστές.³⁸ Όσον αφορά δε στις γυναίκες, δεν βρέθηκε καμιά σύνδεση μεταξύ του MetS και του καπνίσματος. Όμως, οι Slagter και συν.³⁹, αξιολογώντας τα δεδομένα από 24.389 άνδρες και 35.078 γυναίκες, που πήραν μέρος στη μελέτη Life Lines Cohort Study, βρήκαν ότι στους ένεργους καπνιστές εμφανίζεται αυξημένος κίνδυνος για MetS και στα δύο φύλα (odds ratio 1.7–2.4 στους άνδρες, 1.8–2.3 στις γυναίκες, $p < 0.001$), ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματός τους (BMI). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος συσχετίσθηκε με χαμηλότερες τιμές HDL χοληστερόλης, υψηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων και αυξημένη περιμετρομέτρηση. Επίσης, οι Hwang και συν.⁴⁰, σε μία συγχρονική μελέτη έπιπολασμού, που περιλάμβανε 1.852 άνδρες >40 ετών υγιείς, βρήκαν θετική συσχέτιση δόσης-άπάντησης μεταξύ του καπνίσματος (μή-, μέτριους και βαρείς καπνιστές) και του MetS. Η μελέτη CASPIAN-III, που μελέτησε 5.625 φοιτητές ηλικίας 10-18 ετών⁴¹, έπιβεβαίωσε ότι τόσο οι ένεργοι όσο και οι παθητικοί καπνιστές εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για MetS. Οι συγγραφείς έστίασαν στο γεγονός, ότι το παθητικό κάπνισμα θα πρέπει να θεωρηθεί ως μείζων προτεραιότητα στην παιδική ηλικία. Οι Yankey και συν. διεξήγαγαν πολλές λογιστικές αναδρομικές αναλύσεις, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των ετών 2011-2012 από το NHANES στις ΗΠΑ, για να έκτιμήσουν τη σχέση μεταξύ των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και την αυξανόμενη χρήση των τσιγάρων.⁴²

Ανέφεραν, ότι όσο αυξάνουν τα έτη καπνίσματος τόσο αυξάνει και η πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης (OR = 1.03; 95% CI: 1.00, 1.06) και υπερχοληστερολαιμίας (OR = 1.03; 95% CI: 1.01, 1.05). Επίσης, οι Wada και συν. μελέτησαν 22.892 Γιαπωνέζους που έπισκέφθηκαν το πανεπιστημιακό νοσοκομείο Jikei για έλεγχο ρουτίνας και βρήκαν πως όχι μόνο οι ένεργοι αλλά και οι πρώην καπνιστές έχουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης MetS. Έντούτοις, λόγω της ύπαρξης του όρου «παράδοξο

του καπνίσματος», ή έμπλοκή αυτού του παράγοντα κινδύνου στην καρδιαγγειακή θνητότητα δεν είναι ακόμα τόσο ξεκάθαρη. Οι Bundhun και συν.⁴⁴ έκαναν ανασκόπηση σε 100 μελέτες με 884.190 στεφανιαίους άσθενείς μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI) και βρήκαν αυξημένη θνησιμότητα σε αυτούς που έπασχαν από MetS και μη αναμενόμενα σημαντικά μειωμένη θνησιμότητα στους καπνιστές (3,37% συγκρινόμενη με τους μη-καπνιστές 5,13%). Επίσης, η ύπαρξη του «παράδοξου του καπνίσματος» παρατηρήθηκε και σε άλλες μελέτες. Για παράδειγμα, οι Hasdai και Holmes βρήκαν μικρότερα άρνητικά άποτελέσματα στους καπνιστές από ότι στους μη-καπνιστές μετά από αγγειοπλαστική.⁴⁵ Η πιθανή έξήγηση θα μπορούσε να είναι, ότι άφενος οι μελέτες ήσαν βραχυπρόθεσμες, άφετέρου οι περισσότεροι μη-καπνιστές ήσαν διαβητικοί και υπέρταστικοί, ενώ οι καπνιστές είχαν εμφάνιση στεφανιαία νόσου σε νεαρή ηλικία, είχαν ευνοϊκότερο κλινικό και άγγειογραφικό προφίλ και μικρότερη καταστροφή στη μικροκυκλοφορία. Έν αντιθέσει, άλλες μελέτες ανέφεραν διαφορετικά άποτελέσματα. Οι Jang και συν.⁴⁶ βρήκαν πως οι άσθενείς που συνέχιζαν να καπνίζουν μετά από αγγειοπλαστική είχαν χειρότερη έκβαση από τους μη-καπνιστές. Επίσης οι Castela και συν.⁴⁷ ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα άγγειακών έπιπλοκών, αλλά παρόμοια συχνότητα όσον αφορά στη θνησιμότητα μεταξύ καπνιστών και μη σε ένα έτος.

Η επίδραση του καπνίσματος στον κίνδυνο εμφάνισης του MetS

Το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει ή να έπιδεινώσει τον κίνδυνο εμφάνισης του MetS με διάφορους μηχανισμούς. Οι κυριότεροι από αυτούς θα περιγραφούν παρακάτω..

Η δράση της νικοτίνης

Η νικοτίνη διευκολύνει τη μετάβαση, μέσω συνάψεων ένους νευροδιαβιβαστή στη νευρομυϊκή συμβολή και στα γάγγλια, συνδεόμενη με διάφορους τύπους νικοτινικών άκετυλοχολινικών υποδοχέων (nAChRs, οι όποιοι συνήθως έντοπίζονται στον έγκέφαλο και τα περιφερικά νεύρα).⁴⁸ Αυτό προκαλεί την έκκριση πολυάριθμων νευροδιαβιβα-

στῶν καὶ ὁρμονῶν ὅπως τῆς ἀργινίνης, τῆς ἀγγειοπιεσίνης, τῆς φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ὁρμόνης, τῆς ἀδρενοκορτικοτρόπου ὁρμόνης, τῆς αὐξητικῆς ὁρμόνης (GH), τῆς ντοπαμίνης, τῆς σεροτονίνης, τῆς γλουταμίνης καὶ τοῦ γ-αμινοβουτυρικοῦ ὀξέος στὸ κεντρικὸ νευρικὸ σύστημα, τῆς ἀκετυλχολίνης (ACh) στὸ κεντρικὸ καὶ περιφερικὸ νευρικὸ σύστημα, τῆς ἐπινεφρίνης καὶ τῆς νορεπινεφρίνης ἀπὸ τὸν μυελὸ τῶν ἐπινεφριδίων, καὶ τῆς κορτιζόλης ἀπὸ τὸν ἐπινεφριδιακὸ φλοιό.^{49,50} Σημειώτεον, ὅτι ὁ ἄξονας ὑποθάλαμος-ὑπόφυση-ἐπινεφρίδια⁵¹ καὶ τὸ σύστημα ρενίνης-ἀγγειοτασίνης-ἀλδοστερόνης⁵² ἐμπλέκεται σὲ αὐτὲς τὶς διαδικασίες. Ἡ ἔκκριση τῆς νορεπινεφρίνης, τῆς ντοπαμίνης, τῆς σεροτονίνης καὶ τοῦ γ-αμινοβουτυρικοῦ ὀξέος καταστέλλουν τὴν πρόσληψη τροφῆς, αὐξάνουν τὴ θερμογένεση στὸν λιπώδη ἴστο (αὐξάνουν τὴ λιπόλυση καὶ τὴν ἐπικείμενη ἀνακύκλωση τῶν λιπαρῶν ὀξέων σὲ τριγλυκερίδια). Τὸ κάπνισμα ἔχει σύνθετη ἐπίδραση σὲ αὐτὲς τὶς ὁρμόνες. Ἡ ἄμεση ἐπίδρασή του ἔχει σχέση μετὰ τὴ μείωση τοῦ αἰσθήματος τῆς πείνας καὶ τὴν αὐξηση τοῦ μεταβολισμοῦ, ἐνῶ ἡ χρόνια ἐπίδρασή του ὁδηγεῖ στὴν αὐξηση τοῦ αἰσθήματος τῆς πείνας καὶ στὴ μείωση τοῦ μεταβολισμοῦ.⁴⁹ Ἐπιπρόσθετα, ἡ νικοτίνη αὐξάνει τὴν ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη καὶ τὴν κορτιζόλη, πού μαζί μετὰ τὸ κάπνισμα μᾶλλον ἐμπλέκονται στὴν ἐμφάνιση τῆς κοιλιακῆς παχυσαρκίας.⁴⁹

Προκαλεῖ φλεγμονώδεις ἀντιδράσεις

Οἱ φλεγμονώδεις ἀντιδράσεις, πού ἀνιχνεύονται στοὺς καπνιστές, μπορεῖ νὰ αὐξάνουν τὸν κίνδυνο ἐμφάνισης τοῦ MetS ἢ νὰ τὸ ἐπιδεινώνουν. Στὰ ἄτομα μετὰ MetS ἔχουν βρεθεῖ ὑψηλὰ ἐπίπεδα φλεγμονωδῶν βιοδεικτῶν.^{53,54} Ἐπίσης, στοὺς καπνιστές ἔχει ἀποδειχθεῖ ἡ ὕπαρξη ἐξαιρετικὰ ὑψηλῶν ἐπιπέδων C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP, κλασικὸς δείκτης συστηματικῆς φλεγμονῆς)⁵⁵⁻⁵⁷, πού μπορεῖ νὰ ἔχει σχέση μετὰ τὴν παθογένεση τοῦ τύπου 2 διαβήτη.⁵⁸

Ἡ ἐπίδραση στὰ ἐπίπεδα τῆς λεπτίνης, ἀδιπνεκτίνης καὶ γρελίνης

Ἡ λεπτίνη καὶ ἡ ἀδιπνεκτίνη ἐκκρίνονται ἀπὸ τὸν λιπώδη ἴστο καὶ ἀνήκουν στὶς ἀδιποκίνες. Ἡ λεπτίνη θεωρεῖται ὡς ὁ μείζων ἐνδοκρινικὸς δει-

κτης, πού ρυθμίζει τὴν ὁμοίωση τοῦ σωματικοῦ βάρους.^{59,60} Ἐπίσης, ἐμπλέκεται στὴν πρόσληψη, στὴ δραστηριοποίηση καὶ ἐπιβίωση τῶν φλεγμονωδῶν κυττάρων.⁶¹ Ἡ ἀδιπνεκτίνη ἔχει ἀποδειχθεῖ ὅτι ἐπεξεργάζεται τὴν εὐαίσθησία στὴν ἰνσουλίνη, ἔχοντας ἀντιφλεγμονώδεις καὶ ἀντιαθηρογόνες ιδιότητες.^{62,63} Τὸ κάπνισμα καὶ ἡ παχυσαρκία συνοδεύονται ἀπὸ χαμηλοῦ βαθμοῦ ὑποκλινικὴ χρόνια φλεγμονή. Παρόλο πού γνωρίζουμε ἄρκετὰ καλὰ τὴν ἀντιστρόφως ἀνάλογη σχέση μετὰ τοῦ καπνίσματος καὶ τοῦ σωματικοῦ βάρους, ὑπάρχουν ἄρκετὲς ἀντιρρήσεις ὅσον ἀφορᾷ στὴν ἐπίδραση τοῦ καπνίσματος στὰ ἐπίπεδα τῆς λεπτίνης καὶ ἀδιπνεκτίνης.⁶⁴⁻⁶⁹ Ἡ γρελίνη εἶναι μία νευροενδοκρινικὴ ὁρμόνη, πού ἐκκρίνεται κατεξοχὴν ἀπὸ τὸ στομάχι καὶ διεγείρει τὴν ὄρεξη ἄμεσα, μέσῳ τῆς ἐνεργοποίησης τοῦ ὑποδοχέα πού προάγει τὴν ἔκκριση τῆς GH 1α (GHSR-1α) στὸν ὑποθάλαμο, καὶ ἔμμεσα ἀπὸ τὴν αὐξημένη ἔκφραση τῶν ὀρεξιγόνων πεπτιδίων, ὅπως τὸ νευροπεπτίδιο Υ.^{70,71} Τὸ MetS συνδυάζεται μετὰ χαμηλὰ ἐπίπεδα γρελίνης, τὰ ὅποια ἀκολούθως προοδευτικὰ τὸ ἐπιδεινώνουν, παρόλο πού οἱ Leinonen καὶ συν.⁷² ἀναφέρουν ὅτι αὐτὴ ἡ σχέση μειώνεται μετὰ ἀπὸ χρόνια.

Διαταραχὴ τοῦ λιπιδαιμικοῦ προφίλ

Μελέτες, πού ἔγιναν τόσο σὲ ζῶα ὅσο καὶ ἀνθρώπους, ἔδειξαν ὅτι τὸ κάπνισμα αὐξάνει σημαντικὰ τὰ ἐπίπεδα τῆς ὀλικῆς χοληστερόλης, τῶν τριγλυκεριδίων, τῆς LDL-C καὶ μειώνει τὴν HDL-C στὸ αἷμα.⁷³⁻⁷⁷ Ἐπιπρόσθετα, ἡ ἔκθεση στὸ κάπνισμα ὁδηγεῖ σὲ ὀξειδωτικὸ stress καὶ στὴν ἐξάντληση τῶν ἀντιοξειδωτικῶν οὐσιῶν.⁷⁸ Ἐτσι, τὰ σωματίδια τῆς HDL-C ὑφίστανται ἀλλαγὴ στὴ δομὴ ἢ τὴ σύστασή τους, χάνοντας τὶς βιολογικὲς τοὺς ιδιότητες⁷⁹ καὶ δὲν δύνανται νὰ ἀποτρέψουν τὴν ὀξείδωση τῆς LDL-C καὶ, ἴσως, νὰ δροῦν καὶ ἀρνητικὰ στὴν ἀντίστροφη μεταφορὰ τῆς χοληστερόλης.⁷⁹

Ἐπίσης, μπορεῖ νὰ ἐπηρεάσει τὴν παραγωγή τῆς κορτιζόλης.⁸⁰ Ἡδη, 30 χρόνια πρὶν, εἶχε ἀναφερθεῖ ὅτι οἱ καπνιστές ἐμφάνιζαν ὑψηλότερα ἐπίπεδα κορτιζόλης νηστείας, σὲ σχέση μετὰ τοὺς μὴ-καπνιστές⁸¹, ὁδηγώντας στὴ συγκέντρωση κοιλιακοῦ λίπους,⁸² τὸ ὅποιο ἀκολούθως αὐξάνει τὴν περίμετρο μέσης, τὰ τριγλυκερίδια καὶ μειώνει τὴν HDL-C. Ἕνας ἄλλος

μηχανισμὸς θὰ μπορούσε νὰ εἶναι ἡ ἀπελευθέρωση τῶν ἐλευθέρων λιπαρῶν ὁξέων, λόγω τῆς μειωμένης δράσης τῆς λιποπρωτεϊνικῆς λιπάσης.⁸³ τῆς αὐξημένης δραστηριότητος τῆς 3-υδροξυ-3-μεθυλοουταρυλ-συνενζύμου CoA ἀναγωγίας καὶ τῆς γλουκόζης-6-ἀφυδρογονάσης.⁸⁴ Ὅλα τὰ ἀνωτέρω διεγείρουν τὴν ἥπατική σύνθεση τῶν πολὺ χαμηλῆς πυκνότητος λιποπρωτεϊνῶν (VLDL) καὶ τὴν αὐξημένη συγκέντρωση τῶν τριγλυκεριδίων στὸ πλάσμα, καθιστώντας δύσκολο τὸν προσδιορισμὸ τῆς LDL-C.⁸⁵ Ἡ κοιλιακὴ παχυσαρκία καὶ ἡ ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη εὐθύνονται γιὰ τὴ δημιουργία τῶν σωματιδίων τῆς LDL-C, καὶ ὁ ὑπεύθυνος μηχανισμὸς εἶναι ἡ αὐξημένη ἀπελευθέρωση τῶν ἐλευθέρων λιπαρῶν ὁξέων ἀπὸ τὰ λιποκύτταρα, ποὺ διεγείρει τὴν ἥπατική παραγωγή τῶν τριγλυκεριδίων.⁸⁶ Ἐξάλλου, ἡ ὕπαρξη τοῦ λιπώδους ἥπατος (συχνὴ ἢ συνύπαρξή του μὲ τὸ MetS) ὁδηγεῖ σὲ de novo αὐξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων.^{87,88} Τὸ λιπῶδες ἥπαρ ἐπηρεάζει τὸ μέγεθος τῶν σωματιδίων τῆς LDL-C, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴν κοιλιακὴ παχυσαρκία καὶ τὴν ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη.⁸⁷ Ἐπὶ τοῦ παρόντος, ὑπάρχει ἰδιαίτερο ἐνδιαφέρον γιὰ τὴν ἀξία τῆς μέτρησης τῶν τριγλυκεριδίων μη-νηστεία,⁸⁹ ὡς πρὸ ἰσχυροῦ καὶ ἀνεξάρτητου προβλεπτικοῦ δείκτη τοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου, ἀπὸ ὅτι ἡ μέτρηση τῶν τριγλυκεριδίων νηστείας.⁹⁰ Ἐπιπλέον, ἡ ἐπιτροπὴ τῶν εἰδικῶν, στὸ consensus ποὺ ἐγίνε τὸ 2011, καθόρισε τὸν ὀρισμὸ καὶ τὴν ταξινόμηση τῶν ἐπιπέδων τῶν τριγλυκεριδίων μη-νηστείας,⁹¹ ἐνῶ ἡ μέση τιμὴ τῶν μεταγευματικῶν τριγλυκεριδίων καθορίστηκε ἀπὸ τὰ ἀποτελέσματα μίας μετα-ἀνάλυσης.⁹²

Παχυσαρκία καὶ κάπνισμα

Στὴ μελέτη Framingham φάνηκε ὅτι τὸ προσδόκιμο ζωῆς τῶν παχύσαρκων καπνιστῶν ἦταν κατὰ 13 χρόνια μειωμένο, σὲ σύγκριση μὲ τοὺς φυσιολογικοῦ βάρους μη-καπνιστὲς καὶ τὸ 1/3-1/2 τῶν παχύσαρκων καπνιστῶν πέθαναν σὲ ἡλικία 40-70 ἐτῶν, συγκρινόμενοι μὲ τὸ περίπου 10% τῶν φυσιολογικοῦ βάρους μη-καπνιστῶν.⁹³ Ἡ παχυσαρκία ἴσως ὁδηγεῖ σὲ δυσλειτουργία τοῦ λιπώδους ἴσου, λόγω τοῦ ὀξειδωτικοῦ stress.⁹⁴ Ἐνας προτεινόμενος μηχανισμὸς εἶναι ὅτι ἡ παχυσαρκία προκαλεῖ ὀξειδωτικὸ stress στὰ μιτοχόνδρια καὶ ὑπεροξυσωματικὴ

ὀξειδωση τῶν λιπαρῶν ὁξέων, ἡ ὁποία παράγει ἀντιδραστικὸ ὀξυγόνο στὶς ἀντιδράσεις ὀξειδωσης. Ἡ μηλονοδιαλδεϋδη (MDA) εἶναι τὸ τελικὸ προϊόν τῆς ὑπεροξειδωσης τῶν λιπιδίων καὶ αὐξάνει σὲ σημαντικὸ βαθμὸ ἀπὸ τὴν παχυσαρκία καὶ τὴν ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη. Σὲ μία πολυεθνικὴ μελέτη τῆς ἀθηροσκλήρωσης,⁷⁶ οἱ καπνιστὲς εἶχαν μικρότερη ἐπίπτωση τῆς ἀντίστασης στὴν ἰνσουλίνη, σὲ σχέση μὲ τοὺς μη-καπνιστὲς, προφανῶς λόγω τοῦ μικρότερου BMI. Ἐντούτοις, ὅταν προστέθηκε τὸ BMI, οἱ καπνιστὲς ἦσαν καὶ πάλι σὲ ὑψηλότερο κίνδυνο γιὰ τὴν ἐμφάνιση τοῦ MetS.

Δεδομένα ἀπὸ τὴν NHANES III ἔδειξαν, πὼς στὸν συνδυασμὸ κάπνισματος καὶ BMI, ὁ κίνδυνος ἐμφάνισης τοῦ MetS εἶναι τὸ ἴδιο ὑψηλὸς καὶ στὰ δύο φύλα.⁹⁵ Σήμερα δὲν ὑπάρχει καμία ἀμφιβολία, πὼς οἱ καπνιστὲς ἔχουν μικρότερο BMI,⁹⁶ παρόλο ποὺ ἔχουν τὴν τάση νὰ αὐξάνουν τὸ κοιλιακὸ λίπος.⁹⁷⁻⁹⁹

Ἡ κεντρικὴ παχυσαρκία, ἡ ὁποία ἀντανაკλᾷ τὴν σπλαχνικὴ ἐναπόθεση λίπους, μοιάζει νὰ εἶναι καταλληλότερος δείκτης γιὰ τὶς ἀνεπιθύμητες μεταβολικὲς συνέπειες τῆς παχυσαρκίας.¹⁰⁰

Ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη (IR)

Ἐνας ἀπὸ τοὺς πρὸ ἰσχυροὺς παράγοντες ποὺ συνδέουν τὸ κάπνισμα μὲ τὸ MetS, εἶναι ἡ ἀντίσταση στὴν ἰνσουλίνη, ἡ ὁποία μπορεῖ νὰ ἐνισχύσει τὴν ἔκφραση τῶν προ-φλεγμονωδῶν κυτοκινῶν, ποὺ προκύπτουν ἀπὸ τὸ συστηματικὸ stress.⁹⁴ Ἐπιπλέον, τὸ MDA καὶ τὰ F-2 ἰσοπροστάνια (F2-IsoPs) εἶναι προϊόντα τῆς ὑπεροξειδωσης τῶν πολυακόρεστων λιπαρῶν ὁξέων,¹⁰¹ καὶ οἱ μελέτες ἔδειξαν, ὅτι τὸ BMI συνδέεται ἰσχυρὰ μὲ τὰ ἐπίπεδα τοῦ F2-IsoP.^{102,103} Ἄλλος δείκτης τοῦ ὀξειδωτικοῦ stress εἶναι ἡ 8-ἰσοπροσταγλανδίνη F2α (8-iso PGFα) τῶν οὐρῶν καὶ συνδέεται μὲ τὴν παχυσαρκία καὶ τὴν IR.¹⁰⁴

Ἡ αὐξημένη ἐπίπτωση τῆς IR στοὺς καπνιστὲς προκαλεῖται ἀπὸ τὴν κοτινίνη (μεταβολίτη τῆς νικοτίνης), τὸ μονοξειδίου τοῦ ἄνθρακα (CO), τὴν κορτιζόλη, τὸ συμπαθητικὸ νευρικὸ σύστημα καὶ τὴν αὐξητικὴ ὁρμόνη (GH).¹⁰⁵ Ἡ κοτινίνη προκαλεῖ μίαν ἥπια φλεγμονώδη ἀπάντηση⁸¹, ἐνῶ ἡ νικοτίνη, τὸ CO, ἡ κορτιζόλη, τὸ συμπαθητικὸ νευρικὸ σύστημα καὶ ἡ GH ἐνεργοποιοῦν ἀντιοιστρογόνα προϊόντα καὶ τελικὰ μειώνουν τὴν εὐαισθησία στὴν ἰνσου-

λίνη.¹⁰⁶ Οί Facchini και συν. βρήκαν ότι τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα, μετά από φόρτιση με γλυκόζη, ήσαν παρόμοια στους καπνιστές και μή, αλλά η απάντηση στην ινσουλίνη στους καπνιστές ήταν σαφώς υψηλότερη.¹⁰⁷ Η εμφάνιση της IR εξαρτάται από τον αριθμό των τσιγάρων,¹⁰⁸ και φαίνεται ότι στους υγιείς χρόνιους καπνιστές άνδρες ανιχνεύονται υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης, ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη.¹⁰⁹

Διακοπή του καπνίσματος και MetS

Μερικές μελέτες έχουν δείξει, ότι τα άτομα που διακόπτουν το κάπνισμα έχουν την τάση να αυξάνουν το σωματικό τους βάρος,¹¹⁰ και αυτή η πιθανότητα είναι η αιτία που αποτρέπει τους καπνιστές από την διακοπή ή τους κάνει να υποτροπιάζουν, ιδιαίτερα οι γυναίκες.¹¹¹ Ωστόσο, οι Sherrill-Mittleman¹¹² και συν., στη μελέτη US Air Force, που συμπεριέλαβε 35.986 νεοσύλλεκτους (μέση ηλικία 20 ετών), βρήκαν μία στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του καπνίσματος και του σωματικού βάρους στους λευκούς άνδρες, που υπολογίστηκε στο 1 kg περίπου. Επίσης, οι Wada και συν.⁴³ βρήκαν ότι μετά τη διακοπή του καπνίσματος, ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων (OR) του MetS αυξάνει και ήταν υψηλότερος (1.36; 1.16–1.60) τα 5 πρώτα χρόνια, ενώ τα άτομα, που κάπνιζαν ≥ 20 τσιγάρα πριν την διακοπή, είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν MetS τα επόμενα 20 χρόνια. Άλλα και οι Calo και συν.¹¹³ βρήκαν ότι το MetS ήταν πιο συχνό στους πρώην καπνιστές (48,4%), σε σχέση με τους ενεργούς (42,7%) και τους μη-καπνιστές (40,0%). Οί Kim και συν.¹¹⁴ παρατήρησαν το ίδιο πρότυπο (8,0% μη-καπνιστές, 7,1% στους νέους καπνιστές, 17,1% στους πρώην και 13,9% στους ενεργούς καπνιστές, $p < 0.001$). Έν αντιθέσει, οι Oliveira Fontes Gasperin και συν.¹¹⁵, αναλύοντας τα δεδομένα από 986 υπαλλήλους μίας Αυστριακής εταιρείας από τον ετήσιο ιατρικό τους έλεγχο στο χώρο εργασίας τους, δεν βρήκαν διαφορές στο όλικό σωματικό λίπος και/ή στην κατανομή του λίπους μεταξύ των ενεργών, πρώην και μη-καπνιστών· αντίστροφως,

στους τακτικούς καπνιστές, ο ημερήσιος αριθμός των τσιγάρων ήταν σημαντικά συνδεδεμένος με πιο αυξημένο σωματικό βάρος και BMI. Αντίθετα με τις απόψεις ορισμένων καπνιστών, οι βαρείς καπνιστές εμφανίζουν υψηλότερο σωματικό βάρος και δυσμενείς μεταβολικές αλλαγές. Δεδομένα από 21.828 πρόσωπα (πληθυσμός-βασισμένος σε ομάδα μελέτης) έδειξαν πως οι τρέχοντες καπνιστές είχαν μεγαλύτερη περίμετρο μέσης, συγκριτικά με τους μη-καπνιστές,¹¹⁶ πράγμα που αλλάζει με τη διακοπή του καπνίσματος και εξηγείται από διάφορους μηχανισμούς, όπως αυξημένη πρόσληψη τροφής, μειωμένο βασικό μεταβολισμό και φυσική δραστηριότητα, καθώς και αυξημένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.^{100,110} Επιπλέον, η διακοπή του καπνίσματος συνδυάζεται με αύξηση των επιπέδων της άδιπνεκτινής.¹¹⁷ Η πρόωρη δέσχεση από το κάπνισμα μοιάζει να συνοδεύεται από αυξημένη συγκέντρωση γρελίνης στο πλάσμα,¹¹⁸ και αυτό μπορεί να είναι η αιτία για αυξημένο αίσθημα πείνας κατά τη διάρκεια της αποχής από τη νικοτίνη και τη μετέπειτα αύξηση του βάρους. Επιπρόσθετα, η προσπάθεια απώλειας βάρους των καπνιστών έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μυϊκής μάζας και όχι του λίπους, χωρίς να αλλάζει ουσιαστικά το BMI.¹¹⁹ Ο βιολογικός μηχανισμός, που εξηγεί τη σχέση του καπνίσματος και του κοιλιακού λίπους, δεν έχει απόλυτα εξηγηθεί. Μία εξήγηση θα μπορούσε να είναι πως το κάπνισμα έχει μία αντι-οίστρογόνο δράση, αυξάνοντας την 2-ύδροξυλίωση της οίστραδιόλης ή διαταράσσοντας την ισορροπία ανδρογόνων/οίστρογόνων.^{120,121} Επίσης, το κάπνισμα, διεγείροντας τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του λιπώδους ιστού, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη και αποθήκευση τριγλυκεριδίων,¹²² με επακόλουθο την αύξηση του λίπους. Παρόλα αυτά, το αυξημένο κοιλιακό λίπος στους καπνιστές μπορεί να αποκαλύψει υποκείμενες διαφορές στον τρόπο ζωής μεταξύ καπνιστών και μή, όπως η θερμιδική πρόσληψη, το αλκοόλ, η φυσική δραστηριότητα και το μορφωτικό επίπεδο.¹²³ ■

Συμπεράσματα

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να αλλάξουν δραματικά την επίπτωση των παραμέτρων του MetS. Έτσι, οι πολιτικές έλεγχου του καπνοῦ, ὅπως ἡ πρόληψη ἔναρξης τοῦ καπνίσματος καὶ τὰ προγράμματα τεκμηριωμένης διακοπῆς, εἶναι ἀπαραίτητα γιὰ τὴ μείωση τῆς ἐπιβάρυνσης τοῦ MetS. Τὸ μεγαλύτερο πρόβλημα δὲν εἶναι ἡ ἀποτελεσματικότητα τῶν διαθέσιμων θεραπευτικῶν μέσων, ἀλλὰ ἡ ἀνεπαρκῆς ἐφαρμογὴ τους.¹²⁴ Τὸ οἰκογενειακὸ

ἱστορικὸ εἶναι πολὺ σημαντικό, διότι ἡ πρόληψη θὰ πρέπει νὰ ἐστιάζεται στοὺς ἀπογόνους, ποὺ προέρχονται ἀπὸ οἰκογένειες διαβητικῶν, παχύσαρκων, μὲ MetS, καπνιστῶν καὶ εἶναι σὲ μεγαλύτερο κίνδυνο. Συμπερασματικὰ ἡ ἔγκαιρη ἀνίχνευση τῶν παραγόντων τοῦ MetS εἶναι πιθανὸν ὄχι μόνον νὰ μειώσει τὴν ἐπίπτωσή του στὴν παιδικὴ ἡλικία, ἀλλὰ θὰ μπορούσε νὰ μειώσει σημαντικὰ τὸν ἐπιπολασμό του καὶ στοὺς ἐνήλικες.

› ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Katsiki N, Papadopoulou SK, Fachantidou AI, et al. Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public Health*. 2013;127:435–441.
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update. *Metabolism*. 2016;65:1109–1123.
- Suliga E, Kozieł D, Ciesla E, et al. Factors associated with adiposity, lipid profile disorders and the metabolic syndrome occurrence in premenopausal and Postmenopausal women. *PLoS One*. 2016;11:e0154511. doi:10.1371/journal.pone.0154511.
- Zammit AR, Katz MJ, Derby C, et al. Metabolic syndrome and smoking are associated with future development of advanced chronic kidney disease in older adults. *Cardiorenal Med*. 2016;6:108–115.
- Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. *Int. J. Obes*. 2003;27:534–535.
- Kylin O. Studien ueber das hypertonie–hyperglykaemie–hyperurikaemie syndrom. *Zentralblatt Inn Med*. 1923;44:105–127.
- Preble WE. Obesity: observations on one thousand cases. *Boston Med. Surg. J*. 1923;188:617–621.
- Himsworth HP. The mechanism of diabetes mellitus. *The Lancet*. 1939;234:1–6.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 1956;4:20–34.
- Avogaro P, Crepaldi G, Conte N. Alterations of the serum lipids in essential arterial hypertension. *Panminerva Med*. 1961;3:574–576.
- Jeanrenaud B. Hyperinsulinemia in obesity syndromes: its metabolic consequences and possible etiology. *Metabolism*. 1978;27(12 Suppl 2):1881–1892.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol*. 1979;237:E214–E223.
- Ferrannini E. Insulin resistance is central to the burden of diabetes. *Diabetes/Metab. Rev*. 1997;13:81–86.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–1607.
- Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Int. Med*. 1989;149:1514–1520.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med*. 1998;15:539–553.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*. 2001;285:2486–2497.
- Reisin E, Alpert MA. Definition of the metabolic syndrome: current proposals and controversies. *Am. J. Med. Sci*. 2005;330:269–272.
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, et al. The prevalence of metabolic syndrome in various populations.

- Am. J. Med. Sci. 2007;333:362–371.
20. Lopes HF, Corrêa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, et al. Visceral adiposity syndrome. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2016;8:534. doi:10.1186/s13098-016-0156-2.
 21. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735–2752.
 22. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–1645.
 23. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet.* 2005;366:1059–1062.
 24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356–359.
 25. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Kolovou GD, et al. Definitions of metabolic syndrome: where are we now? *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2006;4:185–197.
 26. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, et al. Metabolic syndrome and gender differences in postprandial lipaemia. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2006;13:661–664.
 27. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2005;81:358–366.
 28. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece multicentre study. *Diabetes Obes. Metab.* 2005;7:397–405.
 29. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the MetS-Greece multicentre study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004;20:1691–1701.
 30. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the diabetes prevention study cohort. *Diabetes Care.* 2004;27:2135–2140.
 31. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr. Metab.* 2004;17:230–234.
 32. Lee WY, Park JS, Noh SY, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among 40,698 Korean metropolitan subjects. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004;65:143–149.
 33. Klijs B, Angelini V, Mierau JO, et al. The role of lifecourse socioeconomic and lifestyle factors in the intergenerational transmission of the metabolic syndrome: results from the LifeLines Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* 2016;pii: dyw076 [Epub ahead of print].
 34. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Geneva: WHO; 2011. p. 9.
 35. Li Z, Yang X, Yang J, et al. The cohort study on prediction of incidence of all-cause mortality by metabolic syndrome. *PLoS One.* 2016;11:e0154990. doi:10.1371/journal.pone.0154990.
 36. Xie B, Palmer PH, Pang Z, et al. Environmental tobacco use and indicators of metabolic syndrome in Chinese adults. *Nicotine Tob. Res.* 2010;12:198–206.
 37. Miyatake N, Wada J, Kawasaki Y, et al. Relationship between metabolic syndrome and cigarette smoking in the Japanese population. *Intern. Med.* 2006;45:1039–1043.
 38. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2012;7:e47791. doi:10.1371/journal.pone.0047791.
 39. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, et al. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. *BMC Med.* 2013;11:2735. doi:10.1186/1741-7015-11-195.
 40. Hwang GY, Cho YJ, Chung RH, et al. The relationship between smoking level and metabolic syndrome in male health check-up examinees over 40 years of age. *Korean J. Fam. Med.* 2014;35:219–226.
 41. Kelishadi R, Noori A, Qorbani M, et al. Are active and passive smoking associated with cardiometabolic risk factors in adolescents? The CASPIAN-III Study. *Paediatr. Int. Child Health.* 2016;29:1–8.
 42. Yankey BN, Strasser S, Okosun IS. A cross-sectional analysis of the association between marijuana and cigarette smoking with metabolic syndrome among adults in the United States. *Diabetes Metab. Syndr.* 2016; pii: S1871-4021(16)30040-6.
 43. Wada T, Urashima M, Fukumoto T. Risk of metabolic syndrome persists twenty years after the cessation of smoking. *Intern. Med.* 2007;46:1079–1082.
 44. Bundhun PK, Wu ZJ, Chen MH. Impact of modifiable cardiovascular risk factors on mortality after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Medicine.* 2015;94:e2313. doi:10.1097/MD.0000000000002313.
 45. Hasdai D, Holmes DR Jr. Smoking and outcome after PTCA. *Eur. Heart J.* 1997;18:1520–1522.
 46. Jang JS, Buchanan DM, Gosch KL, et al. Association of smoking status with health-related outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circ. Cardiovasc. Interventions.* 2015;8:e002226. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002226.
 47. Castela S, Duarte R, Reis RP, et al. Acute coronary syndromes in smokers: clinical and angiographic characteristics. *Rev. Port. Cardiol.* 2004;23:697–705.

48. Bajaj M. Nicotine and insulin resistance: when the smoke clears. *Diabetes*. 2012;61:3078–3080.
49. Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011;90:164–168.
50. Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, et al. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *FEBS J.* 2007;274:3799–3845.
51. Rohleder N, Kirschbaum C. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int. J. Psychophysiol.* 2006;59:236–243.
52. Laustiola KE, Lassila R, Nurmi AK. Enhanced activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988;44:426–430.
53. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391–397.
54. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2004;33:431–453.
55. The emerging risk factors collaboration: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132–140.
56. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:2167–2176.
57. Woodward M, Rumley A, Lowe GD, et al. C-reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br. J. Haematol.* 2003;122:135–141.
58. Mascitelli L, Pezzetta F. Tobacco smoke, systemic inflammation and the risk of type 2 diabetes. *J. Intern. Med.* 2006;259:332.
59. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin. Chem.* 2004;50:1511–1525.
60. Kryfti M, Dimakou K, Toumbis M, et al. Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels. *Tob. Induced Dis.* 2015;13:295. doi:10.1186/s12971-015-0054-7.
61. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation and hematopoiesis. *J. Leukocyte Biol.* 2000;68:437–446.
62. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes. Rev.* 2005;6:13–21.
63. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, et al. Characteristics other than the diagnostic criteria associated with metabolic syndrome: an overview. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014;12:627–641.
64. Eliasson B, Smith U. Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999;29:145–152.
65. Perkins KA, Fonte C. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels. *Nicotine Tob. Res.* 2002;4:459–466.
66. Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, et al. Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism*. 1999;48:804–808.
67. Otsuka F, Kojima S, Maruyoshi H, et al. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *J. Cardiol.* 2009;53:219–225.
68. Efsthathiou SP, Skeva II, Dimas C, et al. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis*. 2009;205:632–636.
69. Gonseth S, Locatelli I, Bize R, et al. Leptin and smoking cessation: secondary analyses of a randomized controlled trial assessing physical activity as an aid for smoking cessation. *BMC Public Health*. 2014;14:95.
70. Varela L, Vazquez MJ, Cordido F, et al. Ghrelin and lipid metabolism: key partners in energy balance. *J. Mol. Endocrinol.* 2011;46:R43–R63.
71. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int. J. Med. Sci.* 2016;13:25–38.
72. Leinonen T, Antero Kesäniemi Y, Hedberg P, et al. Serum ghrelin and prediction of metabolic parameters in over 20-year follow-up. *Peptides*. 2016;76:51–56. doi:10.1016/j.peptides.2015.12.002.
73. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*. 1989;298:784–788.
74. Gokulakrishnan A, Jayachandran Dare B, Thirunavukkarasu C. Attenuation of the cardiac inflammatory changes and lipid anomalies by (–)-epigallocatechin-gallate in cigarette smoke-exposed rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2011;354:1–10.
75. Zong C, Song G, Yao S, et al. Cigarette smoke exposure impairs reverse cholesterol transport which can be minimized by treatment of hydrogen-saturated saline. *Lipids Health Dis.* 2015;14:155. doi:10.1186/s12944-015-0160-9.
76. Berlin I, Lin S, Lima J, et al. Smoking status and metabolic syndrome in the multi-ethnic study of atherosclerosis. A cross-sectional study. *Tob. Induced Dis.* 2012;10:9. doi:10.1186/1617-9625-10-9.
77. Athyros VG, Katsiki N, Doulas M, et al. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013;29:1263–1274.
78. Marangon K, Herbeth B, Lecomte E, et al. Diet, antioxidant status, and smoking habits in French men. *Am. J. Clin. Nutr.*

- 1998;67:231–239.
79. Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, et al. The role of high density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2001;11:155–161.
80. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, et al. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87:801–809.
81. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N. Engl. J. Med.* 1976;295:573–577.
82. Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000;24:S47–S49.
83. Mjos OD. Lipid effects of smoking. *Am. Heart J.* 1988;115:272–275.
84. Cena H, Fonte ML, Turconi G. Relationship between smoking and metabolic syndrome. *Nutr. Rev.* 2011;69:745–753.
85. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011;9:533–571.
86. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol. Ther.* 2008;117:354–373.
87. Hosoyamada K, Uto H, Imamura Y, et al. Fatty liver in men is associated with high serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012;4:34.
88. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, et al. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients.* 2013;5:928–948.
89. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including aging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur. Heart J.* 2016;37:1944–1958.
90. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Nordestgaard BG, et al. Definition of postprandial lipaemia. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011;9:292–301.
91. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011;9:258–270.
92. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011;9:271–280.
93. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003;138:24–32.
94. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004;114:1752–1761.
95. Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, et al. Lifestyle behaviours associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2004;53:1503–1511.
96. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, et al. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am. J. Public Health.* 1987;77:439–444.
97. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann. Intern. Med.* 1989;111:783–787.
98. Bamia C, Trichopoulos A, Lenas D, et al. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004;28:1091–1096.
99. Jee SH, Lee SY, Nam CM, et al. Effect of smoking on the paradox of high waist-to-hip ratio and low body mass index. *Obes. Res.* 2002;10:891–895.
100. Mofatt RJ, Owens SG. Cessation from cigarette smoking: changes in body weight, body composition, resting metabolism, and energy consumption. *Metabolism.* 1991;40:465–470.
101. Park K, Gross M, Lee DH, et al. Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study. *Diabetes Care.* 2009;32:1302–1307.
102. Basu S, Helmersson J, Jarosinska D, et al. Regulatory factors of basal F(2)-isoprostane formation: population, age, gender and smoking habits in humans. *Free Radical Res.* 2009;43:85–91.
103. Il'yasova D, Wang F, Spasojevic I, et al. Urinary F2-isoprostanes, obesity, and weight gain in the IRAS cohort. *Obesity.* 2012;20:1915–1921.
104. Dorjgochoo T, Gao YT, Chow WH, et al. Obesity, age, and oxidative stress in middle-aged and older women. *Antioxid. Redox Signalling.* 2011;14:2453–2460.
105. Kang JH, Song YM. Association between cotinine-verified smoking status and metabolic syndrome: analyses of Korean National Health and Nutrition Examination Surveys 2008–2010. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2015;13:140–148.
106. Weitzman M, Cook S, Auinger P, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation.* 2005;112:862–869.
107. FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *The Lancet.* 1992;339:1128–1130.
108. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, et al. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1994;14:1946–1950.
109. Ronnema T, Ronnema EM, Puukka P, et al. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care.* 1996;19:1229–1232.
110. Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes. Rev.* 2004;5:95–103.
111. Meyers AW, Klesges RC, Winders SE, et al. Are weight concerns predictive of smoking cessation? A prospective analysis. *J.*

- Consult. Clin. Psychol. 1997;65:448–452.
112. Sherrill-Mittleman D, Klesges RC, Massey V, et al. Relationship between smoking status and body weight in a military population of young adults. *Addict. Behav.* 2009;34:400–402.
113. Calo WA, Ortiz AP, Suárez E, et al. Association of cigarette smoking and metabolic syndrome in a Puerto Rican adult population. *J. Immigr. Minor. Health.* 2013;15:810–816.
114. Kim BJ, Kim BS, Sung KC, et al. Association of smoking status, weight change, and incident metabolic syndrome in men: a 3-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2009;32:1314–1316.
115. de Oliveira Fontes Gasperin L, Neuberger M, Tichy A, et al. Cross-sectional association between cigarette smoking and abdominal obesity among Austrian bank employees. *BMJ Open.* 2014;4:e004899. doi:10.1136/Bmjopen-2014-004899.
116. Canoy D, Wareham N, Luben R, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes. Res.* 2005;13:1466–1475.
117. Won WY, Lee CU, Chae JH, et al. Changes of plasma adiponectin levels after smoking cessation. *Psychiatry Invest.* 2014;11:173–178.
118. Koopmann A, Bez J, Lemenager T, et al. Effects of cigarette smoking on plasma concentration of the appetite-regulating peptide ghrelin. *Ann. Nutr. Metab.* 2015;66:155–161.
119. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes. Rev.* 2001;2:141–147.
120. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased endogenous estrogen levels in men. *Am. J. Epidemiol.* 1987;126:187–192.
121. Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1988;318:1705–1709.
122. Carney RM, Goldberg AP. Weight gain after cessation of cigarette smoking: a possible role for adipose-tissue lipoprotein lipase. *N. Engl. J. Med.* 1984;310:614–616.
123. Lin KM, Chiou JY, Ko SH, et al. Modifiable lifestyle behaviours are associated with metabolic syndrome in a Taiwanese population. *J. Nurs. Scholarship.* 2015;47:487–495.
124. Ramic E, Prasko S, Mujanovic OB, et al. Metabolic Syndrome-theory and practice. *Mater Socio-med.* 2016;28:71–73.



Νεκρή Φύση Σχεδιαστήριο με Κρεμμύδια

Vincent van Gogh