

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

---

**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ**  
**ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΕ**  
**ΝΕΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΧΩΡΙΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

**Μεταπτυχιακή Διατριβή**  
**υποβληθείσα εις την Ιατρική Σχολή**  
**ΤΟΥ**  
**Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών**

**της Ιατρού και Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας**  
**Γαλάτειας Σταθώρη**

**Αθήνα, 2019**



| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ |         |                                                                      |        |
|-------------|---------|----------------------------------------------------------------------|--------|
|             |         |                                                                      | Σελίδα |
|             |         |                                                                      |        |
|             |         | Συντομεύσεις                                                         | 4      |
|             |         | Ευχαριστίες                                                          | 5      |
|             |         | Πρόλογος                                                             | 6      |
|             |         | ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ                                                         | 7      |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1  |         | Σκοπός                                                               | 8      |
|             | 1.1     | Γενικά                                                               | 8      |
|             | 1.2     | Σκοπός                                                               | 9      |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2  |         | Σωματικό Βάρος και Παχυσαρκία                                        | 10     |
|             | 2.1     | Ορισμός                                                              | 10     |
|             | 2.2     | Ταξινόμηση                                                           | 11     |
|             | 2.3     | Στατιστικά Στοιχεία                                                  | 12     |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3  |         | Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη                                          | 13     |
|             | 3.1     | Ορισμός                                                              | 13     |
|             | 3.2     | Μέθοδοι Μέτρησης                                                     | 14     |
|             | 3.2.1   | Γενικά Στοιχεία                                                      | 14     |
|             | 3.2.2   | Τεχνικές Διαχωρισμού                                                 | 15     |
|             | 3.2.3   | Χημικές Μέθοδοι                                                      | 15     |
|             | 3.2.4   | Οδηγίες Επιστημονικών Εταιρειών                                      | 15     |
|             | 3.3     | Παράγοντες που επηρεάζουν τη Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη             | 16     |
|             | 3.3.1   | Παράγοντες που παρεμβαίνουν στην μέτρηση της HbA1c                   | 16     |
|             | 3.3.1.1 | Αιμοσφαιρινοπάθειες                                                  | 16     |
|             | 3.3.2   | Παράγοντες που επηρεάζουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της HbA1c   | 18     |
|             | 3.3.2.1 | Καταστάσεις που προκαλούν αναιμία                                    | 18     |
|             | 3.3.2.2 | Σιδηροπενική Αναιμία                                                 | 18     |
|             | 3.3.2.3 | Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια                                            | 19     |
|             | 3.3.3   | Παράγοντες που παρεμβαίνουν στον εργαστηριακό προσδιορισμό της HbA1c | 19     |
|             | 3.4     | Φυσιολογικές τιμές                                                   | 19     |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4  |         | Παθοφυσιολογία                                                       |        |
|             | 4.1     | Γενετική της παχυσαρκίας                                             | 20     |
|             | 4.1.1   | Μονογονιδιακή Παχυσαρκία                                             | 20     |
|             | 4.1.1.1 | Το Μονοπάτι της Λεπτίνης- Μελανοκορτίνης                             | 20     |
|             | 4.1.1.2 | Υποδοχείς Μελανοκορτινών                                             | 21     |
|             | 4.1.1.3 | Υποδοχέας 4 της Μελανοκορτίνης (MC4R)                                | 21     |
|             | 4.1.1.4 | Μεταλλάξεις του γονιδίου MC4R                                        | 22     |
|             | 4.1.2   | Συνδρομικές μορφές μονογονιδιακής παχυσαρκίας                        | 23     |
|             | 4.1.3   | Πολυγονιδιακή Παχυσαρκία                                             | 23     |

|             |         |                                                            |    |
|-------------|---------|------------------------------------------------------------|----|
|             | 4.1.3.1 | Πολυμορφισμός rs9939609                                    | 24 |
|             | 4.1.3.2 | Συνδυασμός των πολυμορφισμών των MCH4 και των FTO          | 25 |
|             | 4.2     | Παχυσαρκία και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2                 | 25 |
|             | 4.2.1   | Ινσουλινοαντίσταση και φλεγμονή                            | 26 |
|             | 4.2.2   | Ινσουλινοαντίσταση και δυσλειτουργία μιτοχονδρίων          | 26 |
|             |         | ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ                                               | 29 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5  |         | Σκοπός                                                     | 29 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6  |         | Μέθοδος                                                    | 29 |
|             | 6.1     | Τόπος                                                      | 29 |
|             | 6.2     | Σχεδιασμός Μελέτης                                         | 30 |
|             | 6.3     | Υλικό                                                      | 32 |
|             | 6.4     | Κανονιστικό πλαίσιο                                        | 32 |
|             | 6.5     | Οικονομικές παράμετροι                                     | 32 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7  |         | Στατιστική Επεξεργασία                                     | 32 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8  |         | Αποτελέσματα                                               | 38 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9  |         | Συζήτηση                                                   | 45 |
|             | 9.1     | Γενικά Στοιχεία                                            | 45 |
|             | 9.2     | Σωματικό βάρος, Δείκτης Μάζας Σώματος και Περίμετρος Μέσης | 46 |
|             | 9.3     | Κάπνισμα                                                   | 46 |
|             | 9.4     | Σωματική Άσκηση                                            | 47 |
|             | 9.5     | Οικογενειακό Ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη                  | 47 |
|             | 9.6     | Λιπιδαιμικό Προφίλ                                         | 47 |
|             | 9.7     | Χαμηλή τιμή HbA1c                                          | 48 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 |         | Συμπεράσματα                                               | 49 |
|             |         | Σύνοψη Μελέτης                                             | 50 |
|             |         | Βιβλιογραφία                                               | 51 |

| Συντομεύσεις |                                                |
|--------------|------------------------------------------------|
| ΣΔ           | Σακχαρώδης Διαβήτης                            |
| ΣΒ           | Σωματικό βάρος                                 |
| ΣΔτ2         | Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2                    |
| ΔΜΣ          | Δείκτης Μάζας Σώματος                          |
| HbA1c        | Glycated hemoglobin A1c                        |
| ΕΙΕΠ         | Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας          |
| ΕΔΕ          | Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία                |
| ADA          | American Diabetes Association                  |
| EASD         | European Association for the Study of Diabetes |

|      |                                                          |
|------|----------------------------------------------------------|
| IDF  | International Diabetes Federation                        |
| NGSP | National Glycohemoglobin Standarization Program          |
| ΠΟΥ  | Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας                             |
| ΗΠΑ  | Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής                          |
| IFCC | International Federation of Clinical Chemistry           |
| ESE  | European Society of Endocrinology                        |
| AACE | American Association of Clinical Endocrinology           |
| ACE  | American College of Endocrinology                        |
| EDIC | Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications |
| DCCT | Diabetes Control and Complications Trial                 |
| N    | Αριθμός συμμετεχόντων στη μελέτη                         |
| μ.τ. | Μέση τιμή                                                |
| τ.α. | Τυπική απόκλιση                                          |
| v    | Συχνότητα                                                |
| PPV  | Positive Predictive Value                                |
| NPV  | Negative Predictive Value                                |
| HPLC | High Pressure Liquid Chromatography                      |
| CE   | Capillary Electrophoresis                                |
| AC   | Affinity Chromatography                                  |
| IA   | Immunoassays                                             |
| IEC  | Ion Exchange Chromatography                              |
| TNF  | Tumor Necrosis Factor                                    |
| MDA  | Malondialdehyde- Μηλονική Διαλδεύδη                      |

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή διεξήχθη στα πλαίσια της εκπαίδευσής μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα της Ιατρικής Σχολής Αθηνών με τίτλο “Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία”.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το Επιστημονικό Συμβούλιο του 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών που ενέκρινε τη διενέργεια της μελέτης και τον κ. Γεώργιο Παναγούλια, στρατιωτικό ιατρό και ειδικό παθολόγο για την πολύτιμη βοήθειά του καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή και διευθυντή του μεταπτυχιακού προγράμματος κ. Νικόλαο Τεντολούρη για την ποιότητα της εκπαίδευσης που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της διετούς φοίτησής μου.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης από την οποία πάσχουν περίπου ένας στους δέκα Έλληνες. Η μη έγκαιρη διάγνωση και η καθυστέρηση έναρξης θεραπείας του ΣΔ οδηγεί σε καταστροφικές επιπλοκές από τα πολλά όργανα στόχους της νόσου υποβιβάζοντας την ποιότητα ζωής του ασθενούς και επιβαρύνοντας το εθνικό σύστημα υγείας.

Η Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c) που προκύπτει από τη μη ενζυμική ένωση της αιμοσφαιρίνης με τη γλυκόζη αντικατοπτρίζει τα γλυκαιμικά επίπεδα του οργανισμού το τελευταίο τρίμηνο και αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση αλλά και την παρακολούθηση του ΣΔ.

Η παχυσαρκία είναι ο παράγοντας που έχει συσχετιστεί περισσότερο με την εμφάνιση του ΣΔ. Ο δυτικός τρόπος ζωής έχει αυξήσει τα ποσοστά παιδικής και νεανικής παχυσαρκίας ενώ παράλληλα ο ΣΔ τύπου 2 τείνει να εμφανίζεται σε όλο και νεότερη ηλικία.

Η θετική συσχέτιση παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη (και κατ'επέκταση αυξημένης HbA1c ) έχει πολλάκις αποδειχθεί από επιστημονικές ομάδες και έχει τεκμηριωθεί με σαφή παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Η επίδραση όμως του σωματικού βάρους και άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου εμφάνισης ΣΔ στην τιμή της HbA1c μόλις πρόσφατα έχει αρχίσει να διερευνάται σε μη διαβητικό επίπεδο. Ενδέχεται οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου να επιδρούν στις τιμές της HbA1c πριν ακόμα αυτές αυξηθούν σε παθολογικά επίπεδα. Δύναται ακόμα οι τιμές αυτές να προαναγγέλλουν την μελλοντική εμφάνιση του προδιαβήτη και του ΣΔ δίνοντας ένα προβάδισμα στους κλινικούς ιατρούς στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου αλλά και στην έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση πριν φτάσει ο ασθενής σε προδιαβητικό επίπεδο.

Στην παρούσα μελέτη παρατήρησης εξετάστηκε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin Glycated A1c - HbA1c) ανάμεσα σε νεαρούς ενήλικες σε σχέση με το σωματικό τους βάρος. Οι συμμετέχοντες ήταν άρρενες ηλικίας 18-35 ετών που δεν έπασχαν από προδιαβήτη, ΣΔ ή άλλη νόσο που δύναται να επηρεάσει την τιμή της HbA1c. Παράλληλα εξετάστηκε η σχέση της HbA1c και με άλλους παραμέτρους όπως η περίμετρος μέσης, το κάπνισμα, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και το λιπιδαιμικό προφίλ.

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ

### 1.1 Γενικά

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι χρόνιο νόσημα που έχει ως υπόβαθρο τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Σύμφωνα με τα πρόσφατα επίσημα στοιχεία του Διεθνούς Οργανισμού για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (International Diabetes Federation – IDF) υπολογίστηκε ότι το 2014 έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) περίπου 425.000.000 άτομα ανά τον κόσμο.[1] Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι ο πληθυσμός των ενηλίκων ηλικίας 20- 79 ετών που έχει ΣΔ είναι περί τις 608.000 άτομα χιλιάδες, ήτοι το 7,5% του πληθυσμού αυτών των ηλικιών. Από αυτούς το 10% αφορά άτομα με Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) με αυτοάνοση κατεξοχήν παθογένεια, τον Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης (ΣΔΚ) και άλλους πιο σπάνιους τύπους διαβήτη. Το 90% των ανθρώπων που έχουν ΣΔ είναι τύπου 2.

Ο ΣΔτ2 είναι πολυπαραγοντικό νόσημα, για την εμφάνιση του οποίου έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι γονιδιακοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Στους πιο σημαντικούς παράγοντες περιλαμβάνεται η παχυσαρκία, που εμπλέκεται με σαφή παθοφυσιολογικό τρόπο. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2, εντούτοις η μη εμφάνιση της νόσου σε άλλα άτομα με τα ίδια χαρακτηριστικά καταδεικνύει και τη γονιδιακή συμμετοχή στην παθογένεια της νόσου.

Για τη διάγνωση του ΣΔτ2 εφαρμόζονται ποικίλα κριτήρια διάγνωσης, ανάλογα με τις κατευθυντήριες οδηγίες κάθε κράτους και επιστημονικής κοινότητας, για τα οποία δεν υπάρχει πάντοτε ομοιογένεια μεθόδων και φυσιολογικών τιμών. Οι τρόποι διάγνωσης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. Μέτρηση γλυκόζης νηστείας (Glu).
2. Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT).
3. Μέτρηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).
4. Τυχαία μέτρηση σακχάρου αίματος σε ασθενή με τυπική συμπτωματολογία της νόσου ή υπεργλυκαιμική κρίση.

Για τις εξετάσεις αυτές έχουν θεσπιστεί ανώτερα φυσιολογικά όρια.

Από τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association- ADA) , που τυγχάνουν επί του πρακτέου παγκοσμίου



αποδοχής, για τη διάγνωση του ΣΔτ2 απαιτείται μία εξέταση από τις ανωτέρω με παθολογική τιμή και επί αμφιβολίας διενέργεια μίας διαφορετικής εξ' αυτών και ανεύρεση παθολογικής τιμής. [2]

Στην Ελλάδα, τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔτ2 σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ) είναι:

1. Γλυκόζη νηστείας > 126 mg/dl.
2. Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη) > 200 mg/dl.
3. Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος >200 mg/dl σε ασθενή με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμική κρίση.

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη του Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes – EASD) και η ΕΔΕ, σε αντίθεση με τους αντίστοιχους αμερικάνικους οργανισμούς, δεν περιλαμβάνουν τη μέτρηση της HbA1c στα επίσημα κριτήρια διάγνωσης. Ανάμεσα στους λόγους αποκλεισμού της εξέτασης από τη διάγνωση είναι ο περιορισμένος αριθμός πιστοποιημένων εργαστηρίων σύμφωνα με το Εθνικό πρόγραμμα τυποποίησης της HbA1c (National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, η μεταβολή των τιμών της HbA1c σε διάφορες αιμοσφαιρινοπάθειες και οι παρατηρήσεις ψευδώς χαμηλότερης HbA1c σε ορισμένους λαούς, όπως οι Αφροαμερικανοί. Στο πλαίσιο αυτό, στην Ελλάδα συστήνεται η μέτρηση της HbA1c κυρίως για παρακολούθηση των ήδη διαγνωσμένων ασθενών με ΣΔ.

Στην κλινική βέβαια πράξη, η μέτρηση της HbA1c χρησιμοποιείται πολύ συχνά και για τη διάγνωση, λόγω της ιδιαίτερης αξιοπιστίας της και των πολλών πλεονεκτημάτων της έναντι της γλυκόζης νηστείας και της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη.

Η HbA1c προκύπτει από την ένωση της γλυκόζης με την αιμοσφαιρίνη η οποία διατηρείται όσο ζει το ερυθρό αιμοσφαίριο. Η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αντικατοπτρίζει τη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος το τελευταίο τρίμηνο. Για την μέτρηση της HbA1c, η ADA συστήνει μεθόδους μέτρησης που είναι βαθμονομημένοι με βάση τη μέθοδο μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη Diabetes Control and Complications Trial – DCCT (Diabetes Control and Complications Trial study) και είναι πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης της HbA1c (National Hemoglobin Standardization Program - NGSP). Το NGSP συστήνει την υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (High Performance Liquid Chromatography - HPLC) ως τη μέθοδο αναφοράς για τη μέτρηση της HbA1c.

Η HbA1c πλεονεκτεί σε σχέση με τις λοιπές διαγνωστικές εξετάσεις για τη διάγνωση του ΣΔ στα ακόλουθα:

1. Αποτελεί καλύτερο δείκτη του γλυκαιμικού φορτίου και των μακροχρόνιων επιπλοκών.
2. Αντικατοπτρίζει τη χρόνια γλυκαιμία.
3. Έχει πολύ μικρή ενδοατομική διακύμανση.
4. Δεν χρειάζεται να προηγηθεί 10ωρη νηστεία ή δοκιμασία φόρτισης γλυκόζης για τη μέτρησή της, αλλά αρκεί ένα δείγμα αίματος.
5. Δεν επηρεάζεται από οξείες καταστάσεις που θα επηρεάσουν τα επίπεδα γλυκόζης.

Η HbA1c εκφράζει ουσιαστικά το μέσο όρο γλυκόζης του τελευταίου τριμήνου. Ο επικρατέστερος μαθηματικός τύπος υπολογισμού της μέσης τιμής γλυκόζης πλάσματος είναι ο ακόλουθος:

$$\text{Μέση γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)} = (\text{HbA1c} \times 35.6) - 77.3$$

Σύμφωνα με την ADA που προτείνει τη μέτρηση της HbA1c και για διαγνωστικό σκοπό, τιμές HbA1c < 5,7% δείχνουν απόλυτα φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης, τιμές 5,7- 6,4% υποδηλώνουν προδιαβήτη, ενώ τιμές ίσες ή > 6.5% είναι διαγνωστικές για σακχαρώδη διαβήτη.

Παράλληλα η παχυσαρκία αποτελεί τον πιο ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ2. Σύμφωνα με την Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας (ΕΙΕΠ) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως παχυσαρκία ορίζεται η παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερβολικό σωματικό λίπος σε βαθμό τέτοιο που να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στον οργανισμό, οδηγώντας στην ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης και την εμφάνιση αυξημένων προβλημάτων υγείας. Για τον υπολογισμό του βαθμού της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται ευρέως ο λεγόμενος δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI) που υπολογίζεται από το λόγο του βάρους (σε κιλά) δια του τετραγώνου του ύψους (σε μέτρα) και που έχει αποδειχθεί ότι σε γενικές γραμμές συμβαδίζει ικανοποιητικά με το συνολικό λίπος του σώματος.

$$BMI = B \text{ (kg)} / \text{Ύψος}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Με βάση το BMI ένα άτομο θεωρείται ότι είναι

1. Ελλιποβαρές όταν έχει BMI μικρότερο του 18,5.
2. Φυσιολογικού βάρους όταν έχει BMI ανάμεσα σε 18,5 και 24,9.
3. Υπέρβαρο όταν έχει BMI ανάμεσα σε 25 και 29,9 και.
4. Παχύσαρκο όταν έχει BMI μεγαλύτερο του 30 με επιπλέον διαβαθμίσεις

.[3]

Είναι αποδεδειγμένη η ύπαρξη σχέσης μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους και εμφάνισης ΣΔ2 και κατ'επέκταση αυξημένης HbA1c, όπως και αντίστροφα είναι αποδεδειγμένο ότι η έγκαιρη υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση, σε άτομα με ΣΔ που αποβαίνει σε μείωση του σωματικού βάρους οδηγεί σε μείωση της HbA1c.

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για το πως η τιμή της HbA1c μεταβάλλεται σε σχέση με την εμφάνιση του αυξημένου σωματικού βάρους και άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου του ΣΔ πριν από την εμφάνιση της νόσου καθαυτής. Ενδέχεται η μεταβολή της HbA1c πριν ακόμα αυξηθεί πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια να αντικατοπτρίζει πρώιμα μια προδιάθεση για ανάπτυξη της νόσου. Η ενδεχόμενη γνώση τέτοιων δεδομένων θα επέτρεπε τη έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας προς καθυστέρηση της εμφάνισης ΣΔΤ2.

## 1.2 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εξέταση της σχέσης της HbA1c με το Σωματικό Βάρος (ΣΒ) σε νεαρούς άρρενες ενήλικες. Παράλληλα θα μελετηθούν και στοιχεία σχετικά με την ύπαρξη κι άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου εμφάνισης διαβήτη και την πιθανή συσχέτισή τους με μεταβολές τις HbA1c .

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

### 2.1 Ορισμός

Η Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας ορίζει την παχυσαρκία ως την παθολογική εκείνη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερβολικό σωματικό λίπος σε βαθμό τέτοιο που να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στον οργανισμό, οδηγώντας στην ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης και την εμφάνιση αυξημένων προβλημάτων υγείας.

Για τον υπολογισμό του βαθμού της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται ευρέως ο λεγόμενος Δείκτης Μάζας Σώματος- ΔΜΣ (Body Mass Index-BMI) για τον υπολογισμό του οποίου εφαρμόζεται η εξίσωση του Quetelet, προς τιμήν του βέλγου μαθηματικού Adolphe Quetelet. Η εξίσωση έχει ως ακολούθως:

$$BMI = \Sigma B \text{ (kg)} / \text{Ύψος}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

Κατά την προσπάθεια ταξινόμησης της παχυσαρκίας και του υπολογισμού του συνολικού λίπους του σώματος έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διεθνώς διάφορες μέθοδοι όπως η μέθοδος των δερματικών πτυχών κατά Slaughter, η βιοηλεκτρική εμπέδιση, η υποβρύχια ζύγιση και η απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (Dual –energy X-ray Absorptiometry-DXA ή DEXA).

Ο δείκτης μάζας σώματος δεν αποτελεί μέθοδο άμεσου υπολογισμού του σωματικού λίπους, αν και πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι αποτελεί πιο ακριβή μέθοδο μέτρησης του συνολικού σωματικού λίπους σε σχέση με τις προαναφερθείσες μεθόδους. [4-6]

Πλεονεκτεί επίσης έναντι των λοιπών μεθόδων, ούσα μη παρεμβατική, εύκολης εφαρμογής και μηδενικού κόστους. Για όλους αυτούς τους λόγους ο δείκτης μάζας σώματος θα χρησιμοποιηθεί σε αυτή τη μελέτη για την εκτίμηση του βαθμού παχυσαρκίας των υποκειμένων εξέτασης.

## 2.2 Ταξινόμηση

Με βάση το BMI ένα άτομο λογίζεται:

- Ελλιποβαρές όταν έχει BMI μικρότερο του 18,5
- Φυσιολογικού βάρους όταν έχει BMI ανάμεσα σε 18,5 και 24,9
- Υπέρβαρο όταν έχει BMI ανάμεσα σε 25 και 29,9 και
- Παχύσαρκο όταν έχει BMI μεγαλύτερο του 30 με επιπλέον διαβαθμίσεις . [3]

Η παχυσαρκία συχνά διαβαθμίζεται περαιτέρω σε κατηγορίες:

1. 1<sup>ου</sup> βαθμού: για BMI από 30 μέχρι <34,9
2. 2<sup>ου</sup> βαθμού: για BMI από 35 μέχρι <39,9
3. 3<sup>ου</sup> βαθμού: για BMI 40 ή μεγαλύτερο. Η 3<sup>ου</sup> βαθμού παχυσαρκία χαρακτηρίζεται επίσης ως νοσογόνος παχυσαρκία. [7]

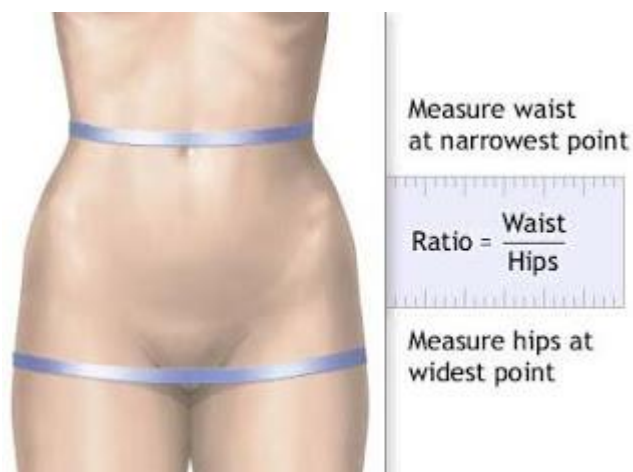
Η παχυσαρκία με βάση την κατανομή λίπους διακρίνεται σε :

1. Κοιλιακή ή κεντρική παχυσαρκία, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανομή λίπους στην κοιλιακή χώρα (χρησιμοποιούνται ακόμα οι όροι "παχυσαρκία δίκην μήλου" και "ανδροειδής παχυσαρκία").

2. Περιφερική παχυσαρκία, που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση μεγάλης ποσότητας λίπους στην περιοχή των μηρών και των γλουτών (χρησιμοποιούνται οι όροι "παχυσαρκία δίκην αχλαδιού" και "γυνοειδής παχυσαρκία").

Στην κεντρικού τύπου παχυσαρκία υπάρχει περίσσεια ενδοκοιλιακού ή σπλαγχνικού λίπους. Ο τύπος αυτός της παχυσαρκίας είναι πλέον επικίνδυνος για την εκδήλωση ΣΔ και άλλων νοσημάτων όπως υπέρταση, καρδιοπάθεια και δυσλιπιδαιμία [8, 9].

Για τον καθορισμό ύπαρξης ή μη κεντρικής παχυσαρκίας χρησιμοποιούνται η μέτρηση περιμέτρου μέσης και ο λόγος περιφέρειας μέσης/ισχίων. Οδηγό σημείο για τη μέτρηση περιμέτρου μέσης αποτελεί η μεσότητα της απόστασης μεταξύ της τελευταίας πλευράς και της λαγονίου ακρολοφίας, που αντιστοιχεί στο επίπεδο του ομφαλού. Για τη μέτρηση της περιμέτρου των ισχίων χρησιμοποιείται ως οδηγό σημεία οι μείζονες τροchanτήρες.



Σχήμα 1. Τρόπος μέτρησης περιφέρειας μέσης και ισχίων.

Για κοιλιακή παχυσαρκία γίνεται λόγος όταν η περίμετρος μέσης είναι

1.  $> ( \text{ ή } \geq ) 102 \text{ cm}$  στους άνδρες,
2.  $> ( \text{ ή } \geq ) 88 \text{ cm}$  στις γυναίκες,

ή/και όταν ο λόγος περιφέρειας μέσης/ισχίων είναι

1.  $>1,0 ( \text{ ή } \geq )$  στους άνδρες, και
2.  $>0,8 ( \text{ ή } \geq )$  στις γυναίκες.

### 2.3 Στατιστικά Στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το 2016 υπέρβαροι ήταν περισσότεροι από 1.9 δισεκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως και από αυτούς περισσότεροι από 650 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι. Αυτό συνιστά ότι το 39% των ανθρώπων άνω των 18 ετών ήταν υπέρβαροι και το 13% παχύσαρκοι. Εκτιμάται επίσης ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας σχεδόν τριπλασιάστηκε από το 1975 μέχρι το 2016.[10]

Στην Ελλάδα δυστυχώς δεν υπάρχουν πρόσφατες καταμετρήσεις του επιπολασμού της παχυσαρκίας οπότε τα πιο έγκυρα στοιχεία προκύπτουν από διεθνείς οργανισμούς και τη διεθνή βιβλιογραφία. Από στοιχεία της Παγκόσμιας Ομοσπονδία Παχυσαρκίας (World Obesity Federation- WOF) το 2014 το 61,6% των ενηλίκων ανδρών υψηλού μορφωτικού επιπέδου ήταν υπέρβαροι με το 17,3% εξ αυτών να είναι παχύσαρκοι με αντίστοιχα ποσοστά 64% και 13,9% το 2008. Το 63,6% των ανδρών μέσου μορφωτικού επιπέδου ήταν υπέρβαροι από τους οποίους το 16,4% ήταν παχύσαρκοι με αντίστοιχα ποσοστά 60,6% και 17,6% το 2008. Τέλος το 71,8% των ανδρών χαμηλού μορφωτικού επιπέδου ήταν υπέρβαροι με το 20,7% να είναι παχύσαρκοι με αντίστοιχα ποσοστά 67,8% και 20,2% το 2008.

Στις γυναίκες τα ποσοστά είναι χαμηλότερα σε όλες τις κατηγορίες, με το 34,3% των γυναικών υψηλού μορφωτικού επιπέδου να είναι υπέρβαρες και το 9,4% εξ αυτών παχύσαρκες, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά το 2008 ήταν 31,6% και 8,4%. Το 39,9% των γυναικών μεσαίου μορφωτικού επιπέδου ήταν υπέρβαρες με το 12,7 % να είναι παχύσαρκες και αντίστοιχα ποσοστά το 2008 38,7% και 13,5% ενώ στις γυναίκες χαμηλού μορφωτικού επιπέδου το ποσοστό των υπέρβαρων το 2016 ήταν 63,1% με το

23,6% εξ αυτών να είναι παχύσαρκες και αντίστοιχα ποσοστά το 2008 65,3% και 25,2%. [11]

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ**

#### **3.1 Ορισμός**

Ως γνωστόν από τη φυσιολογία του ανθρώπου, η αιμοσφαιρίνη συνιστά κύριο στοιχείο του ερυθρού αιμοσφαιρίου. Διακρίνονται 3 επιμέρους κλάσματα αιμοσφαιρίνης, τα a, b και c. Από αυτά το κλάσμα c (HbA1c) έχει επικρατήσει να χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της γλυκαιμικής ρύθμισης. Η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αντικατοπτρίζει τη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος το τελευταίο τρίμηνο.

Η HbA1c εκφράζει ουσιαστικά το μέσο όρο γλυκόζης του τελευταίου τριμήνου, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω. Ο επικρατέστερος μαθηματικός τύπος μετατροπής προέκυψε από τη μελέτη Diabetes Control and Complications Trial - DCCT και είναι ο ακόλουθος:

$$\text{Μέση γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)} = (\text{HbA1c} \times 35.6) - 77.3$$

Επί παραδείγματι, τιμή HbA1c 9% ισούται με μέση τιμή γλυκόζης πλάσματος  $(9 \times 35.6) - 77.3 = 243.1 \text{ mg/dl}$ .

Από την πρόσφατη μελέτη (A1c-Derived Average Glucose- ADAG Study), προέκυψε ένας νέος μαθηματικός τύπος υπολογισμού του αναμενόμενου μέσου όρου σακχάρου αίματος (Estimated Average Glucose – e AG) από την τιμή της HbA1c, ως ακολούθως:

$$eAG(mg/dl) = (28.7 \cdot HbA1c) - 46.7$$

Από την εξίσωση αυτή προκύπτουν χαμηλότερες τιμές μέσου όρου σακχάρου αίματος σε σχέση με την εξίσωση της DCCT. Η απόκλιση αυτή αποδόθηκε στις συχνότερες ημερήσιες μετρήσεις σακχάρου που διενεργήθηκαν κατά την διεξαγωγή της ADAG και που πιθανόν συνέβαλαν στην πιο αντιπροσωπευτική εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης. [12]

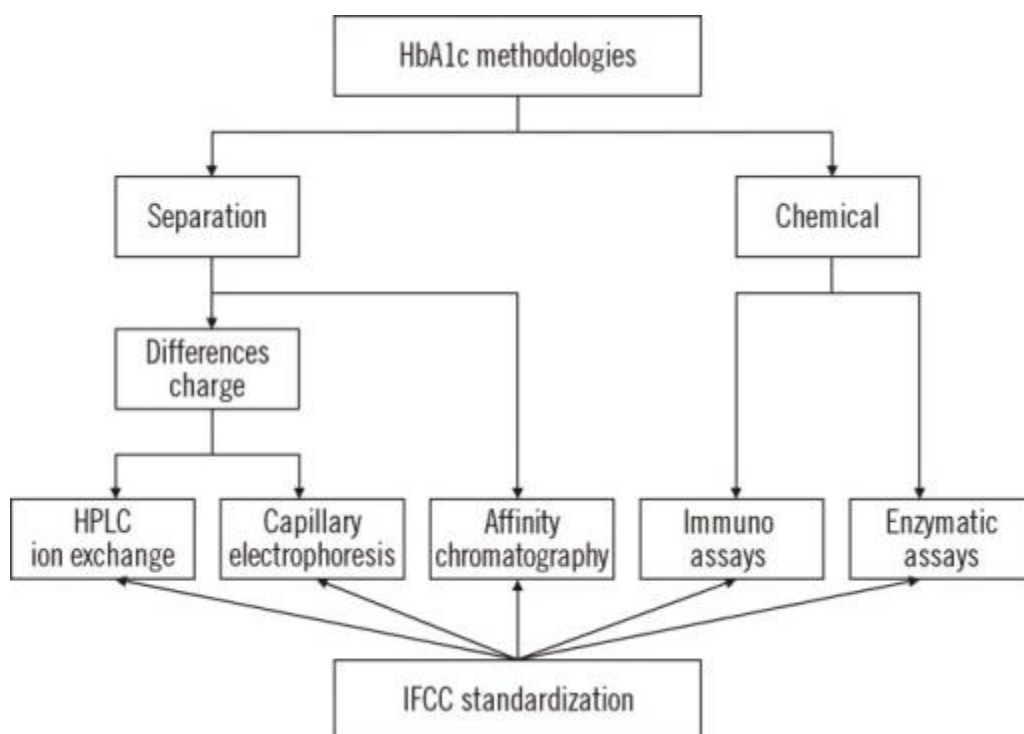
Η HbA1c πλεονεκτεί σε σχέση με τις λοιπές διαγνωστικές εξετάσεις για τη διάγνωση του ΣΔ στα ακόλουθα:

1. Αποτελεί καλύτερο δείκτη του γλυκαιμικού φορτίου και των μακροχρόνιων επιπλοκών.
2. Αντικατοπτρίζει τη χρόνια γλυκαιμία.
3. Έχει πολύ μικρή ενδοατομική διακύμανση.
4. Δεν χρειάζεται να προηγηθεί 10ωρη νηστεία ή δοκιμασία φόρτισης γλυκόζης για τη μέτρησή της, αλλά αρκεί ένα δείγμα αίματος.
5. Δεν επηρεάζεται από οξείες καταστάσεις που θα επηρεάσουν τα επίπεδα γλυκόζης.

## 3.2 Μέθοδοι Μέτρησης

### 3.2.1 Γενικά Στοιχεία

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες μεθόδων προσδιορισμού: η μία βασίζεται στο διαχωρισμό των κλασμάτων της αιμοσφαιρίνης (Hb) και η άλλη σε χημικές αντιδράσεις. Τα αποτελέσματα όλων των μεθόδων δύναται να τυποποιηθούν σύμφωνα με τη Διαδικασία Μετρήσεων Αναφοράς (RMP) της Διεθνούς Ομοσπονδίας Κλινικής Χημείας



Σχήμα 2. Μεθοδολογίες μέτρησης HbA1c. [13]

Όπως φαίνεται στο σχεδιάγραμμα οι τεχνικές διαχωρισμού περιλαμβάνουν:

1. Την Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC)- Χρωματογραφία ιοντοανταλλαγής σε στήλες ρητίνης (Ion Exchange Chromatography- IEC).

2. Την ηλεκτροφόρηση τριχοειδών (Capillary Electrophoresis- CE).

3. Τη Χρωματογραφία ενζυμικής συγγένειας (Affinity Chromatography- AC).

Οι χημικές μέθοδοι περιλαμβάνουν:

1. Ανοσομεθόδους με μονοκλωνικά αντισώματα.

2. Ενζυματικές μεθόδους.

### **3.2.2 Τεχνικές Διαχωρισμού**

Οι Τεχνικές Διαχωρισμού βασίζονται στο γεγονός ότι η γλυκοζυλιωμένη και η μη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη έχουν διαφορετικές χημικές ιδιότητες το οποίο επιτρέπει τον διαχωρισμό των κλασμάτων.

Η IEC χρησιμοποιεί τη διαφορά ισοηλεκτρικού σημείου της γλυκοζυλιωμένης και της μη γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης για το διαχωρισμό και τον προσδιορισμό τιμής τους. Η μέθοδος χρησιμοποιείται επίσης και για τον υπολογισμό της εμβρυονικής HbF αιμοσφαιρίνης και της καρβαμυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Η CE γίνεται με ηλεκτρικό πεδίο υψηλής τάσης ηλεκτροσμωτικής ροής μέσω του οποίου διαχωρίζονται τα κλάσματα της αιμοσφαιρίνης, χάρη στη διαφορά ιόντων που έχουν.

Η AC βασίζεται στην υψηλή χημική συγγένεια της γλυκοζυλιωμένης με το βορικό οξύ. Τα μόρια αιμοσφαιρίνης διαπερνούν μία στήλη από σωματίδια με βορικό οξύ. Τα μόρια της γλυκοζυλιωμένης λόγω της συγγένειας διατηρούνται στη στήλη, ενώ η μη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη διαπερνά τη στήλη.

### **3.2.3 Χημικές μέθοδοι**

Σε αυτές τις μεθόδους χρησιμοποιούνται δύο ανεξάρτητες δοκιμές: μία για τον υπολογισμό της συνολικής συγκέντρωσης της Hb που γίνεται με φωτομετρία και μία για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της HbA1c που γίνεται με μια χημική αντίδραση στην γλυκοζυλιωμένη N-τελική βαλίνη στη β- αλυσίδα.

Ανοσομέθοδοι (IA): Σε αιμολυμένο δείγμα προστίθεται περίσσεια HbA1c-αντισωμάτων. Με τη σύνδεση με την HbA1c δημιουργούνται ανοσοσυμπλέγματα και η περίσσεια αντισωμάτων υφίσταται συγκόλληση. Η θολερότητα των ανοσοσυμπλεγμάτων που προκύπτουν μετράται με νεφελομετρητή.

Ενζυματικές μέθοδοι: Με τη βοήθεια μιας πρωτεάσης διασπάται η β-αλυσίδα της HbA1c και απελευθερώνονται διπεπτίδια. Αυτά αντιδρούν με οξειδάσεις και το προκύπτον υπεροξειδιο του υδρογόνου είναι αυτό που μετράται τελικώς για τον ποσοτικό προσδιορισμό της HbA1c.

### **3.2.4. Οδηγίες Επιστημονικών Εταιρειών**



Για την μέτρηση της HbA1c η ADA συστήνει μεθόδους μέτρησης που είναι βαθμονομημένοι με βάση τη μέθοδο μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη Diabetes Control and Complications Trial – DCCT (Diabetes Control and Complications Trial study) και είναι πιστοποιημένη από το Εθνικό Πρόγραμμα Τυποποίησης της HbA1c (National Hemoglobin Standardization Program - NGSP). Το NGSP συστήνει την υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (High Performance Liquid Chromatography - HPLC) ως τη μέθοδο αναφοράς για τη μέτρηση της HbA1c.

Η Διεθνής Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας (International Federation of Clinical Chemistry Working Group IFCC-WG) συστήνει δύο μεθόδους αναφοράς για τη μέτρηση της HbA1c, τη φασματοσκοπία μάζας και την τριχοειδική ηλεκτροφόρηση. Τα αποτελέσματα κατά IFCC-WG δίνουν χαμηλότερες τιμές HbA1c κατά 1,5-2% και εκφράζονται σε mmol HbA1c/mol Hb. Η σχέση ανάμεσα στις δύο HbA1c δίνεται από την εξίσωση:

$$\text{NGSP} = (0.09148 \cdot \text{IFCC}) + 2.152.$$

Παρότι σε πολλά κέντρα διεθνώς η τιμή της HbA1c αναφέρεται τόσο κατά NGSP σε % όσο και κατά IFCC σε mmol/mol, η ADA αναφέρει ότι η μέτρηση θα πρέπει να γίνεται με μέθοδο πιστοποιημένη από το NGSP και βαθμονομημένη σύμφωνα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στην DCCT.

### **3.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την HbA1c**

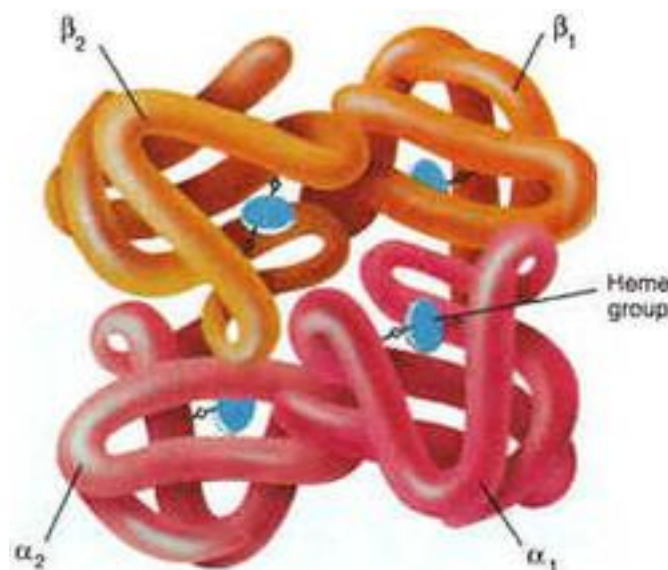
#### **3.3.1. Παράγοντες που παρεμβαίνουν στην μέτρηση HbA1c**

##### **3.3.1.1 Αιμοσφαιρινοπάθειες**

Οι συνηθέστερες παρεμβολές στην ορθή μέτρηση της HbA1c είναι οι μεταλλάξεις της Hb, τα αυξημένα επίπεδα της παθολογικής αιμοσφαιρίνης HbF και τα παράγωγα αυτών. Τα μεταλλαγμένα μόρια αιμοσφαιρίνης έχουν σημειακές μεταλλάξεις σε κάποια από τις πρωτεϊνικές αλυσίδες τους.

Το αίμα του ενήλικου ανθρώπου φυσιολογικά περιέχει τρεις τύπους αιμοσφαιρίνης: την HbA σε ποσοστό 96-98%, την HbF σε ποσοστό 0,5-0,8% και την HbA2 σε ποσοστό 1,5-3,2%.

Η HbA αποτελείται από τέσσερις πολυπετιδικές αλυσίδες, όμοιες ανά δύο, τις α και της β (α<sub>2</sub>β<sub>2</sub> Hb). Οι αλυσίδες συγκρατούνται μεταξύ τους με μη ομοιοπολικές δυνάμεις. Κάθε αλυσίδα περιέχει μία ομάδα αίμης και μία θέση δέσμευσης οξυγόνου.



Σχήμα 3. Τρισδιάστατη απεικόνιση ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης.

Αντίστοιχα, η εμβρυική πρωτεΐνη HbF αποτελείται από δύο αλυσίδες α και δύο γ ( $\alpha_2\gamma_2$  Hb) και η HbA2 από δύο α και δύο δ ( $\alpha_2\delta_2$  Hb). Κατά τη γέννηση, το γονίδιο της β-σφαιρίνης εκφράζεται σε χαμηλό επίπεδο, με αποτέλεσμα η κύρια αιμοσφαιρίνη στον οργανισμό αυτή την περίοδο είναι η HbF (ή αλλιώς εμβρυική πρωτεΐνη). Τρεις με έξι μήνες μετά τη γέννηση αρχίζει η μεταστροφή από την παραγωγή της HbF στην παραγωγή της HbA (ή αλλιώς αιμοσφαιρίνη του ενήλικα), οπότε η σύνδεση των γ αλυσών αντικαθίσταται από αυτή των β αλυσών.

Οι διαταραχές της αιμοσφαιρίνης απορρέουν από:

1. Σύνθεση ανώμαλων μορφών αιμοσφαιρίνης.
2. Ελάττωση του ποσοστού σύνθεσης των φυσιολογικών α ή β αλυσίδων σφαιρίνης.

Από τις διαταραχές της πρώτης ομάδας η σημαντικότερη είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία που προκύπτει από μια αμινοξική υποκατάσταση στη β αλυσίδα, με αποτέλεσμα να σχηματίζεται η παθολογική αιμοσφαιρίνη HbS. Έχουν εντοπιστεί περίπου εννιακόσιες αντίστοιχες μεταλλάξεις αλλά το 99% εμπίπτει σε μία από τις παρακάτω: HbS (συχνή στον ελλαδικό χώρο), HbC, HbE και HbD.

Από τις διαταραχές της δεύτερης ομάδας προκύπτουν οι θαλασσαιμίες. Η α θαλασσαιμία προκύπτει από την έλλειψη κάποιων (ή και όλων) από τα τέσσερα γονίδια της α-σφαιρίνης με αποτέλεσμα μειωμένη σύνθεση των α αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης (α-Μεσογειακή αναιμία) και η β θαλασσαιμία αντίστοιχα από τη μειωμένη σύνθεση β αλυσίδων (β-Μεσογειακή αναιμία).

Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι το 1-1,5% του πληθυσμού είναι φορείς Δρεπανοκυτταρικής Αναιμίας και το 8% του πληθυσμού είναι φορείς β-Μεσογειακής Αναιμίας και σε ορισμένες περιοχές το ποσοστό ανέρχεται στο 15-20%

Λόγω του υψηλού ποσοστού φορέων στη χώρα μας είναι εύλογο να αναρωτηθεί κάποιος κατά πόσο η μέτρηση της HbA1c είναι αξιόπιστη στο γενικό πληθυσμό και σε ποιο βαθμό ο προσδιορισμός της επηρεάζεται από την πολυμορφία των γονοτύπων.

Το NGSP έχει συστηματικά αξιολογήσει την εγκυρότητα των περισσότερων μεθόδων μέτρησης της HbA1c.

Οι ετερόζυγες μορφές των ανώμαλων μορφών αιμοσφαιρίνης HbS, HbC, HbD και HbE δεν προκαλούν αιμόλυση σε αντίθεση με τις αντίστοιχες ομόζυγες μορφές. Καθώς το κλάσμα της HbA1c αποτελεί τη μη ενζυματική ένωση της γλυκόζης με το τελικό αμινοξύ βαλίνη της β-αλυσίδας και όλες οι ανωτέρω μορφές διατηρούν το τελικό μόριο βαλίνης, η γλυκοζυλίωση είναι η ίδια με αυτή στη φυσιολογική HbA1c. Παρόλα ταύτα η παρεμβολή αυτών των αιμοσφαιρινών στον προσδιορισμό της HbA1c μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται και είναι αρκετά δύσκολο να γενικευτεί. Το NGSP έχει αξιολογήσει κάθε μέθοδο ξεχωριστά στους περισσότερους από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους μετρητές παγκοσμίως.

Αντιθέτως, η παθολογική αιμοσφαιρίνη HbF στερείται β-αλυσίδας και έχει αντί αυτής γ-αλυσίδα που αντί για βαλίνη έχει στο τελικό άκρο της γλυκίνη. Η HbF επομένως μπορεί να γλυκοζυλιωθεί μόνο σε υπολείμματα λυσίνης με αποτέλεσμα μειωμένη γλυκοζυλίωση κατά το ένα τρίτο του φυσιολογικού. Κατ' επέκταση σε παθολογικές καταστάσεις που αυξάνεται το ποσοστό της HbF στον οργανισμό έχουμε παρεμβολές στην ορθή μέτρηση της HbA1c που όμως και πάλι εξαρτώνται από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο: με τις Ανοσομεθόδους (IA) η συγκέντρωση της HbA1c θα είναι μειωμένη κατά 1%, ενώ με την Χρωματογραφία συγγένειας (AC) είναι μειωμένη κατά 0,7% για κάθε 1% αύξηση της HbF. Σε καταστάσεις με επίπεδα HbF πάνω από το 15% της ολικής αιμοσφαιρίνης η παρεμβολή είναι πολύ μεγαλύτερη και η μέτρηση της HbA1c με τις παραπάνω μεθόδους δεν έχει νόημα. Εντούτοις η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Πίεσης (HPLC) και η Ηλεκτροφόρηση Τριχοειδών (CE) είναι ικανές να διαχωρίσουν την HbF από την HbA1c και τα περισσότερα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται σήμερα στην αγορά μπορούν σε ικανοποιητικό βαθμό να προλάβουν τέτοιου είδους σφάλματα. [14]

### **3.3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων HbA1c**

#### **3.3.2.1 Καταστάσεις που προκαλούν αναιμία**

Οποιαδήποτε κατάσταση μειώνει το μέσο χρόνο επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (π.χ οξεία απώλεια αίματος, αιμολυτική αναιμία) θα προκαλέσει ψευδώς χαμηλότερες τιμές HbA1c ανεξαρτήτως της χρησιμοποιούμενης μεθόδου. Σε τέτοιους ασθενείς η αναιμία και οι πιθανών αναγκαίες συχνές μεταγγίσεις καθιστούν την HbA1c ακατάλληλο μέσο υπολογισμού του χρόνιου γλυκαιμικού ελέγχου. Συστήνεται σε τέτοιες καταστάσεις να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης άλλων μεθόδων υπολογισμού της χρόνιας γλυκαιμίας όπως η γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη.

#### **3.3.2.2. Σιδηροπενική αναιμία**

Τα άτομα με σιδηροπενική αναιμία έχουν υψηλότερα επίπεδα μαλονδιαλδεύδης (μηλονική διαλδεύδη-MDA) η οποία είναι οργανική ουσία που προκύπτει από τη δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου πάνω στα λιπαρά οξέα. Έχει φανεί ότι η MDA, όπως και άλλα υπεροξειδία, ενισχύει τη γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης. Κατ'επέκταση τα άτομα με σιδηροπενική αναιμία παρουσιάζουν ψευδώς αυξημένες τιμές HbA1c. Από την άλλη, η θεραπεία υποκατάστασης με σίδηρο μειώνει ψευδώς τις τιμές της HbA1c.

Από αυτά προκύπτει ότι σε άτομα με σοβαρή σιδηροπενική αναιμία πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μετρήσεις για γλυκαιμικό έλεγχο τουλάχιστον έως ότου αντιμετωπιστεί με επιτυχία η ανεπάρκεια του σιδήρου.[15, 16]

### **3.3.2.3 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια**

Η μέτρηση της HbA1c είναι αμφιλεγόμενη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της αναιμίας που προκαλεί η νόσος, της πρόσληψης ερυθροποιητίνης που απαιτείται για πολλούς ασθενείς, της αιμοκάθαρσης και άλλων παραγόντων που συγχέουν την ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της.

Από πολλές μελέτες έχει φανεί ότι η HbA1c υποεκκτικά τα γλυκαιμικά επίπεδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, είναι δηλαδή πολλές φορές ψευδώς χαμηλότερη. Χρειάζονται περεταίρω μελέτες για να καθορίσουν το ρόλο της μέτρησης της HbA1c στη χρόνια νεφρική νόσο, αλλά μέχρι τότε θεωρείται πιο δόκιμη η χρήση άλλων μετρήσεων για τον γλυκαιμικό έλεγχο. [17]

### **3.3.3 Παράγοντες που παρεμβαίνουν στον εργαστηριακό προσδιορισμό της HbA1c**

Ακραίες τιμές ενζύμων σε σοβαρές παθολογικές καταστάσεις υποτίθεται πως μπορούν να επηρεάσουν τη μέτρηση της HbA1c. Παράδειγμα αποτελούν η υπερχολερυθριναιμία (> 20 mg/dL) και η υπερτριγλυκεριδαιμία (>2000 mg/dL) που δίνουν ψευδώς αυξημένες τιμές HbA1c. Εντούτοις δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να στηρίζουν τη θεωρία αυτή και οφείλουν να γίνουν περαιτέρω μελέτες. [18]

## **3.4 Φυσιολογικές τιμές**

Σύμφωνα με την ADA που προτείνει τη μέτρηση της HbA1c και για διαγνωστικό σκοπό, τιμές HbA1c < 5,7% δείχνουν απόλυτα φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης, τιμές 5,7- 6,4% υποδηλώνουν προδιαβήτη, ενώ τιμές ίσες ή > 6.5% είναι διαγνωστικές για σακχαρώδη διαβήτη

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Παθοφυσιολογία**

### **4.1 Γενετική της Παχυσαρκίας**

Όπως προαναφέρθηκε, η παχυσαρκία αποτελεί μία πολυπαραγοντική κατάσταση για την εμφάνιση της οποίας ευθύνονται περιβαλλοντικοί και γονιδιακοί παράγοντες. Μέχρι στιγμής έχουν απομονωθεί μονήρη γονίδια η μετάλλαξη των οποίων σχετίζεται ευθέως με την εμφάνιση παχυσαρκίας (μονογονιδιακή παχυσαρκία), αλλά και γονίδια που πρέπει να αλληλεπιδράσουν με έτερα γονίδια προκειμένου να εμφανιστεί παχυσαρκία (πολυγονιδιακή παχυσαρκία). Υπάρχουν επίσης γενετικά σύνδρομα που περιλαμβάνουν την παχυσαρκία στο σύνολο των κλινικών εκδηλώσεών τους.

#### **4.1.1 Μονογονιδιακή Παχυσαρκία**

Αποτελεί μόνο το 5-10% των περιπτώσεων παχυσαρκίας και συνίσταται σε μεταλλάξεις σε ένα ή περισσότερα από οχτώ γονίδια που κατέχουν μείζονα ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού και της πρόσληψης τροφής. Όλα τα ένζυμα που προκύπτουν από αυτά τα γονίδια δρουν στο μονοπάτι λεπτίνης – μελανοκορτίνης. Τα εν λόγω ένζυμα έχουν ως ακολούθως:

1. Το μόριο της λεπτίνης (LEP-leptin).
2. Ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEPR- leptin receptor).
3. Το μόριο της προοπιομελανοκορτίνης (POMC).
4. Η προκονβερτάση 1 (PCSK1- proprotein convertase subtilisin/kexin type 1).
5. Ο υποδοχέας 4 της μελανοκορτίνης (MC4R).
6. Το γονίδιο SIM1 (single minded homolog 1, ομόλογο ως προς το γονίδιο sim της *Drosophila*).
7. Ο εγκεφαλικά- προερχόμενος νευροτροφικός παράγοντας (BDNF, brain-derived neurotrophic factor).
8. Ο υποδοχέας του TrkB, που κωδικοποιείται από το γονίδιο του νευροτροφικού υποδοχέα τυροσινικής κινάσης τύπου 2 (NTRK2, neurotrophic tyrosine receptor kinase type 2) .

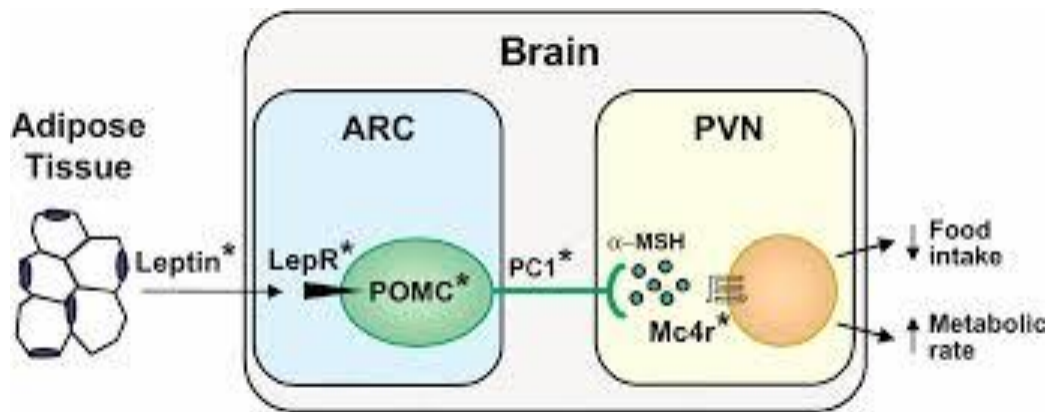
#### **4.1.1.1 Το μονοπάτι της λεπτίνης- μελανοκορτίνης**

Ήδη από το 1978 πειραματικά δεδομένα έδειχναν ότι το γονίδιο *ob* στα λιποκύτταρα κωδικοποιεί έναν παράγοντα που ρυθμίζει την ενεργειακή ισορροπία. Τα πρώτα πειράματα έγιναν με ποντίκια *ob/ob*, ποντίκια ομόζυγα σε μεταλλάξεις στο εν λόγω γονίδιο που εμφάνιζαν τριπλάσιο βάρος από τα φυσιολογικά ποντίκια και πενταπλάσια αύξηση σωματικού λίπους .

Η κλωνοποίηση του γονιδίου *ob* έδειξε ότι εκφράζει την πρωτεΐνη λεπτίνη, μια πρωτεΐνη 167 αμινοξέων που εκφράζεται κυρίως στο λιπώδη ιστό και λιγότερο στο γαστρικό επιθήλιο και τον πλακούντα. Η λεπτίνη εισέρχεται στο ΚΝΣ και δρα καταστέλλοντας την πρόσληψη τροφής και διεγείροντας την κατανάλωση ενέργειας [19].

Οι ομόζυγες μεταλλάξεις που σχετίζονται με μειωμένη παραγωγή της λεπτίνης, έκπτωση της λειτουργίας της ή διακοπής σηματοδότησης του υποδοχέα της έχουν συσχετιστεί με σοβαρή παχυσαρκία στον άνθρωπο. [20, 21]

Το μόριο της λεπτίνης (LEP) παράγεται από τον λιπώδη ιστό, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φτάνει στην υποθαλαμική περιοχή, όπου συνδέεται με τον υποδοχέα της στα τοξοειδή κύτταρα (ARC), αναστέλλει την παραγωγή της πρωτεΐνης σχετιζόμενης με την πρωτεΐνη *agouti* -AgRP (*agouti* related protein) στους ορεξιογόνους νευρώνες και επάγει την έκφραση της προοπιομελανοκορτίνης (POMC) στους ανορεξιογόνους νευρώνες. Η παραγόμενη Μελανοτροπός Ορμόνη α ( $\alpha$ MSH) προσδένεται στον υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης (MC4R) του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN), ενεργοποιώντας τον και δημιουργεί ένα ανορεξιογόνο σήμα που δρα σε ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα και περιλαμβάνει το μόριο του εγκεφαλικά προερχόμενου νευροτροφικού παράγοντα BDNF (brain- derived neurotrophic factor) και το μόριο του τύπου 2 υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης NTRK2 (neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2) .



**Σχήμα 4.** Σχηματική αναπαράσταση του βιολογικού μονοπατιού του συστήματος λεπτίνης- μελανοκορτίνης

#### 4.1.1.2 Υποδοχείς μελανοκορτίνων

Είναι της κατηγορίας των υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες (GPCRs) και χωρίζονται σε 5 υποκατηγορίες:

- MC1R: εκφράζεται κυρίως στα μελανοκύτταρα και τα κερατινοκύτταρα και είναι υπεύθυνος για τη μελανογένεση και τον χρωματισμό του δέρματος και του τριχώματος.
- MC2R: Βασικός αγωνιστής του είναι η Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) και ρυθμίζει την έκκριση γλυκοκορτικοειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων.
- MC3R-MC4R: Μοιράζονται μεγάλο ποσοστό ίδιων αμινοξικών αλληλουχιών και αναφέρονται συχνά ως νευρικοί υποδοχείς μελανοκορτίνων γιατί εκφράζονται κυρίως στο ΚΝΣ. Ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση αν και ο ρόλος του MCR3 δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένος.
- MC5R: Εκφράζεται κυρίως σε εξωκρινείς αδένες

#### 4.1.1.3 Υποδοχέας 4 της Μελανοκορτίνης (MC4R)

Οι μεταλλάξεις που αφορούν την έκπτωση της λειτουργίας του υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης αποτελούν την πλέον συνηθισμένη αιτία μονογονιδιακής μορφής παχυσαρκίας και υπολογίζεται ότι αυτές απαντώνται σε ποσοστό 4% έως 6% των νοσογόνων παχύσαρκων Γάλλων και Βρετανών αντίστοιχα [22].

Ο MC4R από πολύ νωρίς αναγνωρίστηκε ως μόριο ρύθμισης του μεταβολισμού και οι μεταλλάξεις του ενοχοποιήθηκαν για εμφάνιση παχυσαρκίας. Οι πρώτες μελέτες επί αυτού έγιναν σε τρωκτικά το 1997 από τον Fan και τους συνεργάτες του οι οποίοι χορήγησαν στον υποθάλαμο των τρωκτικών το μόριο SHU9119 που έχει δράση ανταγωνιστή για τον MC4R και παρατηρήθηκε αύξηση της πρόσληψης τροφής που οδήγησε σε εμφάνιση παχυσαρκίας. Το πείραμα επιβεβαιώθηκε και με άλλους ανταγωνιστές του υποδοχέα. Την ίδια χρονιά ο Huszar και οι συνεργάτες του δημιούργησαν γονιδιακά μεταλλαγμένα ποντίκια στα οποία εξέλειπε όλο το γονίδιο

Mc4r, ήταν δηλαδή knock out ποντίκια για τον MC4R. Τα ποντίκια αυτά εμφάνιζαν υπερφαγία, υπερβολική παχυσαρκία, υπεργλυκαιμία και αυξημένο μέγεθος. [23, 24]

#### **4.1.1.4 Μεταλλάξεις του γονιδίου MC4R**

Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 150 μεταλλάξεις στο γονίδιο του MC4R και οι μεταλλάξεις αυτές ποικίλλουν στον παγκόσμιο πληθυσμό.

Ο πολυμορφισμός (rs2229616, c307G>A) αποτελεί τον πιο συχνά παρατηρούμενο πολυμορφισμό στο συγκεκριμένο γονίδιο και υποδιπλασιάζει τη δυνατότητα σύνδεσης ενός βασικού ανταγωνιστή στον υποδοχέα MC4R, με αποτέλεσμα την καταστολή των ορεξιογόνων αισθημάτων που προκαλούσε η σύνδεση αυτή. Ο πολυμορφισμός αυτός δηλαδή έχει προστατευτικό αποτέλεσμα προς την εμφάνιση παχυσαρκίας.

Από μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome wide association studies-GWAS) το 2008, οι Loos et al ανακάλυψαν τον μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (singlenucleotide polymorphism-SNP) rs17782313, ένα SNP όχι του ίδιου του γονιδίου του MC4R, αλλά νουκλεοτιδίων που βρίσκονται σε μία γονιδιακή θέση πλησίον αυτού, η οποία φαίνεται να διαδραματίζει κύριο ρόλο στην έκφραση του βασικού γονιδίου, καθώς αποτελεί θέση πρόσδεσης διάφορων μεταγραφικών παραγόντων. Ο πολυμορφισμός αυτός εμφανίζει την ισχυρότερη σύνδεση με την παχυσαρκία.

Από μελέτες πάνω σε αυτόν τον πολυμορφισμό φάνηκε ότι:

1. Το κάθε αλληλόμορφο του rs17782313 αυξάνει τον ΔΜΣ κατά 0,22 kg/m<sup>2</sup> αλλά και το ύψος κατά 0,21cm υποδηλώνοντας ότι το γονίδιο MC4R επηρεάζει την σωματική ανάπτυξη γενικότερα.

2. Σε παιδιά μέχρι 2 ετών ο πολυμορφισμός δεν έχει καμία επίδραση στο ΣΒ και την ανάπτυξη.

3. Οι ομόζυγες γυναίκες για το συγκεκριμένο πολυμορφισμό έχουν την τάση να καταναλώνουν τροφές με μεγάλη περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά και έχουν αυξημένη ημερήσια πρόσληψη ενέργειας σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έχουν κανένα αλληλόμορφο του rs17782313.

4. Οι μέσες τιμές του ΔΜΣ είναι μεγαλύτερες και στις ομόζυγες και στις ετερόζυγες γυναίκες για τον πολυμορφισμό σε σχέση με τις γυναίκες που δεν φέρουν κανένα αλληλόμορφο.

5. Η συχνότητα του rs17782313 είναι πολύ μεγαλύτερη σε παχύσαρκα παιδιά ενώ τα ετερόζυγα παιδιά αλλά πολύ περισσότερο τα ομόζυγα εμφανίζουν αυξημένη λήψη τροφής παρά την έλλειψη πείνας, μειωμένη απόκριση στον κορεσμό και τάση για κατανάλωση περισσότερων ανθυγιεινών τροφών.

6. Ο πολυμορφισμός σχετίζεται επίσης με αυξημένη περιφέρεια μέσης και λιπώδους ιστού. [25-28]

#### **4.1.2. Συνδρομικές μορφές μονογονιδιακής παχυσαρκίας**

Πολλά γενετικά σύνδρομα σχετίζονται με υπερβολικά αυξημένο σωματικό βάρος όπως το Prader Willy Syndrome (PWS), το Bardet-Biedl syndrome (BBS) και το Alström syndrome.



Το συχνότερο είναι το PWS που προκαλείται από απώλεια του πατρικής προέλευσης χρωμοσωμικού τμήματος 15q11.2–q12. Στα νεογέννητα τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μυική αδυναμία, υποθρεψία και ελλειπή ανάπτυξη. Κατά την παιδική ηλικία ο ασθενής εμφανίζει ανεξέλεγκτη πείνα που οδηγεί σε παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ συνυπάρχει διανοητική καθυστέρηση. [29]

#### 4.1.3. Πολυγονιδιακή παχυσαρκία

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων παχυσαρκίας δεν εντάσσεται στις μονογονιδιακές μορφές. Στην κοινή παχυσαρκία έχουν αναγνωριστεί παραλλαγές σε γονίδια που ευθύνονται για μονογονιδιακές, ακραίες μορφές παχυσαρκίας, αλλά θεωρείται ότι στην παθογένειά της εμπλέκονται πολλά γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας που σχετίζονται με διάφορες μεταβολικές οδούς. Αυτά τα γονίδια σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς και ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες δημιουργούν τον παχύσαρκο φαινότυπο.

Από τα γονίδια της κοινής παχυσαρκίας, αυτό με τη μεγαλύτερη διεισδυτικότητα θεωρείται ότι είναι το αλληλίο FTO (Fat mass and obesity associated gene)-γονίδιο σχετιζόμενο με λιπώδη μάζα και παχυσαρκία το οποίο αναδείχτηκε το 2007 από τέσσερις μελέτες GWAS:

1. GWAS για ανθρωπομετρικές μετρήσεις. [30]
2. GWAS για νοσογόνο παχυσαρκία σε πρώιμη ηλικία. [31]
3. GWAS για ΣΔτ2. [32]
4. GWAS σε γενικό πληθυσμό. [33]

Από τις GWAS ανιχνεύονται SNPs που παρουσιάζονται σε πολλά γονίδια και θεωρούνται ύποπτοι για την εκδήλωση της παχυσαρκίας. Παρόλα ταυτά, τα νοσήματα που μελετούνται συνήθως όπως η παχυσαρκία δεν ακολουθούν το μεντελικό πρότυπο κληρονομικότητας και έτσι δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί η ύπαρξη και άλλων πολυμορφισμών που εμπλέκονται και απλά δεν έχουν ανακαλυφθεί ακόμα [34].

Το μόριο της ανθρώπινης FTO αποτελεί μια απομεθυλάση του DNA, η οποία μετέχει σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Ιστολογικά το FTO εκφράζεται σε πληθώρα ιστών αλλά κυρίως σε εξειδικευμένους πυρήνες του υποθαλάμου που αποτελούν κέντρα ελέγχου της διατροφικής συμπεριφοράς.

Οι πρώτες μελέτες για το φαινότυπο που προκαλούν οι μεταλλάξεις του FTO έγιναν σε τρωκτικά. Το 2009 οι Church, Lee και οι συνεργάτες τους μελέτησαν ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να έχουν πλήρη εξάλειψη του γονιδίου (knock out ποντίκια) και το αποτέλεσμα ήταν ένας φαινότυπος με αναπτυξιακές ανωμαλίες κατά τη γέννηση, μειωμένο λιπώδη ιστό, υπερφαγία και υψηλό ποσοστό θνησιμότητας.

Η ίδια ομάδα ερευνητών την ίδια χρονιά τροποποίησε γενετικά ποντίκια ώστε να εμφανίζουν στο γονίδιο FTO την μετάλλαξη I367F η οποία οδηγεί σε κατά 40% μείωση της ενεργότητας του παραγόμενου από το γονίδιο ενζύμου. Τα ποντίκια εμφάνισαν μειωμένο λιπώδη ιστό και αυξημένες ενεργειακές δαπάνες, χωρίς ωστόσο να παρουσιάσουν αναπτυξιακή υστέρηση ή αυξημένη θνησιμότητα το οποίο αποδόθηκε στην ύπαρξη μερικής λειτουργίας του FTO ενζύμου σε αντίθεση με τα ποντίκια του πρώτου πειράματος. [35] Η ομάδα ολοκλήρωσε τον κύκλο του πειράματος το 2010 όταν δημιούργησε knock-in ποντίκια, δηλαδή ποντίκια με επιπλέον αντίγραφα FTO με σκοπό να μελετήσει το φαινότυπο που προκαλείται από την υπερέκφραση του γονιδίου.

Το αποτέλεσμα ήταν ποντίκια που εμφάνιζαν μεγάλη αύξηση πρόσληψης τροφής και αυξημένο σωματικό βάρος και λίπος ανεξαρτήτως του περιεχομένου της διατροφής τους. [36]

Από τα ανωτέρω πειράματα ήταν εμφανές ότι το γονίδιο FTO και οι μεταλλάξεις του σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση παχυσαρκίας. Το παράδοξο ήταν ότι τα knock out ποντίκια εμφάνιζαν υπερφαγία, όπως και τα knock-in, ενώ θα περίμενε κανείς τα πρώτα να έχουν μειωμένη όρεξη. Ο Church για να ερμηνεύσει αυτό το φαινόμενο έλεγξε τις συγκεντρώσεις λεπτίνης και διαπίστωσε ότι και στις δύο κατηγορίες ποντικών οι συγκεντρώσεις ήταν πολύ μειωμένες. Συμπέρανε λοιπόν ότι η υπερφαγία εκδηλώνεται λόγω της μείωσης των επιπέδων λεπτίνης που είναι εξαρτώμενη από το FTO.

Η υπόθεση αυτή επαληθεύτηκε το 2011 από τον Στρατηγόπουλο και συν. που μελέτησε την επίδραση μιας κοινής μετάλλαξης του FTO, ύποπτης για την εμφάνιση παχυσαρκίας, συγκεκριμένα του SNP rs8050136 στην έκφραση των γειτνιαζόντων γονιδίων. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το συγκεκριμένο αλληλόμορφο προκαλεί μέσω δέσμευσης ενός μεταγραφικού ενεργοποιητή μειωμένη έκφραση του FTO και του γειτονικού RPGRIP1L (ή ftm) γονιδίου και μειωμένη σηματοδότηση της λεπτίνης. [37]

#### **4.1.3.1 Πολυμορφισμός rs9939609**

Αποτελεί το πρώτο SNP του FTO που ενοχοποιήθηκε για πρόκληση παχυσαρκίας και έχει μελετηθεί εκτενώς από το 2007 που έγινε η πρώτη GWAS για το συγκεκριμένο γονίδιο [32]. Η μελέτη ανθρωπίνου γονιδιώματος ανέδειξε ότι οι ομόζυγοι για το παθολογικό αλληλόμορφο ζύγιζαν κατά μέσο όρο 3kg περισσότερο σε σχέση με τους ομόζυγους για το φυσιολογικό γονίδιο και είχαν 1,67 περισσότερες πιθανότητες για εμφάνιση παχυσαρκίας. Οι πρώτοι παρουσίαζαν αυξημένη όρεξη και τάση προς κατανάλωση τροφών υψηλότερου θερμιδικού περιεχομένου. Οι ετεροζυγώτες εμφάνιζαν κατά μέσο όρο αυξημένο βάρος κατά 1,5 kg.

Υπολογίζεται ότι οι ομοζυγώτες για το παθολογικό αλληλίο με τη μετάλλαξη rs9939609 είναι περίπου ένα δισεκατομμύριο, καθιστώντας το έναν από τους βασικούς γενετικούς παράγοντες που καθορίζουν το σωματικό βάρος. Διαπιστώθηκε ότι η ισορροπημένη διατροφή σε συνδυασμό με άσκηση για ικανό χρονικό διάστημα δύνανται να αναστείλουν αυτή την γενετική προδιάθεση. Επίπλέον, η συμβολή του FTO είναι μεγάλη στην χρονική περίοδο μεταξύ εφηβείας και μέσης ηλικίας ενώ φθίνει κατά την τρίτη ηλικία, ενώ η συμβολή του SNP επιβεβαιώθηκε και σε ανήλικους πληθυσμούς. Τέλος, ο πολυμορφισμός δεν συσχετίστηκε σε καμία έρευνα με το βάρος γέννησης, το ύψος, την αρτηριακή πίεση, το λιπιδαιμικό προφίλ ή τη γλυκόζη νηστείας. [38-43]

Σημειώνεται ότι κατά τις αρχικές μελέτες GWAS είχε γίνει συσχέτιση διάφορων μεταλλάξεων του FTO με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Αργότερα τα ίδια γονίδια αναγνωρίστηκαν ως υπεύθυνα για την εμφάνιση παχυσαρκίας και φάνηκε ότι η συσχέτιση με τον διαβήτη δεν ήταν παρά έμμεση.

#### **4.1.3.2 Συνδυασμός των πολυμορφισμών του MCH4 και του FTO**

Η παρουσία των κύριων μεταλλάξεων των MCH4(rs17782313) και FTO (rs9939609) στον παγκόσμιο πληθυσμό είναι πολύ μεγάλη, με τους περισσότερους ανθρώπους να φέρουν ένα από τα δύο γονίδια και ένα μικρότερο ποσοστό να είναι ομοζυγώτες σε αμφότερες τις μεταλλάξεις. Οι επιπτώσεις αυτού διερευνήθηκαν στο πλαίσιο μελετών διάφορων πληθυσμών και κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα:

1. Η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος των μη φορέων των ενοχοποιούμενων πολυμορφισμών ήταν  $25,9 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ , στους φορείς ενός μόνο επικίνδυνου SNP αυξανόταν στα  $26,4 \pm 5,1$  και στους φορείς δύο SNPs αυξανόταν στα  $28,1 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ . Στους φορείς τριών μεταλλαγμένων αλληλόμορφων και στους ομοζυγώτες για 2 SNPs ο δείκτης μάζας σώματος αυξανόταν ακραία στα  $33.2 \pm 6.3 \text{ kg/m}^2$ .

2. Κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο αύξανε τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας κατά 16%.

3. Η αυξημένη σωματική άσκηση μπόρεσε να εξαλείψει τις πιθανότητες εκδήλωσης της παχυσαρκίας ακόμα και σε άτομα που ήταν ομόζυγα και για τα δύο SNPs.

4. Στον πληθυσμό με  $\text{BMI} > 29 \text{ kg/m}^2$  οι μη φορείς κάποιου από τα υπέθυνα γονίδια ήταν το 20,6%, οι φορείς ενός αλληλόμορφου ήταν το 40,9%, οι φορείς δύο αλληλόμορφων ήταν 29,2%, οι φορείς τριών ήταν 8,5% και οι ομοζυγώτες και για τους δύο πολυμορφισμούς ήταν το 0,8%. [44-46]

## 4.2. Παχυσαρκία και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Η πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔτ2 είναι παχύσαρκοι αλλά όλοι οι παχύσαρκοι δεν πάσχουν από ΣΔτ2. Αυτό το γεγονός υποδηλώνει την ύπαρξη παραγόντων που σχετίζονται με την παχυσαρκία και ευθύνονται για την εμφάνιση ΣΔτ2 ο οποίος όμως από μόνος του δεν είναι ικανός να προκαλέσει ΣΔ. Επίσης δύναται να δρα χωρίς την ύπαρξη παχυσαρκίας εφόσον υπάρχουν ασθενείς με ΣΔ2 που δεν είναι παχύσαρκοι.

Αυτός ο παράγοντας θεωρείται σήμερα ότι είναι η ινσουλινοαντίσταση η οποία προκαλεί μειωμένη απάντηση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα πρώτα υπερινσουλιναιμία (καθώς η ινσουλίνη δεν απορροφάται κανονικά από τους ιστούς) και έπειτα υπεργλυκαιμία και ΣΔ.

Η ινσουλινοαντίσταση θεωρείται, όπως άλλωστε ο ΣΔ και η παχυσαρκία, πολυπαραγοντική κατάσταση. Για την εμφάνισή της έχουν ενοχοποιηθεί τα ακόλουθα:

1. Γενετικά αίτια (η θεωρία του φειδωλού γενότυπου- thrifty genotype hypothesis).  
2. Κακή διατροφή εμβρύου (η θεωρία του φειδωλού φαινότυπου- thrifty phenotype hypothesis) .

3. Περιβαλλοντικά αίτια: παχυσαρκία, κακή διατροφή , σωματική αδράνεια, μικροβίωμα εντέρου.

4. Η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων.

5. Η παχυσαρκία της μητέρας κατά την κύηση.

6. Χημικά περιβάλλοντος και POPs (Persistent Organic Pollutants).

7. Το πλεόνασμα ενέργειας των κυττάρων ευαίσθητων στην ινσουλίνη.

8. Το stress του ενδολασματικού δικτύου των κυττάρων ευαίσθητων στην ινσουλίνη.

9. Το οξειδωτικό stress.

10. Η φλεγμονή.
11. Η λιποδυστοφία.
12. Το γήρας.
13. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. [47-52]

#### **4.2.1 Ινσουλινοαντίσταση και φλεγμονή**

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία αποτελεί μια κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής στην οποία υπάρχει αυξημένη διείσδυση μακροφάγων και αυξημένη έκφραση προφλεγμονοδών κυτοκινών στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό. Η παρατήρηση ότι διάφορα αντιφλεγμονώδη φάρμακα μεταξύ των οποίων και η ασπιρίνη μειώνουν τη γλυκόζη αίματος σε άτομα με ΣΔτ2, αλλά και η εύρεση υψηλών τιμών CRP, IL-6 και PAI-1 στο αίμα παχύσαρκων ατόμων ήταν οι πρώτες ενδείξεις ενίσχυσης της προαναφερθείσας υπόθεσης.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι στο λιπώδη ιστό και το ήπαρ των παχύσαρκων ατόμων ενεργοποιούνται μονοπάτια σηματοδοτικών μορίων στα οποία βασικό ρόλο διαδραματίζουν κινάσες όπως η IκΒα κινάση β (IKKβ) και η c-Jun N-τερματική κινάση 1 (JNK1). Αυτά τα μονοπάτια σηματοδότησης ενεργοποιούνται από τον TNF-α, από ελεύθερα λιπαρά οξέα, το διακυλογλυκερίδιο DAG και από την υποξία. Ο TNF-α συνδέεται στον p55 υποδοχέα του και αναστέλει την πρωτεΐνη IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1), η φωσφορύλωση της οποίας είναι απαραίτητη για την επιτυχή σύνδεση του μορίου της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της και την άσκηση της δράσης της. [53, 54]

#### **4.2.2 Ινσουλινοαντίσταση και δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων**

Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων συνίσταται στη μείωση του αριθμού, της πυκνότητας και της λειτουργίας τους. Το μιτοχόνδριο φυσιολογικά μετέχει στην οξείδωση και το μεταβολισμό της γλυκόζης και του λιπώδους οξέος. Η θεωρία αυτής της υπόθεσης πρεσβεύει ότι η δυσλειτουργία του μιτοχονδρίου συμβάλλει στη συσσώρευση λιπιδίων και κυρίως ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) τα οποία ενισχύουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. [55]



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση ύπαρξης συσχέτισης της τιμής της HbA1c με σωματομετρικά χαρακτηριστικά και στοιχεία του τρόπου ζωής σε νέους μη διαβητικούς άνδρες.

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Μέθοδος**

#### **6.1 Τόπος**

Οι συμμετέχοντες στην μελέτη προήλθαν από νοσηλευόμενους, πολιτικό και στρατιωτικό προσωπικό του 401 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών (ΓΣΝΑ). Η μελέτη έλαβε έγκριση για τη διεξαγωγή της από το Γενικό Επιτελείο Στρατού/Διεύθυνση Υγειονομικού, επιστημονικό συμβούλιο του Νοσοκομείου και την Ιατρική Σχολή του

ΕΚΠΑ. Η μελέτη διεξήχθη ακολουθώντας την διακήρυξη του Ελσίνκι σχετικά με τις ηθικές αρχές για την ιατρική έρευνα που εμπλέκονται άνθρωποι [56].

## 6.2 Σχεδιασμός Μελέτης.

Για να ενταχθούν στη μελέτη οι συμμετέχοντες, έπρεπε να πληρούν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και κανένα κριτήριο αποκλεισμού, όπως περιγράφονται στους Πίνακες 1 και 2. Στην επίσκεψη συλλέχθηκαν τα ατομικά στοιχεία του κάθε συμμετέχοντα και μετρήθηκαν σωματομετρικά χαρακτηριστικά.

**Πίνακας 1.** Κριτήρια Εισαγωγής στην Μελέτη.

---

**Αν κάποια παράμετρος είναι αρνητική ο ασθενής δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στη μελέτη. Απάντηση με “Ναι” ή “Όχι”.**

---

Ηλικία >18 και <35

Υπογεγραμμένο έντυπο συγκατάθεσης

---

**Πίνακας 2.** Κριτήρια Αποκλεισμού από την Μελέτη.

---

**Αν κάποια παράμετρος είναι θετική ο ασθενής δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στη μελέτη. Απάντηση με “Ναι” ή “Όχι”.**

---

Ηλικία <18 και >35

Σακχαρώδης Διαβήτης

Αιμοσφαιρινοπάθειες

Λήψη κορτικοειδών ή θυρεοειδικών ορμονών τον τελευταίο χρόνο

Λήψη θειαζιδικών διουρητικών ή b-blockers τον τελευταίο χρόνο

Λήψη νικοτινικού οξέος, πενταμιδίνης τον τελευταίο χρόνο

Λήψη διαζοξίδης ή γ-ιντερφερόνης τον τελευταίο χρόνο

Ενδοκρινοπάθειες (μεγαλακρία, υπερθυρεοειδισμός, σ. Cushing, φαιοχρωμοκύτωμα, υπεραλδοστερονισμός)

Νοσήματα του παγκρέατος

Πρόσφατη μεγάλη απώλεια αίματος

Οξεία νόσηση μη καθορισμένη

---

Στην επίσκεψη λήφθηκαν τα στοιχεία του Πίνακα 3.

**Πίνακας 3.** Δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά την επίσκεψη

---

### Στοιχεία

---

Επίθετο

Όνομα

Αρχικά ασθενούς

Αριθμός φακέλου

Κωδικός Αριθμός  
 Αριθμός τηλεφώνου  
 Ημερομηνία γέννησης  
 Φύλο  
 Φυλή  
 Ημερομηνία Εξέτασης  
 Ύψος (cm)  
 Βάρος (kgs)  
 Περίμετρος Μέσης (cm)  
 Περίμετρος ισχίων(cm)  
 Περίμετρος τραχήλου(cm)  
 Μητέρα με ΣΔ (Ναι/Όχι)  
 Ηλικία Διάγνωσης μητέρας με ΣΔ  
 Πατέρας με ΣΔ (Ναι/Όχι)  
 Ηλικία Διάγνωσης πατέρα με ΣΔ  
 Αδέρφια με ΣΔ (Ναι/Όχι- Προσδιορίστε τύπο)  
 Ηλικία διάγνωσης ΣΔ  
 Κάπνισμα (Ναι/Όχι)- πακετοέτη  
 Άσκηση 0-1/7 ημέρες εβδομάδας  
 Άσκηση 2-3/7 ημέρες εβδομάδας  
 Άσκηση> 4/7 ημέρες εβδομάδας  
 Τύπος Άσκησης/ εβδομάδα

---

Σε όλους τους ενταχθέντες στη μελέτη λήφθηκε ο εργαστηριακός έλεγχος του Πίνακα 4.

#### **Πίνακας 4.** Εργαστηριακά αποτελέσματα που συλλέχτηκαν.

---

##### **Εργαστηριακός έλεγχος**

---

Σάκχαρο Νηστείας (mg/dl)  
 Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (%)  
 Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)  
 Χοληστερόλη LDL(mg/dl)  
 Χοληστερόλη HDL(mg/dl)  
 Τριγλυκερίδια (mg/dl)

---



### **6.3 Υλικό**

Στη μελέτη συμμετείχαν εκατό μη διαβητικοί άνδρες ηλικίας μικρότερης ή ίσης των 35 ετών. Οι συμμετέχοντες προήλθαν όλοι από πολιτικό και στρατιωτικό προσωπικό του 401 ΓΣΝΑ ή από νοσηλευόμενους που δεν έπασχαν από ασθένεια που δύναται να επηρεάσει το αποτέλεσμα των εργαστηριακών εξετάσεων που συλλέχθηκαν. Τα αναλυτικά στοιχεία που συλλέχθηκαν από τη διενέργεια της μελέτης αυτής παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Η φυσική άσκηση στην οποία επιδίδεται κάθε συμμετέχοντας, βάσει ιδίας δήλωσης, αφορά το τελευταίο τρίμηνο από τη μέρα που ελήφθησαν οι εργαστηριακές εξετάσεις. Για φυσική άσκηση κατά μέσο όρο 0-1 φορές την εβδομάδα σημειώνεται η τιμή 0, για 2-3 φορές η τιμή 1 και για πάνω από 4 φορές την εβδομάδα σημειώνεται η τιμή 2. Για αμιγώς αερόβια άσκηση σημειώνεται η τιμή 0, για αμιγώς αναερόβια άσκηση η τιμή 1 και για μικτού τύπου άσκηση σημειώνεται η τιμή 2.

### **6.4 Κανονιστικό πλαίσιο**

Οι κανονιστικές διαδικασίες διενέργειας της μελέτης είναι σύμφωνες με τις αυτές της Διακήρυξης του Helsinki για τη διενέργεια κλινικών μελετών [56].

### **6.5 Οικονομικές παράμετροι**

Η μελέτη αυτή δεν επιβάρυνε οικονομικά το Νοσοκομείο, το Πανεπιστήμιο και το Εθνικό Σύστημα Υγείας και οι συμμετέχοντες δεν επωμίσθηκαν κανένα οικονομικό κόστος.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Αποτελέσματα**

Από τα 100 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη αποκλείστηκαν τα 5 λόγω ελλειπών εργαστηριακών αποτελεσμάτων (κυρίως HbA1c).

Αυτά έχουν όπως στον Πίνακα 5

**Πίνακας 5.** Αναλυτικά στοιχεία που συλλέχθηκαν κατά τη μελέτη

| Αριθμός | Ηλικία | Ύψος | Β'αρος | Περίμετρος μέσης | Περίμετρος ισχίων | Κάπνισμα | Πακετοέτη | Άσκηση | Τύπος άσκησης | Ώρες άσκησης | Γλυκόζη νηστείας | HbA1c | Ολικήστερολη | LDL | HDL | Tg  |
|---------|--------|------|--------|------------------|-------------------|----------|-----------|--------|---------------|--------------|------------------|-------|--------------|-----|-----|-----|
| 1       | 18     | 1,71 | 55     | 67,00            | 78,0              | 0        | 0         | 2      | 0             | 15           | 98               | 5,00  | 98           | 49  | 42  | 36  |
| 2       | 27     | 1,74 | 98     | 113,00           | 115,0             | 1        | 5         | 1      | 1             | 3            | 84               | 4,90  |              |     |     |     |
| 3       | 26     | 1,81 | 94     | 95,00            | 104,0             | 0        | 0         | 1      | 2             | 3            | 83               | 5,10  | 130          | 74  | 51  | 27  |
| 4       | 26     | 1,84 | 70     | 78,00            | 89,0              | 0        | 0         | 2      | 2             | 8            | 89               | 4,80  | 203          | 113 | 77  | 63  |
| 5       | 26     | 1,77 | 72     | 89,00            | 95,0              | 1        | 2         | 0      | 0             | 1            | 90               | 4,70  | 152          | 85  | 57  | 51  |
| 6       | 35     | 1,81 | 84     | 90,00            | 101,0             | 0        | 0         | 2      | 0             | 8            | 78               | 5,10  | 154          | 81  | 64  | 46  |
| 7       | 26     | 1,74 | 60     | 69,00            | 78,0              | 1        | 2         | 0      |               | 0            |                  | 5,30  | 127          | 47  | 62  | 90  |
| 8       | 30     | 1,81 | 75     | 85,00            | 97,0              | 1        | 2         | 1      | 0             | 4            | 84               | 5,00  | 215          | 125 | 68  | 111 |
| 9       | 29     | 1,74 | 74     | 80,00            | 95,0              | 0        | 0         | 2      | 2             | 6            | 98               | 5,10  | 195          | 119 | 63  | 64  |
| 10      | 32     | 1,87 | 81     | 90,00            | 99,0              | 1        | 14        | 0      |               | 0            | 78               | 5,10  | 168          | 105 | 44  | 94  |
| 11      | 27     | 1,72 | 78     | 86,00            | 96,0              | 1        | 10        | 0      |               | 0            | 79               | 5,10  | 174          | 112 | 39  | 114 |
| 13      | 28     | 1,80 | 76     | 81,00            | 98,0              | 1        | 6         | 0      |               | 0            | 93               | 5,20  | 159          | 69  | 77  | 63  |
| 14      | 22     | 1,89 | 96     | 88,00            | 106,0             | 0        | 0         | 2      | 2             | 6            | 90               | 4,90  | 187          | 113 | 66  | 38  |
| 15      | 32     | 1,74 | 79     | 97,00            | 106,0             | 1        | 1         | 2      | 0             | 4            | 91               | 5,70  | 211          | 118 | 52  | 203 |
| 16      | 29     | 1,90 | 92     | 94,00            | 104,0             | 1        | 11        | 2      | 2             | 5            | 70               | 5,10  | 160          | 86  | 55  | 97  |
| 17      | 30     | 1,84 | 86     | 92,00            | 102,0             | 1        | 6         | 0      |               | 0            | 83               | 5,20  | 155          | 70  | 71  | 72  |
| 18      | 28     | 1,81 | 85     | 90,00            | 101,0             | 1        | 3         | 2      | 1             | 5            | 81               | 5,10  | 198          | 135 | 51  | 58  |

|    |    |      |     |        |       |   |    |   |   |    |    |      |     |     |    |     |
|----|----|------|-----|--------|-------|---|----|---|---|----|----|------|-----|-----|----|-----|
| 19 | 24 | 1,75 | 80  | 86,00  | 103,0 | 0 | 0  | 1 | 0 | 3  | 90 | 4,80 | 165 | 91  | 65 | 47  |
| 20 | 21 | 1,81 | 87  | 78,00  | 94,0  | 0 | 0  | 2 | 2 | 8  | 83 | 4,40 | 108 | 59  | 42 | 35  |
| 21 | 30 | 1,82 | 80  | 88,00  | 101,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 80 | 5,20 | 208 | 117 | 68 | 116 |
| 22 | 28 | 1,80 | 80  | 83,00  | 96,0  | 0 | 0  | 1 | 0 | 5  | 81 | 5,00 | 128 | 62  | 60 | 30  |
| 23 | 30 | 1,87 | 86  | 87,00  | 96,0  | 0 | 0  | 2 | 2 | 10 | 84 | 5,10 | 139 | 78  | 46 | 73  |
| 24 | 29 | 1,83 | 90  | 92,00  | 100,0 | 0 | 0  | 1 | 0 | 6  | 89 | 5,20 | 202 | 120 | 41 | 206 |
| 25 | 24 | 1,86 | 83  | 87,00  | 98,0  | 1 | 6  | 1 | 2 | 3  | 98 | 4,90 | 155 | 91  | 41 | 114 |
|    |    |      |     |        |       |   |    |   |   |    |    |      |     |     |    |     |
| 27 | 32 | 1,70 | 58  | 76,00  | 87,0  | 0 | 0  | 2 | 0 | 6  | 86 | 4,70 | 186 | 102 | 64 | 100 |
| 28 | 22 | 1,80 | 92  | 93,00  | 100,0 | 1 | 0  | 0 |   | 0  | 77 | 4,00 | 143 | 77  | 44 | 108 |
| 29 | 29 | 1,76 | 85  | 94,00  | 102,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 77 | 4,90 | 193 | 112 | 63 | 90  |
|    |    |      |     |        |       |   |    |   |   |    |    |      |     |     |    |     |
| 31 | 34 | 1,90 | 93  | 96,00  | 100,0 | 1 | 14 | 0 |   | 0  | 85 | 5,20 | 206 | 135 | 40 | 153 |
| 32 | 28 | 1,89 | 94  | 94,00  | 112,0 | 0 | 0  | 1 | 0 | 4  | 97 | 5,00 | 186 | 125 | 48 | 64  |
| 33 | 28 | 1,78 | 74  | 87,00  | 94,0  | 0 | 0  | 1 | 1 | 2  | 99 | 4,90 | 159 | 94  | 54 | 54  |
| 34 | 21 | 1,80 | 75  | 81,00  | 103,0 | 1 | 4  | 0 |   | 0  | 82 | 5,10 | 159 | 96  | 46 | 85  |
| 35 | 27 | 1,80 | 85  | 93,00  | 111,0 | 0 | 0  | 1 | 2 | 3  | 99 | 5,10 | 192 | 101 | 56 | 174 |
| 36 | 31 | 1,65 | 70  | 91,00  | 101,0 | 2 | 4  | 1 | 0 | 4  | 85 | 4,30 | 246 | 154 | 56 | 179 |
| 37 | 34 | 1,85 | 80  | 84,00  | 96,00 | 0 | 0  | 1 | 0 | 5  | 90 | 5,20 | 261 | 158 | 88 | 76  |
| 38 | 27 | 1,72 | 68  | 82,00  | 94,00 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 94 | 5,10 | 171 | 97  | 63 | 56  |
| 39 | 30 | 1,80 | 107 | 113,00 | 110,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 95 | 5,50 | 180 | 135 | 35 | 56  |
| 40 | 24 | 1,80 | 75  | 77,00  | 95,00 | 0 | 0  | 2 | 1 | 6  | 89 | 5,00 | 130 | 83  | 35 | 61  |
| 41 | 19 | 1,75 | 70  | 73,00  | 86,00 | 0 | 0  | 2 | 2 | 14 | 79 | 4,90 | 121 | 66  | 47 | 41  |
| 42 | 20 | 1,78 | 80  | 79,00  | 98,00 | 0 | 0  | 2 | 2 | 7  | 83 | 4,90 | 109 | 50  | 43 | 81  |
| 43 | 29 | 1,78 | 67  | 75,00  | 94,00 | 0 | 0  | 2 | 0 | 5  | 68 | 5,00 | 156 | 93  | 45 | 91  |
|    |    |      |     |        |       |   |    |   |   |    |    |      |     |     |    |     |
| 45 | 28 | 1,86 | 95  | 100,00 | 112,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 89 | 5,10 | 199 | 141 | 47 | 57  |
|    |    |      |     |        |       |   |    |   |   |    |    |      |     |     |    |     |
| 47 | 32 | 1,88 | 105 | 116,00 | 114,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 93 | 5,30 | 215 | 118 | 52 | 223 |

|    |    |      |     |        |       |   |   |   |   |   |     |      |     |     |    |     |
|----|----|------|-----|--------|-------|---|---|---|---|---|-----|------|-----|-----|----|-----|
| 48 | 22 | 1,90 | 107 | 110,00 | 119,0 | 1 | 9 | 0 |   | 0 | 78  | 5,20 | 97  | 49  | 34 | 71  |
| 49 | 24 | 1,78 | 74  | 80,00  | 92,00 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 71  | 5,00 | 146 | 81  | 52 | 64  |
| 50 | 27 | 1,75 | 98  | 114,00 | 113,0 | 0 | 0 | 0 |   | 0 | 93  | 5,20 | 217 | 134 | 47 | 179 |
| 51 | 19 | 1,70 | 89  | 91,00  | 105,0 | 1 | 1 | 0 |   | 0 | 83  | 4,80 | 171 | 108 | 36 | 133 |
| 52 | 20 | 1,85 | 124 | 122,00 | 125,0 | 0 | 0 | 0 |   | 0 | 91  | 4,60 | 179 | 76  | 57 | 230 |
| 53 | 26 | 1,72 | 78  | 90,00  | 101,0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 | 78  | 4,90 | 153 | 70  | 55 | 125 |
| 54 | 26 | 1,77 | 100 | 97,00  | 113,0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 98  | 5,40 | 191 | 123 | 58 | 48  |
| 55 | 29 | 1,70 | 112 | 117,00 | 124,0 | 0 | 0 | 0 |   | 0 | 94  | 5,40 | 204 | 134 | 43 | 137 |
| 56 | 19 | 1,81 | 100 | 100,00 | 119,0 | 0 | 0 | 0 |   | 0 | 89  | 5,00 | 119 | 54  | 46 | 96  |
| 57 | 23 | 1,80 | 150 | 138,00 | 145,0 | 0 | 0 | 0 |   | 0 | 98  | 5,30 | 151 | 81  | 38 | 159 |
| 58 | 22 | 1,84 | 68  | 74,00  | 92,00 | 1 | 3 | 2 | 2 | 6 | 81  | 4,70 | 130 | 73  | 43 | 68  |
| 59 | 24 | 1,77 | 87  | 99,00  | 115,0 | 0 | 0 | 0 |   | 0 | 67  | 4,70 | 153 | 83  | 49 | 107 |
| 60 | 27 | 1,80 | 113 | 119,00 | 125,0 | 1 | 9 | 0 |   | 0 | 125 | 5,30 | 166 | 87  | 50 | 143 |
| 61 | 24 | 1,74 | 68  | 84,00  | 97,00 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | 83  | 5,20 | 159 | 83  | 61 | 75  |
| 62 | 27 | 1,73 | 89  | 100,00 | 107,0 | 1 | 4 | 0 |   | 0 | 83  | 4,80 | 220 | 160 | 42 | 91  |
| 63 | 32 | 1,86 | 75  | 76,00  | 100,0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 90  | 5,10 | 180 | 108 | 58 | 68  |
| 64 | 22 | 1,74 | 70  | 74,00  | 92,00 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 100 | 5,40 | 177 | 102 | 70 | 27  |
| 65 | 27 | 1,79 | 65  | 75,00  | 90,00 | 0 | 0 | 2 | 1 | 7 | 83  | 5,00 | 126 | 61  | 52 | 64  |
| 66 | 21 | 1,75 | 98  | 103,00 | 144,0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 8 | 75  | 5,40 | 217 | 134 | 48 | 177 |
| 67 | 35 | 1,83 | 110 | 115,00 | 121,0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 3 | 81  | 5,30 | 174 | 100 | 56 | 91  |
| 68 | 25 | 1,75 | 110 | 115,00 | 119,0 | 1 | 5 | 1 | 0 | 3 | 89  | 5,50 | 145 | 67  | 40 | 188 |
| 69 | 19 | 1,63 | 80  | 92,00  | 105,0 | 1 | 0 | 0 |   | 0 | 80  | 4,50 | 159 | 75  | 46 | 189 |
| 70 | 20 | 1,77 | 82  | 82,00  | 100,0 | 1 | 3 | 2 | 2 | 8 | 87  | 5,50 | 133 | 75  | 47 | 56  |
| 71 | 31 | 1,72 | 92  | 101,00 | 109,0 | 1 | 9 | 2 | 2 | 5 | 98  | 5,50 | 214 | 147 | 42 | 127 |
| 72 | 19 | 1,76 | 95  | 100,00 | 109,0 | 1 | 1 | 0 |   | 0 | 89  | 5,20 | 169 | 92  | 40 | 97  |
| 73 | 19 | 1,77 | 87  | 92,00  | 105,0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 8 | 85  | 5,10 | 171 | 92  | 60 | 93  |
| 74 | 25 | 1,74 | 84  | 88,00  | 109,0 | 0 | 0 | 0 |   | 0 | 84  | 5,00 | 162 | 92  | 60 | 50  |
| 75 | 28 | 2,15 | 125 | 101,00 | 115,0 | 0 | 0 | 0 |   | 0 | 87  | 4,30 | 170 | 98  | 63 | 45  |
| 76 | 21 | 1,86 | 88  | 90,00  | 105,0 | 1 | 6 | 0 |   | 0 | 79  | 5,10 | 82  | 34  | 43 | 27  |

|     |    |      |     |        |       |   |    |   |   |    |    |      |     |     |    |     |
|-----|----|------|-----|--------|-------|---|----|---|---|----|----|------|-----|-----|----|-----|
| 77  | 26 | 1,70 | 75  | 92,00  | 105,0 | 0 | 0  | 2 | 2 | 8  | 94 | 4,80 | 121 | 59  | 53 | 47  |
| 78  | 22 | 1,78 | 105 | 100,00 | 112,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 82 | 5,30 | 187 | 114 | 51 | 110 |
| 79  | 23 | 1,89 | 80  | 84,00  | 101,0 | 0 | 0  | 0 | 2 | 2  | 80 | 5,10 | 145 | 73  | 58 | 70  |
| 80  | 25 | 1,82 | 94  | 98,00  | 109,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 96 | 4,90 | 198 | 100 | 79 | 97  |
| 81  | 20 | 1,70 | 85  | 106,00 | 114,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 86 | 5,30 | 123 | 62  | 50 | 53  |
| 82  | 27 | 1,86 | 90  | 89,00  | 102,0 | 0 | 0  | 1 | 1 | 3  | 90 | 5,50 | 148 | 91  | 47 | 51  |
| 83  | 24 | 1,82 | 77  | 91,00  | 106,0 | 1 | 1  | 0 |   | 0  | 99 | 5,30 | 170 | 99  | 46 | 125 |
| 84  | 25 | 1,76 | 85  | 100,00 | 95,00 | 1 | 10 | 0 |   | 0  | 95 | 5,30 | 91  | 38  | 24 | 145 |
| 85  | 22 | 1,80 | 83  | 92,00  | 100,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 87 | 4,90 | 103 | 50  | 32 | 107 |
| 86  | 19 | 1,82 | 82  | 95,00  | 100,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 93 | 5,30 | 110 | 33  | 68 | 43  |
| 87  | 24 | 1,80 | 90  | 97,00  | 112,0 | 1 | 1  | 0 |   | 0  | 94 | 5,20 | 174 | 91  | 48 | 177 |
| 88  | 27 | 1,76 | 83  | 93,00  | 104,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 86 | 5,30 | 139 | 82  | 36 | 105 |
| 89  | 18 | 1,80 | 93  | 90,00  | 105,0 | 1 | 5  | 0 |   | 0  | 86 | 5,40 | 155 | 106 | 22 | 134 |
| 90  | 27 | 1,82 | 105 | 96,00  | 110,0 | 0 | 0  | 2 | 2 | 15 | 73 | 5,00 | 100 | 52  | 40 | 40  |
| 91  | 25 | 1,85 | 85  | 85,00  | 103,0 | 0 | 0  | 0 |   | 0  | 98 | 5,20 | 173 | 65  | 88 | 98  |
| 92  | 21 | 1,70 | 94  | 103,00 | 108,0 | 0 | 0  | 2 | 1 | 8  | 93 | 4,90 | 229 | 146 | 51 | 162 |
| 93  | 19 | 1,72 | 67  | 76,00  | 93,00 | 0 | 0  | 1 | 1 | 8  | 76 | 5,40 | 123 | 67  | 42 | 68  |
| 94  | 34 | 1,84 | 95  | 95,00  | 104,0 | 0 | 0  | 0 | 0 | 2  | 91 | 5,40 | 231 | 153 | 47 | 156 |
| 95  | 20 | 1,78 | 75  | 83,00  | 96,00 | 1 | 5  | 0 |   | 0  | 94 | 5,20 | 114 | 48  | 46 | 102 |
| 96  | 24 | 1,80 | 80  | 88,00  | 98,00 | 1 | 3  | 0 |   | 0  | 83 | 5,20 | 128 | 68  | 43 | 83  |
| 97  | 23 | 1,76 | 65  | 80,00  | 85,00 | 1 | 6  | 0 |   | 0  | 88 | 5,20 | 163 | 110 | 23 | 149 |
| 98  | 25 | 1,83 | 84  | 93,00  | 107,0 | 1 | 10 | 0 |   | 0  | 82 | 5,00 | 189 | 126 | 50 | 64  |
| 99  | 27 | 1,80 | 80  | 86,00  | 101,0 | 1 | 9  | 0 |   | 0  | 91 | 5,30 | 221 | 148 | 59 | 69  |
| 100 | 25 | 1,83 | 95  | 98,00  | 112,0 | 0 | 0  | 2 | 0 | 15 | 84 | 5,20 | 129 | 71  | 48 | 48  |



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 Στατιστική Ανάλυση

Όλα τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων που δημιουργήθηκε για το σκοπό αυτό, με την εφαρμογή για παραθυρικό περιβάλλον Windows 8, Microsoft Office Excel 2007 Service Pack 3 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), προκειμένου να είναι δυνατή η στατιστική επεξεργασία τους. Ακολούθως τα στοιχεία μεταφορτώθηκαν και επεξεργάστηκαν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος Statistical Package for the Social Sciences, version 21 (SPSS, IBM Corporation Chicago, IL, USA).

Συμμετείχαν 95 άτομα ηλικίας 18-35 ετών και ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν τα 25,55 έτη.

| BMI            |         |         |
|----------------|---------|---------|
| N              | Valid   | 95      |
|                | Missing | 5       |
| Mean           |         | 26,7479 |
| Median         |         | 26,0933 |
| Std. Deviation |         | 4,43762 |
| Minimum        |         | 18,81   |
| Maximum        |         | 46,30   |

**Πίνακας 6**

|             |            | Freque<br>ncy | Perce<br>nt | Valid<br>Percent | Cumulative Percent |
|-------------|------------|---------------|-------------|------------------|--------------------|
| Valid       | 1          | 35            | 35,0        | 36,8             | 36,8               |
|             | 2          | 40            | 40,0        | 42,1             | 78,9               |
|             | 3          | 20            | 20,0        | 21,1             | 100,0              |
|             | Total      | 95            | 95,0        | 100,0            |                    |
| Missi<br>ng | Syst<br>em | 5             | 5,0         |                  |                    |
| Total       |            | 100           | 100,0       |                  |                    |

**Πίνακας 7**

Σχετικά με τον ΔΜΣ των συμμετεχόντων, ο χαμηλότερος ήταν 18,81, ο υψηλότερος 46,30 και ο μέσος όρος των ΔΜΣ ήταν το 27 όπως φαίνεται στον πίνακα 6. Από τον πίνακα 7 φαίνεται ότι το 36,8% των συμμετεχόντων ήταν νορμοβαρείς (valid 1), το 42,1% ήταν υπέρβαροι (valid 2) και το 21,1% ήταν παχύσαρκοι (valid 3). Κανένας συμμετέχοντας δεν ήταν ελλιποβαρής.

Όσον αφορά στη μέτρηση περιμέτρου μέσης, η μικρότερη περίμετρος που μετρήθηκε ήταν 67 εκατοστά, η μεγαλύτερη 138 εκατοστά και ο μέσος όρος όλων των περιμέτρων μέσης ήταν τα 92 εκατοστά. Από τους συμμετέχοντες το 14,7% είχε περίμετρο μέσης >102 εκ., πάνω από το όριο δηλαδή που ορίζει την κοιλιακή παχυσαρκία.

Από τους 95 συμμετέχοντες το 62% ήταν μη καπνιστές, το 37% ήταν καπνιστές και το 1% ήταν πρώην καπνιστές. Ανάμεσα στους καπνιστές τα ελάχιστα πακετοέτη που καταμετρήθηκαν ήταν 1 και τα μέγιστα 14. Ο μέσος όρος των πακετοετών των καπνιστών συμμετεχόντων ήταν 5,57. Αυτά τα στοιχεία προέρχονται από ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσαν οι ίδιοι οι συμμετέχοντες και που αφορούσε στοιχεία του τρόπου ζωής.

Από το ίδιο ερωτηματολόγιο ελήφθησαν στοιχεία που αφορούν το επίπεδο καθημερινής σωματικής άσκησης των συμμετεχόντων. Το 53% των συμμετεχόντων αθλούταν μία ή καμία φορά την εβδομάδα, το 19% αθλούταν 2-3 φορές την εβδομάδα και το 28% αθλούταν πάνω από 3 φορές την εβδομάδα.

Από όσους αθλούνταν το 40% δήλωσε ότι κάνει αμιγώς αερόβια άσκηση, το 16% αμιγώς αναερόβια ενώ το 44% δήλωσε ότι κάνει μικτού τύπου άσκηση. Η ελάχιστη διάρκεια άσκησης ανά εβδομάδα που καταμετρήθηκε ήταν 0 ώρες, η μέγιστη ήταν 15 ώρες και ο μέσος όρος διάρκειας άσκησης ανά εβδομάδα των συμμετεχόντων ήταν 3 ώρες.

Στους πίνακες 8,9,10,11,12 και 13 παρουσιάζεται η γραμμική συσχέτιση της HbA1c των συμμετεχόντων με το ΔΜΣ, το ΣΒ, την περίμετρο μέσης, τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο καθημερινής άσκησης και το λιπιδαιμικό προφίλ αντίστοιχα χρησιμοποιώντας το συντελεστή του Pearson.

|       |                     | BMI  | HbA1c |
|-------|---------------------|------|-------|
| BMI   | Pearson Correlation | 1    | ,156  |
|       | Sig. (2-tailed)     |      | ,131  |
|       | N                   | 95   | 95    |
| HbA1c | Pearson Correlation | ,156 | 1     |
|       | Sig. (2-tailed)     | ,131 |       |
|       | N                   | 95   | 95    |

**Πίνακας 8.** HbA1c και ΔΜΣ

|        |                     | HbA1c | Weight |
|--------|---------------------|-------|--------|
| HbA1c  | Pearson Correlation | 1     | ,113   |
|        | Sig. (2-tailed)     |       | ,275   |
|        | N                   | 95    | 95     |
| Weight | Pearson Correlation | ,113  | 1      |
|        | Sig. (2-tailed)     | ,275  |        |
|        | N                   | 95    | 95     |



**Πίνακας 9- HbA1c και ΣΒ**

|       |                     | HbA1c | Waist |
|-------|---------------------|-------|-------|
| HbA1c | Pearson Correlation | 1     | ,179  |
|       | Sig. (2-tailed)     |       | ,083  |
|       | N                   | 95    | 95    |
| Waist | Pearson Correlation | ,179  | 1     |
|       | Sig. (2-tailed)     | ,083  |       |
|       | N                   | 95    | 95    |

**Πίνακας 10- HbA1c και περίμετρος μέσης**

|           |                     | HbA1c | Packyears |
|-----------|---------------------|-------|-----------|
| HbA1c     | Pearson Correlation | 1     | ,155      |
|           | Sig. (2-tailed)     |       | ,133      |
|           | N                   | 95    | 95        |
| Packyears | Pearson Correlation | ,155  | 1         |
|           | Sig. (2-tailed)     | ,133  |           |
|           | N                   | 95    | 95        |

**Πίνακας 11 – HbA1c και πακετοέτη**

| Correlations         |                     |       |                      |
|----------------------|---------------------|-------|----------------------|
|                      |                     | HbA1c | ExerciseHoursperWeek |
| HbA1c                | Pearson Correlation | 1     | -,084                |
|                      | Sig. (2-tailed)     |       | ,421                 |
|                      | N                   | 95    | 95                   |
| ExerciseHoursperWeek | Pearson Correlation | -,084 | 1                    |
|                      | Sig. (2-tailed)     | ,421  |                      |
|                      | N                   | 95    | 95                   |

**Πίνακας 12-**HbA1c και ώρες άθλησης ανά εβδομάδα

| Correlations |                     |       |           |        |        |
|--------------|---------------------|-------|-----------|--------|--------|
|              |                     | HbA1c | TotalChol | LDL    | Tg     |
| HbA1c        | Pearson Correlation | 1     | ,075      | ,101   | ,099   |
|              | Sig. (2-tailed)     |       | ,474      | ,331   | ,341   |
|              | N                   | 95    | 94        | 94     | 94     |
| Total Chol   | Pearson Correlation | ,075  | 1         | ,935** | ,428** |
|              | Sig. (2-tailed)     | ,474  |           | ,000   | ,000   |
|              | N                   | 94    | 94        | 94     | 94     |
| LDL          | Pearson Correlation | ,101  | ,935**    | 1      | ,302** |
|              | Sig. (2-tailed)     | ,331  | ,000      |        | ,003   |
|              | N                   | 94    | 94        | 94     | 94     |
| Tg           | Pearson Correlation | ,099  | ,428**    | ,302** | 1      |
|              | Sig. (2-tailed)     | ,341  | ,000      | ,003   |        |
|              | N                   | 94    | 94        | 94     | 94     |

**Πίνακας 13-** HbA1c και λιπιδαιμικό προφίλ

Βάση ανάλυσης συσχέτισης παρατηρείται ότι οι μεταβλητές ΔΜΣ, ΣΒ, περίμετρος μέσης, κάπνισμα και λιπιδαιμικό προφίλ παρουσιάζουν μια θετική συσχέτιση με την HbA1c. Παρατίθεται η τάξη της κάθε συσχέτισης:

ΔΜΣ: 0,156

ΣΒ:0,113

Περίμετρος μέσης: 0,179

Κάπνισμα: 0,155

Ολική Χοληστερόλη: 0,075

LDL: 0,101

Tg: 0,099

Η μεταβλητή της Άσκησης παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την HbA1c της τάξης του 0,084.

Δεδομένου ότι και οι 8 συσχετίσεις είναι όμοιες μεταξύ τους σε τιμή , χρειάστηκε μία πιο ενδελεχής ανάλυση με τη χρήση γραμμικής παλινδρόμησης.

Η παλινδρόμηση εκτελέστηκε με την οικονομετρική μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Ordinary Least Squares-OLS). Στα οικονομετρικά υποδείγματα της παρούσας έρευνας εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα μέτρα αξιοπιστίας και ανθεκτικότητας (robustness) στην εκτίμηση:

1. Προς καλύτερη εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των συντελεστών παλινδρόμησης της κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής εφαρμόστηκε η μέθοδος White, όσον αφορά τον υπολογισμό των τυπικών σφαλμάτων τους (standard errors).

2. Στην εκτίμηση εφαρμόστηκαν σταθερές επιδράσεις για κάθε παρατήρηση (observation fixed effects), έτσι ώστε να ληφθεί υπόψη η τυχόν επίδραση ιδιοσυγκρατικών παραγόντων του κάθε συμμετέχοντος που δεν δύναται να μετρηθούν ή να υπολογιστούν στα πλαίσια της παρούσας μελέτης (π.χ. γονιδιακό προφίλ). Κατ'αυτόν τον τρόπο, η χρήση fixed effects επιτρέπει περαιτέρω την καλύτερη εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης για κάθε μία από τις ανεξάρτητες μεταβλητές που χρησιμοποιούνται σε κάθε μοντέλο.

| Dependent Variable: HBA1C                                                                                          |             |        |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|--|--|
| Sample: 100                                                                                                        |             |        |  |  |
| Included observations: 94                                                                                          |             |        |  |  |
| Fixed-Effects Cross-Sectional OLS Estimation with White heteroskedasticity-consistent standard errors & covariance |             |        |  |  |
| Variable                                                                                                           | Coefficient | Prob.  |  |  |
| CONSTANT                                                                                                           | 4.534076    | 0.0000 |  |  |
| BMI                                                                                                                | -0.000003   | 0.9999 |  |  |
| WAIST                                                                                                              | 0.002959    | 0.6595 |  |  |
| PACKYEARS                                                                                                          | 0.014281    | 0.0385 |  |  |
| EXERCISEHOURS PER WEEK                                                                                             | 0.004307    | 0.5941 |  |  |
| TOTALCHOL                                                                                                          | 0.000673    | 0.4531 |  |  |
| Adjusted R-squared                                                                                                 | 0.050300    |        |  |  |

#### Πίνακας 14

Όπως παρατηρείται στον παραπάνω πίνακα η εκτίμηση περιλαμβάνει ως ανεξάρτητες όλες τις μεταβλητές για τις οποίες υπολογίστηκε παραπάνω ο διμετάβλητος συντελεστής συσχέτισης Pearson (bivariate Pearson correlation coefficient). Παρατηρείται από τον πίνακα ότι μόνο η ανεξάρτητη μεταβλητή 'Πακετοέτη' επιδρά κατά στατιστικά σημαντικό βαθμό στην τιμή της HbA1c (καθώς μόνο για αυτή τη μεταβλητή το αντίστοιχο p-value είναι κάτω του 5% και συνεπώς η μεταβλητή είναι στατιστικά σημαντική).

Προς αύξηση του βαθμού καλής προσαρμογής του μοντέλου (goodness of fit), και άρα του δείκτη adjusted R squared, η εκτίμηση επαναλήφθηκε αρκετές φορές, προς βελτιστοποίηση του βαθμού καλής προσαρμογής της παλινδρόμησης (όπως θα δούμε

παρακάτω), καταλήγοντας στην αφαίρεση από το μοντέλο των μεταβλητών 'ΔΜΣ-BMI' και 'ώρες άσκησης ανά εβδομάδα- exercise hours per week'.

|                                                                                                                    |             |        |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|--|--|
| Dependent Variable:<br>HBA1C                                                                                       |             |        |  |  |
| Sample: 1 100                                                                                                      |             |        |  |  |
| Included observations: 94                                                                                          |             |        |  |  |
| Fixed-Effects Cross-Sectional OLS Estimation with White heteroskedasticity-consistent standard errors & covariance |             |        |  |  |
| Variable                                                                                                           | Coefficient | Prob.  |  |  |
| C                                                                                                                  | 4.595313    | 0.0000 |  |  |
| WAIST                                                                                                              | 0.002599    | 0.2645 |  |  |
| PACKYEARS                                                                                                          | 0.013087    | 0.0197 |  |  |
| TOTALCHOL                                                                                                          | 0.000614    | 0.4684 |  |  |
|                                                                                                                    |             |        |  |  |
| Adjusted R-squared                                                                                                 | 0.068848    |        |  |  |

## Πίνακας 15

Όπως φαίνεται στον πίνακα 15 που αποτυπώνει τα τελικά αποτελέσματα της εκτίμησης, η στατιστικά σημαντική θετική επίδραση της μεταβλητής 'πακετοέτη' παραμένει. Συγκεκριμένα, το p-value της μεταβλητής (που υποδεικνύει το βαθμό στατιστικής σημαντικότητας του συντελεστή παλινδρόμησης που προκύπτει από την αντίστοιχη εκτίμηση t-statistic) μειώθηκε περαιτέρω σε 1,97%, υποδηλώνοντας στατιστική σημαντικότητα εντός του επιτρεπτού ορίου 0%-5%. Κατ'επέκταση, με αμετάβλητα τα λοιπά στοιχεία (*ceteris paribus*), τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης υποδεικνύουν ότι για κάθε ένα έτος καπνίσματος η HbA1c αυξάνεται κατά 0,0131. Όσον αφορά την επίδραση των υπολοίπων μεταβλητών, μπορεί να θεωρηθεί ως μηδενική καθώς τα αντίστοιχα p-values είναι άνω του ορίου του 5%, υποδηλώνοντας μη στατιστική σημαντικότητα.

Ταυτόχρονα, ο βαθμός καλής προσαρμογής του μοντέλου αυξήθηκε. Συγκεκριμένα, ο δείκτης adjusted R squared αυξήθηκε από 5,03% σε 6,88%, υποδεικνύοντας ότι το μοντέλο επεξηγεί το 6,88% της κατανομής των παρατηρήσεων. Ο λόγος που χρησιμοποιείται ο δείκτης adjusted (προσαρμοσμένο) R squared, έναντι του (μη προσαρμοσμένου) R squared, είναι ότι ο δείκτης adjusted R squared επιβάλλει υπολογιστικές κυρώσεις στην εκτίμηση του βαθμού καλής προσαρμογής του μοντέλου κατά αναλογία του αριθμού των μη στατιστικά σημαντικών ανεξάρτητων μεταβλητών που εμπεριέχονται σε αυτό. Κατ'επέκταση η χρήση του adjusted R squared προσφέρει μία πιο αξιόπιστη εκτίμηση του βαθμού καλής προσαρμογής του μοντέλου.

Δεδομένου ότι:

1. Οι συνθήκες και ο τόπος διεξαγωγής της μελέτης περιόρισαν σημαντικά των αριθμό των συμμετεχόντων και τις αντίστοιχες μετρήσεις, και

2. Το εύρος των τιμών τόσο της HbA1c, όσο και των υπολοίπων βασικών μεταβλητών των παρατηρήσεων υπόκειται σε περιορισμούς μέτρησης που απορρέουν από τον σχεδιασμό της δειγματοληψίας (βάσει τόσο των κοινών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων, όσο και των ιδιοσυγκρατικών χαρακτηριστικών της φύσης των μεταβλητών), ένας βαθμός καλής προσαρμογής οικονομετρικού μοντέλου της τάξης του 7%, όπως εν προκειμένω, κρίνεται ικανοποιητικός.

Θα μπορούσε να υποτεθεί, επομένως, ότι υπό καλύτερες συνθήκες μέτρησης και περισσότερους συμμετέχοντες η στατιστική σημαντικότητα ορισμένων μεταβλητών, όπως η περίμετρος μέσης, θα μπορούσε να ενισχυθεί και ακόμα και να υιοθετηθεί ως αποτέλεσμα σε κάποια εκτίμηση, υποδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική επίδραση(όπως και ενδείκνυται στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία).

Η υπόσταση μίας τέτοιας υπόθεσης πιθανώς ενισχύεται από την παρατήρηση ότι το p-value της μεταβλητής 'περίμετρος μέσης' είναι το αμέσως επόμενο ελάχιστο της εκτίμησης, ακολουθώντας το αντίστοιχο της στατιστικά σημαντικής παραμέτρου 'πακετοέτη'. Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης ωστόσο, οι προαναφερθείς περιορισμοί αποκλείουν τη δυνατότητα περαιτέρω εξερεύνησης αυτής της υπόθεσης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. Συζήτηση

### 9.1 Γενικά Στοιχεία

Ο ΣΔ είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα με σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις για την υγεία. Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης του νοσήματος, όπως η παχυσαρκία, η αυξημένη περίμετρος μέσης κ.ο.κ. είναι γνωστοί εδώ και αρκετά χρόνια και δεδομένου αυτού έχουν γίνει προσπάθειες δημιουργίας αλγορίθμων πρόβλεψης εμφάνισης της νόσου.

Το 2003 από μία μεγάλη φινλανδική έρευνα επινοήθηκε ο αλγόριθμος FINDRISC Diabetes Risk Calculator (Υπολογισμός Κινδύνου Εμφάνισης Διαβήτη) που χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί το φύλο, το βάρος, το ύψος, την ηλικία, την περίμετρο μέσης του ασθενούς και επιπλέον το επίπεδο καθημερινής άσκησης, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη και το ιστορικό υπέρτασης του ασθενούς. Όλα αυτά τα στοιχεία είχαν συλλεχθεί κατά την αρχική έρευνα που προηγήθηκε της δημιουργίας του αλγορίθμου και συσχετίστηκαν θετικά με την εμφάνιση ΣΔ. [57]

Σήμερα είναι σε εξέλιξη η μελέτη DIRECT – DETECT (Diabetes Research on Patient Stratification) υπό την αιγίδα της IMI (Innovative Medicines Initiative) η οποία προσπαθεί να ανακαλύψει και να επικυρώσει βιοδείκτες οι οποίοι θα προβλέπουν τον ρυθμό της γλυκαιμικής απορρύθμισης πριν και μετά την εμφάνιση του ΣΔ, αλλά και την ανταπόκριση στις αντιδιαβητικές θεραπείες. Η μελέτη αυτή χρησιμοποιεί τη μεταβολή της HbA1c ως δείκτη της εξέλιξης του ΣΔ και συλλέγει από κάθε συμμετέχοντα τα ίδια στοιχεία που χρησιμοποιεί και ο FINDRISC- Diabetes Risk Calculator (σωματομετρικά χαρακτηριστικά κλπ), τα οποία προσπαθεί να συσχετίσει με τις τιμές της HbA1c σε προδιαβητικό και διαβητικό επίπεδο. [58]

Παράλληλα, άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017 χρησιμοποίησε τις ίδιες αρχές με την DIRECT- DETECT για να προβλέψει την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ και σε μη διαβητικό πληθυσμό συσχετίζοντας ταυτόχρονα τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και την HbA1c σε χρονικό πλαίσιο 6 ετών. Σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι η ηλικία, ο ΔΜΣ, η περίμετρος μέσης, το κάπνισμα, και το θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ ήταν σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης των επιπέδων HbA1c κατά την παρακολούθηση. [59]

Άλλη μία έρευνα που είναι σήμερα σε εξέλιξη προσπαθεί να συσχετίσει τις τιμές της HbA1c σε μη διαβητικό πληθυσμό με το επίπεδο της καθημερινής φυσικής άσκησης αλλά και το είδος της άσκησης (αερόβια ή αναερόβια) που διενεργείται. Το θετικό αντίκτυπο που έχει η φυσική άσκηση στη μείωση της HbA1c έχει πολλάκις μελετηθεί σε διαβητικό και προδιαβητικό πληθυσμό, αλλά μόλις πρόσφατα σε μη διαβητικό πληθυσμό. [60]

Από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι εμφανής η μαζική προσπάθεια συσχέτισης της HbA1c με τροποποιήσιμους και μη παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΔ με σκοπό την

πρώωρη διάγνωση και την βελτιστοποίηση των οδηγιών τακτικού ελέγχου σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου.

Η ανάγκη για αυτή τη προσπάθεια δημιουργείται από την τάση εμφάνισης του ΣΔ σε όλο και νεαρότερη ηλικία σήμερα και αποσκοπεί στην απαλοιφή της καθυστερημένης διάγνωσης του ΣΔ και του προδιαβήτη και την έγκαιρη πρόληψη των επιπλοκών τους.

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια συσχέτισης της HbA1c με σωματομετρικά χαρακτηριστικά, στοιχεία του τρόπου ζωής και οικογενειακό ιστορικό ΣΔ σε νέους μη διαβητικούς άνδρες .

## **9.2 Σωματικό βάρος, ΔΜΣ και Περίμετρος Μέσης**

Το σωματικό βάρος, ο ΔΜΣ και η περίμετρος μέσης είχαν όλα θετική συσχέτιση με την τιμή της HbA1c στην παρούσα μελέτη. Ανάμεσα στις τρεις παραμέτρους η περίμετρος μέσης φάνηκε να σχετίζεται περισσότερο με την τιμή της HbA1c.

Η μόνη μελέτη που έχει συσχετίσει άμεσα την τιμή της HbA1c με σωματομετρικά χαρακτηριστικά και στοιχεία του τρόπου ζωής σε μη διαβητικό πληθυσμό δημοσιεύτηκε το 2012. Η μελέτη είχε σκοπό να προσδιορίσει τους βασικούς καθοριστές της τιμής της HbA1c σε έναν μη διαβητικό ολλανδικό πληθυσμό 2921 ατόμων. Χρησιμοποίησε σωματομετρικά χαρακτηριστικά, στοιχεία του τρόπου ζωής, εργαστηριακές παραμέτρους, αλλά και γονιδιακούς τόπους υπεύθυνους για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 μετά από ανάλυση του γονιδιώματος των συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα ήταν ότι η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ, η γλυκόζη νηστείας, ο μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ ήταν όλοι ανεξάρτητοι καθοριστικοί παράγοντες της HbA1c σε βαθμό 26,2% όταν συνυπολογίζονταν όλοι μαζί.

Μέσω του γονιδιακού ελέγχου και του εντοπισμού μεταλλάξεων που έχουν ενοχοποιηθεί για εμφάνιση ΣΔ2 οι μελετητές υπολόγισαν βαθμολογίες Γενετικού Κινδύνου (Genetic Risk Scores- GRSS) για την τιμή της HbA1c για κάθε συμμετέχοντα. Υπολογίστηκε ότι τα GRSS ήταν επίσης ανεξάρτητοι καθοριστικοί παράγοντες της HbA1c σε βαθμό όμως μόνο 0,2%. Η επίδρασή τους εντούτοις αυξανόταν όταν αυξανόταν και το σωματικό βάρος. [61]

Το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν ότι σε ένα μεγάλο βαθμό η τιμή της HbA1c καθορίζεται από παράγοντες που δεν σχετίζονται άμεσα με το επίπεδο γλυκαιμικής ρύθμισης του οργανισμού.

Εντούτοις το αυξημένο σωματικό βάρος και ειδικά η αυξημένη περίμετρος μέσης (ένδειξη σπλαγχνικού τύπου παχυσαρκίας) αποτελούν σαφώς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ. Είναι λοιπόν πολύ πιθανό, όπως απεδείχθη από την ανωτέρω μελέτη, οι διακυμάνσεις της HbA1c στο μη διαβητικό πληθυσμό να σχετίζονται με την ύπαρξη ή όχι παραγόντων κινδύνου ΣΔ αλλά και με την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ στο μέλλον.

## **9.3 Κάπνισμα**

Από την παρούσα μελέτη φάνηκε ότι ο παράγοντας του καπνίσματος ήταν ο πιο ισχυρά συνδεδεμένος με την τιμή της HbA1c σε σχέση με τις υπόλοιπες παραμέτρους που μελετήθηκαν βάσει του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης.

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και αυξημένης HbA1c σε διαβητικούς και μη πληθυσμούς. Μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2001 και συμπεριέλαβε 6089 άτομα ανέδειξε ότι η μέση τιμή της HbA1c ήταν χαμηλότερη σε άτομα που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές, ενώ είχε ενδιάμεση τιμή σε πρώην καπνιστές και υψηλότερη τιμή σε ενεργούς καπνιστές. [62] Ακολούθησαν και άλλες μελέτες που επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση περιλαμβάνοντας και αυτές μη διαβητικό πληθυσμό. [63]

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο. Η δράση της νικοτίνης φαίνεται να εμπλέκεται σε βιοχημικό μονοπάτι που οδηγεί στην αυξημένη φωσφορυλίωση των ινσουλινικών υποδοχέων και κατ'επέκταση στη μειωμένη ινσουλινοεξαρτώμενη απορρόφηση της γλυκόζης πλάσματος. [64] Η νικοτίνη φαίνεται επίσης να επιταχύνει την απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος, αλλά και να προκαλεί δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και αύξηση του οξειδωτικού stress, καταστάσεις που αμφότερες έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης. [53-55, 65]

#### **9.4 Σωματική Άσκηση**

Η επίδραση της σωματικής άσκησης στη μείωση της HbA1c στο διαβητικό πληθυσμό είναι γνωστή από παλιά. Άλλωστε οι οδηγίες της ADA για την αντιμετώπιση του προδιαβητικού ασθενούς περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και την ένταξη σωματικής άσκησης στην καθημερινότητα του ασθενούς. [66] Τα τελευταία χρόνια η σχέση σωματικής άσκησης και HbA1c έχει μελετηθεί και σε μη διαβητικό πληθυσμό και έχει αναδειχτεί αρνητική συσχέτιση όπως συνέβη και στην παρούσα μελέτη. [67]

#### **9.5 Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ**

Όσον αφορά τη σχέση της HbA1c με το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, αυτή ήταν αδύνατο να εξεταστεί καθώς η πλειοψηφία των συμμετέχοντων (88%) δεν είχαν γονέα ή αδερφό με ΣΔ2, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στην πολύ νεαρή ηλικία τους (μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 25,55 έτη) και κατ'επέκταση στην σχετικά νεαρή ηλικία των γονέων τους.

Έρευνα από τη Νότιο Κορέα που δημοσιεύτηκε το 2018 προσπάθησε να αναδείξει το θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ ως ανεξάρτητο παράγοντα αύξησης της HbA1c χρησιμοποιώντας 1918 άτομα με ΣΔ και 7031 άτομα χωρίς ΣΔ. Σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη, όλοι οι συμμετέχοντες της κορεάτικης μελέτης ήταν πάνω από 50 χρονών, γεγονός που προφανώς ευνοεί την διερεύνηση της ύπαρξης γονέων ή αδελφών που πάσχουν από ΣΔ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού ΣΔ με την τιμή της HbA1c στους διαβητικούς αλλά και στους μη διαβητικούς συμμετέχοντες. [68]

#### **9.6 Λιπιδαιμικό προφίλ**

Η αυξημένη ολική χοληστερόλη, η αυξημένη LDL και τα αυξημένα τριγλυκερίδια παρουσίασαν πολύ ασθενή θετική συσχέτιση με την τιμή της HbA1c. Εκ των τριών μικρή υπεροχή κατέχει η αυξημένη LDL. Το εύρημα αυτό ήταν αναμενόμενο καθώς οι



σύγχρονοι αλγόριθμοι υπολογισμού κινδύνου εμφάνισης ΣΔ δεν περιλαμβάνουν μετρήσεις των λιπιδίων. [57] Ενώ το λιπιδιμικό προφίλ δε φαίνεται να επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την τιμή της HbA1c σε μη διαβητικά άτομα, τα αυξημένα λιπίδια αποτελούν παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΣΔ στο μέλλον όπως απέδειξε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2018. [69]

## **9.7 Χαμηλή τιμή HbA1c**

Στο δείγμα που μελετήθηκε το 24,7% είχαν πολύ χαμηλή τιμή HbA1c (<5.0%). Από αυτούς, βάση BMI παχύσαρκοι ήταν το 19%. Τα τελευταία χρόνια από μελέτες έχει αναδειχθεί μία συσχέτιση σχήματος “J” ανάμεσα στην HbA1c και τη θνητότητα σε ενήλικους, δηλαδή μία θετική συσχέτιση ανάμεσα στην θνητότητα και στις ακραία υψηλές και χαμηλές τιμές της HbA1c. Η συσχέτιση των χαμηλών τιμών της HbA1c με την αυξημένη θνητότητα είναι ακόμα υπό αμφισβήτηση από πολλούς και περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να την επιβεβαιώσει. Από τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι στιγμής οι ενήλικες με πολύ χαμηλές τιμές HbA1c φαίνεται να έχουν περισσότερες πιθανότητες να έχουν αναιμία και να εμφανίσουν ηπατική ανεπάρκεια ή θάνατο από καρκίνο. Η σχέση της χαμηλής HbA1c με τα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί. [70-73]

Σε προοπτική μελέτη θα μπορούσαν να μελετηθούν οι καρδιαγγειακές επιπλοκές ή και η θνητότητα των συμμετεχόντων της παρούσας μελέτης με πολύ χαμηλή HbA1c συγκριτικά με το μέρος του δείγματος που είχε υψηλότερες τιμές HbA1c .

Για να εξακριβωθεί η ακριβής σχέση όλων των παραγόντων που μελετήθηκαν με την HbA1c, αλλά και η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ στο μέλλον, κρίνεται σκόπιμο να γίνει προοδευτικά επανεξέταση του δείγματος και ανάλυση εκ νέου της σχέσης της τιμής της HbA1c με την τροποποίηση ή μη των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η συσχέτιση της τιμής της HbA1c με σωματομετρικά χαρακτηριστικά και στοιχεία του τρόπου ζωής νεαρών ενηλίκων. Τα ευρήματα είχαν ως εξής:

1. Το αυξημένο σωματικό βάρος και κατ'επέκταση ο αυξημένος ΔΜΣ, η μεγάλη περίμετρος μέσης, το κάπνισμα και τα αυξημένα λιπίδια σχετίζονται με αυξημένη τιμή HbA1c.

2. Η φυσική άσκηση σχετίζεται με μειωμένες τιμές HbA1c.

3. Το σχετικά μικρό δείγμα συμμετεχόντων σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά της φύσης της μεταβλητής της HbA1c (μικρή διακύμανση της τιμής της όταν αφορά μη διαβητικά επίπεδα) επέταξαν την περαιτέρω ανάλυση των ανωτέρω παραμέτρων με τη χρήση γραμμικής παλινδρόμησης. Με τη χρήση του μοντέλου της γραμμικής παλινδρόμησης προέκυψε ότι η παράμετρος του καπνίσματος υπερτερεί των υπολοίπων όσον αφορά τη θετική συσχέτιση με την HbA1c και συγκεκριμένα προέκυψε ότι για κάθε ένα πακετότος η τιμή της HbA1c αυξάνεται κατά 0,0131%.

4. Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει τη συσχέτιση της HbA1c με τις ίδιες παραμέτρους που μελετήθηκαν και στην παρούσα μελέτη. Η διαφοροποίηση έγκειται στην πολύ νεαρή ηλικία των συμμετεχόντων της παρούσας μελέτης και στην πλήρη απουσία συννοσηροτήτων. Βάσει αυτών των δεδομένων τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε νέους άνδρες ο παράγοντας του καπνίσματος είναι πιο ισχυρά συσχετισμένος με την HbA1c συγκριτικά με τις υπόλοιπες παραμέτρους όπως η περίμετρος μέσης που σε μεγαλύτερες ηλικίες φαίνεται να υπερτερεί του καπνίσματος.

5. Η προοπτική μελέτη του ίδιου δείγματος θα έδινε σημαντικές πληροφορίες για την συσχέτιση των παραμέτρων που μελετήθηκαν με την HbA1c σε βάθος χρόνου, για την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ βάσει των ίδιων παραμέτρων, αλλά και για την συμπεριφορά της τιμής της HbA1c, όταν γίνεται τροποποίηση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (π.χ. σημαντική απώλεια βάρους ή ένταξη φυσικής άσκησης στην καθημερινότητα).

## Σύνοψη Μελέτης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι πολυπαραγοντικό νόσημα με πολλές επιπλοκές που επηρεάζουν το σύνολο των συστημάτων του ασθενούς. Η HbA1c αποτελεί πολύ χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση, αλλά και την παρακολούθηση του διαβητικού ασθενούς, καθώς αντικατοπτρίζει τη γλυκαιμική ρύθμιση του τελευταίου τριμήνου.

Η παχυσαρκία και ειδικά η κεντρικού τύπου, έχει από παλιά συσχετιστεί με την εμφάνιση ΣΔ. Η παχυσαρκία είναι επίσης πολυπαραγοντικό νόσημα και σύγχρονη μάστιγα της ανθρωπότητας, καθώς αποτελεί παράγοντα κινδύνου πλειάδας παθήσεων, σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και επηρεάζει την ποιότητα ζωής αυτού που νοσεί. Από μελέτες του γονιδιώματος έχουν μέχρι τώρα βρεθεί μεταλλάξεις γονιδιακών τόπων υπεύθυνες για μονογονιδιακή παχυσαρκία, πολυγονιδιακή παχυσαρκία, καθώς και παχυσαρκία στα πλαίσια άλλων συνδρόμων. Εντούτοις η πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων ανά τον κόσμο δεν εντάσσονται σε καμία τέτοια κατηγορία.

Η ολοένα νεαρότερη ηλικία εμφάνισης του ΣΔ2 σε συνδυασμό με τις σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να συνοδεύουν την καθυστερημένη διάγνωση του προδιαβήτη και του ΣΔ, έδωσαν το έναυσμα για τη διενέργεια αυτής της μελέτης.

Σκοπός είναι η εξέταση της συσχέτισης της HbA1c με σωματομετρικά χαρακτηριστικά και στοιχεία του τρόπου ζωής που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ΣΔ σε νέους μη διαβητικούς άνδρες.

Στη μελέτη συμμετείχαν 100 άνδρες <35 ετών, μη διαβητικοί που δεν είχαν κάποια συννοσηρότητα που δυνητικά θα μπορούσε να επηρεάσει την μέτρηση και την τιμή της HbA1c. Τα ευρήματα είχαν ως εξής:

1. Το ΣΒ, ο ΔΜΣ, η περίμετρος μέσης, το κάπνισμα και τα αυξημένα λιπίδια σχετίζονται όλα θετικά με την τιμή της HbA1c.
2. Η σωματική άσκηση σχετίζεται αρνητικά με την τιμή της HbA1c.
3. Από όλες τις παραμέτρους, το κάπνισμα φάνηκε να υπερισχύει των υπολοίπων όσον αφορά τη θετική συσχέτιση με την HbA1c.

Η προοπτική μελέτη του ίδιου δείγματος θα έδινε σημαντικές συμπληρωματικές πληροφορίες για την ερμηνεία της συμπεριφοράς της τιμής της HbA1c σε επίπεδο μη διαβητικό συναρτήσει της ύπαρξης γνωστών παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ.

## Βιβλιογραφία

1. (IDF), I.D.F., *Diabetes Atlas*. 2015
2. Association, A.D., *Diabetes Care*. 2018.
3. (ΕΙΕΠ), Ε.Ι.Ε.Π., *Άρθρα, Κατηγορία :01. Γενικά για την Παχυσαρκία*
4. Garrow, J.S. and J. Webster, *Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness*. Int J Obes, 1985. **9**(2): p. 147-53.
5. Freedman, D.S., M. Horlick, and G.S. Berenson, *A comparison of the Slaughter skinfold-thickness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular disease risk factor levels in children*. Am J Clin Nutr, 2013. **98**(6): p. 1417-24.
6. Wohlfahrt-Veje, C., et al., *Body fat throughout childhood in 2647 healthy Danish children: agreement of BMI, waist circumference, skinfolds with dual X-ray absorptiometry*. Eur J Clin Nutr, 2014. **68**(6): p. 664-70.
7. Index), Q.s.i.B.M., Medscape
8. Despres, J.P., *Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease*. J Endocrinol Invest, 2006. **29**(3 Suppl): p. 77-82.
9. Κυριάκος, Κ., *Σακχαρώδης Διαβήτης- Σύγχρονες απόψεις* Εκδόσεις Πασχαλίδης
10. Organisation, W.H., *Obesity and Overweight - Key Facts*. 2018.
11. Federation, W.O., *Extended Country Profile Graphics*. 2015.
12. NGSP, *HbA1c and Estimated Average Glucose (eAG)*
13. Weykamp, C., *HbA1c: a review of analytical and clinical aspects*. Ann Lab Med, 2013. **33**(6): p. 393-400.
14. NGSP, *Factors that interfere with HbA1c* 2018.
15. Merono, T., et al., *Oxidative stress, HDL functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia*. Clin Nutr, 2017. **36**(2): p. 552-558.
16. Selvaraj, N., Z. Bobby, and V. Sathiyapriya, *Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes*. Clin Chim Acta, 2006. **366**(1-2): p. 190-5.
17. Freedman, B.I., et al., *Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease*. Am J Nephrol, 2010. **31**(5): p. 375-9.
18. Rodriguez-Gutierrez, R., et al., *Hypertriglyceridemia and Its Association with HbA1c Test: A Prospective In Vivo Controlled Study*. Vol. 2019. 2019. 1-6.
19. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
20. Fischer-Posovszky, P., J.B. Funcke, and M. Wabitsch, *Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity*. N Engl J Med, 2015. **372**(13): p. 1266-7.
21. Farooqi, I.S., et al., *Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor*. N Engl J Med, 2007. **356**(3): p. 237-47.
22. Loos, R.J., et al., *Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity*. Nat Genet, 2008. **40**(6): p. 768-75.
23. Fan, W., et al., *Role of melanocortineric neurons in feeding and the agouti obesity syndrome*. Nature, 1997. **385**(6612): p. 165-8.
24. Huszar, D., et al., *Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice*. Cell, 1997. **88**(1): p. 131-41.
25. Loos, R.J., et al., *(15) Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity*. Nat Genet, 2008. **40**(6): p. 768-75.
26. Geller, F., et al., *Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity*. Am J Hum Genet, 2004. **74**(3): p. 572-81.

27. Qi, L., et al., *The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women.* Hum Mol Genet, 2008. **17**(22): p. 3502-8.
28. Wu, L., et al., *Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children.* Diabetes, 2010. **59**(12): p. 3085-9.
29. Reference, G.H., *Prader-Willi Syndrome* 2016.
30. Scuteri, A., et al., *(21) Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits.* PLoS Genet, 2007. **3**(7): p. e115.
31. Hinney, A., et al., *(22) Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants.* PLoS One, 2007. **2**(12): p. e1361.
32. Frayling, T.M., et al., *A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity.* Science, 2007. **316**(5826): p. 889-94.
33. Dina, C., et al., *(24) Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity.* Nat Genet, 2007. **39**(6): p. 724-6.
34. Witte, J.S., *Genome-wide association studies and beyond.* Annu Rev Public Health, 2010. **31**: p. 9-20 4 p following 20.
35. Church, C., et al., *A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene.* PLoS Genet, 2009. **5**(8): p. e1000599.
36. Church, C., et al., *Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity.* Nat Genet, 2010. **42**(12): p. 1086-92.
37. Stratigopoulos, G., et al., *Cut-like homeobox 1 (CUX1) regulates expression of the fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein-1-like (RPGRIP1L) genes and coordinates leptin receptor signaling.* J Biol Chem, 2011. **286**(3): p. 2155-70.
38. Garver, W.S., *Gene-diet interactions in childhood obesity.* Curr Genomics, 2011. **12**(3): p. 180-9.
39. Cheung, M.K. and G.S. Yeo, *FTO Biology and Obesity: Why Do a Billion of Us Weigh 3 kg More?* Front Endocrinol (Lausanne), 2011. **2**: p. 4.
40. Gonzalez-Sanchez, J.L., et al., *Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity in an adult population from Spain.* Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(3): p. 390-3.
41. Hertel, J.K., et al., *FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP studies.* Diabetes, 2011. **60**(5): p. 1637-44.
42. Jess, T., et al., *Impact on weight dynamics and general growth of the common FTO rs9939609: a longitudinal Danish cohort study.* Int J Obes (Lond), 2008. **32**(9): p. 1388-94.
43. Xi, B., et al., *The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China.* BMC Med Genet, 2010. **11**: p. 107.
44. Huang, W., Y. Sun, and J. Sun, *Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and BMI in Chinese Han populations.* Endocrine, 2011. **39**(1): p. 69-74.
45. Lurie, G., et al., *The obesity-associated polymorphisms FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 and endometrial cancer risk in non-Hispanic white women.* PLoS One, 2011. **6**(2): p. e16756.
46. Corella, D., et al., *Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption.* PLoS One, 2012. **7**(12): p. e52344.

47. Neel, J.V., *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?* Am J Hum Genet, 1962. **14**: p. 353-62.
48. Hales, C.N. and D.J. Barker, *The thrifty phenotype hypothesis*. Br Med Bull, 2001. **60**: p. 5-20.
49. Barker, D.J., *In utero programming of chronic disease*. Clin Sci (Lond), 1998. **95**(2): p. 115-28.
50. Lee, D.H., et al., *A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002*. Diabetes Care, 2006. **29**(7): p. 1638-44.
51. Petersen, K.F., et al., *Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 664-71.
52. Ye, J., *Mechanisms of insulin resistance in obesity*. Front Med, 2013. **7**(1): p. 14-24.
53. Stolarczyk, E., *Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?* Curr Opin Pharmacol, 2017. **37**: p. 35-40.
54. Akash, M.S.H., K. Rehman, and A. Liaqat, *Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus*. J Cell Biochem, 2018. **119**(1): p. 105-110.
55. Gonzalez-Franquesa, A. and M.E. Patti, *Insulin Resistance and Mitochondrial Dysfunction*. Adv Exp Med Biol, 2017. **982**: p. 465-520.
56. World Medical, A., *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. JAMA, 2013. **310**(20): p. 2191-4.
57. Lindstrom, J. and J. Tuomilehto, *The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk*. Diabetes Care, 2003. **26**(3): p. 725-31.
58. Koivula, R.W., et al., *Discovery of biomarkers for glycaemic deterioration before and after the onset of type 2 diabetes: rationale and design of the epidemiological studies within the IMI DIRECT Consortium*. Diabetologia, 2014. **57**(6): p. 1132-42.
59. Rauh, S.P., et al., *Predicting glycated hemoglobin levels in the non-diabetic general population: Development and validation of the DIRECT-DETECT prediction model - a DIRECT study*. PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0171816.
60. Caverro-Redondo, I., et al., *The effects of physical activity interventions on glycated haemoglobin A1c in non-diabetic populations: a protocol for a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2017. **7**(7): p. e015801.
61. Jansen, H., et al., *Determinants of HbA1c in nondiabetic Dutch adults: genetic loci and clinical and lifestyle parameters, and their interactions in the Lifelines Cohort Study*. J Intern Med, 2013. **273**(3): p. 283-93.
62. Sargeant, L.A., et al., *Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study*. European Prospective Investigation into Cancer. Int J Epidemiol, 2001. **30**(3): p. 547-54.
63. Hong, J.W., et al., *Association between Self-Reported Smoking and Hemoglobin A1c in a Korean Population without Diabetes: The 2011-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey*. PLoS One, 2015. **10**(5): p. e0126746.
64. Bajaj, M., *Nicotine and insulin resistance: when the smoke clears*. Diabetes, 2012. **61**(12): p. 3078-80.
65. Xie, X.T., et al., *Impact of cigarette smoking in type 2 diabetes development*. Acta Pharmacol Sin, 2009. **30**(6): p. 784-7.
66. ADA, *Diabetes Care, Ch. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes*. 2018.
67. Boniol, M., et al., *Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials*. Acta Diabetol, 2017. **54**(11): p. 983-991.
68. Lee, Y.H., et al., *Effect of Family History of Diabetes on Hemoglobin A1c Levels among Individuals with and without Diabetes: The Dong-gu Study*. Yonsei Med J, 2018. **59**(1): p. 92-100.

69. Leong, A., et al., *Prediction of Type 2 Diabetes by Hemoglobin A1c in Two Community-Based Cohorts*. Diabetes Care, 2018. **41**(1): p. 60-68.
70. Aggarwal, V., A.L. Schneider, and E. Selvin, *Low hemoglobin A(1c) in nondiabetic adults: an elevated risk state?* Diabetes Care, 2012. **35**(10): p. 2055-60.
71. Altay, S., et al., *Modulators of J-Shaped Association of HbA1c Levels with Mortality in Adults*. Cardiology, 2016. **135**(1): p. 50-1.
72. Havakuk, O. and Y. Arbel, *Low HbA1c Levels and Mortality: The Story Is Not Over Yet*. Cardiology, 2016. **135**(1): p. 52.
73. Schottker, B., et al., *HbA1c levels in non-diabetic older adults - No J-shaped associations with primary cardiovascular events, cardiovascular and all-cause mortality after adjustment for confounders in a meta-analysis of individual participant data from six cohort studies*. BMC Med, 2016. **14**: p. 26.