



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥΣ
ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥΣ»**

Επιμέλεια:

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΤΖΑΜΑΛΟΥΚΑ Φοιτήτρια Μεταπτυχιακού Τμήματος Τοξικολογίας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Επιβλέπων καθηγητής:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΕΔΟΥΣΗΣ Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του
Ανθρώπου, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αθήνα, 2019

Μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Γεώργιος Δεδούσης, Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου στο τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Δημήτριος Κουρέτας, Καθηγητής Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών και Τοξικολογίας, Διευθυντής στο τμήμα Βιοχημείας-Βιοτεχνολογίας και αναπληρωτής Πρύτανης, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αιμιλία Παπακωνσταντίνου, Καθηγήτρια Διατροφής και Μεταβολισμού στο τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής του Ανθρώπου, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Ευχαριστίες

Με την περάτωση αυτής της εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω κατ' αρχάς τον Καθηγητή, κ. Κουρέτα Δημήτριο Καθηγητή και αναπληρωτή Πρύτανη στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, που με ενέπνευσε να ασχοληθώ με το κατάλληλο θέμα, αφού αποτελεί την τέλεια σύνδεση ανάμεσα στο κύριο πτυχίο μου της Διατροφής και Διαιτολογίας και του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών της Τοξικολογίας.

Ιδιαίτερως θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή, κ. Δεδούση Γεώργιο, υπεύθυνο μιάς ευρύτερης έρευνας της «Greek Recurrent Myocardial Infarction» μέρος της οποίας αποτελεί η παρούσα εργασία, για την πολύτιμη καθοδήγησή του και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Επιπλέον είμαι ευγνώμων για την άριστη συνεργασία της Κωνσταντίνας Κελαϊδώνη και της Χαράς Αμερικάνου, μελών του εργαστηρίου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, χωρίς την βοήθεια των οποίων δεν θα κατάφερνα να ολοκληρώσω την εργασία μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή και Σκοπός: Η παρούσα μελέτη προσπαθεί να αναδείξει την επίδραση των περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων στην κατάσταση της υγείας ενός ατόμου. Γι' αυτό τον σκοπό επιλέχθηκαν δύο νόσοι, από τις συχνότερα εμφανιζόμενες και πλέον επικίνδυνες, η παχυσαρκία και η στεφανιαία νόσος.

Η παχυσαρκία καθώς και οι αλληλεπιδράσεις που την αφορούν (γενετικής-παχυσαρκίας, διατροφής-υγείας, γενετικής-διατροφής) αναλύθηκε στο θεωρητικό μέρος της εργασίας ενώ η στεφανιαία νόσος με την εκδήλωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ερευνηθήκε στο πειραματικό μέρος. Η επίδραση του περιβάλλοντος αναδείχθηκε από την συσχέτιση του τρόπου ζωής και του εμφράγματος και η επίδραση γενετικών και επιγενετικών παραγόντων από το ρόλο των microRNAs στο έμφραγμα.

Πιο συγκεκριμένα μελετήθηκε η έκφραση συγκεκριμένων microRNAs μετά το έμφραγμα, ο τρόπος που αυτή μεταβάλλεται ένα εξάμηνο μετά την εμφάνιση του επεισοδίου καθώς και η πιθανή συσχέτισή της με περιβαλλοντικούς παράγοντες της νόσου.

Μεθοδολογία: Στην έρευνα εντάχθηκαν ασθενείς που νοσηλεύθηκαν για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μέσω ερωτηματολογίου συλλέχθηκαν στοιχεία που αφορούσαν ανθρωπομετρικά δεδομένα, κλινικά δεδομένα, τον τρόπο ζωής, τις καπνιστικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα και την κατάσταση της υγείας. Από κάθε ασθενή απομονώθηκαν βιολογικά δείγματα, από τα οποία έγινε η σχετική ποσοτικοποίηση των miR-21, miR-16 και miR-155 με τη μέθοδο της Real Time PCR.

Αποτελέσματα: Ανάμεσα στους ασθενείς βρέθηκε μεγάλο ποσοστό αντρών, σημαντική συνοσηρότητα σε υπερλιπιδαιμία, υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σχετικά υψηλά επίπεδα υπέρβαρων-παχύσαρκων, μεγάλο ποσοστό καπνιστών κι ένα μικρό ποσοστό οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης στο στάδιο του επανελέγχου, ένα ποσοστό κοντά στο 20% επανανοσηλεύθηκε μέσα στο πρώτο εξάμηνο, ενώ ένα σχετικά υψηλό ποσοστό διέκοψε το κάπνισμα και ασκούσαν σχεδόν καθημερινά.

Τα επίπεδα έκφρασης του miRNA-16 ήταν αυξημένα στους ασθενείς, χωρίς βέβαια να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά, έξι μήνες μετά το επεισόδιο. Επιπλέον η μεταβολή της έκφρασης συσχέτιστηκε μέσω ελέγχου t-test με το κάπνισμα, χωρίς όμως να διατηρείται αυτή η συσχέτιση κατόπιν ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης.

Τα επίπεδα έκφρασης του miRNA-21 ήταν μειωμένα στους ασθενείς, χωρίς βέβαια να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά, έξι μήνες μετά το επεισόδιο.

Τα επίπεδα έκφρασης του miRNA-155 ήταν αυξημένα στους ασθενείς, χωρίς βέβαια να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά, έξι μήνες μετά το επεισόδιο. Το συγκεκριμένο miRNA δεν ανιχνεύθηκε σε αρκετούς ασθενείς, επομένως δε συμπεριλήφθηκε στη στατιστική ανάλυση.

Συμπεράσματα: Αποδεικνύεται η καθοριστικής σημασίας επίδραση περιβαλλοντικών, γενετικών και επιγενετικών παραγόντων στη στεφανιαία νόσο.

Τα miRNA-16, miRNA-21 και miRNA-155 πιθανώς εμπλέκονται στην εξέλιξη του εμφράγματος και η μεταβολή στην έκφρασή τους μετά από το επεισόδιο επηρεάζεται από το περιβάλλον. Ωστόσο θα πρέπει να αυξηθεί το μέγεθος του δείγματος, ώστε να αυξηθεί και η στατιστική ισχύ.

Γενικότερα τα κυκλοφορούντα microRNAs αναδεικνύονται ως σημαντικοί βιοδείκτες για τη διάγνωση και πρόγνωση πολλών σύνθετων ασθενειών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Παχυσαρκία, διατροφή, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, microRNAs

SUMMARY

Introduction and Purpose: The present study seeks to highlight the impact of environmental and genetic factors on a person's health status. For this purpose, two diseases, the most common and most dangerous, obesity and coronary disease were selected.

Obesity and its interactions (genetics-obesity, nutrition-health, genetics-nutrition) were analyzed in the theoretical part of the work while coronary heart disease with the manifestation of myocardial infarction was investigated in the experimental part. The effect of the environment was highlighted by the association between lifestyle and infarction and the effect of genetic and epigenetic factors on the role of microRNAs in infarction.

Specifically, the expression of specific microRNAs after the stroke was studied, the manner in which it changed six months after the onset of the episode, and its possible association with environmental factors of the disease.

Methodology: Patients treated for acute myocardial infarction (OEM) were included in the study. Questionnaires collected data on anthropometric data, clinical data, lifestyle, smoking habits, physical activity, and health status. Biologic samples were isolated from each patient and quantified by mir-21, mir-16 and mir-155 by Real Time PCR.

Results: A high proportion of men, significant comorbidity with hyperlipidemia, hypertension and type 2 diabetes (SD2), relatively high levels of overweight and obese, high rate of smokers and a small proportion of family history of cardiovascular disease were found among the patients. Nearly 20% were re-injected within the first half, while a relatively high rate stopped smoking and practiced almost daily.

MiRNA-16 expression levels were elevated in patients without β there was a statistically significant difference, six months after the episode. The change in expression was correlated by a t-test with smoking, but this correlation was not maintained after linear regression analysis.

The expression levels of miRNA-21 were reduced in patients, with no statistically significant difference six months after the episode.

The expression levels of miRNA-155 were elevated in patients, with no statistically significant difference, six months after the episode. This miRNA was not detected in several patients, so it was not included in the statistical analysis.

Conclusions: Environmental, genetic and epigenetic factors in coronary artery disease have been demonstrated to be crucial.

MiRNA-16, miRNA-21, and miRNA-155 are probably involved in infarct development and their alteration in expression after the episode is affected by the environment.

In general, circulating microRNAs have emerged as important biomarkers for the diagnosis and prognosis of many complex diseases and can be used in their treatment.

KEYWORDS: Obesity, diet, acute myocardial infarction, microRNAs

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	Σελ.
Εισαγωγή	8
1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1.1 Παχυσαρκία	9
1.1.1 Ορισμός και Διαγνωστικά Κριτήρια	9
1.1.2 Τύποι παχυσαρκίας	10
1.1.3 Επιπολασμός	11
1.1.4 Αιτιολογία	15
1.1.5 Επιπτώσεις	18
1.1.6 Θεραπεία	26
1.2 Διατροφή και Παχυσαρκία	28
1.2.1 Διατροφικά Πρότυπα	29
1.2.2 Δείκτες	33
1.3 Διατροφή και Γενετική	34
1.3.1 Εισαγωγή	34
1.3.2 Διατροφογενωμική	35
1.3.3 Διατροφογενετική	36
1.4 Γενετική και Παχυσαρκία	37
1.4.1 Εισαγωγή	39
1.4.2 Πολυμορφισμοί	40
1.4.3 Η γενετική της παχυσαρκίας	41
1.4.4 Τύποι παχυσαρκίας	43
1.4.5 Μέθοδοι/Μελέτες εντοπισμού γενετικών παραγόντων	46
1.4.6 Υποθέσεις που εξηγούν τη γενετική της παχυσαρκίας	50
1.5 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών-Διατροφικών Παραγόντων στην Παχυσαρκία	51
1.5.1 Εισαγωγή	51
1.5.2 Λόγοι Διερεύνησης Αλληλεπιδράσεων Γενετικών-Περιβαλλοντικών Παραγόντων	52
1.5.3 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών-Περιβαλλοντικών Παραγόντων στην Εποχή των Μελετών Συσχέτισης του Γονιδιώματος	52
1.5.4 Συμπεράσματα	52
1.6 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	53
1.6.1 Εισαγωγή	53
1.6.2 Παράγοντες κινδύνου	53
1.6.3 Μικρά RNA	54
1.6.4 Επίδραση των miRNAs στα καρδιαγγειακά νοσήματα	54
1.7 Ερευνητικά Κενά – Σκοπός	56
2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	56
2.1 Συμμετέχοντες	56
2.2 Σχεδιασμός της έρευνας	56
2.3 Τα μέσα συλλογής δεδομένων της έρευνας	56
2.3.1 Δεδομένα ερωτηματολογίου	57
2.3.2 Συλλογή δείγματος αίματος ορού πλάσματος και λευκοκυττάρων	58
2.4 Διαδικασία της μελέτης έκφρασης των miRNA-16, miRNA-21, miRNA-155	58
2.4.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την συνολική διαδικασία	58

2.4.2 Ανάλυση πρωτοκόλλων	59
2.4.3 Ανάλυση των δεδομένων	71
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	72
3.1 Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος	72
3.2 Συνοδά νοσήματα και επανανοσηλεία	72
3.3 Τρόπος ζωής εθελοντών	73
3.3.1 Καπνιστικές συνήθειες	73
3.3.2 Φυσική δραστηριότητα	73
3.3.3 Ώρες ύπνου, τηλεθέασης και υπολογιστή	73
3.4 Αποτελέσματα της έκφρασης των miRNA-16, miRNA-21, miRNA-155	74
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	81
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	84
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	96
Ερωτηματολόγια/Εργαλεία Μελέτης	

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

BMI	Body Mass Index
WHO	World Health Organization
CDC	Centers for Disease Control and prevention
HSBC	Health Behaviour in School-aged Children
NHANES	National Health & Nutrition Examination Survey
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
GIANT consortium	Genetic Investigation of ANthropometric Traits consortium
EGG consortium	Early Growth Genetics consortium
CHARGE consortium	Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology consortium
EWAS	Environment-Wide Association Study
GWAS	Genome-Wide Association Study
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer & nutrition
LDL-χοληστερόλη	Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
HDL-χοληστερόλη	Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
SNP	Single Nucleotide Polymorphism – μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός
PAL	Physical Activity Ratio
ΕΠ	Ενεργειακή Πρόσληψη
EK	Ενεργειακή Κατανάλωση
BMP	Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός
OPS	Obesity Preventive Score
NaCl	Χλωριούχο νάτριο
tag-SNPs	Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί δείκτες
IBD	Identity By Descent
MDS	Multi-Dimensional Scaling
DST	Genetic Distance
HWE	Hardy-Weinberg Equilibrium
GRS-34	Genetic Risk Score-34
RealTime-PCR	Polymease Chain Reaction in real time
dNTPs	Ολιγονουκλεοτίδια
ddNTPs	Διδεοξυ-ολιγονουκλεοτίδια
proxy SNP	Αντικαταστάτης μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός
eQTL	expression Quantitative Trait Loci
MET	Metabolic Equivant Task
NHGRI	National Human Genome Research Institute

NHANES: Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής

MONICA: Πολυεθνική παρακολούθηση των τάσεων και των καθοριστικών παραγόντων στις καρδιαγγειακές παθήσεις

BF: Σωματικό λίπος

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

FFM: Μάζα χωρίς λιπαρά

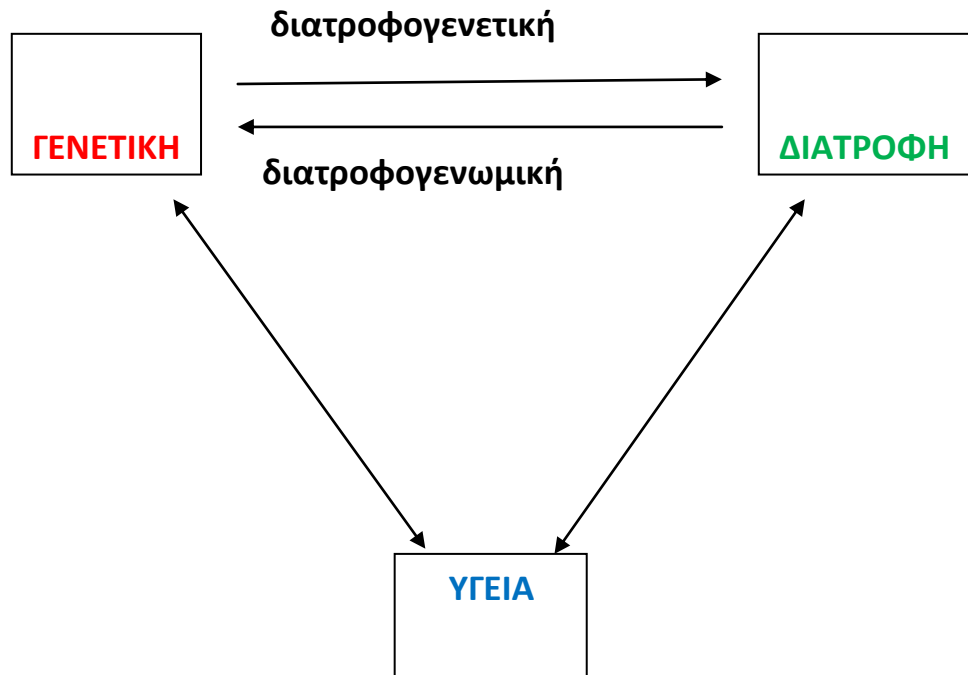
USDA: Ηνωμένο Υπουργείο Γεωργίας

BIA: Ανάλυση Βιοηλεκτρικής Αντίστασης

MRI: Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

TBW: Συνολικό νερό του σώματος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ



Η κατάσταση της υγείας ενός ατόμου (φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που μπορούμε άμεσα ή έμμεσα να παρατηρήσουμε) εξαρτάται από την γενετική (δηλαδή τα γονοτυπικά χαρακτηριστικά που κληρονόμησε από τους γονείς του), από το περιβάλλον (δηλαδή τις μη κληρονομήσιμες επιδράσεις όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής), από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο προηγούμενων και σύμφωνα με ορισμένους από την τυχαία διαφοροποίηση.

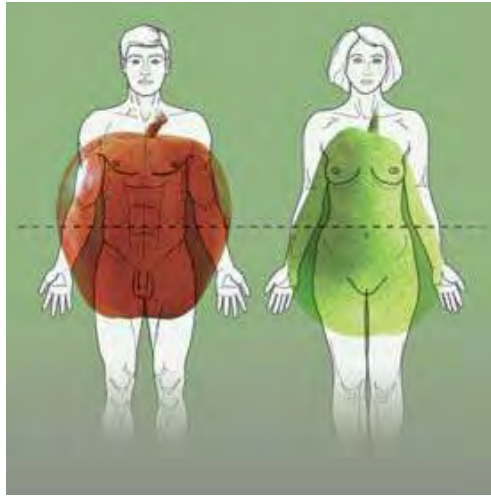
Παράδειγμα είναι η νόσος της παχυσαρκίας που, σύμφωνα με την πρόσφατη έρευνα και βιβλιογραφία, αναλύεται διεξοδικά στο θεωρητικό μέρος της εργασίας που ακολουθεί και αποδεικνύει τις παραπάνω συσχετίσεις.

Ένα δεύτερο παράδειγμα είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ιδιαίτερα η στεφανιαία νόσος, που ερευνώνται στο πειραματικό μέρος της παρούσας εργασίας. Εδώ αναδεικνύεται τόσο η επίδραση του περιβάλλοντος όσο και η σχέση γενετικών και επιγενετικών παραγόντων όπως τα miRNAs στην εμφάνιση και εξέλιξη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

1.ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ



Παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα, λόγω χρόνιας ενεργειακής ανισορροπίας μεταξύ της πρόληψης τροφής και της ενεργειακής δαπάνης. Αυτή η αύξηση της ποσότητας του σωματικού λίπους, συνεπάγεται βέβαια και αύξηση του σωματικού βάρους. Από το 1948 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας την έχει εντάξει στον κατάλογο των παθήσεων. Ως νόσος ορίζεται κάθε κατάσταση που μειώνει την ποιότητα και την ποσότητα της ζωής. Για τους παχύσαρκους, η ποιότητα ζωής είναι σαφώς μειωμένη αλλά και συντομότερη, αφού εμφανίζουν συχνότερα πολλές και σημαντικές επιπλοκές υγείας, συγκρινόμενοι με άτομα φυσιολογικού βάρους (Κατσίκης, 2009) .

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπερβολική εναπόθεση λίπους στις λιποαποθήκες του σώματος. Φυσιολογικά το λίπος, στο σύνολό του, αποτελεί το 15-20% του σωματικού βάρους για τον άνδρα και το 20-25% για τη γυναίκα. Στην παχυσαρκία το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει το 40%, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις και το 70% (κακοήθης παχυσαρκία). Η κατανομή αυτού του λίπους είναι γενετικά καθορισμένη (δομικό λίπος) και διαφέρει ανάλογα με το φύλο. Διαφοροποιείται κατά τη διάρκεια της ήβης, κατά την εποχή δηλαδή που αναπτύσσονται τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου. Η ταξινόμηση της παχυσαρκίας γινόταν παλαιότερα με βάση το «ιδανικό» σωματικό βάρος και βασιζόταν σε πίνακες των ασφαλιστικών εταιρειών. Έτσι, η εκτίμηση του σωματικού βάρους γινόταν ανάλογα με τη σωματική διάπλαση (λεπτόσωμος, κανονικός, εύσωμος), σε σχέση με το ύψος και ως παχυσαρκία οριζόταν το σωματικό βάρος πάνω από το 120% του ιδανικού σωματικού βάρους. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο προσδιορισμός της παχυσαρκίας γίνεται μέσω του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI), ο οποίος προκύπτει αν διαιρέσουμε το σωματικό βάρος (σε κιλά) με το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα):

$$\text{BMI} = \frac{\text{σωματικό βάρος (kg)}}{\text{ύψος}^2 (\text{m})}$$

Εικόνα 1 Τύπος Υπολογισμού του ΔΜΣ (WHO, 2000).

Ο BMI αποτελεί μια έγκυρη μέτρηση της διατροφικής κατάστασης του ατόμου, καθώς λαμβάνει υπόψη το βάρος και ως ένα βαθμό το ύψος, επιτρέποντας έτσι να γίνουν συγκρίσεις του βαθμού παχυσαρκίας σε διάφορες ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 1). Η ταξινόμηση των παχύσαρκων ατόμων, με βάση τον τύπο αυτό, είναι υπέρβαροι, παχύσαρκοι και σοβαρά παχύσαρκοι. Η αξιολόγηση του αυξημένου σωματικού βάρους γίνεται σύμφωνα με τις οριακές τιμές που έχει εκδώσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Οι τιμές αυτές βασίζονται σε δεδομένα που προέρχονται από μετρήσεις σε πληθυσμούς διαφόρων χωρών (WHO, 2004)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΔΜΣ (Kg/m ²)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
Λιποβαρής	< 18,5	Χαμηλός
Φυσιολογικού βάρους	18,5- 24,9	Φυσιολογικός
Υπέρβαρος	25- 29,9	Αυξημένος
Παχύσαρκος		
Στάδιο I	30- 34,9	Μέτριος
Στάδιο II	35- 39,9	Σοβαρός
Στάδιο III (σοβαρά παχύσαρκος)	> 40	Πολύ σοβαρός

Πίνακας 1 Ταξινόμηση παχύσαρκων ατόμων με το Δείκτης Μάζας Σώματος και κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενων με την παχυσαρκία νοσημάτων (Κατσικής και συν 2009)

Εκτός από το Δ.Μ.Σ., στην ταξινόμηση της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται η μικρότερη περίμετρος μέσης (Waist) ή η σχέση της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς τη μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων (Hip) (Waist to Hip ratio: WHR). Η συγκεκριμένη μέτρηση είναι απλούστερη και, ιδιαίτερα, η περίμετρος της μέσης είναι μια απλή και αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης και εκτίμησης της κεντρικής παχυσαρκίας και του κινδύνου ανάπτυξης συνοδών νοσημάτων (Πίνακας 2).

		ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ		
		Χαμηλός	Μέτριος	Υψηλός
ΑΝΔΡΕΣ	Περίμετρος μέσης (cm)	< 94	94-102	> 102
	WHR	< 0,90	0,90-1,00	> 1,00
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Περίμετρος μέσης (cm)	< 80	80-88	> 88
	WHR	< 0,75	0,75-0,85	> 0,85

Πίνακας 2 Πίνακας εμφάνισης συνοδών νοσημάτων ανάλογα με τη μικρότερη περιφέρεια της μέσης και τη σχέση της μικρότερης περιφέρειας της μέσης προς τη μεγαλύτερη περιφέρεια των ισχίων

1.1.2 ΤΥΠΟΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Με κριτήριο τα σημεία στα οποία συσσωρεύεται το λίπος, η παχυσαρκία έχει τρεις τύπους:

- την κεντρική (σπλαγχνική) παχυσαρκία, με αυξημένη κατανομή λίπους στο άνω τμήμα του σώματος

- την περιφερική παχυσαρκία, με εναπόθεση λίπους στους μηρούς και στους γλουτούς
- τον συνδυασμό των δύο παραπάνω

Από τις παραπάνω αυτές μορφές, η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί τη νοσογόνο παχυσαρκία, μια και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση του συνολικού σωματικού βάρους δεν οδηγεί υποχρεωτικά σε νόσο, αλλά σημασία έχει και η θέση εναπόθεσης του λίπους. (Κατσικής και συν 2009)



Εικόνα 2. Κεντρικός (ανδροειδής) και περιφερικός (γυναικοειδής) τύπος παχυσαρκίας (Κατσικής και συν 2009)

1.1.3 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Η έννοια του επιπολασμού συναντάται σε κάθε επιδημιολογική μελέτη που θέτει υπό το πρίσμα της το επίπεδο νοσηρότητας ενός πληθυσμού. Ο επιπολασμός εκτιμάται όταν υπάρχει ένα νόσημα το οποίο θεωρείται «κατάσταση». Υπολογίζεται με τον αριθμό των ατόμων που έχουν την υπό έρευνα νόσο σε μια συγκεκριμένη στιγμή στο χρόνο προς τον αριθμό των ατόμων του πληθυσμού την ίδια χρονική στιγμή. Αρκεί μια μόνο στιγμή ή ημέρα για την καταγραφή του επιπολασμού ενός νοσήματος. Σε αυτή την περίπτωση έχουμε στιγμιαίο επιπολασμό. Μπορεί βέβαια να υπολογισθεί και κατά τη διάρκεια ενός έτους.

Η παχυσαρκία αποτελεί μια εξαιρετικά πολυπαραγοντική ασθένεια, που βασίζεται στις μεταβολικές αλλά και ενδοκρινικές διαταραχές καθώς και σε διαταραχές της συμπεριφοράς του ατόμου. Οι 2 κυριότεροι παράγοντες οι οποίοι έχουν άμεση συμμετοχή και επιρροή στην παρουσία του φαινομένου αυτού είναι το περιβάλλον, σε ποσοστό σχεδόν 40% και ο γενετικός παράγοντας σε ποσοστό σχεδόν 60%. Το πρόβλημα αυτό, λογίζεται εδώ και πολλά έτη σαν υποτροπιάζουσα ασθένεια, με συνέπεια να καταπολεμάται εξαιρετικά δύσκολα (Sharifi-Mollayousefi et al 2008). Έχει άμεση σχέση και σύνδεση με χρόνια νοσήματα, όπως είναι για παράδειγμα η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Β', διάφορα καρδιακά νοσήματα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το φαινόμενο άπνοιας ύπνου καθώς επίσης και διάφορες μορφές ορμονοεξαρτόμενων καρκίνων όπως είναι για παράδειγμα ο καρκίνος του μαστού αλλά και ο καρκίνος του προστάτη (Κατσικής και

συν 2009).

Όλες οι παραπάνω συνέπειες του φαινομένου αυτού είναι σοβαροί παράγοντες νοσηρότητας αλλά και θνησιμότητας. Με τον τρόπο αυτόν, το πρόβλημα της παχυσαρκίας είναι η 2η αιτία θανάτου μέχρι και σήμερα μετά από το κάπνισμα, στις ΗΠΑ και έχει σοβαρές συνέπειες στην ποιότητα ζωής των ανθρώπων. Γενικότερα, στη σύγχρονη εποχή, το φαινόμενο της παχυσαρκίας είναι μια σύγχρονη μάστιγα η οποία τείνει να πάρει διαστάσεις επιδημίας για ολόκληρο τον πλανήτη. Βάσει με επίσημα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η συχνότητα παρουσίας του φαινομένου αυτού παρουσιάζει ραγδαία ανοδική τάση που ξεπερνά το 30% των ενηλίκων ανθρώπων στις δυτικές χώρες, ενώ παρόμοια ανησυχία εντοπίζεται και για την παχυσαρκία στην παιδική αλλά και στην εφηβική ηλικία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, από το 2003 μέχρι και το 2004, το 17,1% των παιδιών αλλά και των εφήβων ήταν υπέρβαροι και το 32,2% των ενηλίκων ήταν παχύσαρκοι. Με τον ίδιο τρόπο εντοπίζεται σοβαρή ανοδική τάση της συχνότητας παρουσίας του φαινομένου αυτού και στα αναπτυσσόμενα κράτη υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συστηματική παρουσίαση και έλεγχο του ζητήματος αυτού. (Denis et al 2013)

Σε παγκόσμιο επίπεδο, το συγκεκριμένο πρόβλημα, είναι η 2η κατά σειρά αιτία θανάτου η οποία είναι πιθανό να αποφευχθεί. Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω από το '48, ο ΠΟΥ έχει εντάξει το ζήτημα αυτό στον κατάλογο των νοσημάτων, ενώ έχει οριοθετήσει την 24η Οκτωβρίου σαν παγκόσμια ημέρα κατά της παχυσαρκίας. Βάσει με την ελληνική αλλά και τη διεθνή βιβλιογραφία, το ζήτημα αυτό έχει άμεση σχέση με σοβαρές επιπλοκές όπως είναι για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η στεφανιαία νόσος, ο καρκίνος κλπ.

Ακόμα, στους πάσχοντες από νοσογόνο παχυσαρκία εντοπίζεται ελάττωση του μέσου όρου ζωής κατά 20 περίπου έτη. Γενικότερα, το φαινόμενο αυτό επιφέρει σοβαρές προσωπικές, κοινωνικές αλλά και οικονομικές συνέπειες αφού επιβάλει στους ανθρώπους φυσικούς περιορισμούς ελάττωσης της παραγωγικότητας, της κοινωνικής απομόνωσης καθώς είναι κάτι το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα μακροσκελή αντιμετώπιση και αυξημένο κόστος νοσηλείας.

Παρά το γεγονός πως το εν λόγω φαινόμενο έχει αναγνωριστεί σαν νοσολογική οντότητα, από τον πέμπτο αιώνα προ Χριστού, όταν ο Ιπποκράτης σε κείμενα του υποστήριξε πως ο ξαφνικός θάνατος είναι πιο συχνός στους παχύσαρκους ανθρώπους συγκριτικά με τους αδύνατους, έως και στη σύγχρονη εποχή δεν έχει υπάρξει ολική καταπολέμηση του φαινομένου αυτού και έτσι εξακολουθεί να απασχολεί το σύγχρονο κόσμο. (Σαρίδη και συν 2010).

Οι προτεινόμενες τακτικές αντιμετώπισης στην αρχαιότητα βασίζονταν στην διαίτα και στην ατομική άσκηση, ενώ στη σύγχρονη εποχή, έχει αποδειχθεί πως απουσία σωματικού βάρους, έστω και για 5 έως και 10% είναι πιθανόν να ελαττώσει αισθητά τον κίνδυνο για σύνοδες ασθένειες. Σύμφωνα με έρευνες οι οποίες έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει πως εκτός από τους παραπάνω παράγοντες που έχουν αναφερθεί σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο της παχυσαρκίας παίζουν η αστικότητα, η οικογενειακή αλλά και η αστική τάξη (πίνακες 3 και 4) (Λάσκη, 2008).

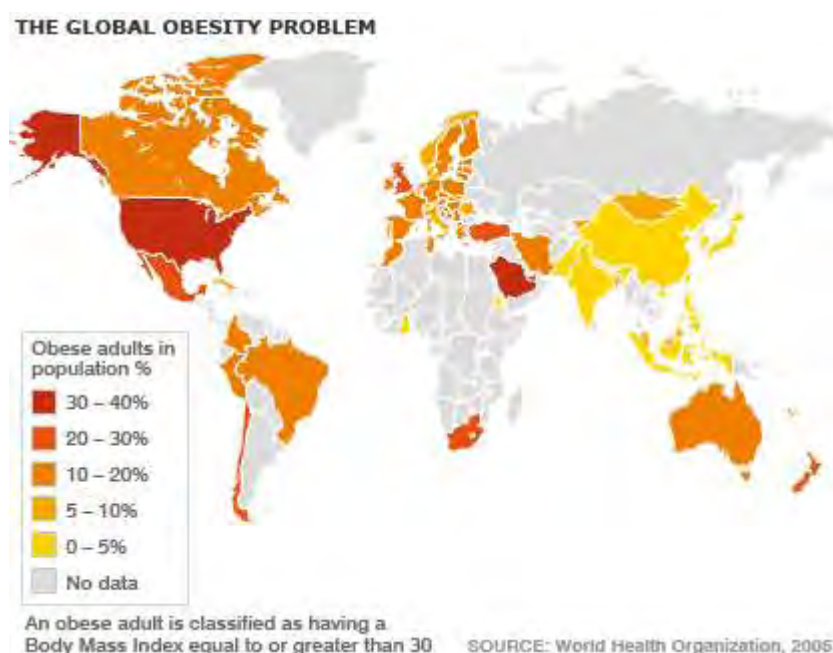
Σωματική δραστηριότητα	ΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ			ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ		
	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΣΤΙΚΑ	ΑΓΡΟΤΙΚΑ	ΠΑΝΤΡΕΜΕΝΟΙ	ΑΓΑΜΟΙ	ΆΛΛΟ
Αδρανείς	39,8%	40,5%	37,8%	43,0%	26,5%	50,5%
Μέτρια δραστήριοι	10,7%	12,0%	6,6%	11,3%	10,0%	8,4%
Δραστήριοι	9,8%	10,2%	8,7%	8,5%	11,3%	14,0%
Πολύ δραστήριοι	39,7%	37,3%	46,9%	37,2%	52,2%	27,1%

Πίνακας 3. Σωματική δραστηριότητα ανά αστικότητα και οικογενειακή κατάσταση

Σωματική δραστηριότητα	ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΤΑΞΗ				
	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΝΩΤΕΡΗ	ΜΕΣΑΙΑ ΠΡΟΣ ΑΝΩΤΕΡΗ	ΜΕΣΑΙΑ ΠΡΟΣ ΚΑΤΩΤΕΡΗ	ΚΑΤΩΤΕΡΗ
Αδρανείς	39,8%	33,9%	31,8%	41,1%	41,6%
Μέτρια δραστήριοι	10,7%	12,5%	14,0%	10,5%	9,5%
Δραστήριοι	9,8%	12,5%	18,7%	9,1%	7,5%
Πολύ δραστήριοι	39,7%	41,1%	35,5%	39,3%	41,3%

Πίνακας 4. Σωματική δραστηριότητα ανά κοινωνική τάξη

Ο επιπολασμός της συγκεκριμένης νόσου παρουσιάζει ανοδική τάση συνεχώς και φτάνει ήδη διαστάσεις επιδημίας. Πριν από μια δεκαετία, την περίοδο του 2005, ο ΠΟΥ εκτιμούσε πως 400 εκατομμύρια άνθρωποι σε ολόκληρο τον κόσμο, ηλικίας από 15 χρονών και πάνω, ήταν παχύσαρκοι. Το συγκεκριμένο ποσό προβλέπεται πως μέχρι και τη φετινή χρονιά θα ανέλθει στα 700 εκατομμύρια ανθρώπους αυτής της ηλικίας. (Denis et al 2013)



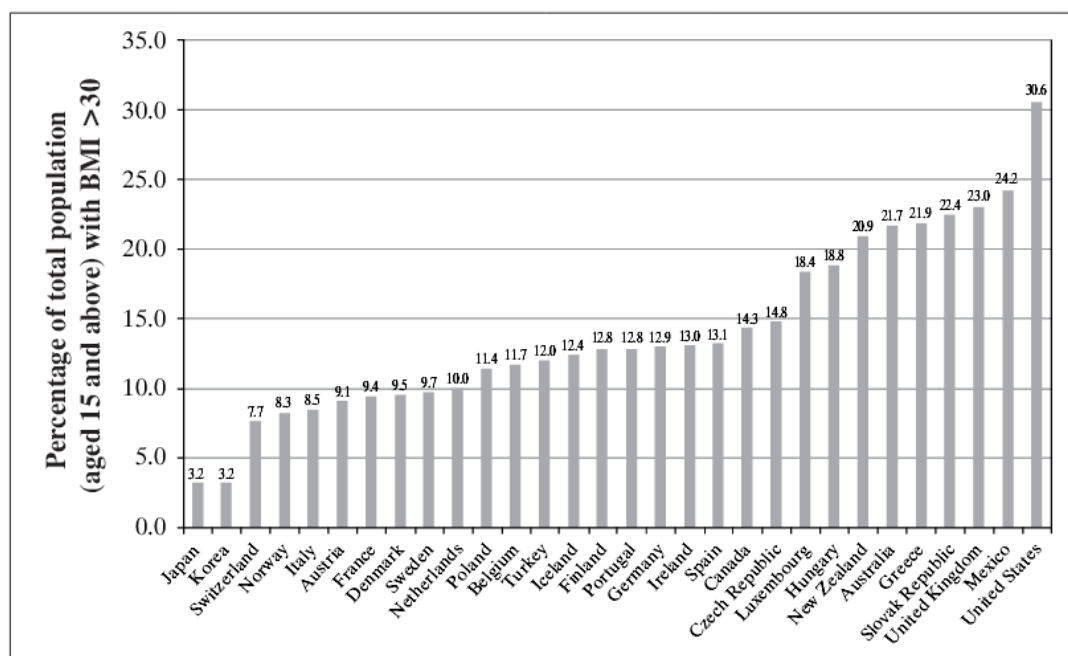
Εικόνα 3. Η εξάπλωση της παχυσαρκίας στον κόσμο

Στις ΗΠΑ, το συγκεκριμένο ποσοστό, που αφορά ανθρώπους παχύσαρκους αλλά και υπέρβαρους έχει διπλασιαστεί ήδη κατά την περίοδο των τελευταίων τριάντα ετών φτάνοντας στο 70% του πληθυσμού. Αντίθετα, στην Ευρώπη το ποσοστό αυτό φτάνει το 50% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι ενώ το 15% είναι παχύσαρκοι. (Rabin et al 2007)

Οι φυλετικές διαφοροποιήσεις για τη Μεγάλη Βρετανία είναι ελάχιστες, αλλά σε άλλες τοποθεσίες του πλανήτη εντοπίζεται τις περισσότερες φορές μεγάλο ποσοστό του φαινομένου αυτού μεταξύ των γυναικών. Η συγκεκριμένη κατάσταση αποδεικνύεται στη Μέση Ανατολή και την Αφρική, όπου οι κοινωνικές αλλά και πολιτιστικές αξίες αφορούν τα προτιμώμενα σχήματα και μεγέθη σώματος. Στη Δ. Αφρική, η εξάπλωση του προβλήματος αυτού στις αστικές γυναίκες ηλικίας από 35 μέχρι και 50 ετών, είναι το 50% ενώ στους άνδρες το ποσοστό αυτό στην ίδια ηλικιακή ομάδα φτάνει μόλις στο 6%.

Τα τελευταία έτη, ανοδική τάση του συγκεκριμένου φαινομένου εντοπίζεται και σε παιδιά αλλά και σε νέα άτομα. Στοιχεία από την Επιτροπή Υγείας της Μεγάλης Βρετανίας, την περίοδο του 2002, παρουσίασαν πως σχεδόν το 7% των γυναικών και το 5,5% των ανδρών οι οποίοι άνηκαν στην ηλικιακή ομάδα 12-15 χρόνων ήταν παχύσαρκοι, ενώ ένα ποσοστό μεγαλύτερο από 16% και 20% αντίστοιχα ήταν υπέρβαροι.

Η τεράστια ανοδική τάση του βάρους στις συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες είναι εξαιρετικά σημαντική μιας και προμηνύει μελλοντικούς κινδύνους της υγείας των παιδιών αυτών. Το φαινόμενο της παχυσαρκίας παρουσιάζεται ως επί το πλείστον σε ανθρώπους και οικογένειες χαμηλού μορφωτικού επιπέδου, εισοδήματος αλλά και κοινωνικής τάξης (όπως μπορούμε να διακρίνουμε και στον πίνακα 3 που προηγήθηκε). Η παχυσαρκία των γονέων είναι καθοριστικός προγνωστικός δείκτης της παιδικής παχυσαρκίας καθώς επιφέρει τεράστιες συνέπειες και επηρεασμούς από την κοινωνική τάξη των γονέων (Jebb, 2004).

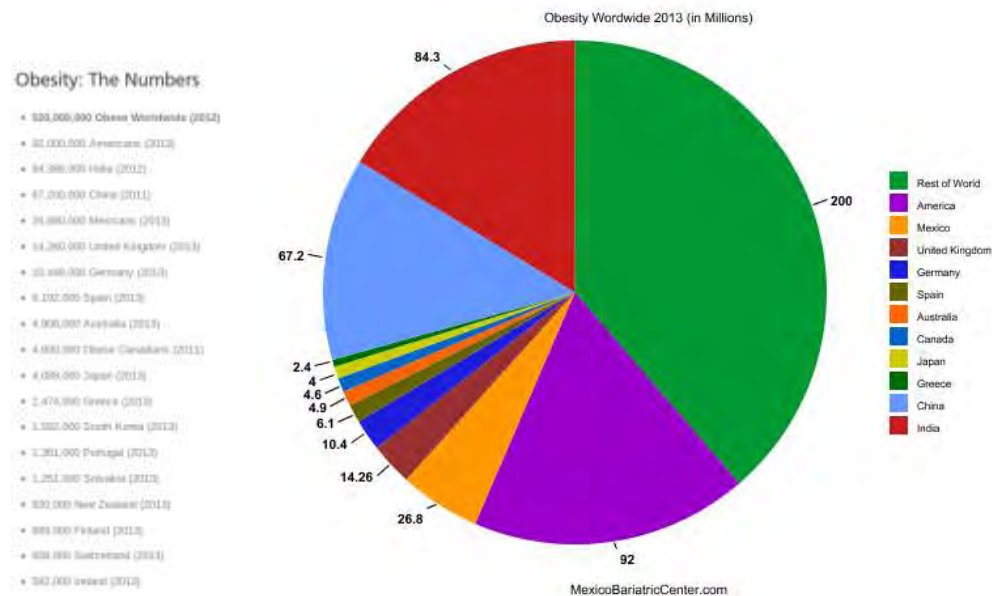


Εικόνα 4. Ποσοστά παχυσαρκίας σε διάφορα κράτη σε ολόκληρο τον κόσμο (Κατσίκης και συν 2009)

Μελλοντικές τάσεις

Έως το 2030, ο αναμενόμενος αριθμός υπέρβαρων και παχύσαρκων αντίστοιχα έχει

υπολογισθεί να είναι 1,35 δις και 573 εκ. χωρίς να ληφθούν υπόψη οι τάσεις της εποχής, ενώ αν οι σύγχρονες τάσεις συνεχιστούν αμείωτες, οι απόλυτοι αριθμοί προβλέπεται να φτάσουν συνολικά 2,16 δις. και 1,12 δις. για υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες αντίστοιχα. Παράλληλα, προβλέπεται ότι στο εγγύς μέλλον, πάνω από 26 εκατομμύρια παιδιά στην Ευρώπη των 25 θα είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα αυξάνοντας κάθε χρόνο τον αριθμό κατά 1,3 εκατομμύρια ανάμεσα στα οποία ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών θα αυξάνεται κατά 300000 ανά χρόνο. Όπως φαίνεται το υπερβάλλον σωματικό βάρος αποτελεί μια σύγχρονη μορφή πανδημίας σε παγκόσμιο επίπεδο, όπου εάν δεν ληφθούν έγκαιρα δραστικά μέτρα το πρόβλημα θα διαιωνίζεται. Πάντως τα έως τώρα δεδομένα, σύμφωνα με το Mexico Bariatric Center, σε παγκόσμιο επίπεδο, έχουν ως εξής (Εικόνα 5):



Εικόνα 5. Στατιστικά δεδομένα για την παγκόσμια παχυσαρκία

1.1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Οι προδιαθετικοί παράγοντες για τη νόσο της παχυσαρκίας σε ατομικό επίπεδο φαίνεται να εξαρτώνται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικού υποβάθρου και του περιβάλλοντος του ατόμου (γευματικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα κ. α.) (Neel, 1962) (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την παθογένεια της παχυσαρκίας.

Η παχυσαρκία είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα. Τα αίτια εμφάνισης της διακρίνονται σε ενδογενή και εξωγενή. Στα ενδογενή κατατάσσονται οι γενετικοί παράγοντες, τα υποθαλαμικά αίτια και τα ενδοκρινικά αίτια, ενώ στα εξωγενή περιλαμβάνονται οι περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζονται από την διατροφή, την σωματική δραστηριότητα και την πρόσληψη φαρμακευτικών ουσιών. Εκτός από τα προαναφερθέντα υπάρχουν και άλλα αίτια παχυσαρκίας όπως η διακοπή του καπνίσματος και η ηλικία (Wright and Aronne, 2012).

Γενετικοί παράγοντες

Η παχυσαρκία τείνει να είναι κληρονομική κάτι το οποίο υποδηλώνει ένα γενετικό αίτιο. Οι έρευνες δείχνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες ευθύνονται κατά 45-75% περίπου για την προδιάθεση του ατόμου να εμφανίσει παχυσαρκία. Σε συνδυασμό με άλλες νόσους, οι παράγοντες αυτοί μπορούν να οδηγήσουν άμεσα στην παχυσαρκία (Faroqi and O'Rahilly, 2007).

Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί πως σε ορισμένες περιπτώσεις η παχυσαρκία οφείλεται στην ύπαρξη ενός μόνο γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί ένα χημικό σήμα (πρωτεΐνη) το οποίο ενημερώνει τον εγκέφαλο για την ποσότητα λίπους στον οργανισμό με στόχο να ρυθμίσει την ανάγκη για πρόσληψη τροφής (Koukourikos *et al.*, 2013). Ένα από τα χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η ανακάλυψη του γονιδίου που κωδικοποιεί την γκρελίνη το 1999 (Kojima *et al.*, 1999). Η γκρελίνη είναι μια ορμόνη η οποία παράγεται στα ενδοκρινικά κύτταρα του στομάχου και έχει αποδειχτεί πως είναι ένα ισχυρό διεγερτικό της όρεξης (Koukourikos *et al.*, 2013). Όταν όμως το γονίδιο αυτό δεν εκφράζεται σωστά, ο μηχανισμός αυτός απορυθμίζεται, με αποτέλεσμα το άτομο να καταναλώνει μεγάλες ποσότητες τροφής οι οποίες συμβάλλουν στην εκδήλωση της παχυσαρκίας (Wilding, 2001· Koukourikos *et al.*, 2013).

Υποθαλαμικά αίτια

Η όρεξη ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο μέσω πολύπλοκων μηχανισμών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο υποθάλαμος είναι το νευρικό κέντρο ρύθμισης της ενεργειακής ισορροπίας στον οποίο βρίσκεται το κέντρο της πείνας και του κορεσμού. Βλάβες στο κέντρο που ρυθμίζει τον κορεσμό έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση της παθολογικής μορφής παχυσαρκίας. Αυτό συμβαίνει, σαν απάντηση στην απορύθμιση διαφόρων ορμονών που ελέγχουν την ενεργειακή κατανάλωση και την λήψη της τροφής, όπως η λεπτίνη και η προπιομελανοκορτίνη (Puhl and Heuer, 2012)

Ενδοκρινικά αίτια

Ένα μικρό ποσοστό εμφάνισης παχυσαρκίας, περίπου 1%, των περιπτώσεων, θεωρείται πως οφείλεται σε διαταραχές του ενδοκρινολογικού συστήματος, με έμφαση στην διαταραχή του θυρεοειδούς αδένου. Οι ενδοκρινολογικές παθήσεις που προκαλούν παχυσαρκία στους ενήλικες είναι κυρίως ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η εμμηνόπαυση και ο υπογοναδισμός. Στα παιδιά, αντίστοιχα, η εκδήλωση παχυσαρκίας οφείλεται σε όγκους του υποθαλάμου, όπως το κραιοφαρυγγίωμα, στην έλλειψη αυξητικής ορμόνης και στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό (Gregoire, 2001).

Διατροφή και Παχυσαρκία

Ο τρόπος διατροφής επηρεάζει το σωματικό βάρος. Οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς χάνουν τον έλεγχο της ποσότητας που προσλαμβάνουν καθημερινά ενώ και η συχνότητα των γευμάτων έχει επίσης σημασία στην εμφάνιση της παχυσαρκίας (Κατσίκης κ.α., 2009).

Σε έρευνες που έχουν διεξαχθεί, όσα άτομα κατανάλωναν 1-2 γεύματα είχαν παραπάνω

βάρος σε σχέση με εκείνα που περιλάμβαναν 3 ή και περισσότερα γεύματα στην μέρα τους (Flier *et al.*, 2000). Ένας ακόμα παράγοντας παχυσαρκίας είναι η κατανάλωση φαγητού εκτός σπιτιού σε εστιατόρια ή ταχυφαγεία (fast food), τα ενδιάμεσα σνακ και τα γλυκά τα οποία έχουν χαμηλή δύναμη κορεσμού και αυξημένη ενεργειακή πυκνότητα που οδηγεί στην παθητική υπερκατανάλωση τροφής, με άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους (Drewnowski and Darmon, 2005· Vernarelli *et al.*, 2015· Prentice and Jebb, 2003). Εντούτοις, ο αριθμός των γευμάτων δεν καθορίζει από μόνος του την εμφάνιση ή την επιδείνωση της παχυσαρκίας. Όταν ο αριθμός των γευμάτων συνδυαστεί με την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, την ελάττωση της φυσικής άσκησης και την ελάττωση των μεταβολικών αναγκών με την πάροδο της ηλικίας, τότε η υπερλιπογένεση που παρατηρείται στα αραιά γεύματα, συμβάλλει στην αύξηση του βάρους (Swinburn *et al.*, 2004).

Μια άλλη διατροφική παράμετρος που οδηγεί στην εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι η ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων η οποία ορίζεται ως ο λόγος της ποσότητας ενέργειας ανά μονάδα βάρους των τροφίμων (kcal/gr) (Vernarelli *et al.*, 2015).

Συνολικά οι μελέτες έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι ενήλικες είχαν μια διατροφή πλούσια σε τρόφιμα υψηλής ενεργειακής πυκνότητας σε σχέση με τους αδύνατους ενήλικες που κατανάλωναν τρόφιμα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας. Πιο συγκεκριμένα, η εκτιμώμενη πρόσληψη ενέργειας από τρόφιμα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας για τους άνδρες και τις γυναίκες, ήταν 432 και 278kcal ανά ημέρα, μικρότερη αντίστοιχα, από εκείνη που προσλάμβαναν άτομα που κατανάλωναν τρόφιμα υψηλής ενεργειακής πυκνότητας (Vernarelli *et al.*, 2015· Ledikwe *et al.*, 2006).

Μια ακόμα παράμετρος που φαίνεται να σχετίζεται με την διατροφή και την εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι το εισόδημα. Τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας βρέθηκαν μεταξύ των ομάδων χαμηλότερου εισοδήματος. Η παχυσαρκία φαίνεται να έχει άμεση σχέση με τα τρόφιμα χαμηλού κόστους όπως είναι τα επεξεργασμένα δημητριακά, τα πρόσθετα σάκχαρα και λιπαρά που τυγχάνει να είναι τα πιο θερμιδογόνα και τα πιο εύγευστα, σε σχέση με τα άπαχα κρέατα, τα ψάρια, τα φρέσκα λαχανικά και τα φρούτα που στις χώρες του εξωτερικού κοστίζουν περισσότερο (Drewnowski and Darmon, 2005).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα τρόφιμα όπως τα φρούτα και τα λαχανικά μειώνουν την πρόσληψη του λίπους και της ενέργειας οπότε δεν έχουν συνδεθεί με υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας (Rolls *et al.*, 2004).

Σωματική δραστηριότητα και Παχυσαρκία

Ο συνδυασμός της απουσίας σωματικής δραστηριότητας και της αυξημένης πρόσληψης τροφής συμβάλλει σημαντικά στο ενεργειακό πλεόνασμα με αποτέλεσμα την εναπόθεση λίπους και την αύξηση του βάρους. Μελέτες έχουν δείξει πως τα παχύσαρκα άτομα έχουν χαμηλότερη φυσική δραστηριότητα από τα άτομα με φυσιολογικό βάρος, επομένως υπάρχει θετική συσχέτιση της καθιστικής ζωής με την παχυσαρκία (Fishbein, 2001· Ziogou *et al.*, 2014).

Η διακοπή της αθλητικής δραστηριότητας ήταν υπεύθυνη για την παχυσαρκία όπως προέκυψε από μελέτη που διεξήχθη σε πρώην αθλητές οι οποίοι λόγω της αποχής τους από τον αθλητισμό, κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες τροφών σε σχέση με εκείνες που κατανάλωναν όταν αθλούνταν με αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους τους (Fishbein, 2001).

Φαρμακευτικές ουσίες και Παχυσαρκία

Ορισμένα φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της παχυσαρκίας, όπως τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα αντιδιαβητικά φάρμακα, η στεροειδής κορτιζόνη και τα αντισυλληπτικά χάπια. Τα αντικαταθλιπτικά συγκαταλέγονται στα φάρμακα που διεγείρουν την όρεξη καθώς επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και επηρεάζουν τα κέντρα του εγκεφάλου που σχετίζονται με την πείνα και τον κορεσμό προκαλώντας αύξηση του σωματικού βάρους από 5 έως 6 κιλά (Bray, 2004).

Άλλα σκευάσματα που συμβάλλουν στην πρόσληψη παραπανίσιων κιλών είναι τα αντιδιαβητικά φάρμακα όταν λαμβάνονται από ασθενείς που δεν κάνουν χρήση ινσουλίνης και όπου η αύξηση του βάρους είναι συνήθως ανάλογη με την μείωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Korelman, 2000).

Επίσης, σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους όπως και κατακράτηση υγρών, προκαλούν η κορτιζόνη και τα αντισυλληπτικά χάπια, καθώς εμφανίζουν οιδήματα εκτεταμένα σε όλο το σώμα αλλά κυρίως στο πρόσωπο, τον λαιμό, την κοιλιά και τους ώμους (Walker, 2006).

Άλλα αίτια της Παχυσαρκίας

Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση της παχυσαρκίας είναι η διακοπή του καπνίσματος καθώς και η ηλικία. Η διακοπή του καπνίσματος προκαλεί αύξηση της όρεξης εφόσον η νικοτίνη που περιέχει ο καπνός αποτελεί κατασταλτικό παράγοντα. Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι οι πρώην καπνιστές να προσπαθούν να καταπολεμήσουν την επιθυμία τους για τσιγάρο με την κατανάλωση διαφόρων σνακ. Στα αρχικά στάδια της διακοπής του καπνίσματος παρατηρείται μια αύξηση βάρους 2-5 κιλών η οποία οφείλεται στην αναδιάταξη του βασικού τους μεταβολισμού (Gruber and Frakes, 2006).

Παράλληλα, όσο ο άνθρωπος μεγαλώνει τόσο ο βασικός του μεταβολισμός μειώνεται και οι ανάγκες του για ενέργεια περιορίζονται. Το ποσοστό του λίπους αυξάνεται καθώς το μυϊκό σύστημα ατροφεί και η σωματική δραστηριότητα μειώνεται, γεγονός που δυσκολεύει την καύση των θερμίδων και ευνοεί την συσσώρευση λίπους στον οργανισμό (Freedman *et al.*, 2003· Koukourikos *et al.*, 2014).

1.1.5 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Μερικά από τα συμπτώματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία περιλαμβάνουν ψυχοκοινωνικά προβλήματα, αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο, διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης, ηπατικές και γαστρεντερικές διαταραχές, άπνοια ύπνου και μυοσκελετικές επιπλοκές (εικόνα 7).



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση των προβλημάτων που δημιουργεί η παχυσαρκία

Αναλυτικότερα τα νοσήματα και οι παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι:

1. Καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια)
2. Παθολογική ανοχή γλυκόζης, υπερινσουλιναμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
3. Αρτηριακή Υπέρταση Δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαιμία)
4. Αναπνευστικά νοσήματα (σύνδρομο άπνοιας ύπνου, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια)
5. Ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία
6. Οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία
7. Γαστρεντερικά νοσήματα (Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πεπτικό έλκος) Χολολιθίαση, λιπώδης διήθηση ήπατος
8. Ψυχολογικά νοσήματα (κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση, κοινωνική απομόνωση)
9. Ορμονο-εξαρτώμενοι καρκίνοι (ενδομήτριο, μαστός, ωθήκες, χοληδόχος κύστη, προστάτης, παχύ έντερο)
10. Σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών Υπογονιμότητα Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου (ολιγομηνόρροια, συχνομηνόρροια) Δερματικές εκδηλώσεις (υπερτρίχωση) Νεφρολιθίαση Πρώιμη ήβη (στα παιδιά)
11. Ψευδο-όγκος εγκεφάλου (στα παιδιά)
12. Φλεβικοί κίρσοι, αιμορροϊδοπάθεια

Επίσης η συχνότητα παθήσεων που σχετίζονται με τη παχυσαρκία δίνεται από τον παρακάτω πίνακα:

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2	57%
Υπέρταση	17%
Στεφανιαία νόσος	17%

Χολολιθίαση	30%
Οστεοαρθρίτιδα	14%
Καρκίνος μαστού	11%
Καρκίνος ενδομητρίου	11%
Καρκίνος παχέος εντέρου	11%

Πίνακας 5. Συχνότητα παθήσεων που σχετίζονται με τη παχυσαρκία

Σακχαρώδης διαβήτης

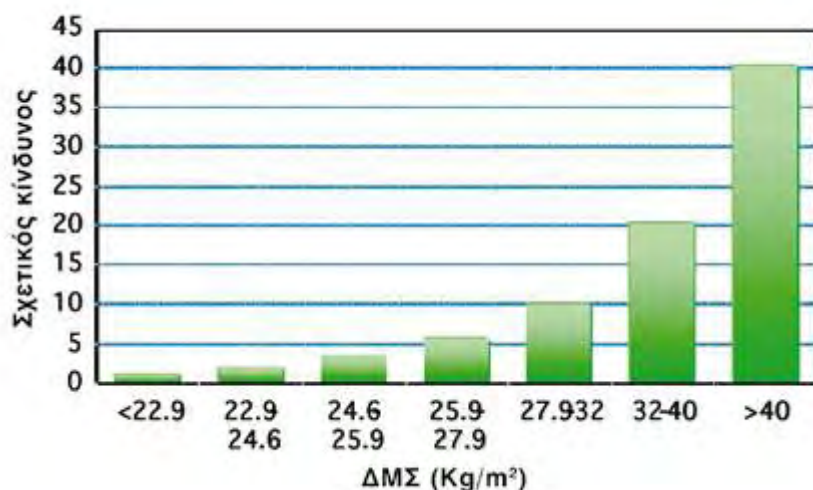
Μελέτες έχουν δείξει ότι η κεντρική παχυσαρκία και ειδικότερα η μεγάλη ποσότητα ενδοκοιλιακού ή σπλαχνικού λίπους αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση διαβήτη (Gahagan et al 2003, Yoon et al, 2006).

Συγκεκριμένα είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το 80 έως 90% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκοι. Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μια ανησυχητική αύξηση στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά, μια ασθένεια που μέχρι πρότινος απασχολούσε αποκλειστικά τους ενήλικες. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σε νεαρή ηλικία αποτελεί την πιο ραγδαίως αυξανόμενη μορφή διαβήτη σε Αμερική, Ευρώπη, Ιαπωνία και Αυστραλία καθώς είναι υπεύθυνη για 1 στις 5 διαγνώσεις διαβήτη σε εφήβους (Gahagan et al 2003).

Στις ΗΠΑ, σε ενήλικες παχύσαρκους, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι 2,9 φορές μεγαλύτερος, συγκριτικά με τα άτομα κανονικού σωματικού βάρους της ίδιας ηλικίας, ενώ είναι 3,8 φορές μεγαλύτερος σε παχύσαρκους ηλικίας 20 έως 45 ετών (Van Itallie 1985).

Στη μελέτη British Regional Heart Study, όπου 7.735 μεσήλικες Βρετανοί παρακολούθηθηκαν για 12,8 έτη, βρέθηκε ότι, οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι άνδρες, με ΔΜΣ πάνω από 27,9 είχαν 7 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη (Perry et al 1995).

Στη μελέτη του Chan και των συνεργατών του, σε 51.529 άνδρες που παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια, ηλικίας 45-75 ετών, βρέθηκε ότι αυτοί που είχαν ΔΜΣ 25 έως 26,9 είχαν 2,2 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη, σε σχέση με αυτούς που είχαν ΔΜΣ μικρότερο από 23 (Ghan et al 1994). Στη ίδια κλινική μελέτη βρέθηκε ότι όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 28, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δεκαπλασιάζεται, ενώ όταν ο ΔΜΣ είναι πάνω από 35, ο σχετικός κίνδυνος είναι 42,1 φορές μεγαλύτερος. Στο σχήμα 7.1 φαίνεται ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με το ΔΜΣ. Παρόμοια δεδομένα έχουν βρεθεί και στις γυναίκες. Στη μελέτη Nurses' Health Study, σε 110.000 γυναίκες, με μέσο όρο παρακολούθησης 14 έτη, βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τριπλασιάζεται, ακόμη και όταν ο ΔΜΣ είναι στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ΔΜΣ 22 έως 22,9), συγκριτικά με τις γυναίκες που είχαν ΔΜΣ μικρότερο από 22 (Golditz et al 1995) .



Εικόνα 8. Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τον ΔΜΣ (Φλωράκης, 2010-2011)

Χρόνια νεφρική νόσος

Σε σχέση με τους νεφρούς, η παχυσαρκία αποτελεί πρωταρχική αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), αφού προδιαθέτει στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης και αθηροματοσκλήρυνσης, τρεις από τις κυριότερες αιτίες του τελικού σταδίου ΧΝΝ (ΤΣΧΝΝ). Εκτός όμως από την σύνδεση της παχυσαρκίας με τους παραπάνω παράγοντες, ανάλυση των στοιχείων από διάφορες μελέτες και προγράμματα παρακολούθησης ασθενών, έδειξαν ότι η παχυσαρκία από μόνη της και ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες μπορεί να συνδέεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ. Έτσι ο κίνδυνος εμφάνισης ΤΣΧΝΝ σε άτομα με αυξανόμενες τιμές ΔΜΣ και σε υπερβολικά παχύσαρκα άτομα είναι προοδευτικά μεγαλύτερος έως και 5 φορές περισσότερο από άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ (Ελληνική Ιατρική Εταιρεία, 2013).

Καρδιαγγειακή νόσος

Στα παχύσαρκα άτομα έχει βρεθεί στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιμήκυνση του διαστήματος QT, η οποία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αρρυθμιών. Σε άλλη κλινική μελέτη, στην οποία συσχετίστηκε η παχυσαρκία με τη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες, βρέθηκε ότι όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 30, ο σχετικός κίνδυνος μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου και θανατηφόρων επεισοδίων στεφανιαίας νόσου σχεδόν τετραπλασιάζεται. Ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο με ΔΜΣ 23 έως 24,9 ήταν 1,49, ενώ για ΔΜΣ 25 έως 28,9 ήταν 2,06, σε σχέση με ΔΜΣ κάτω από 21 (Willet et al 1995).

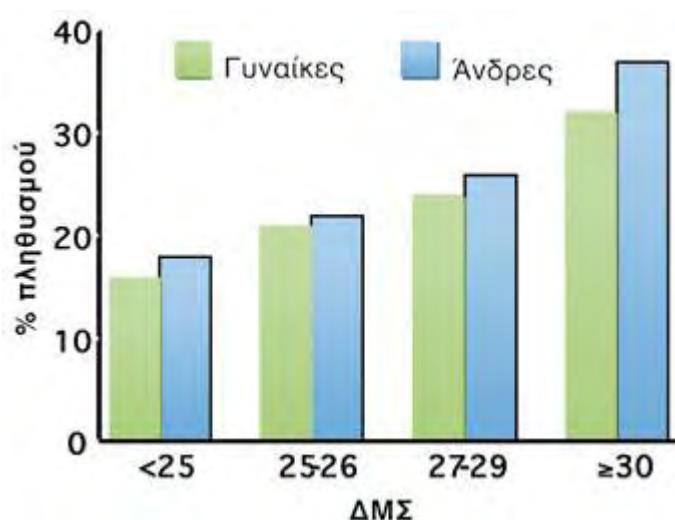
Στεφανιαία νόσος

Στην επιδημιολογική μελέτη Framingham αξιολογήθηκε η εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, σε σχέση με την ηλικία, τα επίπεδα της χοληστερόλης και το σωματικό βάρος. Βρέθηκε ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, ενώ οι μη καπνίζοντες υπέρβαροι άνδρες είχαν 3,9 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας, σε σχέση με τους άνδρες που είχαν ιδανικό σωματικό βάρος. Επίσης, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η παχυσαρκία συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο, γεγονός που οφείλεται,

ενδεχομένως, στις κοιλιακές αρρυθμίες και στις έκτακτες συστολές, που παρατηρούνται συχνότερα στα παχύσαρκα άτομα, τα οποία παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (Φλωράκης, 2010-2011).

Υπέρταση

Η υπέρταση εμφανίζεται πιο συχνά σε παχύσαρκα άτομα κάθε ηλικίας ενώ η παιδική παχυσαρκία ειδικότερα, αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα εμφάνισης παιδικής υπέρτασης. Όσον αφορά τον ενήλικο πληθυσμό, έρευνα στην Ιταλία έδειξε ότι η υπέρταση ήταν η δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη ασθένεια ενώ υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας και στα δύο φύλα με παρόμοια σημαντική θετική τάση (Calza et al 2008). Η εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, αυξάνεται σημαντικά με την παχυσαρκία, ενώ φαίνεται ότι η κεντρική (κοιλιακή) κατανομή του λίπους σχετίζεται πιο ισχυρότερα με την υπέρταση (Van Gaal et al 1998).



Εικόνα 9. Ποσοστά του πληθυσμού που εμφανίζουν υπέρταση, σε σχέση με το ΔΜΣ (Φλωράκης, 2010-2011)

Μεταβολικό Σύνδρομο

Με τον όρο Μεταβολικό Σύνδρομο περιγράφεται η παρουσία μεταβολικών και άλλων διαταραχών, που εμφανίζονται μαζί με συχνότητα μεγαλύτερη από την αναμενόμενη τυχαία συνύπαρξη. Η σπλαχνική παχυσαρκία κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου. Οι διαταραχές που περιλαμβάνονται στο μεταβολικό σύνδρομο είναι η κοιλιακή παχυσαρκία, η διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αύξηση του ουρικού οξέος και η αύξηση των παραγόντων πήξης και των δεικτών φλεγμονής (Φλωράκης, 2010-2011).

Το 1988, ο ερευνητής G. Reaven, ύστερα από αρκετές ερευνητικές προσπάθειες στο πεδίο της ινσουλινοαντοχής, όρισε για πρώτη φορά το σύνδρομο X (Reaven, 1988). Οι μεταβολικές διαταραχές, που συμπεριλήφθηκαν στο σύνδρομο X, ήταν η παρουσία αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, η δυσανεξία στη γλυκόζη, η υπερινσουλιναίμια, η αύξηση των τριγλυκεριδίων και των VLDL, η ελάτωση της HDL χοληστερόλης και η αρτηριακή υπέρταση. Ο Reaven θεωρούσε ότι όλες οι παραπάνω εκδηλώσεις του συνδρόμου X είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης και δεν

συμπεριέλαβε στις εκδηλώσεις του συνδρόμου την παχυσαρκία, γιατί πίστευε ότι η παχυσαρκία είναι αίτιο και όχι αποτέλεσμα της ινσουλινοαντίστασης. Εντούτοις, τόνισε τη σημασία της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και της αύξησης της φυσικής δραστηριότητας για την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Έτσι, λοιπόν, το 1998, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) χρησιμοποίησε τον όρο Μεταβολικό Σύνδρομο, και όχι Σύνδρομο X, συμπεριλαμβάνοντας την παχυσαρκία στα κριτήρια ορισμού του συνδρόμου. Ο λόγος για τον οποίο ο Π.Ο.Υ. επαναπροσδιόρισε το σύνδρομο αυτό ήταν ότι άτομα με κεντρική παχυσαρκία, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, με ή χωρίς υπεργλυκαιμία, έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αγγειακής νόσου των μεγάλων αγγείων και εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων είναι πολύ ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, από ό,τι η κάθε μία συνιστώσα του συνδρόμου ξεχωριστά. Τα δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι το μεταβολικό σύνδρομο διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αυξάνει τον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη, ενώ η συνολική θνησιμότητα πενταπλασιάζεται, σε χρονικό διάστημα 5 έως 10 ετών (Alberti et al 1998).

Σήμερα, υπάρχουν αρκετοί ορισμοί του Μεταβολικού Συνδρόμου, οι οποίοι περιλαμβάνουν αρκετές ετερογενείς ομάδες ατόμων. Ιδιαίτερα, όσον αφορά τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της διαταραχής στο μεταβολισμό της γλυκόζης και για τον καθορισμό της κοιλιακής παχυσαρκίας, ο κάθε ορισμός χρησιμοποιεί διαφορετικά κριτήρια (Alberti et al 1998, National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001, , International Diabetes Federation, NCEP 2003).

Άτομα που έχουν μεταβολικό σύνδρομο με έναν ορισμό δεν έχουν μεταβολικό σύνδρομο με κάποιον άλλο ορισμό και αυτό δημιουργεί δυσκολία στη σύγκριση των κλινικών μελετών, στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί ορισμοί. Στη βιβλιογραφία υπάρχει, επίσης, κριτική για το κατά πόσο οι διάφοροι ορισμοί πληρούν, στην ουσία, την ύπαρξη του συνδρόμου.

Κατά τον Reaven, η ινσουλινοαντοχή δεν είναι νόσος, αλλά η περιγραφή μιας παθοφυσιολογικής κατάστασης, που αυξάνει την πιθανότητα σε ένα άτομο να εμφανίσει σχετιζόμενες κλινικές και βιοχημικές διαταραχές. Πρόσφατες κλινικές μελέτες παρέχουν στοιχεία, που ενισχύουν την άποψη ότι οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για τις κλινικές εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνουν οπωσδήποτε την ινσουλινοαντοχή ή και την υπερινσουλιναίμια, αλλά η ερμηνεία όλων των εκδηλώσεων του μεταβολικού συνδρόμου, απαιτεί την παρουσία περισσότερων αιτιολογικών παραγόντων (Meigs et al 1997, Hanley 2002).

Η παχυσαρκία και οι διαταραχές του λιπώδη ιστού, με την παραγωγή παραγόντων πήξης, κυτταροκινών και ορμονών, θεωρούνται αιτιολογικοί παράγοντες, που συμβάλουν στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (Grundey et al 2004).

Σύμφωνα με ευρήματα της NHANES III, ο συνολικός επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους εφήβους είναι 4,2% , το 41% εμφάνιζε 1 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου και το 14% 2 ή περισσότερους παράγοντες (Cook et al 2003).

Έρευνα που διεξήχθη στην Φιλανδία, ύστερα από μελέτη σε ενήλικους, έδειξε ότι τα μισά από τα παχύσαρκα παιδιά είχαν εξελιχθεί σε παχύσαρκους ενήλικες με έναν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή ενώ ο κίνδυνος αυτός ήταν

χαμηλότερος για τους παχύσαρκους ενήλικες που είχαν φυσιολογικό βάρος ως παιδιά (Vanhala et al 1998). Ο πιθανός μηχανισμός που εξηγεί αυτή την κατάσταση είναι το γεγονός ότι η παρουσία της παχυσαρκίας σε όλη την περίοδο από την παιδική ηλικία ως την ενήλικη ζωή αποτελεί την «γεννήτρια» για παρατεταμένη αντίσταση στην ινσουλίνη που καταλήγει στο σύμπλοκο υπέρτασης και μεταβολικών ανωμαλιών στο άτομο (Bjorntorp, 1990).

Καρκίνος

Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί, σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες, η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων καρκίνων και, ιδιαίτερα, των ορμονοξαρτώμενων καρκίνων. Έχει βρεθεί ότι οι παχύσαρκοι άνδρες εμφανίζουν συχνότερα καρκίνο του προστάτη (Armstrong et al 1975, Freedland et al 2008), ενώ οι παχύσαρκες γυναίκες μεγάλης ηλικίας, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως είναι ο καρκίνος του ενδομητρίου, των ωοθηκών και του μαστού (Barbusch et al 1996, Leitzmann et al 2009, Cohen et al 2008, Patel et al 2008).

Ειδικότερα, στον καρκίνο του μαστού έχει βρεθεί ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες, με ΔΜΣ πάνω από 27, έχουν σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού 1,2 έως 15 φορές μεγαλύτερο, ενώ, αντίθετα, οι προεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες έχουν μικρότερο κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος 0,6) (Barbusch et al 1996).

Το ποσοστό λίπους της τροφής, φαίνεται ότι είναι καθοριστικός παράγοντας κινδύνου. Έχει βρεθεί ότι, όταν τριπλασιαστεί η ημερήσια περιεκτικότητα της τροφής σε λίπος, δηλαδή από ποσοστό 15% σε 45%, η θνησιμότητα και η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού είναι 5,5 φορές υψηλότερη (Hirayama 1978, Albanes 1987).

Η παχυσαρκία, επίσης, σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της χοληδόχου κύστεως και καρκίνου του νεφρού (Adams et al 2008, Larsson et al 2007).

Προβλήματα πεπτικού συστήματος

Η επίδραση της παχυσαρκίας στο πεπτικό σύστημα, αφορά την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης, της χολολιθίασης και διαταραχές της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος. Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση χαρακτηρίζεται από αύξηση των ηπατικών ενζύμων και των τριγλυκεριδίων, ηπατομεγαλία και ιστολογική παρουσία τυπικών ευρημάτων αλκοολικής ηπατίτιδας, όπως είναι η λιπώδης διήθηση, η φλεγμονή, τα σωματίδια Mallory και η περικεντρική ίνωση, χωρίς ιστορικό ιογενούς ηπατίτιδας Β ή C (Clain et al 1987).

Σε ορισμένες περιπτώσεις η λιπώδης διήθηση μπορεί να συνοδεύεται από σημαντικό βαθμού ηπατική νέκρωση και να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος. Η χολολιθίαση είναι, επίσης, πιο συχνή σε παχύσαρκα άτομα και έχει βρεθεί ότι γυναίκες με ΔΜΣ πάνω από 45 έχουν επταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής χολολιθίασης, σε σύγκριση με τις γυναίκες με ΔΜΣ πάνω από 24 (Kamrath et al 1992).

Διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, όπως η ανωθυλακιορρηξία και η υπογονιμότητα. Είναι γνωστό ότι η πυροδότηση της εμμηναρχής σχετίζεται με το σωματικό βάρος. Η ερμηνεία του φαινομένου αυτού

σχετίζεται, ενδεχομένως, με τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό, η οποία στέλνει μήνυμα στον υποθάλαμο ότι τα ενεργειακά αποθέματα της γυναίκας είναι ικανά να φέρουν σε πέρας μια εγκυμοσύνη (Bray, 1997).

Σε παλιές αναφορές, η επίπτωση της παχυσαρκίας ήταν τέσσερις έως πέντε φορές υψηλότερη στις γυναίκες με δευτεροπαθή αμηνόρροια, σε σχέση με τις γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιωρρηκτικούς κύκλους (Mitchell et al 1953, Hartz et al 1979). Υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, ηλικίας 23 ετών, παρουσίαζαν 1,32 φορές και 1,75 φορές, αντίστοιχα, μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου (Lake et al 1997).

Στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, το οποίο χαρακτηρίζεται από χρόνια ολιγοωοθυλακιωρρηξία ή ανωοθυλακιωρρηξία και υπερανδρογοναιμία, οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, σε σχέση με τις λεπτόσωμες γυναίκες (Kiddy et al 1990, Balen et al 1995).

Όσον αφορά την υπογονιμότητα, έχει βρεθεί ότι οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό σε αυτόματες αποβολές πρώτου τριμήνου, σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Επιπλέον, οι δόσεις της κιτρικής κλομιφένης, που απαιτούνται για την πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας, στις παχύσαρκες γυναίκες, είναι υψηλότερες. Όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 35, τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης, ύστερα από πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας με γοναδοτροπίνες, είναι χαμηλότερα (Norman et al 1998).

Εγκυμοσύνη

Η παχυσαρκία, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης, αναιμίας και θρομβοεμβολικής νόσου. Στις παχύσαρκες λεχαιίδες αυξάνεται η μετεγχειρητική νοσηρότητα, ενώ η μητρική παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στο νεογνό (Wolfe 1998, Cnattingius et al 1998). Δεδομένα από 56.867 γεννήσεις έδειξαν ότι τα ποσοστά μειζόνων συγγενών ανωμαλιών ήταν 7,8%, 8,8% και 14,4% στα νεογνά γυναικών με φυσιολογικό βάρος, στα νεογνά υπέρβαρων γυναικών και στα νεογνά παχύσαρκων γυναικών, αντίστοιχα. Η αύξηση των συγγενών ανωμαλιών αφορά, κυρίως, ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα.

Η παχυσαρκία, επίσης, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κρυφορχίας στα άρρενα νεογνά (σχετικός κίνδυνος 2,42), ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης μακροσωμίας στα νεογνά παχύσαρκων γυναικών είναι από 0,4 έως 18 φορές υψηλότερος, συγκρινόμενος με τον κίνδυνο των γυναικών με φυσιολογικό σωματικό βάρος (Prentice et al 1996).

Αναπνευστικά Προβλήματα

Η παχυσαρκία μπορεί να έχει άμεση επίδραση στη μηχανική συμπεριφορά του αναπνευστικού συστήματος οδηγώντας σε μείωση του όγκου του πνεύμονα αλλά και της μυϊκής δύναμης του αναπνευστικού. Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας στην παχυσαρκία, είναι συχνότερες, με αποτέλεσμα το αίσθημα δύσπνοιας στην κόπωση να είναι ένα συχνό σύμπτωμα στους παχύσαρκους ασθενείς. Οι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας ύπνου (Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSA), που εκδηλώνεται κλινικά με ροχαλητό, άπνοιες στον ύπνο πάνω από 5 την ώρα, υπνηλία την ημέρα, ανήσυχος ύπνος, κόπωση, κεφαλαλγία και υπέρταση παρατηρούνται σε ποσοστό που κυμαίνεται 60% έως 70% στους παχύσαρκους ασθενείς. Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας

γίνονται ακόμη σοβαρότερες στο σύνδρομο παχυσαρκίας- κυψελιδικού υποαερισμού (Pickwick syndrome) (Φλωράκης, 2010-2011).

Μυοσκελετικά Προβλήματα

Τα υπέρβαρα παιδιά είναι επιρρεπή στην εμφάνιση δυσμορφιών στα οστά που μπορεί να προδιαθέτουν και για άλλα ορθοπεδικά προβλήματα αργότερα στη ζωή τους, ενώ το υπερβάλλον βάρος μπορεί να προκαλέσει τραυματισμούς στη σπονδυλική στήλη, σκολίωση και οστεοαρθρίτιδα. Όσον αφορά την οστική μάζα, είναι γνωστό ότι οι παχύσαρκες γυναίκες, σε αντίθεση με τις λεπτώσμες, δεν εμφανίζουν οστεοπόρωση, ενώ, αντίθετα, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα οστεο-αρθρίτιδας (Van Loan et al 1998, Haffner et al 1993).

Στη μελέτη Framingham Osteoarthritis, που έγινε το χρονικό διάστημα 1948-1951, σε άτομα με μέση ηλικία τα 37 έτη, βρέθηκε ότι τα άτομα που είχαν αυξημένο σωματικό βάρος εμφάνιζαν αύξηση, κατά 50%, του κινδύνου για οστεοαρθρίτιδα γόνατος, τα επόμενα 36 χρόνια (Felson et al 1995).

Ψυχολογικές συνέπειες

Η σχέση του σωματικού βάρους με την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας είναι ένα θέμα ανοιχτό προς διερεύνηση. Τα πράγματα είναι πιο συγκεκριμένα για το χαμηλό σωματικό βάρος (π.χ. ψυχογενής ανορεξία). Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με την κατάθλιψη και έχει συνδεθεί με τις αγχώδεις διαταραχές ως εξής: θετική συσχέτιση με τη διαταραχή πανικού, κυρίως στις γυναίκες, τη διαταραχή κοινωνικού άγχους και τις ειδικές φοβίες. Όσον αφορά τη διαταραχή γενικευμένου άγχους, έχει αναφερθεί θετική, αλλά και αρνητική συσχέτιση. Λίγες μόνον μελέτες αναφέρουν συσχέτιση της παχυσαρκίας με την αγοραφοβία, τις κρίσεις πανικού και τη μετατραυματική διαταραχή εκ στρες. Τέλος, δεν έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.

Το άγχος αποτελεί, επίσης, ένα σύνηθες σύμπτωμα στις διαταραχές προσωπικότητας. Δεν υπάρχει ένα μοναδικό προφίλ προσωπικότητας που να συνδέεται με την κακοήθη παχυσαρκία, αλλά αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό χαμηλή αυτοεκτίμηση και δυσκολότερο έλεγχο των παρορμήσεων. Παρουσιάζουν εξαρτητικά και παθητικο-επιθετικά στοιχεία προσωπικότητας, καθώς και μία τάση να σωματοποιούν ή/και να αρνούνται το πρόβλημα. Συχνά η σκέψη τους είναι διχοτομική και καταστροφολογική. Οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλή συνεργατικότητα και δυσκολεύονται να δουν τον εαυτό τους ως αυτόνομο και ολοκληρωμένο. Τέλος, σημαντικό στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι τα παχύσαρκα άτομα αποτελούν αντικείμενο προκατάληψης και διακρίσεων γενικότερα στην καθημερινή τους ζωή. Γι' αυτό τον λόγο η θεραπευτική προσέγγιση οφείλει να προσπαθεί να ανακουφίσει τα αισθήματα ενοχής και απόρριψης που νιώθουν (Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, 2012).

1.1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μεταξύ των ιατρικών τακτικών για την ελάττωση του σωματικού λίπους περιέχονται παράλληλα διάφορες εξειδικευμένες τακτικές όπως είναι για παράδειγμα οι καταλληλότερες δίαιτες, η σωματική άσκηση, η φαρμακευτική αγωγή αλλά και διάφορες χειρουργικές παρεμβάσεις. (Denis et al 2013)

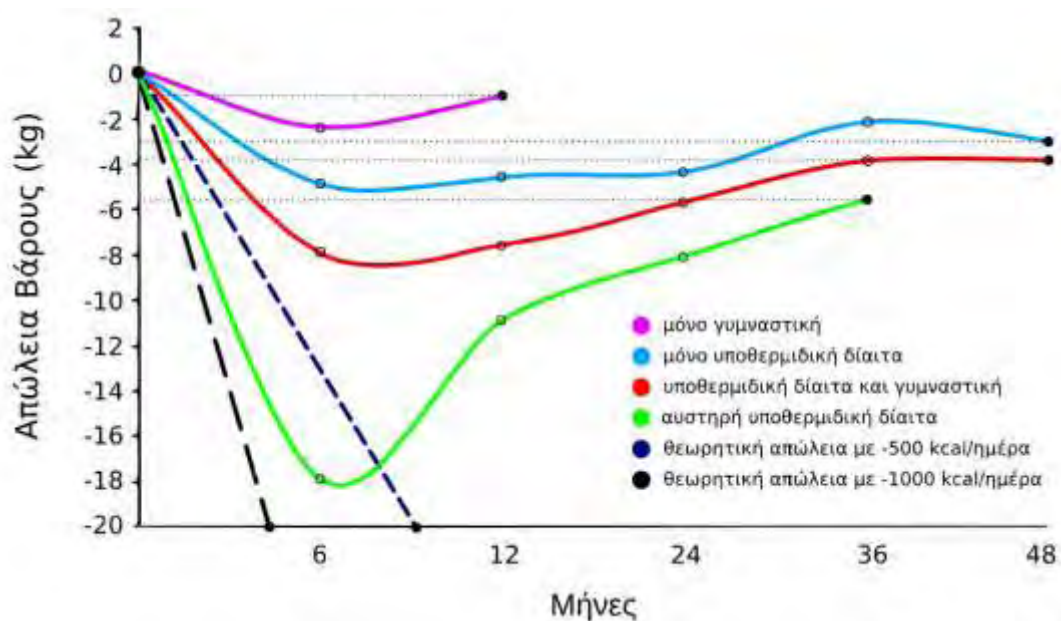
Μια διαφορετική τακτική από τη δίαιτα είναι η σωματική άσκηση, η οποία προτιμάται τις περισσότερες φορές με κυριότερο στόχο την καταπολέμηση της παχυσαρκίας.

Υφίστανται, όμως, αρκετές αμφιβολίες σε ότι έχει να κάνει με τη μορφή της άσκησης και τη σχέση που έχει αυτή με το φαινόμενο της παχυσαρκίας αλλά και την αποδοτικότητα που θα έχει για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου φαινομένου (Berrington de Gonzalez et al 2010).

Διάφοροι κοινωνιολόγοι, κατά καιρούς, έχουν εκφράσει τη φοβία τους σε ότι αφορά την εστίαση που υπάρχει στη σωματική εξάσκηση από τους παγκόσμιους φορείς αλλά και από τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης, καθώς συμπίπτει με μια πιο μακρά τακτική με την οποία υφίσταται προώθηση διάφορων οικονομικών συμφερόντων τεράστιων επιχειρήσεων και οργανισμών στον κλάδο της παραγωγής αλλά και της διάθεσης διάφορων τροφών.

Σε ότι έχει να κάνει με τη φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να τονιστεί πως γίνεται υποστηρικτική χρήση παράλληλα με μια δίαιτα είτε σε περιστάσεις αποτυχίας κάποιας άλλης μεθόδου αντιμετώπισης. Διάφορα φάρμακα κατά του φαινομένου αυτού είναι εφικτό να ληφθούν με στόχο να υπάρξει ελάττωση της όρεξης. Παρά το γεγονός αυτό, όμως, τα συγκεκριμένα φάρμακα είναι αμφιλεγόμενα σε ότι έχει να κάνει με την αποδοτικότητα τους αλλά και με την ασφάλεια την οποία έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν στους ασθενείς.

Τέλος, σε ότι έχει να κάνει με την τακτική της χειρουργικής παρέμβασης θα πρέπει να επισημανθεί πως υπάρχουν σημαντικές περιπτώσεις, όπου οι συγκεκριμένες επεμβάσεις υλοποιούνται με τη χρήση ενός ενδογαστρικού μπαλονιού το οποίο έχει την ευχέρεια να ελαττώσει τον όγκο του στομαχιού είτε το μήκος του εντέρου, προκαλώντας με τον τρόπο αυτόν έναν πολύ πιο γρήγορο κορεσμό και ελαττωμένη δυνατότητα απορρόφησης των διάφορων θρεπτικών συστατικών από τα τρόφιμα (Sharifi-Mollayousefi et al 2008).



Εικόνα 10. Απώλεια βάρους κατά μέσο όρο με υποθερμιδικές δίαιτες (Λάσκη, 2008)

Οι χειρουργικές τακτικές καταπολέμησης του φαινομένου της παχυσαρκίας πραγματοποιούνται σε παθολογική παχυσαρκία με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 40 και με συνοδό νοσηρότητα, όπου χρειάζεται άμεση απώλεια βάρους. Τα τελευταία έτη, οι χειρουργικές τακτικές έχουν παρουσιάσει τεράστια βελτίωση και προτείνεται για

περιορισμό της χωρητικότητας του στομαχιού με διαφοροποιημένους βαθμούς διαμερισματοποίησης, γαστρική παράκαμψη με γαστρονησιδική αναστόμωση και χολοπαγκρεατική παράκαμψη.

Οι παραπάνω τακτικές πραγματοποιούνται σε παχύσαρκους ανθρώπους με καλά είτε μέτρια αποτελέσματα που δυστυχώς δεν είναι μακροχρόνια. Τα τελευταία έτη, έχουν οριοθετηθεί καινούρια κριτήρια και προϋποθέσεις για την εκτίμηση της επιτυχίας της αντιμετώπισης του συγκεκριμένου φαινομένου π.χ. έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D. Για να υπάρξει συντήρηση και σταθεροποίηση του βάρους διαχρονικά, ακόμα και σε περίπτωση όπου δεν επιτευχθεί με φυσιολογική απώλεια βάρους, θα πρέπει να υπάρξει μικρή συχνότητα υποτροπής και ελάττωση της νοσηρότητας η οποία προέρχεται ως επί το πλείστον από την παχυσαρκία (Flynn et al 2006).

Οι παχύσαρκοι άνθρωποι θα πρέπει να έχουν συνεχόμενο ενδιαφέρον για απώλεια βάρους και να έχουν γνώση πως η συντήρηση του βάρους χρειάζεται παρατεταμένο και προσεκτικό ισοζύγιο ενέργεια και μεταβολή του τρόπου ζωής με στόχο η ελάττωση βάρους να έχει διάρκεια. Για τον λόγο αυτόν, πριν αλλά και κατά την περίοδο της μείωσης του βάρους, οι άνθρωποι αυτοί έχουν την ανάγκη ενθάρρυνσης και ψυχολογικής τόνωσης καθώς όπως αναφέρθηκε και παραπάνω ο ψυχολογικός παράγοντας παίζει καθοριστικό ρόλο. Η απώλεια 5% έως και 10% του βάρους είναι ρεαλιστικός στόχος, σε αντίθεση με το να αποκτήσει ο ασθενής ιδεώδες βάρος το οποίο δεν είναι εφικτό (McGreenvy et al 2005).

BMI	Κίνδυνος	Είδος θεραπείας
25 - < 27	Μικρός	Σωστή διατροφή &/ή μέτριος περιορισμός θερμίδων Αύξηση φυσικής δραστηριότητας Αλλαγή τρόπου ζωής
27 - < 30	Μέτριος	Όλα τα ανωτέρω & ήπια υποθερμιδική δίαιτα
30 - < 35	Μεγάλος	Όλα τα ανωτέρω & φάρμακα
35 - < 40	Πολύ μεγάλος	Όλα τα ανωτέρω & δίαιτα με πολύ χαμηλές θερμίδες
≥ 40	Υπερβολικά μεγάλος	Όλα τα ανωτέρω & χειρουργική αντιμετώπιση

Πίνακας 6 : ΔΜΣ και κίνδυνος ανάλογα με το είδος θεραπείας της παχυσαρκίας (Τούντας, 2009)

1.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Μεταξύ των μεθόδων αντιμετώπισης της παχυσαρκίας εξέχουσα θέση κατέχει η δίαιτα. Η τακτική αυτή την οποία καλείται να ακολουθήσει ο ασθενής έχει σημαντικό ρόλο στην καταπολέμηση της αρρώστιας αυτής, παρά το γεγονός πως στην επιστημονική κοινότητα υφίστανται αντικρουόμενες απόψεις σε ότι έχει να κάνει με τις αρχές που χρειάζεται να υπάρχουν για τον καθορισμό του κατάλληλου διαιτολογίου για τον εκάστοτε ασθενή με

παρόμοιο πρόβλημα. Οι δίαιτες οι οποίες έχουν κατά περιόδους προταθεί, σύμφωνα με την προσέγγιση την οποία ακολουθούν, κατηγοριοποιούνται σε διάφορες κατηγορίες όπως είναι οι εξής :

Δίαιτες οι οποίες περιέχουν χαμηλά ποσοστά λιπαρών

Δίαιτες οι οποίες περιέχουν χαμηλά ποσοστά υδατανθράκων

Δίαιτες υγρών

Υποθερμιδικές δίαιτες

Παρόμοιο βασικό γνώρισμα όλων των παραπάνω τακτικών αδυνατίσματος είναι ο περιορισμός (μέχρι και ολικός περιορισμός) των γλυκισμάτων, σε διαφοροποιημένα, όμως, πλαίσια αιτιολόγησης.

1.2.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

Μεσογειακή Διατροφή

Η Μεσογειακή Διατροφή ψηφίστηκε σαν η κορυφαία διατροφή για το 2019.

Η Μεσογειακή Διατροφή, είναι ένα πρότυπο διατροφής που χαρακτηρίζει έναν συγκεκριμένο τρόπο ζωής και πολιτισμό, που έχει αναφερθεί ότι συμβάλει στην καλύτερη υγεία και ποιότητα ζωής. Παραδοσιακά, αποτελούσε το πρότυπο διατροφής των ελαιοπαραγωγών περιοχών της Μεσογείου μέχρι τη δεκαετία του 1960 (Keys, 1980).

Η σχέση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής και της υγείας γνωστοποιήθηκε από την Έρευνα των Επτά Χωρών η οποία ξεκίνησε το 1947 από τον Ancel Keys στην Μινεσότα.

Στην έρευνα έλαβαν χώρα οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η Φινλανδία, η Ολλανδία, η

Ιταλία, η Ελλάδα με συγκεκριμένους τόπους την Κρήτη και την Κέρκυρα, η πρώην

Γιουγκοσλαβία και η Ιαπωνία με σκοπό να εξερευνηθούν όλα τα ερωτήματα που

αφορούσαν την καρδιά και τις αγγειακές παθήσεις μεταξύ των χωρών που έχουν

διαφορετικές παραδοσιακές διατροφικές συνήθειες και τρόπο ζωής. Τα αποτελέσματα

έδειξαν πως συγκεκριμένα στην περιοχή της Κρήτης, όπου ο πληθυσμός συμμορφωνόταν

με το μεσογειακό πρότυπο διατροφής είχε μικρότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από

καρδιαγγειακές παθήσεις (Keys, 1980· Keys *et al.*, 1986· Assman *et al.*, 2000).

Το 1994 ο Οργανισμός Υγείας Oldways, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το

Πανεπιστήμιο του Harvard παρουσίασαν τα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής

μέσω της διαδεδομένης Μεσογειακής Πυραμίδας, που σχεδιάστηκε από τον Walter Willet

το 1992 (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Μεσογειακή πυραμίδα

Η πυραμίδα απεικονίζει τροφές που καταναλώνονταν στην Ελλάδα την δεκαετία του '60 καθώς και την συχνότητα τους. Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου, λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και ανεπεξέργαστων δημητριακών, μέτρια ως υψηλή κατανάλωση ψαριών, χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος, και χαμηλή ως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Χαρακτηριστικά της, επίσης, είναι η μετρημένη κατανάλωση κρασιού, κυρίως κατά την διάρκεια των γευμάτων, και τα χαμηλά επίπεδα σε κορεσμένα λιπαρά (7-8% της ενέργειας), με το συνολικό λίπος να κυμαίνεται σε ποσοστά μικρότερα του 25% έως και μεγαλύτερα του 35% της ενέργειας, από τη μια περιοχή στην άλλη. (Τριχοπούλου, 2010· Willett *et al.*, 1995· Assman *et al.*, 2000).

Παρ' όλα αυτά τα αποδεκτά εύρη κατανομής μακροθρεπτικών συστατικών στην συνολική ημερήσια θερμιδική πρόσληψη για την Μεσογειακή Διατροφή είναι 55-60% από τους υδατάνθρακες, το 10-15% από τις πρωτεΐνες και το 25-30% από το λίπος (Altomare *et al.*, 2013).

Η Μεσογειακή Διατροφή σε σχέση με την Παχυσαρκία

Το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο μπορεί να αποτελέσει ένα δυναμικό εργαλείο για την πρόληψη της παχυσαρκίας. Πολλές μελέτες δείχνουν πως η προσήλωση στην Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να επιφέρει την μείωση του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ, της περιμέτρου μέσης, του σπλαχνικού λίπους ή της κοιλιακής παχυσαρκίας. Επίσης η υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή έχει συσχετιστεί αντίστροφα με τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας, καθώς η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρασιού, τα ψάρια, οι ξηροί καρποί και η χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ποτών και αναψυκτικών αποτελούν προστατευτικούς παράγοντες (Bertoli *et al.*, 2015· Martínez-González *et al.*, 2012· Greco *et al.*, 2014).

Η κατανάλωση των τροφίμων που αναφέρονται στην Μεσογειακή Διατροφική Πυραμίδα οδηγούν σε υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών, αντιοξειδωτικών, μαγνησίου και ακόρεστων λιπαρών οξέων και επιπλέον, αυτή η δίαιτα χαρακτηρίζεται από τρόφιμα με χαμηλό βαθμό ενεργειακής πυκνότητας συνολικά, που μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη της αύξησης του βάρους. (Schroder, 2007)

Μία από τις πιο σημαντικές μελέτες που εξέτασαν την σχέση της Μεσογειακής Διατροφής και της παχυσαρκίας ήταν η μελέτη ΑΤΤΙCΑ που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, από τον Μάιο του 2001 έως και τον Δεκέμβριο του 2002. Συμμετείχαν συνολικά 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής (i) με την περίμετρο μέσης, (ii) την περίμετρο ισχίων, (iii) τον λόγο μέσης-ισχίων (iv) τον Δείκτη Μάζας Σώματος μετά την προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο στην εξίσωση, (v) τον επιπολασμό του υπερβολικού βάρους, (vi) της παχυσαρκίας και (vii) της κεντρικής παχυσαρκίας. Επιπλέον, η ανάλυση για την ομάδα των τροφίμων έδειξε ότι ο ΔΜΣ, ήταν αντιστρόφως ανάλογος με την ποσότητα κατανάλωσης οσπρίων, γαλακτοκομικών προϊόντων και λαχανικών ενώ, συσχετιζόταν θετικά με την κατανάλωση του κόκκινου κρέατος (Panagiotakos *et al.*, 2006).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, πολλές επιδημιολογικές έρευνες έχουν αναφέρει ότι η τήρηση της Μεσογειακής Διατροφής συνδέεται αρνητικά με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία. Ορισμένες από αυτές τις έρευνες παραδίδονται παρακάτω:

- η έρευνα Παιδικής Παχυσαρκίας στην Ελλάδα (GRECO- Greek Childhood Obesity), παρατήρησε αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας να συνδέονται με την χαμηλή

προσκόλληση των ατόμων στην Μεσογειακή Διατροφή (Lairon, 2015). Η περίοδος της μελέτης διήρκεσε από τον Οκτώβριο του 2008 έως τον Μάιο του 2009 (Risvas *et al.*, 2012).

- η σχέση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής και της Περιφέρειας Μέσης μελετήθηκε σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού της Ισπανίας με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι η προσκόλληση στην Μεσογειακή Διατροφή μειώνουν τον κίνδυνο αυξημένης Περιφέρειας Μέσης στον νεανικό πληθυσμό (Lairon, 2015).
- η μελέτη EPIC κατά την περίοδο 1992 έως 2000 (Riboli *et al.*, 2002). Αξιολόγησε την προσκόλληση 497.308 ατόμων στην Μεσογειακή Διατροφή, παρακολουθώντας παράλληλα τις τιμές του ΔΜΣ και της Περιφέρειας Μέσης σε 10 Ευρωπαϊκές χώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένες τιμές για την Περιφέρεια Μέσης και του ΔΜΣ με την δυνατότερη συσχέτιση να επικρατεί στις Βόρειες Ευρωπαϊκές Χώρες. Επίσης παρατηρήθηκε και συνολική μείωση της κοιλιακής παχυσαρκίας (Lairon, 2015).
- η μελέτη των Μεσογειακών Νησιών (MEDIS- The Mediterranean Island Study) ερευνήσε την σχέση μεταξύ των θρεπτικών συστατικών και της κεντρικής ή απλής παχυσαρκίας σε ηλικιωμένους ανθρώπους που ζούσαν σε 8 μεσογειακά νησιά συμπεριλαμβανομένων της Ελλάδας και της Κύπρου κατά την περίοδο 2005 έως 2007. Η επικράτηση της παχυσαρκίας ήταν 27% στους άνδρες και 39% στις γυναίκες, ενώ η επικράτηση της κεντρικής παχυσαρκίας ήταν 73% στους άνδρες και 87% στις γυναίκες (Lairon, 2015). Ένα από τα σημαντικά ευρήματα είναι πως η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνών έχουν πραγματοποιηθεί σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ισχυροποιώντας έτσι την παρατήρηση ότι το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής συμβάλλει στη διατήρηση ή τη μείωση του σωματικού βάρους πιο αποτελεσματικά από ό, τι άλλες μικτές δίαιτες (Lairon, 2015).

Δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών και Δίαιτες Χαμηλών Λιπαρών

Τρέχουσες διαιτητικές συστάσεις υποστηρίζουν πως η κατάλληλη θεραπευτική μέθοδος για την διαχείριση του βάρους στην παχυσαρκία είναι η δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών, με μία μέτρια μείωση των συνολικών θερμίδων (Tay *et al.*, 2008· Escott-Stump, 2012).

Ωστόσο, υπήρξε ένα ενδιαφέρον για την χρήση μίας δίαιτας Χαμηλών Υδατανθράκων-Υψηλών Λιπαρών που διάφορες ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες υποστήριξαν πως επιφέρει μεγαλύτερη μείωση στο σωματικό βάρος σε σχέση με την δίαιτα Χαμηλών λιπαρών στο διάστημα των 6 μηνών (Brehm *et al.*, 2003· Foster *et al.*, 2003· McAuley *et al.*, 2005).

Τα δεδομένα δείχνουν πως γενικά οι δίαιτες για την απώλεια σωματικού βάρους θα πρέπει να περιλαμβάνουν μέτρια ποσότητα υδατανθράκων (35-50% της συνολικής ενέργειας), μέτρια ποσότητα λιπαρών (25-35% της συνολικής ενέργειας), και μια ποσότητα πρωτεΐνης περίπου στο 25-35% της ενέργειας. Πιο συγκεκριμένα να αποφεύγεται η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ενεργειακά πυκνών τροφίμων ή σνακ, υψηλής θερμιδικής αξίας ποτά και τρόφιμα με κενές θερμίδες (Escott-Stump, 2012).

Η χαμηλή σε υδατάνθρακες διατροφή προβλέπει μία αρχική συνολική πρόσληψη υδατανθράκων των 20-30g ή λιγότερο ανά ημέρα, χωρίς τον περιορισμό των θερμίδων. Οι χαμηλές σε υδατάνθρακες δίαιτες τείνουν να καταλήγουν σε μειωμένη πρόσληψη ινών και φρούτων, και αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης από ζωικές πηγές που είναι όμως πλούσια σε χοληστερόλη και κορεσμένα λιπαρά. (Noto *et al.*, 2013· McVay *et al.*, 2016). Η δίαιτα με χαμηλά λιπαρά προδιαγράφει για την πρόσληψη του συνολικού λίπους ποσοστό μικρότερο του 30% της ημερήσιας πρόσληψης, για τα κορεσμένα λιπαρά

ποσοστό μικρότερο του 10%, και για την χοληστερόλη πρόσληψη μικρότερη των 300 mg ανά ημέρα (McVay *et al.*, 2016) ενώ τα υπόλοιπα ποσοστά των μακροθρεπτικών συστατικών καταλαμβάνουν το 45-65% από τους υδατάνθρακες και περίπου το 15% από τις πρωτεΐνες (Gow *et al.*, 2016).

Δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών και Δίαιτες Χαμηλών Λιπαρών σε σχέση με την Παχυσαρκία

Η παγκόσμια αύξηση του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας έχει εντείνει την αναζήτηση για μια αποτελεσματική δίαιτα απώλειας βάρους. Η δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών ήταν η κυρίαρχη δίαιτα που επέλεξαν οι Δημόσιοι Οργανισμοί Υγείας τις περασμένες δεκαετίες και που απέδιδε αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους (McVay *et al.*, 2016). Το λίπος είναι το πιο ενεργειακά πυκνό μακροθρεπτικό συστατικό, αλλά είναι γνωστό ότι έχει μικρή επίδραση στον κορεσμό. Αυτά τα χαρακτηριστικά του λίπους, καθιστούν ως στόχο την μείωση του από την συνολική ενέργεια (Clifton, 2008).

Επειδή ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι συχνές συννοσηρότητες της παχυσαρκίας, η μείωση των διαιτητικών κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων συνιστάται. Η αποτελεσματικότητα της δίαιτας με Χαμηλά Λιπαρά, σε συνδυασμό με την παροχή συμβουλών για φυσική δραστηριότητα, έχει αποδειχθεί κατά τις τελευταίες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες όπου, εκτός από την απώλεια βάρους της τάξης του 5% έως 10%, παρέχει και μείωση ή πρόληψη ασθενειών όπως ο διαβήτης ή υπέρταση (Seagle *et al.*, 2009).

Αρκετές μελέτες έδειξαν πως τελικά οι Δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών είναι εξίσου αποτελεσματικές όσο οι Δίαιτες Χαμηλών Λιπαρών (Tay *et al.*, 2008). Η μείωση των υδατανθράκων προκαλεί επίσης μείωση του σωματικού βάρους, καθώς όταν οι αποθήκες του γλυκογόνου εξαντλούνται σε απάντηση στην χαμηλή πρόσληψη των υδατανθράκων, η προκύπτουσα διούρηση παράγει μια αρχική δραματική απώλεια βάρους (Astrup *et al.*, 2004· Seagle *et al.*, 2009).

Σε πολύ Χαμηλές Υδατανθρακούχες δίαιτες (π.χ. <20 g / ημέρα) το σώμα παράγει κετόνες για τη διατήρηση των χρησιμοποιούμενων καυσίμων του εγκεφάλου, οι οποίες συμβάλλουν στην μείωση της αίσθησης της πείνας και αυτό έχει ως συνέπεια την μείωση του σωματικού βάρους (Seagle *et al.*, 2009). Τα άτομα που προτιμούν την Δίαιτα Χαμηλών Υδατανθράκων-Υψηλών λιπαρών, έχουν μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε διάστημα 6 μηνών σε σχέση με τα άτομα που επιλέγουν την δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών, αλλά αυτό δεν ισχύει για διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών (Seagle *et al.*, 2009· Clifton, 2006· Larsen *et al.*, 2010· Blankenship and Wolfe, 2007).

Παρά την αποτελεσματικότητα στη μείωση του βάρους, οι δίαιτες αυτές, παρουσιάζουν κάποιους κινδύνους όπως για παράδειγμα, ελλείψεις σε πολλά θρεπτικά συστατικά (φυτικές ίνες, βιταμίνες, ασβέστιο, κάλιο, μαγνήσιο κ.ά.) και τα άτομα που τις εφαρμόζουν θα πρέπει να λαμβάνουν πολυβιταμινούχα συμπληρώματα. Επίσης, η δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων είναι πλούσια σε κορεσμένα λίπη, γεγονός που επάγει αύξηση στην LDL (Low Density Lipoprotein) χοληστερόλη και πιθανή εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (Foreyt *et al.*, 2009).

Είναι καλό λοιπόν, να μην προτείνονται ακόμα, μέχρι να διασφαλιστεί το μακροπρόθεσμο όφελος τους, εφόσον καμία από τις μελέτες, δεν έδειξε μειωμένο κίνδυνο σχετιζόμενο με την υγεία του ανθρώπου (Noto *et al.*, 2013).

1.2.2 ΔΕΙΚΤΕΣ

Αν και η παραδοσιακή ανάλυση της επιδημιολογίας της διατροφής (συσχέτιση μεμονωμένων ή ενός συνόλου θρεπτικών συστατικών των τροφών με κάποια μεταβλητή) είναι αρκετά αποτελεσματική, εμφανίζει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, τα άτομα καταναλώνουν σύνθετα γεύματα στα οποία τα θρεπτικά συστατικά μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με αποτέλεσμα η απλή ανάλυση των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών να είναι ανεπαρκής (National Research Council, 1989). Δεύτερον, η ισχυρή συσχέτιση ορισμένων θρεπτικών συστατικών (πχ μαγνήσιο και κάλιο) κάνει πολύ δύσκολη και προβληματική την μεμονωμένη ανάλυση τους (Lee CN et al 1988). Από την άλλη πλευρά, η επίδραση ενός μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού μπορεί να είναι πολύ ασθενής για να μπορέσει να ανιχνευτεί, σε αντίθεση με την επίδραση ενός συνόλου θρεπτικών συστατικών που περικλείονται σε ένα διατροφικό πρότυπο, το οποίο ίσως έχει την απαραίτητη ισχύ ώστε η επίδρασή του να είναι ανιχνεύσιμη (Sacks FM et al 1994). Ωστόσο, και η ανάλυση ενός μεγάλου αριθμού θρεπτικών συστατικών εμπεριέχει τον κίνδυνο ψευδών συσχετίσεων που μπορεί να οφείλονται αποκλειστικά και μόνο στην επίδραση της τύχης (Farchi et al 1989). Επιπλέον, δεδομένου ότι η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών σχετίζεται με συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα, τα πρότυπα αυτά μπορεί να δράσουν συσχετικά στην αξιολόγηση των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών (Kant et al 1991, Randall et al 1990).

Συνεπώς, για τους παραπάνω λόγους η αξιολόγηση των διατροφικών προτύπων έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών της επιδημιολογίας της διατροφής. Η διερεύνηση των διατροφικών προτύπων αντικατοπτρίζει περισσότερο τις πραγματικές συνθήκες, κατά τις οποίες τα θρεπτικά συστατικά και τα τρόφιμα καταναλώνονται μαζί και οι κοινές τους επιδράσεις μπορούν να εκτιμηθούν καλύτερα λαμβάνοντας υπόψιν ένα διατροφικό πρότυπο (185).

Για την διερεύνηση των διατροφικών προτύπων έχουν προταθεί δύο τρόποι προσέγγισης. Ο πρώτος τρόπος περιλαμβάνει την 'εκ των υστέρων' εκτίμηση των διατροφικών παραγόντων, η οποία βασίζεται στην χρήση στατιστικών εργαλείων, όπως η ανάλυση κύριων συνιστωσών, η ανάλυση παραγόντων, η ανάλυση σε ομάδες (ή μέθοδος ομαδοποίησης) (Hu 2002, Kant 2004).

Π.χ. στα παιδιά της μελέτης GENDAI (GENe and Diet Attica Investigation on childhood obesity), με την χρήση της ανάλυσης κύριων συνιστωσών εντοπίστηκαν δύο διατροφικά πρότυπα, τα οποία συσχετίστηκαν αρνητικά με δείκτες παχυσαρκίας. Το πρώτο πρότυπο χαρακτηριζόταν από την συχνή κατανάλωση λαχανικών, γευμάτων που προετοιμάζονται στο σπίτι και βραδινού γεύματος. Το δεύτερο χαρακτηριζόταν από την υψηλή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και οσπρίων και την χαμηλή κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών (Yannakoulia et al 2010).

Επιπλέον, με τη χρήση της ανάλυσης κύριων συνιστωσών, εντοπίστηκε ένα πρότυπο, το οποίο συσχετίστηκε αρνητικά με τον ΔΜΣ σε μία άλλη μελέτη παιδιών και χαρακτηριζόταν από συχνότερη κατανάλωση πρωινού γεύματος και μεγαλύτερη βαθμού υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής (Kontogianni et al 2010).

Ο δεύτερος τρόπος προσέγγισης βασίζεται στην 'εκ των προτέρων' αξιολόγηση συγκεκριμένων προτύπων που σχετίζονται με συγκεκριμένες διαιτητικές συστάσεις. Οι διατροφικοί δείκτες χρησιμοποιούνται προς την κατεύθυνση αυτή ((Hu 2002, Kant 2004).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα ενός τέτοιου διατροφικού δείκτη αποτελεί ο δείκτης 'Healthy Eating Index (HEI)', ο οποίος δημιουργήθηκε από το Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ (United States Department of Agriculture, USDA) για την εκτίμηση της συμμόρφωσης της διαίτας των ατόμων σύμφωνα με τις συστάσεις της διατροφικής πυραμίδας (Kennedy et al 1995). Σε μία μελέτη 7.645 αγοριών και 8.807 κοριτσιών ηλικίας 9-14 ετών, μεγαλύτερου βαθμού υιοθέτηση του δείκτη HEI συσχετίστηκε με καλύτερη ποιότητα διατροφής (Feskanich 2004).

Παρόμοια, ήταν τα ευρήματα και μίας Ελληνικής μελέτης περίπου 500 παιδιών προσχολικής ηλικίας από την Κρήτη, στην οποία ο δείκτης HEI συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, όπως φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, γαλακτοκομικά, κρέας καθώς και με την πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών, όπως φυλλικό οξύ, βιταμίνη C, σίδηρος, φώσφορος, μαγνήσιο, διαιτητικές ίνες και άλλα (Angelopoulos et al 2009).

Ο δείκτης MedDietScore, αποτελεί έναν διατροφικό δείκτη, ο οποίος αποσκοπεί στην εκτίμηση της διαίτας των ατόμων σύμφωνα με τις αρχές της Μεσογειακής διατροφής (Panagiotakos et al 2006), η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε διαιτητικές ίνες (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, όσπρια, ξηροί καρποί), ελαιολάδου ως κύρια πηγή λίπους, μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως τυρί και γιαούρτι), χαμηλή με μέτρια κατανάλωση ψαριών και πουλερικών, χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος καθώς και από χαμηλή με μέτρια κατανάλωση κρασιού (Willett et al 1995). Μεγαλύτερες τιμές του δείκτη συσχετίστηκαν θετικά με την ποιότητα της διατροφής των ενηλίκων και αντίστροφα με τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων ορού, την αρτηριακή πίεση, δείκτες φλεγμονής καθώς και άλλους δείκτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή λειτουργία (192). Ο διατροφικός δείκτης KIDMED προτάθηκε για την εκτίμηση της συμμόρφωσης των διατροφικών προτύπων των παιδιών που είναι σύμφωνα με την Μεσογειακή διατροφή, ενώ παράλληλα εκτιμά και συμπεριφορές οι οποίες είναι αντίθετες με αυτή (Serra-Majem et al 2003). Ο δείκτης συσχετίστηκε σημαντικά με καλύτερη διατροφική επάρκεια κυρίως αναφορικά με την πρόσληψη βιταμινών και μετάλλων (Serra-Majem et al 2003).

Σε μία μελέτη παιδιών και εφήβων ηλικίας 3-18 ετών Ελληνικής καταγωγής, στους εφήβους παρατηρήθηκε μία ασθενής αρνητική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής και του ΔΜΣ, με λιγότερο χρόνο που δαπανούνταν σε καθιστικές δραστηριότητες καθώς και μεγαλύτερη συχνότητα γευμάτων κατά την διάρκεια της ημέρας (Kontogiann et al 2008).

Και οι δύο προαναφερθέντες τρόποι προσέγγισης επιτρέπουν την ολιστική αξιολόγηση της διατροφής καθώς επίσης και την επίδραση ενός συνόλου παραγόντων στον κίνδυνο παχυσαρκίας ή και άλλων ασθενειών στα παιδιά και τους εφήβους. Ωστόσο, οι διατροφικοί δείκτες έχουν το πλεονέκτημα της ευκολότερης ερμηνείας και σύγκρισης των αποτελεσμάτων σε σχέση με την 'εκ των υστέρων' εκτίμηση των διατροφικών προτύπων (Lazarou 2011).

1.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

1.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διατροφή και οι επιπτώσεις της στην υγεία απασχόλησαν τον Ιπποκράτη ήδη από το 400 π.Χ. Γύρω στο 1700 μ.Χ. ο Lavoisier ανακάλυψε πως τα τρόφιμα μεταβολίζονται από το σώμα, παράγοντας νερό, διοξείδιο του άνθρακα και ενέργεια. Κατά τον 19ο αιώνα, ο Liebig εντόπισε τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες, τα λιπίδια, και άλλα μακροθρεπτικά συστατικά που απελευθερώνουν επίσης θερμότητα. Η εποχή 1750-1900 χαρακτηρίστηκε από τις ανακαλύψεις του Lavoisier για τον μεταβολισμό των τροφίμων και την παραγωγή ενέργειας. Επίσης, τον 19ο αιώνα πραγματοποιήθηκαν μελέτες επί του μεταβολισμού και της χημείας, βοηθώντας την επιστήμη της διατροφής στον προσδιορισμό του ρόλου της, καθώς και στην ανάπτυξη και την πρόληψη των χρόνιων ασθενειών. Σήμερα, διανύουμε την "μετά-γονιδιωματική Εποχή". Αυτή η εποχή χαρακτηρίζεται από την ολοκλήρωση των βιολογικών, κοινωνικών και περιβαλλοντικών πεδίων, όπου συμπεριλαμβάνονται επιστημονικές ανακαλύψεις σχετικά με τη διατροφική παθοφυσιολογία και το μεταβολισμό (Sales *et al* 2014, Vasconcelos *et al* 2010).

Αυτή η εποχή περιλαμβάνει και τον όρο της γονιδιακής διατροφής, που καλύπτει την Διατροφογενωμική και την Διατροφογενετική. Οι δυο όροι αφορούν στο πώς τα θρεπτικά συστατικά και τα γονίδια αλληλεπιδρούν και εκφράζονται για να αποκαλύψουν τα φαινοτυπικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου επίσης και τον κίνδυνο εμφάνισης μιας ασθένειας (Camp and Trujillo, 2014). Συνοπτικά:

Διατροφογενετική είναι η αντίδραση κάθε οργανισμού στα διάφορα θρεπτικά συστατικά σύμφωνα με το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου ενώ

Διατροφογενωμική είναι η επίδραση των θρεπτικών συστατικών της καταναλωθείσας τροφής στην έκφραση των γονιδίων, στην πρωτεϊνοσύνθεση και το μεταβολισμό.



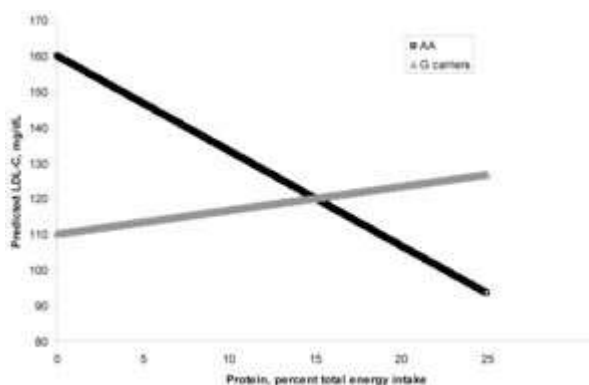
Εικόνα 12. Διατροφογενετική-Διατροφογενωμική

1.3.2 ΔΙΑΤΡΟΦΟΓΕΝΩΜΙΚΗ

Μετά την ολοκλήρωση της Αλληλούχισης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος το 2001, για να αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων και των θρεπτικών ουσιών, δημιουργήθηκε ο όρος Διατροφογενωμική (Venter *et al* 2001, Sales *et al* 2014). Έτσι, αυτή η νέα επιστήμη προσπαθεί να κατανοήσει την επίδραση των διατροφικών συστατικών στο γονιδίωμα καθώς και τους διατροφικούς παράγοντες που δρουν προστατευτικά επί του γονιδιώματος. (Sales *et al* 2014, Pavlidis *et al* 2015).

Πολυάριθμες μελέτες σε ανθρώπους, ζώα και καλλιέργειες κυττάρων έχουν αποδείξει ότι τα μακροθρεπτικά συστατικά (όπως για παράδειγμα τα λιπαρά οξέα και τις πρωτεΐνες), τα ιχνοστοιχεία (όπως για παράδειγμα οι βιταμίνες), και οι χρωστικές ουσίες (όπως για παράδειγμα τα φλαβονοειδή, τα καροτενοειδή, οι κουμαρίνες, και οι φυτοστερόλες) ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση με διάφορους τρόπους (Mead, 2007). Επίσης εμπλέκονται άμεσα σε μεταβολικές αντιδράσεις που καθορίζονται από τις ορμονικές

ισορροπίες και την ανοσοποιητική λειτουργία μέχρι τις διαδικασίες αποτοξίνωσης και την αξιοποίηση των μακροθρεπτικών συστατικών για την παροχή ενέργειας στον οργανισμό και την ανάπτυξη. Μερικές από τις βιοχημικές ουσίες στα τρόφιμα είναι προσδότες για τους παράγοντες μεταγραφής και έτσι μεταβάλλουν άμεσα την έκφραση του γονιδίου (Mead, 2007). Η κύρια πρόκληση είναι να εξακριβωθούν περαιτέρω μοριακές οδοί και να καθοριστούν οι επιπτώσεις τους. Η διατροφογενωμική μπορεί να βοηθήσει διότι επιτρέπει τον προσδιορισμό των διατροφικών γονιδίων στόχων σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Έτσι οι ερευνητές μπορούν να καταλάβουν πλήρως πώς ενεργούν οι θρεπτικές ουσίες και να εξηγήσουν πώς η διατροφή έχει εντυπωσιακή επίδραση στην υγεία και την ασθένεια, όπως είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένη (Afman and Muller, 2006). Η Διατροφογενωμική στοχεύει στην κατανόηση σχετικά με το πώς επηρεάζει η διατροφή, τις μεταβολικές οδούς και τον ομοιοστατικό έλεγχο, παρέχοντας γνώσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί η διατροφή (Masotti *et al.*, 2010). Ήδη παρέχει γνώσεις που επιτρέπουν την ανάπτυξη νέων διατροφικών στρατηγικών για τη βελτίωση της υγείας και της φυσικής κατάστασης των ανθρώπων ανάλογα με τις ατομικές τους ανάγκες. Αυτή η εξέλιξη θα οδηγήσει τελικά σε στρατηγικές διαιτητικής παρέμβασης που θα στοχεύουν στην αποκατάσταση της υγείας και της φυσικής κατάστασης καθώς και στην πρόληψη των ασθενειών που σχετίζονται με τη διατροφή (Afman and Muller, 2012). Παρότι η διατροφογενωμική έχει διαφορετικό ορισμό χρησιμοποιείται συχνά ως συνώνυμο με τη γονιδιακή διατροφή (Camp and Trujillo, 2014).



Σχήμα 1. Παράδειγμα αλληλεπίδρασης γονιδίου-διατροφής *Πρωτεΐνη & επίπεδα LDL - χοληστερόλης* (Lee *et al.*, 2011)

1.3.3 ΔΙΑΤΡΟΦΟΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η διατροφογενετική αναφέρεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ του γενετικού υλικού και των διατροφικών συστατικών με στόχο να επηρεάσει το μεταβολισμό, την κατάσταση της υγείας και τον κίνδυνο των ασθενειών που σχετίζονται με τη διατροφή. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι πολύπλοκη, καθώς η επίδραση του γονοτύπου επί του φαινοτύπου είναι γνωστό ότι επηρεάζεται από πολυάριθμες περιβαλλοντικές συνιστώσες που ανάμεσα σε αυτές είναι και η διατροφή (Fenech *et al.*, 2011). Ομοίως, η επίδραση μιας δίαιτας στην φυσιολογική λειτουργία και την κατάσταση της υγείας του οργανισμού καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το γενετικό υλικό ενός ατόμου, το οποίο μπορεί να επηρεάσει i) την πέψη ii) την απορρόφηση iii) τον μεταβολισμό και την διαίρεση και iv) την κυτταρική ανταπόκριση στα διαιτητικά συστατικά. Έχει ήδη αναγνωρισθεί, ότι ο

γονότυπος καθορίζει την επιλογή τροφίμων, την όρεξη και τον κορεσμό, και ως εκ τούτου την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών (Rimbach and Minihaue, 2009).

Στο πλαίσιο της εξατομικευμένης διατροφής και των διαιτητικών συμβουλών, η Διατροφογενετική προσεγγίζει τις γενετικές πληροφορίες ενός ατόμου υπό το πρίσμα «ενός μηχανισμού ατομικής ισχύος» (Thunders *et al.*, 2013· Milunsky, 2001) ο οποίος μπορεί να βοηθήσει ένα άτομο στον προσδιορισμό της γενετικής του ευπάθειας, με αποτέλεσμα να γίνεται επιλογή τροφίμων με φαρμακευτικές ιδιότητες και γνωστά οφέλη για την υγεία, κατάλληλα για το άτομο αυτό. Για παράδειγμα, το κόκκινο κρασί μπορεί να μειώσει σε ένα άτομο τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας, το κακάο, όμως, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ένα άλλο άτομο, ανάλογα με το γενετικό του υπόβαθρο. Λαμβάνοντας υπόψη την ποικιλομορφία και την διαθεσιμότητα των προϊόντων διατροφής σε μια ανεπτυγμένη Δυτική κοινωνία, η δυνατότητα για εξατομικευμένες διατροφικές συμβουλές είναι πολύ μεγάλη (Thunders *et al.*, 2013· Keen, 2001).

Ο κύριος στόχος της Διατροφογενετικής είναι να χρησιμοποιείται τελικά το γενετικό προφίλ για την έγκαιρη ανίχνευση του κινδύνου εκδήλωσης μίας ασθένειας και την εξατομίκευση των διατροφικών συστάσεων που θα παρέχονται στα άτομα ή σε υποομάδες του πληθυσμού (Rimbach and Minihaue, 2009). Αυτό σημαίνει ότι, η Διατροφογενετική διερευνά την επίδραση του γονότυπου (παραλλαγές στο γενετικό υλικό- DNA) σε απάντηση στις διατροφικές αλλαγές και στον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών, όπως για παράδειγμα της παχυσαρκίας, που σχετίζονται με την διατροφή, δηλαδή τα αποτελέσματα των θρεπτικών ουσιών ανάλογα με την γενετική σύσταση του κάθε ατόμου (Ferguson *et al.*, 2016).

1.4 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ



Πίνακας Ορολογίας

Μελέτη
Ανθρώπινου
Γονιδιώματος

Το 1990, μέσω διεθνούς συνεργασίας, άρχισε το πρόγραμμα χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος (6*10⁹ ζεύγη βάσεων στο απλοειδές κύτταρο), το οποίο ολοκληρώθηκε το 2001. Χαρτογράφη είναι ο εντοπισμός της θέσης των γονιδίων στα χρωμοσώματα και ο προσδιορισμός της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (Bentley, 2000).

<p>Γονιδίωμα - Γενετικό Υλικό (DNA ή δεσοξυριβονου κλεικό οξύ) – Γενετικό Προφίλ</p>	<p>Περιέχει το σύνολο της γενετικής πληροφορίας και αποτελείται περίπου από 3 δισεκατομμύρια βάσεις καταναμεμημένες στα 22 αυτοσωματικά χρωμοσώματα και τα 2 χρωμοσώματα του φύλου (Καναβάκης κ.α., 2001). Είναι εκείνο που κληρονομείται από τους γονείς και είναι αυτό που καθορίζει όχι μόνο τα εξωτερικά χαρακτηριστικά ενός ατόμου αλλά και την μοριακή βάση της οργανογένεσης, της ομοιόστασης και της αναπαραγωγής. Επιπλέον η βάση όλων των γενετικών ανωμαλιών συμβαίνουν στο μόριο του DNA (Καναβάκης κ.α., 2001).</p>
<p>Γονίδια</p>	<p>Είναι μια θέση (ή μια περιοχή) του DNA το οποίο αποτελείται από νουκλεοτίδια και είναι η μοριακή μονάδα της κληρονομικότητας (Slack, 2014).</p>
<p>Γενετικός τόπος</p>	<p>Μια συγκεκριμένη θέση στην αλυσίδα του DNA όπου εδρεύει ένα γονίδιο</p>
<p>Γονότυπος</p>	<p>Η γενετική σύσταση ενός ατόμου που αναφέρεται στο σύνολο των αλληλόμορφων γονιδίων ενός οργανισμού (Αλεπόρου-Μαρίνου κ.α., 2009).</p>
<p>Φαινότυπος</p>	<p>Αφορά το σύνολο των χαρακτήρων οι οποίοι αποτελούν την έκφραση του γονότυπου ενός οργανισμού, όπως είναι η εξωτερική εμφάνιση και η βιοχημική σύσταση (Αλεπόρου- Μαρίνου κ.α., 2009).</p>
<p>Μετάλλαξη</p>	<p>Μόνιμη και κληρονομήσιμη αλλαγή στην ποσότητα ή την δομή του γενετικού υλικού ενός οργανισμού</p>
<p>Πολυμορφισμός</p>	<p>παραλλαγή στον πληθυσμό (γενετική ή φαινοτυπική) με συχνότητα μεγαλύτερη από κάποια αυθαίρετη τιμή, συνήθως μεγαλύτερη του 1%.</p>
<p>Αλληλόμορφα γονίδια</p>	<p>Γονίδια που βρίσκονται στην ίδια θέση στα ομόλογα χρωμοσώματα και ελέγχουν την ίδια ιδιότητα (Αλεπόρου- Μαρίνου κ.α., 2009)</p>
<p>Γενετικοί τόποι (<i>Loci</i>)</p>	<p>Οι θέσεις των γονιδίων πάνω στα χρωμοσώματα (Wood, 1995)</p>
<p>Γενετικές Παραλλαγές ή Πολυμορφισμοί Νουκλεοτιδικές Βάσεις του DNA</p>	<p>Η εμφάνιση δύο ή περισσότερων αλληλόμορφων σε έναν γενετικό τόπο, το καθένα με αξιόλογη συχνότητα εκείνες των SNPs του FTO γονιδίου Αδενίνη (A), Θυμίνη (T), Κυτοσίνη (C) και Γουανίνη (κ.α., 2009)</p>
<p>Ομόζυγα άτομα</p>	<p>Τα άτομα με ίδια αλληλόμορφα γονίδια για μια συγκεκριμένη ιδιότητα (Αλεπόρου- Μαρίνου κ.α., 2009), πχ. AA και TT</p>
<p>Ετερόζυγα άτομα</p>	<p>Τα άτομα με δύο διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια (Αλεπόρου-Μαρίνου κ.α., 2009), πχ. AT</p>
<p>Ποσοτικό Γνώρισμα (QT- Quantitative Trait)</p>	<p>Φαινότυποι (χαρακτηριστικά) που ποικίλουν σε βαθμό σε πολυγονιδιακά αποτελέσματα, δηλαδή, το προϊόν δύο ή περισσότερων γονιδίων, και το περιβάλλον τους (Miles and Wayne, 2008)</p>

Θέση των Ποσοτικών Γνωρισμάτων (QTL- Quantitative Trait Locus)

Είναι ένα τμήμα του DNA (Γενετικός Τόπος) που συσχετίζεται με μία παραλλαγή σε ένα φαινότυπο (Ποσοτικό Χαρακτηριστικό). Συνήθως το QTL συνδέεται με, ή περιέχει, τα γονίδια που ελέγχουν τον εκάστοτε φαινότυπο (Miles and Wayne, 2008)

Πίνακας 7. Ορολογία

1.4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Φαινότυπος ενός ατόμου δηλαδή το μέρος του γονότυπου του οργανισμού το οποίο μπορούμε (άμεσα ή έμμεσα) να παρατηρήσουμε εξαρτάται:

- Από τον γονότυπο που κληρονόμησε από τους γονείς του
- Από μη κληρονομικές περιβαλλοντικές επιδράσεις
- Από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο προηγούμενων
- Κάποιοι συνυπολογίζουν και την τυχαία διαφοροποίηση

Έτσι, δύο άτομα με τον ίδιο ακριβώς γονότυπο, αλλά μεγαλωμένοι σε διαφορετικά περιβάλλοντα, πιθανότατα θα διαφέρουν στον φαινότυπό τους.



Εικόνα 13. Παράγοντες στην έκφραση του φαινοτύπου

Ένα από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του φαινοτύπου, που εκδηλώνει ένας οργανισμός σε μία δεδομένη στιγμή, είναι και η παχυσαρκία. Θεωρείται το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι πολυμορφισμοί σε διάφορα γονίδια που ελέγχουν την όρεξη και τον μεταβολισμό, προδιαθέτουν σε παχυσαρκία όταν υπάρχει περίσσεια τροφής στον οργανισμό (Poirier *et al.*, 2006). Το 1960, ο Neel διατύπωσε την υπόθεση του «φειδωλού γονιδίου» (thrifty gene), κατά την οποία τα γονίδια που προδιαθέτουν σε παχυσαρκία θα είχαν ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα στους πληθυσμούς που βίωναν τακτικά την πείνα. Οι άνθρωποι που φέρουν αυτά τα γονίδια είναι εκείνοι που γίνονται, σε συνδυασμό με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, εξαιρετικά παχύσαρκοι και όχι μόνο υπέρβαροι (Neel, 1962). Από το 2006, έχουν ερευνηθεί πάνω από 41 θέσεις στο γονιδίωμα που συνδέει τα γονίδια με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Το πρώτο γονίδιο που συνδέεται αναμφίβολα με την παχυσαρκία είναι το FTO (fat mass and obesity gene associated- γονίδιο που συσχετίζει την λιπώδη μάζα με την παχυσαρκία). Οι άνθρωποι που φέρουν τα δύο

αντίγραφα του πολυμορφισμού του γονιδίου FTO, έχουν βρεθεί κατά μέσο όρο να ζυγίζουν 3-4 κιλά παραπάνω και έχουν 1,67 φορές μέγιστο κίνδυνο παχυσαρκίας σε σύγκριση με εκείνους που δεν φέρουν το συγκεκριμένο επικίνδυνο αλληλόμορφο (Loos and Bouchard, 2008).

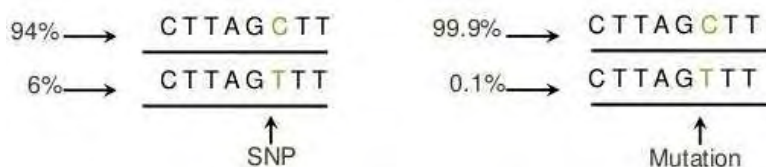
Το 2007 κι έπειτα, με την εφαρμογή των μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS- Genome Wide Association Studies), η σάρωση δηλαδή δεικτών από ολόκληρο το γονιδίωμα σε γονιδιώματα από πολλά άτομα για την εύρεση γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με μια ασθένεια, καθώς και η αυτοματοποίηση των τεχνολογιών ανάλυσης της αλληλουχίας του DNA έφερε επανάσταση στη γενετική της παχυσαρκίας. Μέχρι και το 2011, ήταν γνωστό ότι 8 γονίδια εμπλέκονταν στις μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας, ενώ 61 παραλλαγές ενός μόνο νουκλεοτιδίου (SNPs- Single Nucleotide Polymorphisms ή Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί) σε 58 γονίδια σχετίζονταν ισχυρά με την πολυγονιδιακή παχυσαρκία (Choquet and Meyre, 2011).



1.4.2 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Ο πολυμορφισμός (γενετικός ή φαινοτυπικός), είναι μια παραλλαγή στον πληθυσμό (γενετική ή φαινοτυπική) με συχνότητα μεγαλύτερη από κάποια αυθαίρετη τιμή, συνήθως μεγαλύτερη του 1%. Με άλλα λόγια, πρόκειται για πολλαπλές μορφές ενός γονιδίου που υπάρχουν σε ένα άτομο ή σε μια ομάδα ατόμων και που οι διαφορετικές αυτές μορφές του γονιδίου, καθώς και η ποικιλία στην έκφρασή του, είναι παρατηρήσιμες μέσα σε μια μεγάλη δειγματοληψία.

Οι πολυμορφισμοί διαφέρουν από τις μεταλλάξεις στη συχνότητα εμφάνισης:

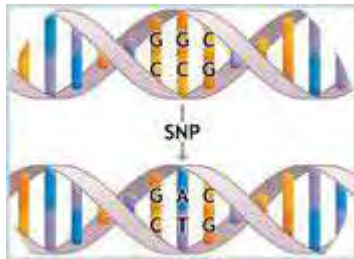


Εικόνα 14. Διάκριση μεταξύ SNP και μετάλλαξης

Επίσης διακρίνονται σε:

Μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs)
 Βραχείες διαδοχικές επαναλήψεις (Short Tandem Repeats – STRs)
 Ποικίλου αριθμού διαδοχικές επαναλήψεις (Variable Number of Tandem Repeats - VNTRs).

Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί SNPs



Εικόνα 15. SNPs - μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί

Τα SNPs ή αλλιώς παραλλαγές ενός μόνο γονιδίου, ορίζονται ως ο πιο κοινός τύπος της γενετικής ποικιλομορφίας μεταξύ των ανθρώπων. Κάθε SNP αντιπροσωπεύει τη διαφορά σε ένα ενιαίο δομικό στοιχείο του DNA, ένα νουκλεοτίδιο δηλαδή, για παράδειγμα, μια SNP μπορεί να αντικαταστήσει την νουκλεοτιδική βάση κυτοσίνη (C) με τη θυμίνη (T) σε ένα ορισμένο τμήμα του DNA. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως τα SNPs συμβαίνουν φυσιολογικά στο ανθρώπινο DNA ενός ατόμου, μία φορά κάθε 300 νουκλεοτίδια κατά μέσο όρο, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχουν περίπου 10 εκατομμύρια SNPs στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Συνηθέστερα, αυτές οι παραλλαγές βρίσκονται στο DNA μεταξύ των γονιδίων και μπορούν να ενεργούν ως βιολογικοί δείκτες, βοηθώντας τους επιστήμονες να εντοπίσουν γονίδια που σχετίζονται με διάφορες νόσους.

Όταν τα SNPs συμβαίνουν μέσα σε ένα γονίδιο ή σε μια ρυθμιστική περιοχή κοντά σε ένα γονίδιο, μπορεί να διαδραματίσουν έναν πιο άμεσο ρόλο στη νόσο επηρεάζοντας τη λειτουργία του γονιδίου. Οι ερευνητές έχουν βρει πως τα SNPs μπορούν να προβλέψουν την ανταπόκριση ενός ατόμου i) σε ορισμένα φάρμακα ii) στην ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως τοξίνες, και iii) στον κίνδυνο ανάπτυξης συγκεκριμένων ασθενειών (Genetics Home Reference, 2017) όπως π.χ. η παχυσαρκία.



Εικόνα 16. Καταγραφή SNP'S, (HapMap, ENCODE, 1000 Genome Project)-Διεθνής Τράπεζα Δεδομένων

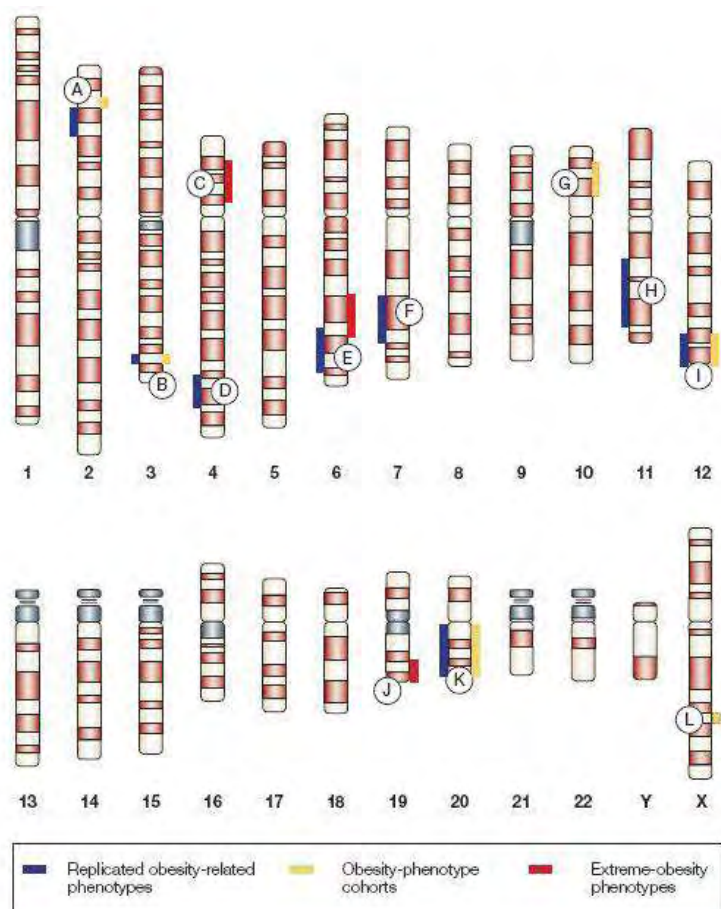
1.4.3 Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Οι προσπάθειες απώλειας του περιττού βάρους, υπό παρακολούθηση και με τις κατάλληλες στρατηγικές παρέμβασης, είναι συνήθως αναποτελεσματικές. Η παρατήρηση αυτή μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι έμφυτοι παράγοντες καθιστούν ορισμένα άτομα πιο επιρρεπή στην παχυσαρκία και τα αποτρέπει από το να χάσουν κιλά.

Οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS), στα τέλη του 1990 έχουν δείξει την συσχέτιση των γονιδίων με την παχυσαρκία (Εικόνα 15). Οι τρεις κύριοι λόγοι για την επιτυχία των GWAS ήταν ο αυξημένος αριθμός των σαρώσεων (για παράδειγμα μισό εκατομμύριο ή ένα εκατομμύριο), το μεγάλο μέγεθος του δείγματος (χιλιάδες ασθενείς και χιλιάδες άτομα ελέγχου) και ο σχεδιασμός της μελέτης σε δύο στάδια. Πιο συγκεκριμένα ακόμα, το ανθρώπινο γονιδίωμα εξετάστηκε διεξοδικά με υψηλή ανάλυση καθώς περισσότερες από 2.000.000 γενετικές παραλλαγές δοκιμάστηκαν για να βρεθεί η συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών που μας ενδιέφεραν. Επιπλέον, τα άτομα που έλαβαν μέρος δεν έπρεπε να είναι συγγενής, έτσι ώστε να υπάρχει ένα αρκετά μεγάλο

δείγμα. Το σημαντικότερο σε αυτή την έρευνα όμως, είναι ο δομικός της διαχωρισμός σε δύο στάδια. Οι θέσεις των γονιδίων στο χρωμόσωμα είναι υψηλής σημασίας για την σάρωση ολόκληρου του γονιδιώματος (πρώτο στάδιο), οι οποίες λαμβάνονται για να γίνει ο έλεγχος με μία ανεξάρτητη σειρά δειγμάτων (δεύτερο στάδιο) (Loos, 2012). Από την έναρξη της εποχής των GWAS, έχουν αναγνωρισθεί πάνω από 1.440 γενετικές θέσεις στα χρωμοσώματα τα οποία σχετίζονται με τουλάχιστον 235 χαρακτηριστικά στο γονιδίωμα. Επίσης, η έρευνα αυτή αποδείχτηκε καρποφόρα για τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την παχυσαρκία, ανακαλύπτοντας την ύπαρξη 52 γενετικών θέσεων τα τελευταία τέσσερα χρόνια. Τα χαρακτηριστικά που εξετάστηκαν περιλαμβάνουν τον ΔΜΣ, την περίμετρο μέσης, την αναλογία μέσης- ισχίου, το ποσοστό του σωματικού λίπους και την ακραία ή πρώιμη εμφάνιση της παχυσαρκίας (Loos, 2012).

Μία πιο πρόσφατη έρευνα πραγματοποιήθηκε για την κατανόηση της γενετικής βάσης της παχυσαρκίας η οποία χρησιμοποίησε τις GWAS σε συνδυασμό με την μετά- ανάλυση Metabochip που αφορά των ΔΜΣ σε 339.224 άτομα. Μέσω της έρευνας, προσδιορίστηκαν 97 θέσεις γονιδίων που σχετίζονται με τον ΔΜΣ, εκ των οποίων οι 56 είναι καινούριες. Οι συγκεκριμένες θέσεις (γενετικοί τόποι) εξηγούν περίπου το 2,7% της διακύμανσης του ΔΜΣ και οι εκτιμήσεις του γονιδιώματος δείχνουν ότι η κοινή παραλλαγή αντιπροσωπεύει παραπάνω από το 20% της διακύμανσης του ΔΜΣ (Locke *et al.*, 2015). Αυτή η τεράστια ανακάλυψη έχει δώσει την προσδοκία πως οι γενετικές πληροφορίες θα γίνουν σύντομα αναπόσπαστο κομμάτι της εξατομικευμένης ιατρικής (Loos, 2012).



Nature Reviews | Genetics

Εικόνα 17. Γενετική Χαρτογράφηση της Παχυσαρκίας. Οι Γενετικές Θέσεις που έχουν βρεθεί να συνδέονται με την παχυσαρκία φαίνονται στη παραπάνω εικόνα (A-L). Οι μπλε γραμμές δείχνουν περιοχές που έχουν αναπαραχθεί σε αρκετές μελέτες. Οι κίτρινες μπάρες αντιπροσωπεύουν εκείνες τις θέσεις που βρέθηκαν σε ομάδες που επιλέχθηκαν ειδικά για την παχυσαρκία, και οι διακεκομμένες γραμμές γύρω από αυτές τις μπάρες στο 10 και Χ χρωμόσωμα δείχνουν την επαλήθευση με άλλες ομάδες της παχυσαρκίας. Οι κόκκινες γραμμές δείχνουν τις περιοχές που εντοπίστηκαν φαινότυποι ακραίας παχυσαρκίας σε διάφορες ομάδες ατόμων (Bell *et al*, 2005)

1.4.4 ΤΥΠΟΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Όσον αφορά τη γενετική της παχυσαρκίας έχουμε την εξής κατάταξη:

- α) **μονογονιδιακή παχυσαρκία**, δηλαδή στην παχυσαρκία που οφείλεται σε μια μόνο μετάλλαξη ενός γονιδίου. Τέτοιου είδους πολυμορφισμοί είναι ικανοί να προκαλέσουν παχυσαρκία σε ένα περιβάλλον όπου αφθονεί η τροφή. Οι ασθενείς με μονογονιδιακή παχυσαρκία εκδηλώνουν ακραίους φαινότυπους, με έναρξη της παχυσαρκίας από την παιδική ηλικία, η οποία συχνά συνοδεύεται και με διαταραχές της συμπεριφοράς, της ανάπτυξης και του ενδοκρινικού συστήματος
- β) **συνδρομική παχυσαρκία**, η οποία περιλαμβάνει Μεντελικές διαταραχές στις οποίες οι ασθενείς είναι κλινικά παχύσαρκοι και επιπλέον χαρακτηρίζονται από νοητική υστέρηση, δυσμορφίες και συγκεκριμένες αναπτυξιακές διαταραχές οργάνων
- γ) **πολυγονιδιακή παχυσαρκία**, η οποία είναι η πιο συνηθισμένη μορφή παχυσαρκίας και η οποία αφορά την πλειοψηφία των παχύσαρκων παιδιών και ενηλίκων και εκδηλώνεται όταν το γενετικό προφίλ ενός ατόμου είναι επιρρεπές σε ένα περιβάλλον που προάγει την κατανάλωση ενέργειας έναντι των ενεργειακών δαπανών.

Μονογονιδιακή παχυσαρκία

Η υπόθεση της μετάλλαξης ενός μόνο γονιδίου που προκαλεί την μονογονιδιακή παχυσαρκία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 (Montague *et al.*, 1997· Rao *et al.*, 2014). Χαρακτηρίζεται ως σπάνια και σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης που σχετίζεται με ενδοκρινολογικές διαταραχές. Αποδίδεται κυρίως στην παρουσία μεταλλάξεων, που δρουν στο μονοπάτι λεπτίνης- μελανοκορτίνης του υποθαλάμου και κυρίως εμπλέκονται στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής (Huvette and Dubern, 2014). Η μονογονιδιακή παχυσαρκία χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή καθώς το «μονό-γονίδιο» είναι ένας όρος με δυνατή επίδραση στον φαινότυπο, προκαλώντας έτσι μία ισοδύναμη σχέση μεταξύ του φαινότυπου και του γονότυπου. Ενώ το «μείζον γονίδιο» ορίζεται κυρίως ως το γονίδιο που κρύβει μια παραλλαγή και έχει έντονη επίδραση στην έκφραση του φαινότυπου, η οποία συνδέεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μιας ασθένειας. Η διάκριση, επομένως, της μονογονιδιακής παχυσαρκίας από την κοινή παχυσαρκία οφείλεται στην επίδραση του «μείζονος γονιδίου» (Hinney *et al.*, 2010). Αυτές οι περιπτώσεις υπακούουν στους γενετικούς Νόμους του Μέντελ, και χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά σοβαρούς φαινότυπους που παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία και αφορούν συμπεριφορικές, αναπτυξιακές και ενδοκρινολογικές διαταραχές (Mutch and Clement, 2006)

Ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για την παιδική και εφηβική παχυσαρκία είναι η γονική παχυσαρκία. Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος αν και οι δυο γονείς είναι παχύσαρκοι, αλλά υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η μητρική παχυσαρκία έχει περισσότερη επίδραση από την πατρική (Hinney *et al.*, 2010). Την πιο κοινή, όμως, αιτία μονογονιδιακής παχυσαρκίας αποτελεί έως σήμερα η ανεπάρκεια του γονιδίου MC4R, καθώς η συχνότητα μετάλλαξης του με παθολογική εικόνα αφορά το 0,2-

4,7% των ενήλικων παχύσαρκων και το 0,09-0,15% του γενικού ενήλικου πληθυσμού (Bell *et al.*, 2005· Hinney *et al.*, 2006· Lubrano- Berthelie *et al.*, 2003).

Μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας				
LEP	SIM1	PCSK1		
LEPR	BDNF	MC4R		
POMC	NTRK2	del16p11.2		
Πολυγονιδιακές μορφές παχυσαρκίας				
FTO	PTER	TNN13K	HMGA1	C12orf51
MC4R	PRL	LRRN6C	RSPO3	TBX15/WARS2
PCSK1	SEC16B	FLJ35779	HOXC13	NFE2L3
CTNBL1	ETV5	SLC39A8	ADAMTS9	GRB14
TMEM18	AIF1	TMEM160	ZNRF3/KREMEN1	DNM3/P1GC
GNPDA2	BDNF	CADM2	N1SCH/STAB1	1TPR2/SSPN
SH2B1	FAIM2	LRP1B	CPEB4	LY86
KCDT15	GPRC5BB	PRKD1	TNKS	SDCCAG8
MTCH2	POMC	MTIF3	TFAP2B	VEGFA
NEGR1	MAP2K5	ZNF608	MSRA	
NPC1	GIPR	PTBP2	LYPLAL1	
MAF	FANCL	TUB	NRXN3	

Πίνακας 8. Γονίδια που ευθύνονται για την εκδήλωση μονογονιδιακών και πολυγονιδιακών μορφών παχυσαρκίας (Ελληνική Ιατρική Εταιρία Παχυσαρκίας, 2012).

Συνδρομική παχυσαρκία

Τουλάχιστον 20 σπάνια σύνδρομα που προκαλούνται από διακριτές γενετικές ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες που είναι αυτοσωμικές και συνδέονται με το χρωμόσωμα X (X-linked), χαρακτηρίζονται από παχυσαρκία (Delrue *et al.*, 2004). Τα περισσότερα από αυτά διακρίνονται από την παρουσία νοητικής καθυστέρησης. Ίσως είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η προέλευση της παχυσαρκίας σε παιδιά με τέτοια σύνδρομα, τα οποία συχνά ζουν σε ιδρύματα στα οποία η υπερβολική εναπόθεση λίπους μπορεί να οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ωστόσο, τουλάχιστον τέσσερα σύνδρομα, φαίνεται να έχουν ως κοινό την εξαιρετική υπερφαγία και/ή άλλα σημάδια δυσλειτουργίας του υποθαλάμου που υποδεικνύουν την προέλευση από το επίπεδο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Το πιο συχνό από αυτά τα σύνδρομα (1 στις 25.000 γεννήσεις) είναι το σύνδρομο Prader-Willi (Prader-Willi syndrome-PWS) (Jiang *et al.*, 1998).

Συνοπτικά, τα γενετικά σύνδρομα, που συνοδεύονται από γονιδιακές ή χρωμοσωμικές διαταραχές και παχυσαρκία είναι (Φλωράκης, 2010-11):

- **Σύνδρομο Prader- Willi:** γονιδιακή έλλειψη χρωμοσώματος του 15, που εκδηλώνεται με παχυσαρκία, έλλειψη αυξητικής ορμόνης, κοντό ανάστημα, πνευματική καθυστέρηση, κρυφορχία, μικρά άκρα (χέρια και πόδια), μικρό στόμα, αμυγδαλοειδείς οφθαλμούς και σακχαρώδη διαβήτη, λόγω αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης.
- **Σύνδρομο Alstrom:** παχυσαρκία, τύφλωση, νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, υπογοναδισμός, νεφροπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, λόγω ινσουλινοαντοχής και μελανίζουσα ακάνθωση.
- **Σύνδρομο Laurence Moon Biedl:** παχυσαρκία, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, πνευματική καθυστέρηση, πολυδακτυλία και υπογοναδισμός.
- **Σύνδρομο Carpenter:** παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση, υπογοναδισμός, πολυδακτυλία και συνδακτυλία.

- *Σύνδρομο Cohen*: παχυσαρκία, μικροκεφαλία, σοβαρού βαθμού πνευματική καθυστέρηση, χαμηλό ανάστημα και ανωμαλίες προσώπου.
- *Νόσος Blount*: παχυσαρκία, βλαιοποδία και συστροφή της κνήμης.

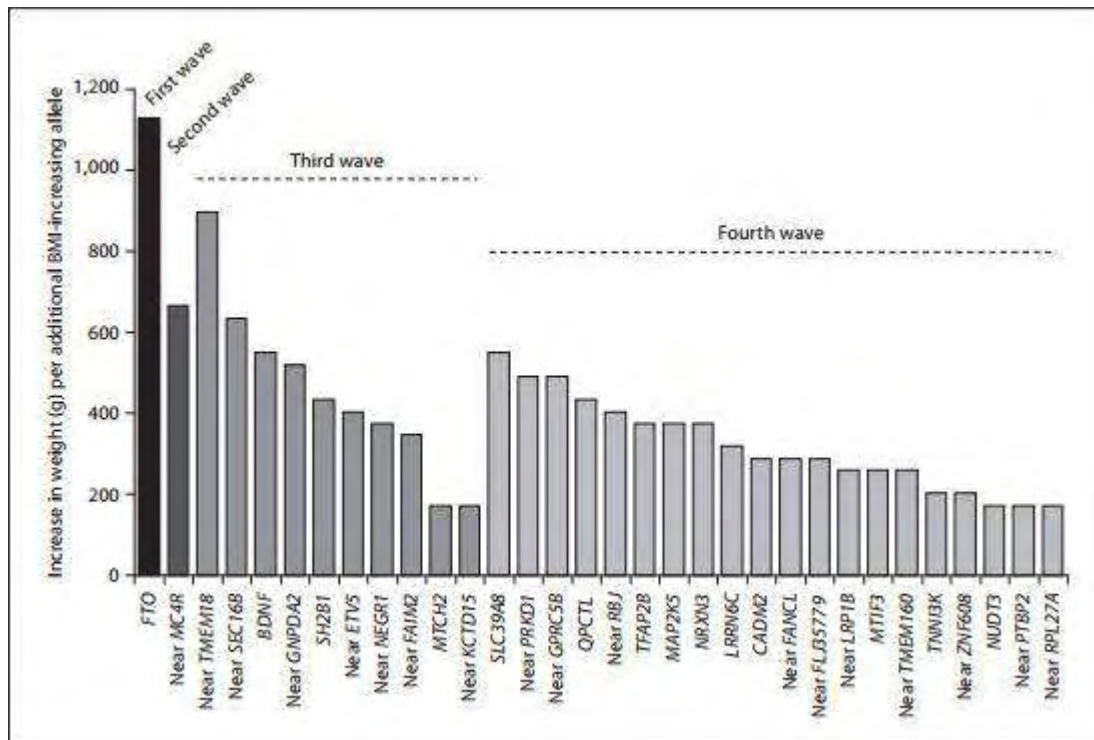
Οι μοριακές αιτίες της συνδρομικής παχυσαρκίας είναι πιο πολύπλοκες από τις μονογονιδιακές περιπτώσεις και περισσότερες μελέτες είναι αναγκαίες για τον προσδιορισμό της γενετικής τους βάσης.

Πολυγονιδιακή παχυσαρκία

Η πολυγονιδιακή παχυσαρκία είναι η πιο κοινή κλινική κατάσταση και περιλαμβάνει παραπάνω από το 95% των περιπτώσεων της παχυσαρκίας. Το κάθε γονίδιο ευαισθησίας που εξετάζεται μεμονωμένα, μπορεί να έχει μόνο μια μικρή επίδραση πάνω στο βάρος. Η συνολική όμως δράση των γονιδίων, θα μπορούσε να γίνει σημαντική μόνο σε ένα περιβάλλον που προάγει την παχυσαρκία όπως δηλαδή η υπερφαγία, το στρες και η καθιστική ζωή (Huvette *et al.*, 2016) ή ένα περιβάλλον που προωθεί την κατανάλωση ενέργειας σε σχέση με την δαπάνη ενέργειας (Mutch and Clement, 2006).

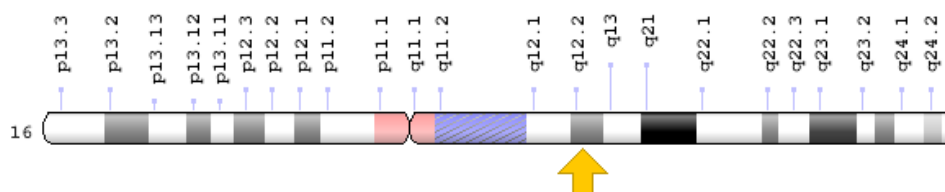
Η γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία είναι πολύπλοκη και προκύπτει από την ταυτόχρονη παρουσία παραλλαγών του DNA σε διάφορα γονίδια. Η συνδυαστική επίδραση των παραλλαγών του DNA (DNA variations) σε διάφορα γονίδια, πάνω σε ένα Ποσοτικό Γνώρισμα (QT-Quantitative Trait) είναι γνωστή ως πολυγονιδιακή επίδραση. Είναι γενικά αποδεκτό για κάθε αλληλόμορφο γονίδιο που συσχετίζεται με ένα παχύσαρκο φαινότυπο, πως έχει μικρή επίδραση πάνω στο γνώρισμα και πως ο συνδυασμός αυτών είναι προσθετικός (Alonso *et al.*, 2016). Εκτιμάται πως ο συνολικός αριθμός των γονιδίων με μικρή επίδραση πιθανότατα υπερβαίνει τα 100 γονίδια. Οπότε, είναι πιθανή η εμφάνιση της παχυσαρκίας όταν ένα άτομο περιέχει πολλές πολυγονιδιακές παραλλαγές που αυξάνουν το σωματικό του βάρος. Μία πολυγονιδιακή θεωρία της παχυσαρκίας αναφέρει ότι μία συγκεκριμένη ομάδα πολυγονιδιακών παραλλαγών που σχετίζεται με την παχυσαρκία διαφέρει από άτομο σε άτομο (Hinney *et al.*, 2008· Hinney *et al.*, 2010· Alonso *et al.*, 2016)

Η πολυγονιδιακή παχυσαρκία αναφέρεται επίσης και ως κοινή παχυσαρκία. Οι παραλλαγές της διαφέρουν από το ένα παχύσαρκο άτομο στο άλλο και εξαιτίας αυτού του παράγοντα η μελέτη της είναι πιο περίπλοκη από εκείνη της μονογονιδιακής παχυσαρκίας. Η ανακάλυψη νέων τεχνολογιών, όπως των GWAS και των μελετών συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων, συνέβαλλαν ενεργά στον προσδιορισμό της πολυγονιδιακής βάσης της παχυσαρκίας (Singh *et al.*, 2017). Οι μελέτες της βασίζονται στις αναλύσεις των SNPs ή στην επανάληψη των βάσεων που βρίσκονται εντός ή κοντά στο υποψήφιο γονίδιο. Ως «υποψήφιο γονίδιο» ορίζεται εκείνο που ικανοποιεί μια σειρά κριτηρίων όπως η εγγύτητα της Θέσης των Ποσοτικών Γνωρισμάτων (QTL- Quantitative Trait Locus) ή να έχει μια φαινοτυπική επίδραση μετά από μια γενετική παραλλαγή (Mutch and Clement, 2006). Επίσης γενετικές μελέτες σύνδεσης και μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος, έχουν επικεντρωθεί σε εκατοντάδες ομάδες γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Τα γονίδια αυτά έχουν συνδεθεί με ρυθμιστικές λειτουργίες που συνδέονται με το απόθεμα λίπους στον λιπώδη ιστό, με την πρόσληψη της ενέργειας και με την ενεργειακή δαπάνη (Angelopoulos, 2012).



Εικόνα 18. Μελέτες σάρωσης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS), για τον προσδιορισμό διαφόρων γονιδίων όπου όταν υφίστανται μετάλλαξη οδηγούν στην εκδήλωση πολυγονιδιακής παχυσαρκίας (Day and Loos, 2011).

Το γονίδιο που ξεχωρίζει και αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους δείκτες της ανθρώπινης πολυγονιδιακής παχυσαρκίας είναι το γονίδιο FTO (Εικόνα 3.3) και οι πολυμορφισμοί του που περιγράφηκαν πρώτη φορά το 2007 (Frayling *et al.*, 2007; Fawcett and Barroso, 2010).



Εικόνα 19. Κυτταρογενετική Τοποθεσία του γονιδίου FTO, η οποία βρίσκεται στο q βραχίονα του χρωμοσώματος 16 στη θέση 12.2 [16q12.2] (Genetics Home Reference, 2017)

1.4.5 ΜΕΘΟΔΟΙ/ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Μελέτες διδύμων και μελέτες οικογενειών έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος παχυσαρκίας είναι 1,5 – 5 φορές μεγαλύτερος για ένα άτομο με οικογενειακό ιστορικό συγκριτικά με τον κίνδυνο για τον γενικό πληθυσμό (Allison *et al* 1996, Lee *et al* 1997, Ziegler *et al* 1997). Επιπλέον, ο οικογενειακός κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται όταν ο βαθμός συγγένειας με το παχύσαρκο άτομο είναι στενότερος (Ziegler *et al*, 1997) και να διπλασιάζεται όταν το άτομο έχει νοσογόνο παχυσαρκία (Lee *et al*, 1997).

Στις μελέτες μεταναστών, ο κίνδυνος ασθένειας των μεταναστών συγκρίνεται με αυτόν των γηγενών ατόμων της χώρας στην οποία έχουν μεταναστεύσει καθώς και με τον

κίνδυνο της ασθένειας των ατόμων που παραμένουν στην χώρα καταγωγής (Loos, 2012). Συνοψίζοντας, οι επιδημιολογικές μελέτες είναι εμφανές ότι μπορούν να παράσχουν ενδεικτικά στοιχεία αναφορικά με την συμβολή των γενετικών παραγόντων στην προδιάθεση της παχυσαρκίας. Ωστόσο, αδυνατούν να εκτιμήσουν το μέγεθος της διακύμανσης του κινδύνου της παχυσαρκίας, το οποίο εξηγείται από την επίδραση των γενετικών και των περιβαλλοντικών παραγόντων. Απάντηση στο ερώτημα αυτό δίνουν οι μελέτες κληρονομικότητας (Loos, 2012).

Οι μελέτες κληρονομικότητας έχουν δείξει ότι η συνεισφορά των γενετικών παραγόντων στην διακύμανση της παχυσαρκίας μεταξύ των ατόμων κυμαίνεται από 40% έως 70% (Maes, 1997). Αυτή η μεγάλη διακύμανση πιθανόν να οφείλεται στην στατιστική μοντελοποίηση της διερευνούμενης υπόθεσης. Για παράδειγμα, αν έχει ή όχι ληφθεί υπόψη η επίδραση του περιβάλλοντος ή η αλληλεπίδραση μεταξύ των γενετικών παραγόντων ή η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Loos, 2012).

Η αναζήτηση γενετικών παραγόντων που συμβάλουν στην προδιάθεση της παχυσαρκίας ξεκίνησε στα μέσα της δεκαετίας του '90. Στην αρχή η επιτυχία περιορίστηκε κυρίως στον εντοπισμό μεταλλάξεων, οι οποίες είναι υπεύθυνες για διάφορες μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας (Loos, 2012). Όμως οι μεταλλάξεις αυτές είναι σπάνιες και αφορούν μόνο ένα πολύ μικρό μέρος του πληθυσμού. Για την αναζήτηση κοινών γενετικών πολυμορφισμών, οι οποίοι συμβάλουν στην αιτιολογία της πολυπαραγοντικής παχυσαρκίας, χρησιμοποιήθηκαν δύο προσεγγίσεις. Η πρώτη, η οποία περιλαμβάνει τις μελέτες υποψήφιων γονιδίων (Candidate Gene Studies), είναι καθοδηγούμενη από την ερευνητική υπόθεση, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει τις μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος (Genome-Wide Studies) [μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος (Genome-Wide Linkage Studies) και μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies, GWAS)] και δεν βασίζεται σε κάποια εκ των προτέρων ερευνητική υπόθεση (Loos, 2012).

Μελέτες Υποψήφιων Γονιδίων

Οι μελέτες υποψήφιων γονιδίων βασίζονται στην τρέχουσα γνώση της βιολογίας και της παθοφυσιολογίας της κοινής παχυσαρκίας. Τα γονίδια, τα οποία έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στην ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου ή είναι υπεύθυνα για τις μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας, επιλέγονται προς διερεύνηση. Οι γενετικοί παράγοντες που διερευνήθηκαν κυρίως σε αυτού του τύπου τις μελέτες, είναι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs) που εντοπίζονταν στα γονίδια αυτά (Loos, 2012).

Τα ευρήματα των μελετών υποψήφιων γονιδίων δεν επαληθεύθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις και μόνο ένας μικρός αριθμός γονιδίων φάνηκε να συσχετίζεται με συνέπεια με την παχυσαρκία ή άλλους δείκτες της στον γενικό πληθυσμό. Οι λόγοι της περιορισμένης επιτυχίας των μελετών αυτού του τύπου περιλαμβάνουν:

- 1) τα μικρά μεγέθη δείγματος, άρα και την περιορισμένη ισχύ τους για τον εντοπισμό πολυμορφισμών με μέτρια μεγέθη επίδρασης,
- 2) το γεγονός ότι η γενετική ποικιλομορφία του υποψήφιου γονιδίου δεν διερευνήθηκε διεξοδικά καθώς και
- 3) το γεγονός ότι η υποψηφιότητα του γονιδίου βασίστηκε σε περιορισμένα βιολογικά δεδομένα (Loos, 2012).

Μελέτες Σύνδεσης του Γονιδιώματος

Οι μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος δεν βασίζονται σε κάποια ερευνητική υπόθεση εκ των προτέρων και αποσκοπούν στον εντοπισμό νέων, μη αναμενόμενων γενετικών περιοχών. Βασίζονται στην συγγένεια των συμμετεχόντων της μελέτης και διερευνούν αν συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές κληρονομούνται μαζί με τον φαινότυπο από γενιά σε γενιά. Οι μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος έχουν συνήθως μικρή ανάλυση και μπορούν να εντοπίσουν ευρεία διαστήματα του γονιδιώματος για τα οποία απαιτείται επιπλέον διερεύνηση προκειμένου να εντοπιστούν τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την συσχέτιση που παρατηρείται (Loos, 2012).

Σε μία μετα-ανάλυση 37 μελετών σύνδεσης (> 31.000 άτομα και 10.000 οικογένειες Ευρωπαϊκής καταγωγής), παρά την εξασφάλιση της απαιτούμενης ισχύος δεν εντοπίστηκε κάποια περιοχή του γονιδιώματος που να συσχετίζεται με την παχυσαρκία ή τον ΔΜΣ (240), υποδεικνύοντας ότι οι μελέτες αυτού του τύπου ίσως δεν είναι αποτελεσματικές για τον εντοπισμό γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την παχυσαρκία (Loos, 2012).

Μελέτες Συσχέτισης του Γονιδιώματος

Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος επίσης δεν βασίζονται σε κάποια ερευνητική υπόθεση εκ των προτέρων και αποσκοπούν στον εντοπισμό νέων, μη αναμενόμενων γενετικών περιοχών, οι οποίες συσχετίζονται με τον φαινότυπο προς διερεύνηση. Η πρόοδος που συντελέστηκε τα τελευταία χρόνια στον εντοπισμό γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με κοινές ασθένειες συμπεριλαμβανομένης και της παχυσαρκίας οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό στην τεχνολογική ανάπτυξη, η οποία συνέβαλε αφενός στην γρήγορη κατανόηση της αρχιτεκτονικής του ανθρώπινου γονιδιώματος [όπως καταγράφεται και στους χάρτες των προγραμμάτων Human Genome Project, International HarMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) και 1000 Genomes Project (<http://www.1000genomes.org/>)] και αφετέρου στην γρήγορη γονοτύπηση περισσότερων από ενός εκατομμυρίου πολυμορφισμών (Loos, 2012). Μέχρι στιγμής έχουν εντοπιστεί πολυάριθμες γενετικές περιοχές, οι οποίες συσχετίστηκαν με περισσότερες από 160 ασθένειες (Hindorff et al, 2012).

Η επιτυχία των μελετών αυτού του τύπου έγκειται:

- 1) στην μεγαλύτερη ανάλυση του γονιδιώματος με αποτέλεσμα να αυξάνονται και οι πιθανότητες εντοπισμού τις γενετικής περιοχής που συσχετίζεται με τον φαινότυπο,
- 2) στο γεγονός ότι η συσχέτιση διερευνάται σε μη συγγενικά άτομα εξασφαλίζοντας έτσι ευκολότερα μεγαλύτερη μεγέθη δείγματος, άρα και μεγαλύτερη ισχύ και
- 3) στον εύρωστο σχεδιασμό τους, ο οποίος αποτελείται από δύο στάδια, το στάδιο εντοπισμού και το στάδιο επαλήθευσης (Loos, 2012).

Στο στάδιο του εντοπισμού εκατοντάδες χιλιάδες γενετικοί πολυμορφισμοί, οι οποίοι, είτε έχουν γονοτυπηθεί απευθείας, είτε έχουν προκύψει από την προσομοίωση με την χρήση ειδικών λογισμικών, ελέγχονται για πιθανή συσχέτισή τους με το φαινότυπο προς διερεύνηση (κατηγορικές δίτιμες μεταβλητές ή συνεχείς μεταβλητές). Για τον εντοπισμό πολυμορφισμών με μέτρια επίδραση που σχετίζονται με μία ασθένεια μέτριας κληρονομικότητας, όπως η παχυσαρκία, απαιτείται ένα μεγάλο μέγεθος δείγματος, το οποίο να εξασφαλίζει και την απαραίτητη ισχύ. Η ανάγκη αυτή οδήγησε στην δημιουργία των διεθνών συμπράξεων (international consortia), τα οποία απαρτίζονται από πολλές ερευνητικές ομάδες ανά τον κόσμο. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν το GIANT (Genetic Investigation of ANthropometric Traits) και το EGG (Early Growth Genetics) consortium.

Το GIANT consortium αποσκοπεί στον εντοπισμό περιοχών του γονιδιώματος που συσχετίζονται με ανθρωπομετρικούς δείκτες και το EGG consortium στον εντοπισμό περιοχών του γονιδιώματος που συσχετίζονται με δείκτες ανάπτυξης. Σε κάθε ομάδα πραγματοποιείται η ίδια ανάλυση συσχέτισης του γονιδιώματος με το φαινότυπο και στη συνέχεια πραγματοποιείται μετα-ανάλυση όλων των ευρημάτων (Loos, 2012).

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των ελέγχων που πραγματοποιούνται [ένας έλεγχος για κάθε πολυμορφισμό για περίπου 2,5 εκατομμύρια κοινούς (συχνότητα σπάνιου αλληλομόρφου > 5%) πολυμορφισμούς], η πιθανότητα εύρεσης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι εξαιρετικά μεγάλη (Ioannidis, 2005).

Στο στάδιο της επαλήθευσης, οι πολυμορφισμοί που επιλέχθηκαν κατά το στάδιο του εντοπισμού, διερευνούνται για πιθανή συσχέτισή τους στο άτομα που συνιστούν το δείγμα της επαλήθευσης. Τα άτομα αυτά προέρχονται από μελέτες ίδιου σχεδιασμού με αυτές του σταδίου εντοπισμού. Ιδανικά, το δείγμα της επαλήθευσης θα πρέπει να αποτελείται από τον ίδιο αριθμό ατόμων με αυτόν του σταδίου εντοπισμού, ούτως ώστε να εξασφαλίζεται η απαραίτητη ισχύς για τον εντοπισμό των επιδράσεων που παρατηρήθηκαν κατά το πρώτο στάδιο (Loos, 2012).

Τελικά, πραγματοποιείται μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων και των δύο σταδίων και οι πολυμορφισμοί, οι οποίοι ξεπερνούν το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p \leq 5 * 10^{-8}$) θεωρούνται ως 'επιβεβαιωμένοι' πολυμορφισμοί για τον φαινότυπο (Loos, 2012). Συχνά, αυτές οι περιοχές του γονιδιώματος στις οποίες ή κοντά στις οποίες εντοπίζονται οι πολυμορφισμοί δείκτες διερευνούνται επιπλέον σε ένα τρίτο στάδιο για τις λειτουργικές επιπτώσεις τους, ούτως ώστε να εκτιμηθεί η επίδρασή τους στο φαινότυπο ή αναλύονται σε μεγαλύτερο βάθος ούτως ώστε να εντοπιστεί ο αιτιολογικός πολυμορφισμός (causal variant) (Loos, 2012).

Gene	Gene name	Location	Phenotypes measured
<i>ACDC</i>	Adipocyte, C1Q and collagen domain containing, adiponectin	3q27	BMI, waist circumference BMI
<i>ADRA2A</i>	Adrenergic receptor α -2A	10q24-q26	Skinfold ratio, abdominal fat Skinfold ratio
<i>ADRA2B</i>	Adrenergic receptor α -2B	2p13-q13	Basal metabolic rate, weight-gain
<i>ADRB1</i>	Adrenergic receptor β -1	10q24-q26	Weight, fat mass, BMI
<i>ADRB2</i>	Adrenergic receptor β -2 surface	5q31-q32	WHR, obesity, BMI, subcutaneous fat Fat accumulation, obesity Adipocyte lipolysis
<i>ADRB3</i>	Adrenergic receptor β -3	8p12-p11.2	WHR, BMI, weight-gain capacity, earlier onset
<i>LEP</i>	Leptin (obesity homologue, mouse)	7q31.3	Obesity, BMI
<i>LEPR</i>	Leptin receptor	1p31	BMI, fat mass, overweight Fat mass, overweight Fat mass
<i>NR3C1</i>	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor)	5q31	Obesity, overweight
<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferative activated receptor, γ	3p25	BMI, weight, fat mass BMI, overweight, fat mass
<i>UCP1</i>	Uncoupling protein 1 (mitochondrial, proton carrier)	4q28-q31	Weight, BMI WHR
<i>UCP2</i>	Uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	11q13	Obesity BMI, obesity, skinfold thickness
<i>UCP3</i>	Uncoupling protein 3 (mitochondrial, proton carrier)	11q13	Caloric intake, fat intake, fat mass, WHR, BMI Skinfold thickness BMI

Πίνακας 9. Μια ενδεικτική λίστα από γονίδια που σχετίζονται με φαινότυπους παχυσαρκίας σε πολλές δημοσιευμένες έρευνες. Έχουν χρησιμοποιηθεί τα επίσημα σύμβολα και οι ονομασίες των γονιδίων και η τοποθεσία τους στα χρωμοσώματα όπως περιγράφεται στην NCBI database. Οι περιγραφές των φαινότυπων είναι συνοπτικές

και αφορούν μόνο τους στατιστικά σημαντικούς (Bell et al, 2005).

1.4.6 ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΞΗΓΟΥΝ ΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

- *Υπόθεση του “thrifty gene”*: Οι εξελικτικές πιέσεις έχουν διαμορφώσει ένα σύστημα που προωθεί την πρόσληψη βάρους σε περιόδους λιμού και φυσιολογικοί μηχανισμοί ελέγχου δρουν πρωτίστως για να αποτρέψουν την πείνα παρά για να ρυθμίσουν το βάρος. Επομένως όταν το φαγητό είναι άφθονο, αυτό οδηγεί στην αύξηση του βάρους. Με άλλα λόγια τα γονίδια που προδιαθέτουν για παχυσαρκία, ήταν ‘ευνοϊκά’ για τον προϊστορικό άνθρωπο που περνούσε εναλλαγές περιόδων με πλούσια τροφή και στη συνέχεια πείνα. Επομένως αυτοί που ήταν πιο αποτελεσματικοί στην αποθήκευση και στο μεταβολισμό της τροφής, είχαν πολύ περισσότερες πιθανότητες να επιζήσουν και να αναπαραχθούν σε εποχές λιμού.
- *Υπόθεση του εμβρυϊκού προγραμματισμού*: Η κυρίαρχη δύναμη είναι το εμβρυϊκό περιβάλλον που σε συνδυασμό με τη μητρική υπερκατανάλωση τροφής ή τον υποσιτισμό προκαλούν μια κατάλληλη μεταγεννητική αντίδραση στο παιδί. Αυτό μπορεί να προκληθεί από επιγενετικούς μηχανισμούς όπως η γονιδιωματική αποτύπωση.
- *Υπόθεση της απελευθέρωσης από την αρπαγή*: Στις αρχές της εξέλιξης του ανθρώπου, η παχυσαρκία θα είχε απορριφθεί καθώς οι παχύσαρκοι άνθρωποι θα ήταν πιο εύκολη λεία για τα αρπακτικά. Όταν οι άνθρωποι βρήκαν τρόπους να υπερασπίζονται τον εαυτό τους αυτή η εξελικτική πίεση μειώθηκε και τυχαία γενετική επιλογή οδήγησε στη συσσώρευση των γονιδίων προδιάθεσης στον πληθυσμό. Αυτή η υπόθεση έρχεται σε αντίθεση με την υπόθεση του “thrifty gene” υπαινισσοντας ότι η πείνα δεν υπήρξε εξελικτικός παράγοντας πίεσης στην ανθρώπινη ιστορία.
- *Υπόθεση του καθιστικού τρόπου ζωής*: Τα τελευταία 50 χρόνια είναι γεγονός ότι ο μέσος τρόπος ζωής έχει επηρεαστεί από μεγάλες μειώσεις στην φυσική δραστηριότητα και αύξηση στην πρόσληψη τροφών πλούσιων σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας. Παρόλα αυτά υπάρχει η ένδειξη ότι η φυσική δραστηριότητα δεν έχει μειωθεί σημαντικά, τοποθετώντας την κύρια επίδραση για την παχυσαρκία, τις ακραίες αλλαγές στη διατροφή. Αυτό θα σήμαινε ότι τα μεταβολικά ένζυμα θα είχαν σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία.
- *Υπόθεση της εθνικής μετατόπισης*: Κάποιες εθνικές ομάδες έχουν μεγαλύτερα ποσοστά παχυσαρκίας από άλλες, για παράδειγμα, οι Ισπανο-Αμερικάνοι σε σχέση με τους Ευρωπαίο-Αμερικάνους. Δεδομένου ότι το ποσοστό των Ισπανο-Αμερικάνων έχει αυξηθεί, τα συνολικά ποσοστά παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί. Αυτό ίσως οφείλεται σε γενετικές διαφοροποιήσεις.
- *Υπόθεση της αυξημένης αναπαραγωγικής κατάστασης*: Ο αριθμός των απογόνων σχετίζεται με τον ΔΜΣ στις γυναίκες και ένας πιθανός λόγος για αυτό είναι ότι η παχυσαρκία αυξάνει τη γονιμότητα και αυτό οδηγεί στην επιλογή γενετικών πολυμορφισμών που προδιαθέτουν παχυσαρκία.
- *Υπόθεση του ταιριαστού ζευγαρώματος*: Παρότι η συσχέτιση των ΔΜΣ μεταξύ των συζύγων είναι μικρή, παραμένει σημαντική στατιστικά και θεωρείται πως οφείλεται σε ταιριαστό ζευγάρι, δηλαδή στην τάση των ανθρώπων με παρόμοιους γονότυπους ή και φαινότυπους, να ζευγαρώνουν μεταξύ τους. Η υπόθεση αναφέρει ότι, με την πάροδο του χρόνου, το ταιριαστό ζευγάρι στα πλαίσια των γενετικών πολυμορφισμών που επηρεάζουν την παχυσαρκία, θα συντελέσει στην αύξηση της παχυσαρκίας.
- *Η συνδυαστική υπόθεση*: Αυτή αναφέρει ότι δεν υπάρχει μία μόνο γενετική βάση για την παχυσαρκία αλλά ότι είναι συνέπεια του συνδυασμού των υποθέσεων που περιγράφηκαν παραπάνω (Walley, 2009).

1.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ-ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί το DNA είναι ο φορέας των γενετικών πληροφοριών του κυττάρου και το γονίδιο είναι ένα τμήμα του DNA το οποίο αλληλεπιδρά με το περιβάλλον και καθορίζει τις λειτουργίες του οργανισμού. Το ανθρώπινο DNA είναι ίδιο κατά 99,9% . Μικρές διαφορές στα γονίδια μας κάνουν να είμαστε διαφορετικοί μεταξύ μας . Αυτές οι μικρές αλλαγές που προκύπτουν από την αντικατάσταση ενός μόνο γράμματος της βάσης του DNA με κάποιο άλλο καλούνται Μονονουκλεοτιδικό Πολυμορφισμοί (SNP). Η αλλαγή ενός και μόνο γράμματος βάσης προκαλεί σημαντική διαφορά στη φυσική έκφραση του γονιδίου.

Εξάλλου οι χημικές ουσίες των τροφών επηρεάζουν την δομή και την έκφραση των γονιδίων . Η κατασκευή του σώματος μας, η συμπεριφορά μας, η κατάσταση της υγείας μας, η προδιάθεση σε παθήσεις εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση των γονιδίων μας με το περιβάλλον.

Συμπερασματικά άνθρωποι με διαφορετικά γονίδια ανταποκρίνονται διαφορετικά στις τροφές και στα συστατικά των τροφών. (Αρκαδιανός)



Π.χ. ο Jim Fixx • Αθλητής • Γκουρού του jogging

- Πρωτοπόρος στο fitness • Πολλά Km/ημέρα τρέξιμο • Απεβίωσε 52 ετών
- Αίτια θανάτου : έμφραγμα μυοκαρδίου • Έπασχε από αθηροσκλήρωση
- Κληρονομικότητα από πατέρα



αντίθετα με τον Winston Churchill • Παχύσαρκος

- Πότης • Καπνιστής • Χωρίς αθλητική δραστηριότητα • Κακή διατροφή
- Πρωθυπουργός σε καιρό πολέμου – αγχώδης • Απεβίωσε 91 ετών
- Αίτια θανάτου: γήρας

1.5.2 ΛΟΓΟΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ-ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Είναι ευρέως γνωστό ότι η αυξανόμενη εξάπλωση της παχυσαρκίας σχετίζεται πρωτίστως με αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και τον καθιστικό τρόπο ζωής, και δευτερευόντως σε άλλους παράγοντες όπως είναι οι τοξίνες και διάφοροι μολυσματικοί παράγοντες.

Τα γονίδια μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου αυτής αλλάζοντας τον τρόπο με τον οποίο επιδρούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες σε κάθε άτομο. Ακόμη και κάτω από την ίδια περιβαλλοντική επίδραση, τα άτομα υιοθετούν διαφορετικούς τύπους συμπεριφοράς όσον αφορά τον τρόπο ζωής και την προθυμία τους να αλλάξουν αυτές τις συνήθειες. Συνεπώς, οι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην πρόβλεψη του ποια άτομα θα γίνουν παχύσαρκα, με βάση του ποια άτομα υιοθετούν ανθυγιεινό τρόπο ζωής, ποια άτομα έχουν μεγαλύτερη προθυμία να αλλάξουν τις ανθυγιεινές τους συνήθειες (Kurktschiev et al), ποια δαπανούν περισσότερες θερμίδες σε κατάσταση ηρεμίας, ποια εκτελούν υψηλό επίπεδο δραστηριότητας, τι είδος μικροβιώματος υπάρχει σε κάθε άτομο και ποια άτομα έχουν τάση προς τον καθιστικό τρόπο ζωής (Franks). Είναι επομένως προφανές ότι οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος είναι εξαιρετικά πολύπλοκες και αυτός είναι ένας ακόμα λόγος για περαιτέρω διερεύνηση.

1.5.3 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ-ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

Παρόλο που είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος να αναπτύξει ένα άτομο παχυσαρκία εξαρτάται κατά ένα μέρος από την κληρονομικότητα και σχετίζεται με συγκεκριμένα γονοτυπικά χαρακτηριστικά (στις περισσότερες περιπτώσεις με πολυμορφισμούς που ο καθένας συνεισφέρει σε μικρό ποσοστό στο συνολικό κίνδυνο), εντούτοις οι πολυμορφισμοί που έχουν ανακαλυφθεί μέχρι στιγμής με αναλύσεις GWAS, μπορούν να εξηγήσουν σε μικρό μόνο βαθμό την παρατηρούμενη κληρονομικότητα. Ωστόσο, καθώς ανακαλύπτονται καινούργια δεδομένα και εφαρμόζονται καλύτερες στατιστικές μέθοδοι για την ανάλυση των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-γονιδίων και γονιδίων-περιβάλλοντος, η προγνωστική αξία αναμένεται να βελτιωθεί. (Prudente et al) Επιπλέον, οι γενετικές ανακαλύψεις που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής έχουν ανοίξει νέους δρόμους στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και οι ανακαλύψεις αυτές αναμένεται να οδηγήσουν στη δημιουργία αποτελεσματικότερων διαγνωστικών και θεραπευτικών εργαλείων. Τέλος, με τη συνεχή εξέλιξη των τεχνολογιών ενδέχεται κάποια στιγμή στο μέλλον να υπάρχει η δυνατότητα μείωσης του κινδύνου εμφάνισης της παχυσαρκίας με τη χρήση γονιδιακής θεραπείας ή επιγενετικού επαναπρογραμματισμού.

1.5.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κοινή πολυπαραγοντική παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της συνδυαστικής επίδρασης πολλαπλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αν και η αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας οφείλεται αναμφισβήτητα στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να είναι υπεύθυνοι για την 'αντίδραση' του κάθε ατόμου σε αυτούς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος έχουν εντοπίσει περισσότερους από 50 κοινούς πολυμορφισμούς οι οποίοι συσχετίζονται με δείκτες παχυσαρκίας. Ωστόσο, τόσο η επίδραση του κάθε πολυμορφισμού χωριστά όσο και η αθροιστική τους επίδραση στον κίνδυνο των ασθενειών είναι μέτρια έως μικρή. Οι αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων ίσως εξηγούν ένα μέρος του κινδύνου της παχυσαρκίας και ίσως συμβάλουν στην καλύτερη κατανόηση της γενετικής της βάσης. Μέχρι στιγμής, η διερεύνηση πιθανών αλληλεπιδράσεων γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων έχει εστιάσει κυρίως στις αλληλεπιδράσεις των γενετικών παραγόντων με την σωματική δραστηριότητα, ενώ η μελέτη των αλληλεπιδράσεων γενετικών με διατροφικούς παράγοντες στην παχυσαρκία είναι περιορισμένη. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες αφορούν μελέτες ενηλίκων στις οποίες έχουν ερευνηθεί αλληλεπιδράσεις της ποικιλομορφίας του *FTO* και της σύστασης της διαίτας και λιγότερο σε άλλους διατροφικούς παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο παχυσαρκίας.

1.6 ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

1.6.1 Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ΚΝ ευθύνονται για 17,5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, δηλαδή ένα 31% όλων των θανάτων. Πρόκειται για μια ομάδα διαταραχών της καρδιάς και του κυκλοφορικού συστήματος, όπου ανάμεσά τους η σοβαρότερη όλων είναι η στεφανιαία νόσος ΣΝ. Η ΣΝ είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου παγκοσμίως. Πάνω από 7 εκ. άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από ΣΝ, ιδιαίτερα στην Ευρώπη ένας στους έξι άνδρες και μία στις επτά γυναίκες.

Στεφανιαία νόσος είναι η αθηροσκλήρωση (κάλυψη από μια ογκώδη πλάκα) των στεφανιαίων αρτηριών (διακλάδωση αρτηριών που δίνουν αίμα στην ίδια την καρδιά, δηλαδή στο μυ που στέλνει αίμα και οξυγόνο σε όλο το σώμα), με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η ελεύθερη ροή του αίματος. Εκδηλώνεται κλινικά σε οξεία φάση με το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το 80% των θανάτων από ΚΝ αφορούν εμφράγματα και εγκεφαλικά. (Yusuf S et al, 2005)

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου OEM μπορεί να οριστεί με βάση διάφορα κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά, βιοχημικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η αιφνίδια απόφραξη του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας, η οποία προκαλεί νέκρωση της περιοχής του μυοκαρδίου που αρδεύει η αποφρασθείσα αρτηρία. Το OEM μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο, τόσο κατά τη στιγμή που εξελίσσεται όσο και αμέσως μετά. Παράλληλα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της καρδιακής λειτουργίας, οπότε περιορίζονται μακροχρόνια οι σωματικές δραστηριότητες του αρρώστου και τελικά μειώνεται και ο χρόνος ζωής του. (Κρεμαστινός, 2009)

1.6.2 Παράγοντες κινδύνου

Έρευνες υποστηρίζουν ότι γενετικοί και διατροφικοί παράγοντες αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση των ΚΝ. Συγκεκριμένα ότι υπάρχουν γονίδια και πολυμορφισμοί που επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την εμφάνιση και την εξέλιξη των ΚΝ, είτε ανεξάρτητα είτε σε συνέργεια με άλλους παράγοντες που έχουν να κάνουν με τον τρόπο ζωής, όπως η διατροφή και συμπεριφορές όπως το κάπνισμα (College et al, 2004).

Όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου, και συγκεκριμένα του OEM, υπάρχει η υπόθεση Αλλά και οι ενδείξεις, ότι ίδιοι ή άλλοι πολυμορφισμοί, επηρεάζουν την επανεμφάνιση του επεισοδίου και την εξέλιξη του ΚΝ γενικότερα (Marenberg, 1994).

Τα τελευταία χρόνια αρκετές έρευνες εστιάζουν στη μελέτη και επιγενετικών παραγόντων. Τα microRNAs, αν και ακόμα δεν έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη θα μπορούσαν να αποτελούν υποψήφιους βιοδείκτες για αρκετές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης και της στεφανιαίας νόσου.

1.6.3 Μικρά RNA

Τα microRNAs (miRNAs) είναι ενδογενή, μικρά, μονόκλινα μόρια RNA με μέγεθος από 21-23 νουκλεοτίδια, τα οποία δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες, δηλαδή προέρχονται από περιοχές του γονιδιώματος που δεν περιλαμβάνουν γονίδια και ανήκουν στο λεγόμενο junk DNA ή «DNA σκουπίδι». Τουλάχιστον το 80% αυτού του DNA είναι ενεργό και χρειάζεται. Ένα άλλο 15%-17% διαθέτει υψηλότερες λειτουργίες που οι επιστήμονες εξακολουθούν να αποκωδικοποιούν. Τα miRNAs συνιστούν μία νέα τάξη γονιδιακών ρυθμιστών που βρίσκονται τόσο στα φυτά, όσο και στα ζώα. Για πρώτη φορά περιγράφηκαν το 1993 από τον Lee και τους συναδέλφους του στο εργαστήριο του Victor Ambros. (Lee et al, 1993) , ενώ ο όρος miRNAs εισήχθη μόλις το 2001 μετά από την δημοσίευση τριών άρθρων στο επιστημονικό περιοδικό Science (Lagos et al, 2001).

Υπολογίζεται ότι υπάρχουν τουλάχιστον 300 miRNAs στο ανθρώπινο γονιδίωμα, συνιστώντας περίπου το 1-4% όλων των εκφραζόμενων ανθρώπινων γονιδίων, γεγονός που καθιστά τα miRNAs μια από τις μεγαλύτερες τάξεις γονιδιακών ρυθμιστών (Bartel, 2004)

Τα περισσότερα ανθρώπινα miRNAs βρίσκονται είτε μέσα σε εσώνια mRNA μορίων, που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, είτε μέσα σε εσώνια mRNA μορίων που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Τα υπόλοιπα miRNAs βρίσκονται είτε σε εξώνια mRNA γονιδίων, είτε μέσα στην 3' αμετάφραστη περιοχή (3'-UTR) άλλων mRNA γονιδίων, είτε τέλος ομαδοποιημένα σε ειδικά γονίδια miRNA (Calin et al, 2004).

Τα miRNAs έχουν κυρίως αρνητική ρυθμιστική δράση στην γονιδιακή έκφραση χρησιμοποιώντας διάφορους μηχανισμούς ανάλογα με το βαθμό συμπληρωματικότητας ανάμεσα στο miRNA και το γονίδιο στόχο, προκαλώντας είτε αποικοδόμηση των μεταγράφων, είτε καταστολή της μετάφρασης (Bartel, 2009). Δηλαδή η σύνδεση του microRNA στο mRNA στόχο τυπικά οδηγεί σε μεταφραστική καταστολή (αποσιώπηση) ή εξωνουκλεολυτική καταστροφή του mRNA (σίγηση). Από την άλλη μεριά φαίνεται να είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη ενός οργανισμού αφού εμπλέκονται σε πολλές βιολογικές διαδικασίες του κυττάρου, ενώ η διαταραχή στην έκφραση τους φαίνεται να παίζει ρόλο σε πολλές παθολογικές καταστάσεις (Calin et al, 2002).

Τα γονίδια των miRNAs εντοπίζονται συχνά σε ευαίσθητες θέσεις και σε γενωμικές περιοχές που εμπλέκονται στον καρκίνο, υποδηλώνοντας ότι αυτά τα miRNAs εμπλέκονται σε κυτταρικές διαδικασίες που διαταράσσονται στον καρκίνο, όπως κυτταρική αύξηση, κυτταρική διαίρεση και πολλαπλασιασμό. Έτσι, δημιουργείται ένα νέο πεδίο έρευνας, τα ογκογόνα miRNAs (oncomiRs) που σχετίζονται με τον καρκίνο και τα οποία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση και τη θεραπεία του (He et al, 2005). Παρόλα αυτά πρέπει να επισημάνουμε ότι τα miRNAs έχει φανεί να δρουν και ογκοκατασταλτικά, και η καταστολή των συγκεκριμένων miRNAs οδηγούν σε αυξημένο πολλαπλασιασμό, μεταστατικότητα ή αγγειογένεση, περιορισμό της απόπτωσης, αποδιαφοροποίηση, γεγονότα που οδηγούν σε σχηματισμό όγκου (Lu et al, 2005).

Συμπερασματικά, η κατανόηση του μηχανισμού δράσης των miRNAs μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση πολλών ασθενειών καθώς και στη χρήση τους ως διαγνωστικά εργαλεία.

1.6.4 Επίδραση των miRNAs στα Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Οι κυριότερες λειτουργίες των microRNAs στην καρδιολογία εκτείνονται στον

έλεγχο των δικτύων των γονιδίων όπως η σίγηση mRNA, η αύξηση ή ελάττωση του μέγεθους του miRNA καθώς και η παρεμπόδιση του για τη μετατροπή του σε πρωτεΐνη. Επίσης συμμετέχουν σε καρδιοαγγειακές παθήσεις όπως η καρδιακή υπερτροφία, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αρρυθμογένεση .

Τέλος συμμετέχουν στις κυτταρικές λειτουργίες του μυοκαρδίου όπως στον έλεγχο του κυτταρικού όγκου την συστατικότητα την ίνωση την αγγειογένεση και την έκφραση της μυσσίνης και τον έλεγχο της απόπτωσης όπως αναλύουμε παρακάτω μεταβάλλοντας τις πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (θερμικού σοκ) και την δραστικότητα των κασπασών.

Η απόπτωση είναι προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος ο οποίος κανονικά εξασφαλίζει την κατάλληλη λειτουργική και μεταβολική ομοιοστάση πολυκύτταρους οργανισμούς. Η απόπτωση στα καρδιομυοκύτταρα μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσω δυο κύριων οδών , μίας εξωγενούς οδού που μεσολαβείται από υποδοχείς θανάτου και μιας ενδογενούς που εμπεριέχει δυναμικό διαπερατότητας / διαμεμβράνης μιτοχονδρίων. Και οι δύο οδοί είναι γνωστό ότι ενεργοποιούν τις κασπάσες, έναρξη: κασπάση 8,9,10, εκτέλεση της απόπτωσης: κασπάση 3. Τα αποτελέσματα από μια πρόσφατη μελέτη κατέδειξαν ότι το miRNA-133 και το miRNA-874 ρυθμίζουν αρνητικά την έκφραση των Casp 3 και Casp 8 αντίστοιχα και προστατεύουν τα καρδιομυοκύτταρα από το κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες. Το miRNA-133 ρυθμίζει την έκφραση του Casp 9 με επακόλουθη μείωση των επιπέδων του Casp 3 στον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από την νικοτίνη. Το miRNA-378 στοχεύει τη Casp 3 με συνακόλουθη εξασθένιση της προκαλούμενης απόπτωσης.

Εκτός από τις κασπάσες τα miRNAs έχουν αποδειχθεί ότι στοχεύουν την οικογένεια B- λεμβώματος 2 (Bcl2) εντός της ενδογενούς οδού μιτοχονδριακής απόπτωσης. Λειτουργικά αυτά τα miRNAs θα μπορούσαν να χωριστούν σε υποοικογένειες αντι-απόπτωσης και προ-απόπτωσης. Τα miRNA-1, miRNA-15b, miRNA-30, miRNA-34 miRNA-497 αναφέρθηκαν ότι προάγουν τον θάνατο των καρδιοκυττάρων ενώ τα miRNA-149 και miRNA-24 το αντίθετο.

Τα miRNAs αναφέρθηκαν ότι στοχεύουν διάφορα συστατικά των καταρρακτών σηματοδότησης που σχετίζονται με την ανοδική τάση. Για παράδειγμα το miRNA-1 μεσολαβεί στην απόπτωση των κυττάρων H9c2 που προκαλούνται από υψηλή γλυκόζη, καταστέλλοντας την έκφραση των αντι-αποπτωτικών γονιδίων όπως ο αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης Ομοίως το miRNA-320 προάγει την απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων μειώνοντας το επίπεδο της πρωτεΐνης του θερμικού σοκ 20 (Hsp20).

Σε αντίθεση με τους θετικούς ρυθμιστές της καρδιακής απόπτωσης αρκετά miRNAs όπως το **miRNA-21** έχουν αναφερθεί ότι ανταγωνίζονται την απόπτωση των καρδιακών κυττάρων. Ο miRNA-21 εξασθενεί την καρδιακή απόπτωση δευτερογενώς από καρδιακή απόπτωση που προκαλείται από οξειδωτικό στρες, καταστέλλοντας την έκφραση προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Ο προστατευτικός ρόλος του miRNA-21 τεκμηριώνεται από την παρατήρηση ότι κατά τη διάρκεια της βλάβης που προκλήθηκε από το υπεροξείδιο του υδρογόνου η αυξημένη έκφραση του miRNA-21 προστατεύει τα κύτταρα από τον κυτταρικό θάνατο. Το miRNA-21 καταστέλλει την απόπτωση που προκαλείται από την υποξία μέσω στόχευσης της οδού PTEN/AKT.

Διάφορα άλλα miRNAs έχουν αποδειχθεί ότι παίζουν κρίσιμους ρόλους στην επαγόμενη από υποξία απόπτωση στα καρδιομυοκύτταρα (Ορφανός, 2017).

Επίσης πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το **miRNA-155** εμπλέκεται στην εμφάνιση και ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον έχει αναδειχθεί ως ένας έμμεσος δείκτης για τη φλεγμονή που σχετίζεται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην ογκολογία και τις καρδιοαγγειακές παθήσεις, σύμφωνα με μελέτη που συσχέτισε τα επίπεδα του miRNA-155 και τη βραδεία ροή της στεφανιαίας αρτηρίας CSF. Συμπερασματικά οι ασθενείς με CSF έχουν υψηλότερα επίπεδα miRNA-155 στο πλάσμα και αυτό μπορεί να διαδραματίσει

σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του CSF αλλά και ένα αυξημένο επίπεδο miRNA-155 στο πλάσμα μπορεί να αποτελεί πρόβλεψη για το CSF. (Su et al, 2018) Εξάλλου λόγω ενός πολυμορφισμού στην πρωτεΐνη AT1R (θέση στόχου του miRNA-155), μπορεί να επηρεαστεί η στόχευση του miRNA-155 έτσι να διαταραχθεί η έκφραση αυτής της πρωτεΐνης, που προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης και συμβάλλει στην παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας

Επιπροσθέτως η καταστολή του **miRNA-16** προστατεύει από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αναστρέφοντας τη ρύθμιση του βήτα 2-αδρενεργικού υποδοχέα. Αναλυτικότερα το miRNA-16 έχει δειχθεί ότι ρυθμίζεται προς τα πάνω σε ισχαιμική καρδιά. Ο β2-αδρενεργικός υποδοχέας (β2-AR) ασκεί καρδιοπροστατευτική ιδιότητα σε ισχαιμική βλάβη, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη που στόχευε στον προσδιορισμό της επίδρασης του miRNA-16 σε καρδιακή βλάβη αρουραίων και στην πιθανή εμπλοκή του β2-AR στη διαδικασία αυτή. Το μοντέλο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε αρουραίους επήχθη με σύνδεση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Τα νεογνά κωλιακά κύτταρα αρουραίου καλλιεργήθηκαν σε in vitro δοκιμές. Η έκφραση του miR-16 ήταν προφανώς ρυθμισμένη προς τα πάνω και το β2-AR ήταν αξιοσημείωτα καθοριζόμενο προς τα κάτω στους αρουραίους υπό οξειδωτικό στρες. Η υπερ-έκφραση miR-16 σε αρουραίους αύξησε σημαντικά την περιοχή του καρδιακού εμφράγματος, τη δραστηριότητα της γαλακτικής αφυδρογονάσης και της κινάσης της κρεατίνης και επιδείνωσε την καρδιακή δυσλειτουργία. (Liu et al, 2017)

1.7 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΕΝΑ-ΣΚΟΠΟΣ

Αν και ορισμένα miRNAs εμφανίζουν διαταραχή στην έκφραση σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να εξακριβωθούν οι μηχανισμοί, που μπορούν να προσφέρουν επιπρόσθετο επίπεδο ελέγχου για τη φαρμακολογική τους διαμόρφωση για θεραπευτικούς λόγους.

Παράδειγμα το miRNA-21 που ενώ η παρεμπόδιση του έχει αποδειχθεί ότι παρέχει σημαντικό όφελος στον καρκίνο ή στην καρδιακή ανεπάρκεια σε μοντέλα ποντικών, απαιτούνται παρόμοιες μελέτες σε μεγαλύτερα ζωικά μοντέλα και άλλες ασθένειες.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να συμβάλλει στην διερεύνηση του ρόλου των miRNAs ως βιοδεικτών για ασθένειες και της συμμετοχής τους σε μελλοντικές θεραπείες.

2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Η έκφραση των miRNA-16, miRNA-21, miRNA-155 μελετήθηκαν σε 35 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 57,5 έτη. Η συλλογή των δειγμάτων έγινε από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικό» και η συμμετοχή ήταν εθελοντική κατόπιν ενυπόγραφης συναίνεσης των συμμετεχόντων. Ο σχεδιασμός και η διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης είχε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Μετά από το πέρας τουλάχιστον 6 μηνών από τη νοσηλεία, πραγματοποιήθηκε επικοινωνία με τους εθελοντές, στους οποίους ζητήθηκε να επισκεφτούν το νοσοκομείο που νοσηλεύτηκαν και συλλέχθηκαν δεδομένα με παρόμοιο τρόπο.

2.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Συγκεκριμένα για την έρευνα επιλέγονται ασθενείς με βάση τα παρακάτω κριτήρια:

- I. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ)
- II. οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ),
- III. ασταθή στηθάγχη

2.3 ΤΑ ΜΕΣΑ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από την επεξεργασία δείγματος αίματος και από ερωτηματολόγια, τα οποία λήφθηκαν και στις δύο φάσεις. Πιο συγκεκριμένα τα δεδομένα των ερωτηματολογίων συλλέχθηκαν με συνέντευξη και σε αυτά περιλαμβάνονταν: ανθρωπομετρικά δεδομένα, κλινικά δεδομένα, ερωτηματολόγιο τρόπου ζωής, καπνιστικές συνήθειες, ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας, διατροφικές συνήθειες ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ερωτηματολόγιο για την υγεία. Τέλος από τον ιατρικό φάκελο του ασθενούς απομονώθηκαν στοιχεία από αιματολογικές εξετάσεις, από την φαρμακευτική αγωγή και η διάγνωση.

2.3.1 ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ

Τα ερωτηματολόγια και των δύο φάσεων περιλαμβάνουν τις ίδιες ενότητες ερωτήσεων με τη διαφορά ότι στη δεύτερη επίσκεψη ο εθελοντής δε ρωτάται ξανά ερωτήσεις που αφορούν μη μεταβλητές καταστάσεις. Επίσης στην ενότητα που αφορά τις διατροφικές συνήθειες, κατά τη δεύτερη φάση συμπληρώνεται επίσης η διατροφική ανάκληση του εικοσιτετράωρου. Παρακάτω αναλύονται τα δεδομένα του ερωτηματολογίου.

Ανθρωπομετρικά δεδομένα

Στην ενότητα αυτή περιλαμβάνονται ερωτήσεις που αφορούν το βάρος και αν υπήρχε αυξομείωση το τελευταίο διάστημα, το ύψος, αν είναι αριστερόχειρας ή δεξιόχειρας, το χρώμα και το σχήμα μαλλιών, το χρώμα ματιών και τέλος ο τύπος και η ηλικία έναρξης της ανδρογενετικής αλωπεκίας.

Κλινικά δεδομένα

Από τη συνέντευξη ή από τον ιατρικό φάκελο συλλέγονται τα εξής στοιχεία: η ομάδα αίματος, η αρτηριακή πίεση, στοιχεία του έμμηνου κύκλου (διάρκεια, ηλικία έναρξης και λήξη, ύπαρξη αμηνόρροιας, ο αριθμός τέκνων κ.ά.), η φαρμακευτική αγωγή, χειρουργικές επεμβάσεις, διαγνωσμένες από ιατρό ασθένειες, πόνοι σε ισχίο, γόνατα ή πλάτη, κατάγματα από την ηλικία των 16ετών, οικογενειακό ιστορικό συγγενών 1ου βαθμού και αν οι γονείς είναι εν ζωή και από τι πέθαναν αν δεν είναι.

Ερωτηματολόγιο τρόπου ζωής

Περιλαμβάνονται πληροφορίες για τη συζυγική κατάσταση, το μορφωτικό επίπεδο και την επαγγελματική κατάσταση.

Καπνιστικές συνήθειες

Σε αυτό το τμήμα, συλλέγονται πληροφορίες αν ο εθελοντής καπνίζει καθημερινά, περιστασιακά ή καθόλου. Στην περίπτωση που κάπνιζε συμπληρώνεται η ηλικία έναρξης (και η ηλικία που το σταμάτησε αν ήταν παλιός καπνιστής), τα χρόνια καπνίσματος, το είδος του τσιγάρου και η ποσότητα σε ημερήσια βάση, καθώς και αν ήταν παθητικός καπνιστής.

Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας

Για τον υπολογισμό του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει στοιχεία που αφορούν τις συνθήκες εργασίας, εφόσον ο εθελοντής εργάζεται, τη φυσική δραστηριότητα στο σπίτι, τη φυσική δραστηριότητα που αφορά την ψυχαγωγία, το είδος και τις ώρες άσκησης ανά εβδομάδα καθώς και το μέσο μετακίνησης.

Διατροφικές συνήθειες

Στην ενότητα αυτή περιέχονται στοιχεία για το αν ο εθελοντής ετοιμάζει τα γεύματα μόνος του και κατά πόσο τρώει μόνος του, στο πόσο συχνά τρώει μαγειρεμένο φαγητό, στο αν έχει προβλήματα μάσησης, στο κατά πόσο καταναλώνει προμαγειρεμένα φαγητά, στο αν ακολουθεί ειδική διατροφή, στο αν χρησιμοποιεί διατροφικά συμπληρώματα, στο κατά πόσο χρησιμοποιεί το αλάτι και στο αν δεν καταναλώνει τρόφιμα για λόγους θρησκείας.

Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων

Το τμήμα αυτό αφορά τη συχνότητα κατανάλωσης διαφόρων τροφίμων από όλες τις ομάδες τροφίμων και τα σημαντικά τρόφιμα (συνολικά 75 σε αριθμό) εκ των οποίων οι επιλογές είναι: ποτέ/σπάνια, 1-3 φορές το μήνα, 1-2 φορές τη βδομάδα, 3-6 φορές τη βδομάδα, 1 φορά τη μέρα και 2 ή περισσότερες φορές τη μέρα. Οι μερίδες που χρησιμοποιούνται είναι οι κοινώς αποδεκτές μετρημένες σε συχνά χρησιμοποιούμενες μεζούρες, όπως ένα φλιτζάνι ή 30gr τυρί ή ψωμί.

Ερωτηματολόγιο για την υγεία

Ερευνάται αν υπάρχει πρόβλημα και σε τι βαθμό όσον αφορά την κινητικότητα, την αυτοεξυπηρέτηση, στις συνηθισμένες δραστηριότητες, τον πόνο/δυσφορία και το άγχος/θλίψη. Τέλος ο εθελοντής καλείται να απαντήσει στο πως αισθάνεται την υγεία του σημειώνοντας ένα χ σε μια κλίμακα από το 0 μέχρι το 100, με το 0 να είναι η χειρότερη υγεία που χει φανταστεί και το 100 η καλύτερη.

Στοιχεία Αιματολογικών εξετάσεων

Οι αιματολογικές εξετάσεις περιελάμβαναν την πλήρη εξέταση αίματος και τα επίπεδα σημαντικών παραγόντων όπως η τροπονίνη, η γλυκόζη, η ολική χοληστερόλη, η LDL, τα τριγλυκερίδια, η CRP και η CPK. Ιδανικά η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε μετά από πολύωρη νηστεία.

2.3.2 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΟΡΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Πραγματοποιήθηκε από συνεργαζόμενους γιατρούς η συλλογή δειγμάτων αίματος ένα φιαλίδιο των 5ml και δύο των 3ml στην πρώτη φάση και ένα των 5ml και ένα των 3ml στη δεύτερη φάση από κάθε εθελοντή. Από αυτά απομονώθηκαν και αποθηκεύτηκαν πλάσμα, ορός και αιμοποιητικά κύτταρα.

Απομόνωση ορού, πλάσματος και κυττάρων του αίματος:

Τα φιαλίδια με το αίμα φυγοκεντρώνται στις 3000 στροφές/λεπτό στους 4° C για 10 λεπτά. Μετά το πέρας της φυγοκέντρησης, κατά την πρώτη φάση απομονώνονται 2 erpendorfs των 2ml για το πλάσμα, τον ορό και τα κύτταρα του αίματος αντίστοιχα και αποθηκεύονται στους -80° C. Στη δεύτερη φάση ακολουθείται όμοια διαδικασία αλλά απομονώνονται 2 erpendorfs για τον ορό, 1 για το πλάσμα και 1 για τα αιμοποιητικά κύτταρα. Τα λευκοκύτταρα θα χρησιμοποιηθούν για την απομόνωση του DNA για τη μελέτη της γενετικής προδιάθεσης της ασθένειας, ενώ ο ορός και το πλάσμα για τη μέτρηση βιοχημικών παραγόντων και την απομόνωση RNA.

2.4 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ miRNA-16, miRNA-21, miRNA-155

Η μελέτη της έκφρασης των miRNAs ως βιοδείκτες για την ασθένεια πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των μεθόδων ποσοτικής Reverse-transcription PCR (Polymerase Chain Reaction) και Real-time PCR, αφού έγινε η απομόνωση του RNA από το πλάσμα.

2.4.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Προτού αναλυθούν τα πρωτόκολλα, αξίζει να σημειωθούν όλα τα κρίσιμα σημεία, τα οποία πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά το χειρισμό των δειγμάτων και τον έλεγχο των διακυμάνσεων μεταξύ αυτών. Στο συγκεκριμένο πείραμα η απομόνωση έγινε από πλάσμα και δεν ήταν εφικτό να γίνει απευθείας από τον καρδιακό ιστό. Σύμφωνα με έρευνες που έχουν διεξαχθεί μέχρι τώρα, τόσο από το πλάσμα όσο και από τον ορό απομονώνεται σχεδόν η ίδια ποσότητα RNA. Το πλάσμα είναι προτιμότερο να συλλέγεται σε σωληνάριο EDTA ή κιτρικού, καθώς η ηπαρίνη, η οποία χρησιμοποιείται επίσης ως αντιπηκτικό, μπορεί να αναστείλει την αντίδραση της PCR.

Υπάρχουν και άλλες μεταβλητές, οι οποίες πριν την ανάλυση θα πρέπει να ελεγχθούν. Μία από αυτές είναι η χρονική στιγμή που θα γίνει η απομόνωση του πλάσματος. Το

πλάσμα απομονώνεται την ίδια μέρα με αυτή της αιμοληψίας, και γενικά όσο πιο σύντομα γίνεται μετά τη λήψη αίματος, καθώς τα κύτταρα του αίματος έχουν RNAses, ένζυμα που διασπούν το RNA. Μετά την απομόνωσή του το πλάσμα αποθηκεύεται στους -80 °C.

Επίσης είναι προτιμότερο η συλλογή αίματος να γίνεται μετά από νηστεία, καθώς φαγητά πλούσια σε λιπαρά μπορεί να οδηγήσουν σε λιπαιμία στο αίμα και να επηρεάσουν την εκχύλιση του RNA. Επιπλέον η ποσότητα του miRNA μελλοντικά μπορεί να επηρεαστεί από τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, από ημερήσιες διακυμάνσεις των miRNAs, αλλά και συνολικά από τα μέσα συλλογής δείγματος και τη φλεβοτομή. Αυτοί όλοι οι παράγοντες ευλόγως μπορεί να επηρεάσουν την εκχύλιση του RNA αλλά και την ικανότητα της αντίδρασης της PCR να οδηγήσει σε ορθή ποσοτικοποίηση.

Ο έλεγχος των δειγμάτων ως προς τη «βιολογική μεταβλητότητα» δεν είναι καλά αναπτυγμένος, γιατί οι παράγοντες που οδηγούν σε βιολογικές παραλλαγές ανεξάρτητες από την υπό μελέτη ασθένεια δεν είναι γνωστοί και η επίδρασή τους σε συγκεκριμένα miRNAs δεν έχει χαρακτηριστεί. Προς το παρόν, δεν μπορούμε λοιπόν να υποστηρίξουμε κανένα συγκεκριμένο miRNA ή σύνολο miRNAs ως κατάλληλα για ενδογενείς ελέγχους, καθώς δεν είμαστε σε θέση ακόμα να γνωρίζουμε πως μεταβάλλεται η έκφραση κάθε miRNA, κατά την εκδήλωση διαφορετικών ασθενειών.

2.4.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

Παρακάτω αναλύονται όλα τα πρωτόκολλα από τη φάση της απομόνωσης μέχρι και την εξαγωγή των αποτελεσμάτων της Real-Time PCR.

Απομόνωση RNA με τη χρήση MagMAX mirVANA Total RNA Isolation Kit:

- Προετοιμασία και αποθήκευση του Kit

Προσθέτουμε 10 ml ισοπροπανόλης στο Wash Solution 1 και 48 ml αιθανόλης στο Wash Solution 2. Αποθηκεύουμε σε θερμοκρασία δωματίου.

Τα ένζυμα TURBO DNase Solution and Proteinase K αποθηκεύονται στους -20 °C και προετοιμάζονται τα διαλύματα τους κάθε φορά που επρόκειτο να χρησιμοποιηθούν.

Τα υπόλοιπα αναλώσιμα του Kit αποθηκεύονται σε θερμοκρασία δωματίου.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται αναλυτικά τα αναλώσιμα του kit και οι συνθήκες αποθήκευσής τους.

Table 1 MagMAX™ *mwYana*™ Total RNA Isolation Kit (Cat. no. A27828, 96 reactions)

Contents	Amount	Storage
Box 1 of 2		
Proteinase K, 50 mg/mL	0.48 mL	-25°C to -15°C
Lysis/Binding Enhancer	0.96 mL	
TURBO DNase™, 20 U/μL	0.2 mL	
Box 2 of 2		
Lysis Buffer	115 mL	15°C to 30°C
PK Digestion Buffer	4.4 mL	
RNA Binding Beads ^[1]	2 mL	
Wash Solution 1 Concentrate ^[2]	20 mL	
Wash Solution 2 Concentrate ^[2]	60 mL	
Rebinding Buffer	4.8 mL	
MagMAX™ TURBO DNase™ Buffer	4.6 mL	
Elution Buffer	9.6 mL	

➤ Διαδικασία απομόνωσης RNA από πλάσμα

1. Προθερμαίνουμε σε θερμαντική πλάκα στους 65 °C το Elution Buffer.

Χρειαζόμαστε 50 μl για κάθε δείγμα, συνυπολογίζοντας το 10%

π.χ. για 4 δείγματα έχουμε: (50X4)X1,1=220μl.

2. Προετοιμάζουμε το διάλυμα του ενζύμου DNase σύμφωνα με τις οδηγίες του παρακάτω πίνακα (αναφέρονται στις ποσότητες που απαιτούνται για ένα δείγμα.

Συνυπολογίζουμε το 10%). Vortex and spin down.

Component	Volume per well
MagMAX™ TURBO DNase™ Buffer	48 μL
TURBO DNase™	2 μL
Total TURBO DNase™ Solution	50 μL

3. Προετοιμάζουμε το διάλυμα του ενζύμου της πρωτεϊνάσης K, σύμφωνα με τις οδηγίες του παρακάτω πίνακα (αναφέρονται στις ποσότητες που απαιτούνται για ένα δείγμα.Συνυπολογίζουμε το 10%). Vortex and spin down.

Component	Volume per well
PK Digestion Buffer ¹⁰	45 μ L
Proteinase K	5 μ L
Total PK Digestion Mix	50 μL

** Αν έχει θολερότητα το PK Digestion Buffer το προθερμαίνουμε στους 37 °C για 5-10min.

4. Προσθέτουμε 50 μ l από το PK Digestion Mix σε **100 μ l** δείγματος (πλάσμα).
5. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker (at 900rpm for 5minutes)
6. Επώαση στη θερμοκρασία πλάκα στους 65 °C για 30min.

Αφού γίνει η «λύση» των δειγμάτων και διασπαστούν οι πρωτεΐνες με τη χρήση πρωτεϊνάσης K, το RNA θα πρέπει να συνδεθεί στους RNA Binding Beads, οπότε στο στάδιο αυτό ξεκινάει η προετοιμασία του Lysis Binding Mix. Το RNA συνδέεται πάνω στους μαγνήτες, μέσω εφαρμογής μαγνητικού πεδίου. Υπάρχουν διαφόρων ειδών μαγνητικά σφαιρίδια, που έχουν πυρήνα σιδήρου και φέρουν στην επιφάνειά τους κατάλληλη επικάλυψη για τη δέσμευση των επιθυμητών μορίων. Τα μαγνητικά σφαιρίδια μπορούν να έχουν στην επιφάνειά τους ένα δευτερογενές αντίσωμα που δεσμεύει ένα πρωτοταγές αντίσωμα επιλογής, επικάλυψη στρεπταβιδίνης για δέσμευση βιοτυνλιωμένων προϊόντων, ουρά πολυ-T για απομόνωση mRNA ή επικάλυψη πυριτίου στην περίπτωση της δέσμευσης νουκλεϊκών οξέων.

7. Προετοιμάζουμε το Lysis Binding Mix, σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα (αναφέρονται στις ποσότητες που απαιτούνται για ένα δείγμα.

Συνοπολογίζουμε το 10%). Vortex and spin down.

Component	Volume per well
Lysis Buffer	99 μ L
2-Mercaptoethanol	1 μ L
Total Lysis Binding Mix	100 μL

Στο Lysis Buffer προσθέτουμε **1 μ l για κάθε δείγμα** από το εξωγενές miRNA (**δεν** συνοπολογίζουμε το 10%). Ως εξωγενές έχει προταθεί να χρησιμοποιείται το

cel-miR-39-3p με target sequence: 5'-UCACCGGGUGUAAAUCAGCUUG-3'

(Assay ID 478293_mir)

** Η μερκαπτοαιθανόλη φυλάσσεται στο ψυγείο και λόγω της τοξικότητας της η προσθήκη της γίνεται με τη χρήση hood. Καταστρέφει τις πρωτεΐνες.

8. Προσθέτουμε 100μl Lysis Binding Mix σε κάθε δείγμα.
9. Προσθέτουμε 20 μl RNA Binding Beads σε κάθε δείγμα και κάνουμε ήπιο vortex.
10. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker (at 700rpm for 7min.)
11. Κάνουμε ήπιο vortex και προσθέτουμε 270 μl ισοπροπανόλης πιπετάροντας 5 φορές πάνω-κάτω και κάνοντας ήπιο vortex. (Η ισοπροπανόλη προκαλεί αφυδάτωση και συμβάλλει στη σύνδεση του RNA πάνω στους μαγνήτες πυριτίου)
12. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker (at 400rpm for 15min.) Κατόπιν πιπετάρουμε 5 φορές.
Στο στάδιο αυτό ξεκινάει ο περαιτέρω καθαρισμός του RNA, που συνδέεται στους μαγνήτες και απομακρύνονται τα μη ειδικά συνδεδεμένα μόρια.
13. **Τοποθετούμε τα erpendorfs στο Magnetic-Stand**, μέχρι το διάλυμα να καθαρήσει από τους μαγνήτες και να μείνει το υπερκείμενο.
14. **Απορρίπτουμε** με προσοχή το υπερκείμενο χωρίς να προκαλέσουμε αναταραχή με στους μαγνήτες.
15. **Απομακρύνουμε από το Magnetic-Stand** τα erpendorfs και προσθέτουμε 150 μl από το **Wash Solution 1** σε κάθε δείγμα. Κάνουμε ήπιο vortex.
16. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker (at 900rpm for 1min.)
17. **Τοποθετούμε ξανά τα erpendorfs στο Magnetic-Stand**, μέχρι το διάλυμα να καθαρήσει από τους μαγνήτες και να μείνει το υπερκείμενο.
18. **Απορρίπτουμε** με προσοχή το υπερκείμενο χωρίς να προκαλέσουμε αναταραχή με στους μαγνήτες.
19. **Απομακρύνουμε από το Magnetic-Stand** τα erpendorfs και προσθέτουμε 150 μl από το **Wash Solution 2** σε κάθε δείγμα. Κάνουμε ήπιο vortex.
20. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker (at 900rpm for 1min.)
21. **Τοποθετούμε ξανά τα erpendorfs στο Magnetic-Stand**, μέχρι το διάλυμα να

καθαρίσει από τους μαγνήτες και να μείνει το υπερκείμενο.

22. **Απορρίπτουμε** με προσοχή το υπερκείμενο χωρίς να προκαλέσουμε αναταραχή με στους μαγνήτες.

23. **Απομακρύνουμε από το Magnetic-Stand** τα erpendorfs και τα τοποθετούμε ανοιχτά στο shaker στους 37 °C για 6min στα 1150rpm.

** Είναι σημαντικό να ελέγχουμε τα δείγματα, όσο είναι στο shaker, καθώς υπάρχει ο κίνδυνος εξάτμισης των μαγνητών, χάνοντας έτσι ποσότητα RNA.

Στο στάδιο αυτό θα πρέπει να γίνει η απομάκρυνση του DNA, οπότε προστίθεται η DNase.

24. Προσθέτουμε 50μl από το διάλυμα του ενζύμου TURBO DNase σε κάθε δείγμα, κάνουμε ήπιο vortex και τοποθετούμε στο shaker (at 1000rpm for 15min.)

25. Προσθέτουμε σε κάθε δείγμα 50 μl Rebinding Buffer και 100μl ισοπροπανόλη ξεχωριστά.

26. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker(at 900rpm for 5min.)

27. **Τοποθετούμε τα erpendorfs στο Magnetic-Stand**, μέχρι το διάλυμα να καθαρίσει από τους μαγνήτες και να μείνει το υπερκείμενο.

28. **Απορρίπτουμε** με προσοχή το υπερκείμενο χωρίς να προκαλέσουμε αναταραχή με στους μαγνήτες.

29. **Απομακρύνουμε από το Magnetic-Stand** τα erpendorfs και προσθέτουμε 150 μl από το **Wash Solution 2** σε κάθε δείγμα. Κάνουμε ήπιο vortex.

30. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker (at 900rpm for 30sec.)

31. **Τοποθετούμε ξανά τα erpendorfs στο Magnetic-Stand**, μέχρι το διάλυμα να καθαρίσει από τους μαγνήτες και να μείνει το υπερκείμενο.

32. **Απορρίπτουμε** με προσοχή το υπερκείμενο χωρίς να προκαλέσουμε αναταραχή με στους μαγνήτες.

33. **Απομακρύνουμε από το Magnetic-Stand** τα erpendorfs και προσθέτουμε 150 μl από το **Wash Solution 2** σε κάθε δείγμα. Κάνουμε ήπιο vortex.

34. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker (at 900rpm for 30sec.)

35. **Απομακρύνουμε από το Magnetic-Stand** τα erpendorfs και τα τοποθετούμε ανοιχτά στο shaker στους 37 °C για 5min στα 1150rpm.
** Είναι σημαντικό να ελέγχουμε τα δείγματα, όσο είναι στο shaker, καθώς υπάρχει ο κίνδυνος εξάτμισης των μαγνητών, χάνοντας έτσι ποσότητα RNA.
36. Προσθέτουμε 50μl σε κάθε δείγμα από το Elution Buffer, που έχουμε προθερμάνει. Κάνουμε ήπιο vortex.
37. Καλύπτουμε και τοποθετούμε στο shaker (at 1000rpm for 2min.)
38. Επιάζουμε τα δείγματα στη θερμαντική πλάκα στους 65 °C για 5min.
39. Κάνουμε ήπιο vortex, καλύπτουμε και τοποθετούμε τα δείγματα στο shaker (at 1000rpm for 2min)
40. **Τοποθετούμε τα erpendorfs στο Magnetic-Stand**, μέχρι το διάλυμα να καθαρίσει από τους μαγνήτες και να μείνει το υπερκείμενο
41. Μεταφέρουμε το υπερκείμενο σε νέο erpendorf, το οποίο και αποθηκεύουμε στους -20 °C ή στους -80 °C (storage for longer more than a week)

Σύνθεση c DNA – Reverse Transcription PCR με τη χρήση TaqMan Advanced miRNA c DNA Synthesis Kit.

Το kit προετοιμάζει τη σύνθεση του c DNA, το οποίο επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια με το TaqMan Advanced miRNA Assays, ώστε να ελεγχθούν τα επίπεδα έκφρασης του προς εξέταση microRNA με τη χρήση μηχανημάτων real-Time PCR.

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται πληροφορίες για τα αναλώσιμα του kit και τις συνθήκες αποθήκευσής τους.

Table 2 TaqMan[®] Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit [Cat. No. A28007]: 50 rxns

Component	Part No.	Storage
10X Poly(A) Buffer	100032529	-20°C
ATP, 10 mM	100032528	
Poly(A) Enzyme, 5 U/μL	100029178	
5X DNA Ligase Buffer	100029179	
RNA Ligase, 10 U/μL	100029180	
50% PEG 8000	100029181	
25X Ligation Adaptor	100029182	
10X RT Enzyme Mix	100029183	
5X RT Buffer	100029184	
20X Universal RT Primer	100029185	
dNTP Mix, 100 mM	100029186	
20X miR-Amp Primer Mix	100029187	
2X miR-Amp Master Mix	100029188	2°C to 4°C

Συνθήκες μηχανήματος

Πριν ξεκινήσουμε τη διαδικασία σύνθεσης του c DNA θα πρέπει να ελεγχθεί το

μηχάνημα PCR για τις συνθήκες και να τοποθετήσουμε 4 eppendorfs στα άκρα.

Προγραμματισμός: Screen → enter → write a name → proceed → temperature 37°C 45 min

→ stop reaction 65°C 10min → hold 4°C for ever → end

Αυτά τα βήματα γίνονται αντίστοιχα για όλες τις παρακάτω αντιδράσεις.

Poly A: 37 °C 45min, stop 65 °C 10min, hold 4 °C

Ligation: 16 °C 60min, hold 4 °C

REVTRE: 42 °C 15min, stop 85 °C 5min, hold 4 °C

miRAmp: enzyme activation 95 °C 5min

Denature 95 °C 3min, annealing /extend 60 °C 30sec → 14 cycles

Stop 99 °C 10min

Hold 4 °C

Οι συνθήκες είναι ήδη καθορισμένες. Ανοίγουμε το μηχανήμα → επιλέγουμε κάθε φορά

με βελάκια το πρόγραμμα → proceed → ρυθμιση ογκου → proceed. Όταν τελειώσει το

μηχάνημα→CANCEL αφήνουμε ανοιχτό.

Προετοιμασία δειγμάτων

Όπως αναφέρεται στο πρωτόκολλο(σελ.11), η συγκέντρωση των δειγμάτων πριν χρησιμοποιηθούν για την αντίδραση θα πρέπει να είναι ≤ 5 ng/μl και θα χρησιμοποιήσω 2μL. Επομένως αφού φωτομετρήσουμε τα δείγματα θα πρέπει να γίνει αραίωση. Οπότε: $C1V1=C2V2$, $C2=2$ ng/μl, $\rightarrow V1/V2=2/C1$ το $C1$ είναι αυτό που πήρα από τη φωτομέτρηση άρα μπορώ να δω την αναλογία όγκων και να προσθέσω την κατάλληλη ποσότητα H_2O .

- Διαδικασία σύνθεσης cDNA

Αντίδραση Poly(A)-ουράς

1. Τοποθετούμε τα δείγματα και τα αντιδραστήρια στον πάγο. Κάνουμε vortex για ανάμιξη και spin down. Σιγουρευόμαστε πως έχουν ξεπαγώσει και είναι έτοιμα για χρήση.

Το PEG 8000 reagent πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου, ώστε να χρησιμοποιηθεί για την αντίδραση σύνδεσης του adaptor.

2. Προετοιμάζουμε το Poly(A) Reaction Mix σύμφωνα με τις οδηγίες του παρακάτω πίνακα ανάλογα με τον αριθμό των δειγμάτων (δεν συνυπολογίζουμε το 10%, καθώς έχει υπολογιστεί ήδη)

Component	1 Rxn	4 Rxns ^[1]	10 Rxns ^[1]
10X Poly(A) Buffer	0.5 μL	2.2 μL	5.5 μL
ATP	0.5 μL	2.2 μL	5.5 μL
Poly(A) Enzyme	0.3 μL	1.3 μL	3.3 μL
RNase-free water	1.7 μL	7.5 μL	18.7 μL
Total Poly(A) Reaction Mix volume	3.0 μL	13.2 μL	33 μL

^[1] Volumes include 10% overage.

3. Κάνουμε vortex και spin down το Poly(A) Reaction Mix.
4. Προσθέτουμε 2μl από κάθε δείγμα και 3 μl από το Poly(A) Reaction Mix στο erpendorf της αντίδρασης.

**Συνολικός όγκος της αντίδρασης ανά δείγμα: 5μl

5. Κάνουμε vortex και spin down και τοποθετούμε τα erpendorfs στο θερμικό κυκλοποιητή, τον οποίο έχουμε ρυθμίσει στις παρακάτω συνθήκες

Step	Temperature	Time
Polyadenylation	37°C	45 minutes
Stop reaction	65°C	10 minutes
Hold	4°C	Hold

Αντίδραση της σύνδεσης του adaptor

Μετά την αντίδραση της Poly(A) - ουράς συνεχίζουμε αμέσως με την αντίδραση ενσωμάτωσης του adaptor.

1. Προετοιμάζουμε το Ligation Reaction Mix σύμφωνα με τις οδηγίες του παρακάτω πίνακα ανάλογα με τον αριθμό των δειγμάτων (δεν συνυπολογίζουμε το 10%, καθώς έχει υπολογιστεί ήδη)

Component	1 Rxn	4 Rxns ^[1]	10 Rxns ^[1]
5X DNA Ligase Buffer	3 µL	13.2 µL	33 µL
50% PEG 8000 ^[2]	4.5 µL	19.8 µL	49.5 µL
25X Ligation Adaptor	0.6 µL	2.6 µL	6.6 µL
RNA Ligase	1.5 µL	6.6 µL	16.5 µL
RNAse-free water	0.4 µL	1.8 µL	4.4 µL
Total Ligation Reaction Mix volume	10 µL	44 µL	110 µL

^[1] Volumes include 10% overage.

^[2] 50% PEG 8000 is very viscous, follow the important statement below to ensure accurate pipetting.

****Προσοχή στον τρόπο που πιπετάρουμε το PEG 8000!** Κατά την αναρρόφηση του διαλύματος κρατάμε για 10sec στην ανώτερη κλίμακα την πιπέτα μέχρι να σιγουρευτούμε πως πήραμε όλη την ποσότητα και κατά την προσθήκη του διαλύματος στο Ligation Reaction Mix, πιέζουμε για 10sec στην κατώτερη κλίμακα της πιπέτας.

2. Κάνουμε vortex και spin down το Ligation Reaction Mix
3. Μεταφέρουμε 10µl από το Ligation Reaction Mix σε κάθε erpendorf από την προηγούμενη αντίδραση της Poly(A).
Ο συνολικός όγκος κάθε δείγματος είναι 15µl.
4. Κάνουμε vortex και spin down και τοποθετούμε τα erpendorfs στο θερμικό κυκλοποιητή, τον οποίο έχουμε ρυθμίσει στις παρακάτω

συνθήκες

Step	Temperature	Time
Ligation	16°C	60 minutes
Hold	4°C	Hold

Αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής

Μετά την αντίδραση σύνδεσης του adaptor συνεχίζουμε αμέσως με την αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής.

1. Προετοιμάζουμε το RT Reaction Mix σύμφωνα με τις οδηγίες του παρακάτω πίνακα ανάλογα με τον αριθμό των δειγμάτων (δεν συνυπολογίζουμε το 10%, καθώς έχει υπολογιστεί ήδη)

Component	1 Rxn	4 Rxns ⁽¹⁾	10 Rxns ⁽¹⁾
5X RT Buffer	6 µL	26.4 µL	66 µL
dNTP Mix (25 mM each)	1.2 µL	5.3 µL	13.2 µL
20X Universal RT Primer	1.5 µL	6.6 µL	16.5 µL
10X RT Enzyme Mix	3 µL	13.2 µL	33 µL
RNase-free water	3.3 µL	14.5 µL	36.3 µL
Total RT Reaction Mix volume	15 µL	66 µL	165 µL

⁽¹⁾ Volumes include 10% overage.

2. Κάνουμε vortex και spin down το Ligation Reaction Mix
3. Μεταφέρουμε 15µl από το RT Reaction Mix σε κάθε erpendorf από την προηγούμενη αντίδραση. Ο συνολικός όγκος κάθε δείγματος είναι **30µl**.
4. Κάνουμε vortex και spin down και τοποθετούμε τα erpendorfs στο θερμικό κυκλοποιητή, τον οποίο έχουμε ρυθμίσει στις παρακάτω συνθήκες

Step	Temperature	Time
Reverse transcription	42°C	15 minutes
Stop reaction	85°C	5 minutes
Hold	4°C	Hold

Γίνεται η αποθήκευση δειγμάτων, στα οποία δε θα γίνει ενίσχυση. Αποθηκεύονται στους -20°C ή στους -80°C(για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα)

Αντίδραση ενίσχυσης

Μετά την αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής γίνεται η ενίσχυση του, ώστε να εξασφαλιστεί μεγαλύτερη ποσότητα του c DNA.

1. Προετοιμάζουμε το RT Reaction Mix σύμφωνα με τις οδηγίες του παρακάτω πίνακα ανάλογα με τον αριθμό των δειγμάτων (δεν συνυπολογίζουμε το 10%, καθώς έχει υπολογιστεί ήδη)

Component	1 Rxn	4 Rxns ^[1]	10 Rxns ^[1]
2X miR-Amp Master Mix	25 µL	110 µL	275 µL
20X miR-Amp Primer Mix	2.5 µL	11 µL	27.5 µL
RNase-free water	17.5 µL	77 µL	192.5 µL
Total miR-Amp Reaction Mix volume	45 µL	198 µL	495 µL

^[1] Volumes include 10% overage.

2. Κάνουμε vortex και spin down το Ligation Reaction Mix
3. Μεταφέρουμε 45µl από το miR-Amp Reaction Mix σε ένα νέο eppendorf και προσθέτουμε 5µl από το προϊόν της RT αντίδρασης. Ο συνολικός όγκος κάθε δείγματος είναι **50µl**.
4. Κάνουμε vortex και spin down και τοποθετούμε τα eppendorfs στο θερμικό κυκλοποιητή, τον οποίο έχουμε ρυθμίσει στις παρακάτω συνθήκες

Step	Temperature	Time	Cycles
Enzyme activation	95°C	5 minutes	1
Denature	95°C	3 seconds	14
Anneal/Extend	60°C	30 seconds	
Stop reaction	99°C	10 minutes	1
Hold	4°C	Hold	1

Αποθηκεύουμε το προϊόν στους -20 °C (για πάνω από δυο μήνες, amplified and non-amplified)

Real-Time PCR

Προετοιμασία του excel file για καθορισμό των θέσεων, πριν φτιάξουμε το plate.

Πειραματική πορεία:

1. Αραίωση 1/8 των δειγμάτων c DNA. Οπότε 5μl δείγματος και 35μl DNase/RNase free water.
2. Vortex και spin down PCR Master Mix
3. Προετοιμάζουμε το RT Reaction Mix σύμφωνα με τις οδηγίες του παρακάτω πίνακα ανάλογα με τον αριθμό των δειγμάτων (δεν συνυπολογίζουμε το 10%, καθώς έχει υπολογιστεί ήδη)

Component	1 Rxn	4 Rxns ^[1]
TaqMan [®] Fast Advanced Master Mix (2X)	10 μL	44.0 μL
TaqMan [®] Advanced miRNA Assay (20X)	1 μL	4.4 μL
RNase-free water	4 μL	17.6 μL
Total PCR Reaction Mix volume	15 μL	66 μL

[1] Volumes include 10% overage.

4. Vortex και spin down το RT-PCR Mix.
5. Μεταφέρουμε 15 μl RT-PCR Mix και 5μl, οπότε total volume 20μl.
6. Ανάμιξη και έλεγχος ώστε να μην υπάρχουν αρκετές φυσαλίδες.
7. Τοποθετώ στο μηχάνημα

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του προγράμματος StepOnePlus. Στο σημείο αυτό είναι χρήσιμο να αναλυθούν κάποια στοιχεία, τα οποία αφορούν τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου, ώστε να γίνει περισσότερο κατανοητή η μέθοδος, με την οποία προέκυψαν οι μετρήσεις μας. Η διαφορά της Real-time PCR από την απλή ποσοτική PCR έγκειται στο γεγονός ότι στην αντίδραση προστίθεται μια φθορίζουσα ουσία, η οποία χρησιμεύει ως ανιχνευτής των παραγόμενων αντιγράφων. Η ένταση φθορισμού, που είναι ανάλογη της ποσότητας του παραγόμενου προϊόντος, καταγράφεται και επιτρέπει την παρακολούθηση της ενίσχυσης σε πραγματικό χρόνο. Ο αριθμός των κύκλων που απαιτούνται, ώστε να παραχθεί ανιχνεύσιμο σήμα φθορισμού είναι αντιστρόφως ανάλογος της αρχικής ποσότητας DNA. Κατά τη Real Time PCR πραγματοποιείται η συνεχής καταγραφή σήματος φθορισμού κατά τη διεξαγωγή μιας ή περισσότερων PCR για μια σειρά κύκλων της αντίδρασης. Είναι μια μέθοδος ποσοτικοποίησης με υψηλή ακρίβεια, ευαισθησία και επαναληψιμότητα. Η μέθοδος εφαρμόζεται αρκετά σε μελέτες της γονιδιακής έκφρασης, σε συνδυασμό με την αντίστροφη μεταγραφή. Βέβαια όπως κάθε επιστημονική μέθοδος έτσι και η Real-Time PCR έχει κάποιους περιορισμούς. Συγκεκριμένα απαιτείται πιο πριν υψηλής

ποιότητας απομόνωση RNA και ακριβής μετατροπή αυτού σε cDNA. Επιπλέον, λάθη που μπορεί να οφείλονται στον ανθρώπινο παράγοντα (ανεπιτυχής σχεδίαση εκκινητών, λανθασμένος χειρισμός μηχανημάτων και προγραμμάτων, σφάλματα στις αραιώσεις κ.α.) αποτελούν σημαντικό περιορισμό της μεθόδου. (Sambrook et al, 2001) (Kubista et al, 2006)

Οι φάσεις της Real-Time PCR είναι ίδιες με της απλής PCR, δηλαδή έχουμε τη φάση υποβάθρου, όπου η αύξηση της έντασης του φθορισμού ακόμα δεν ανιχνεύεται και είναι οι πρώτοι 18 περίπου κύκλοι της αντίδρασης. Στη συνέχεια η ποσότητα προϊόντος που έχει παραχθεί είναι αρκετή οπότε το σήμα του φθορισμού ξεπερνά τώρα αυτό του υποβάθρου και είναι ανιχνεύσιμο. Ο κύκλος, στον οποίο αυτό συμβαίνει ονομάζεται κύκλος ποσοτικοποίησης ή κατωφλίου (Threshold Cycle, Ct). Η τιμή Ct μετράται στη δεύτερη φάση, την εκθετική φάση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ακριβή μέτρηση της αρχικής ποσότητας DNA που βρίσκονταν στο δείγμα. Όσο περισσότερη ποσότητα υπάρχει στο αρχικό δείγμα, τόσο πιο γρήγορα το σήμα γίνεται ανιχνεύσιμο και τόσο πιο μικρή είναι η τιμή Ct. Μετά την εκθετική φάση η αντίδραση περνά στη γραμμική φάση, όπου το σήμα συνεχίζει να αυξάνεται, αλλά όχι με εκθετικό τρόπο, καθώς τα προϊόντα παράγονται με χαμηλότερο ρυθμό. Τέλος, στη φάση κορεσμού (plateau) η ενίσχυση των προϊόντων ελαττώνεται απότομα μέχρι τον τελευταίο κύκλο της αντίδρασης. (Brunstein, 2008)

Όσον αφορά τον ανιχνευτή που χρησιμοποιήθηκε, αυτός ήταν ο Taqman, που αποτελείται από ένα μόριο χρωστικής-ιχνηθέτη στο 5' άκρο και έναν αποσβέστη στο 3' άκρο, τα οποία συνδέονται εκλεκτικά με συμπληρωματικότητα με μία εσωτερική περιοχή της ενισχυόμενης αλληλουχίας. Όταν η Taq πολυμεράση φτάσει στον ανιχνευτή τον υδρολύει, μέσω της 5' νουκλεολυτικής της ενεργότητας, και έτσι απομακρύνεται η χρωστική-ιχνηθέτης από τον αποσβέστη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η χρωστική να αρχίζει να εκπέμπει φθορισμό. Οι ανιχνευτές αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν το πλεονέκτημα ότι αυξάνουν την ειδικότητα των αποτελεσμάτων, αφού φθορίζουν μόνο όταν οι επιθυμητές αλληλουχίες ενισχύονται, έτσι αποφεύγεται σε μεγάλο βαθμό ο φθορισμός από πιθανά παραπροϊόντα. (Aneja et al, 2008) (Dorak, 2007) (Arya et al, 2005)

2.4.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η ανάλυση των δεδομένων της Real-Time PCR έγινε με τη χρήση του λογισμικού Expression Suite κι εφαρμόστηκε η υπολογιστική μέθοδος της σχετικής ποσοτικοποίησης. Κατόπιν εφαρμόστηκε η μέθοδος του Global Normalization, οπότε η κανονικοποίηση έγινε με βάση το μέσο όρο του Ct όλων των microRNAs, που μετρήθηκαν. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του προγράμματος SPSS 20. Το διάστημα

εμπιστοσύνης ήταν στο 95% και το επίπεδο σημαντικότητας στο 0.05 (p-value).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Πραγματοποιήθηκε η ανάλυση του δείγματος αποτελούμενο από 35 άτομα εκ των οποίων οι 6 είναι γυναίκες (17,1%) και οι 29 άντρες. Η ηλικία των ατόμων ήταν από 37 μέχρι 73 χρονών, με το μέσο όρο να είναι στα 58 χρόνια.

Συγκεκριμένα για το επίπεδο εκπαίδευσης οι κατηγορίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καθόλου εκπαίδευση, δημοτικό σχολείο, γυμνάσιο-λύκειο και πανεπιστήμιο. Προέκυψε ότι το 31,4% των ασθενών είχε τελειώσει μόνο το δημοτικό σχολείο, το 48,6% είχε ολοκληρώσει το λύκειο ενώ το 17,1% ήταν πανεπιστημιακής εκπαίδευσης.

Η επαγγελματική κατάσταση χωρίστηκε στις εξής κατηγορίες: δημόσιος ή ιδιωτικός υπάλληλος μερικής ή πλήρους απασχόλησης, αυτοαπασχολούμενος, άνεργος και συνταξιούχος ή οικιακά. Το 23% των συμμετεχόντων ήταν δημόσιοι υπάλληλοι πλήρους ή μερικής απασχόλησης, ένα 17% ήταν ιδιωτικοί υπάλληλοι πλήρους ή μερικής απασχόλησης, ένα 50% ήταν αυτοαπασχολούμενοι, ένα 5,7% ήταν συνταξιούχοι, ενώ ένα ποσοστό 2,9% ασχολούταν με τα οικιακά. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει συγκεντρωτικά τα στοιχεία αυτά του δείγματος.

Πίνακας 10. Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος

Ηλικία (έτη)	58±11
Φύλο (άνδρες %)	82,9
Μορφωτικό Επίπεδο (Πρωτοβάθμια Εκπαίδευση) (%)	31,4
Μορφωτικό Επίπεδο (Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση) (%)	48,6
Μορφωτικό Επίπεδο (Τριτοβάθμια εκπαίδευση) (%)	17,1
Δημόσιος ή Ιδιωτικός Υπάλληλος (%)	40
Αυτοαπασχολούμενος(%)	50
Συνταξιούχος (%)	5,7
Οικιακά (%)	2,9

3.2 ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΝΟΣΗΛΕΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε, αρκετά νοσήματα όπως η υπερλιπιδαιμία, ο διαβήτης, η υπέρταση και άλλα αποτελούν παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Έτσι εξετάζοντας τα νοσήματα αυτά βρέθηκε ότι η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ΣΔ2 κυμαίνονταν σε μεγαλύτερα ποσοστά. Το αποτέλεσμα αυτό εξήχθη συνυπολογίζοντας την δήλωση του ασθενούς, τα φάρμακά του και τις αιματολογικές εξετάσεις του κατά τη νοσηλεία.

Το 28,6% των ασθενών είχε εκδηλώσει υπέρταση πριν το επεισόδιο, ένα ποσοστό του 31,4% είχε υπερλιπιδαιμία και ένα ποσοστό του 18,6% είχε ΣΔ2. Επιπλέον συνυπολογίστηκαν και τα τρία αυτά νοσήματα και βρέθηκε ότι ένα ποσοστό του 51,4% δεν είχε καμία, ένα 25,7% είχε μια από τις τρεις, ένα 22,9% είχε δύο από τις τρεις και τέλος ένα ποσοστό του 17,1% είχε ταυτόχρονα και υπέρταση και υπερλιπιδαιμία. Επιπλέον η παχυσαρκία, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων, οπότε μετρήθηκε το ύψος και το βάρος και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας του σώματος κάθε ατόμου. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι το 25,7% του δείγματος ήταν παχύσαρκοι, το 48,6% ήταν υπέρβαροι και ένα ποσοστό περίπου 24% ήταν φυσιολογικού βάρους. Το οικογενειακό ιστορικό των ασθενών, ήταν ένα ακόμη στοιχείο, το οποίο μελετήθηκε στατιστικά. Ένα ποσοστό του 11,4% είχε οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κυρίως το ισχαιμικό, παρουσίαζαν το μεγαλύτερο επιπολασμό. Επίσης, ένα ποσοστό του 22,9% των ασθενών εκδήλωσε ένα δεύτερο επεισόδιο κατά την περίοδο του follow up.

3.3 ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ

3.3.1 ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Το κάπνισμα είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μελετήθηκε λοιπόν αυτός ο παράγοντας και συγκεκριμένα εξετάστηκε η ηλικία που ξεκίνησαν οι ασθενείς το κάπνισμα, ο αριθμός τσιγάρων που κάνουν καθημερινά αλλά και τα χρόνια που καπνίζανε μέχρι τώρα. Το 45,7% από τους ασθενείς, δεν έχει καπνίσει ποτέ του και το 54,2% κάπνιζε μέχρι το επεισόδιο καθημερινά. Μετά από το follow up των 6 μηνών οι εθελοντές ρωτήθηκαν αν άλλαξαν οι καπνιστικές τους συνήθειες και ένα ποσοστό του 42,1% είχε σταματήσει το κάπνισμα.

Οι ασθενείς ξεκίνησαν το κάπνισμα σε νεαρές ηλικίες, χωρίς να λείπουν τα περιστατικά που το ξεκίνησαν μετά από κάποιο συμβάν αργότερα στη ζωή τους. Όσον αφορά τα συνολικά χρόνια καπνίσματος αυτά διακυμαίνονται στα 20 χρόνια.

Το εύρος στον αριθμό των τσιγάρων ήταν μεγάλο, καθώς ενώ οι περισσότεροι κάπνιζαν κοντά στα 20 τσιγάρα την ημέρα, δηλαδή ένα πακέτο, υπήρχαν αρκετοί καπνιστές που κάπνιζαν υπερβολικό αριθμό τσιγάρων.

3.3.2 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η φυσική δραστηριότητα είναι ένας άλλος βασικός παράγοντας που σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο παράγοντας αυτός μελετήθηκε ποιοτικά, ώστε να εκτιμηθεί το ποσοστό των συμμετεχόντων, οι οποίοι δήλωσαν πως κάνουν μία οποιαδήποτε μορφή άσκησης. Έτσι βρέθηκε ότι ένα ποσοστό του 62,8% δήλωσαν πως κάνουν οποιαδήποτε μορφή άσκησης. Τέλος μετρήθηκαν και οι ώρες της άσκησης σε αυτούς που ασκούσαν, με το μεγαλύτερο ποσοστό να κυμαίνεται περίπου στη 1 ώρα τη μέρα.

3.3.3 ΩΡΕΣ ΥΠΝΟΥ, ΤΗΛΕΘΕΑΣΗΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΗ

Οι ώρες ύπνου, τηλεθέασης αλλά και οι ώρες που περνάει κάποιος μπροστά στον υπολογιστή είναι βασικές παράμετροι, οι οποίες καταδεικνύουν πόσο καθιστική ζωή

κάνει το άτομο.

Στον ύπνο βρέθηκαν φυσιολογικές μετρήσεις, με τις τιμές να βρίσκονται σε μεγαλύτερο βαθμό περίπου στο οκτώωρο. Αλλά και οι ώρες τηλεθέασης δεν βρέθηκαν πολύ αυξημένες, με πάνω από τους μισούς να παρακολουθούν περίπου 3 με 5 ώρες τη μέρα τηλεόραση, κάτι που αν συμπεριληφθεί η ηλικία και το ότι κάποιοι ήταν και στη σύνταξη, δεν είναι πολύ. Τέλος, ο μέσος όρος για τις ώρες που περνούσαν οι εθελοντές στον υπολογιστή ήταν 2 με 3.

Στον παρακάτω πίνακα, συνοψίζονται τα ποσοστά των εθελοντών σε κάθε συνοδό νόσημα, το οικογενειακό ιστορικό που αφορούσε καρδιαγγειακές νόσους και συνοδά νοσήματα, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν νέο επεισόδιο κατά το follow up και τον τρόπο ζωής των εθελοντών.

Πίνακας 11. Δεδομένα για συνοδά νοσήματα, επανανοσηλεία και τρόπο ζωής των ασθενών

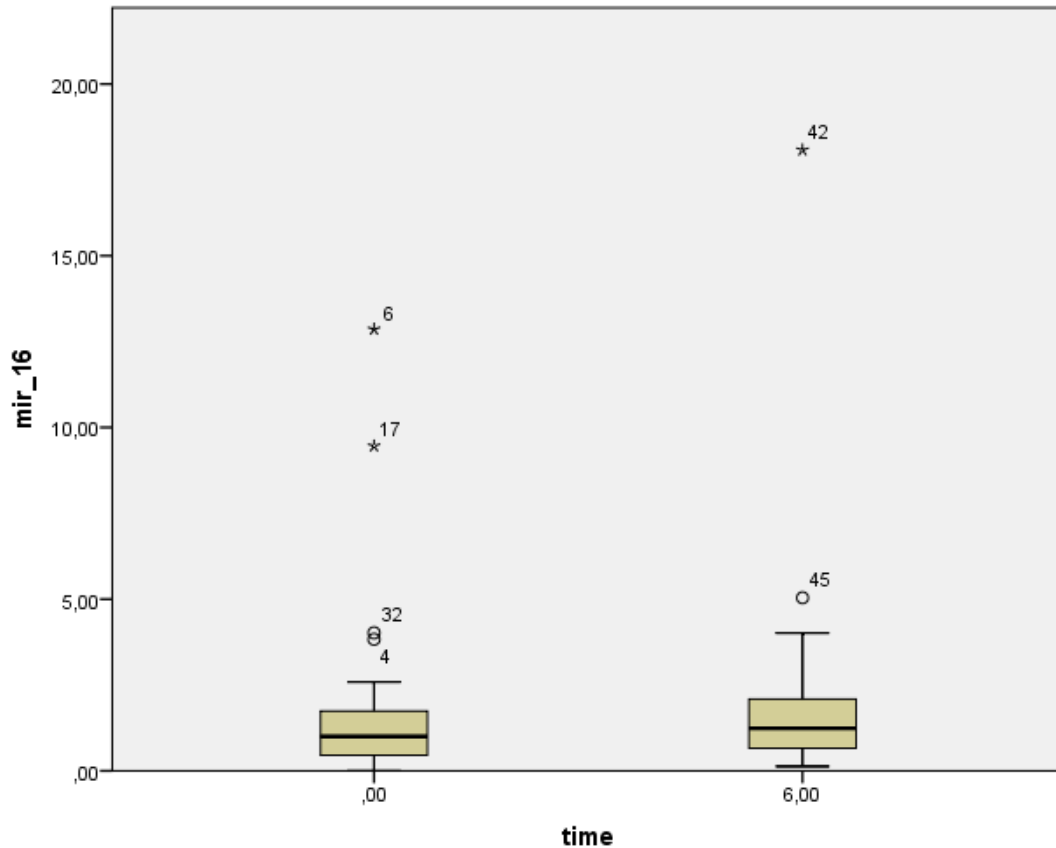
Υπέρβαροι (%)	48,6
Παχύσαρκοι(%)	25,7
Υπέρταση (%)	28,6
Υπερλιπιδαιμία (%)	31,4
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου2 (%)	18,6
Οικογενειακό Ιστορικό (%)	11,4
Επανανοσηλεία (%)	22,9
Κάπνισμα (%)	54,2
Διακοπή καπνίσματος(%)	42,1
Άσκηση (%)	62,8
Ώρες ύπνου	7±1,3
Ώρες τηλεθέασης	3±2,2
Ώρες στον υπολογιστή	2±1,1

3.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ miRNA-16, miRNA-21, miRNA-155

3.4.1 ΑΠΟΤΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ miRNA-16 ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΣΤΙΓΜΕΣ

Όπως προαναφέρθηκε ελέγχθηκε η έκφραση του microRNA έως και τρεις μέρες μετά το επεισόδιο και έξι μήνες μετά από αυτό. Η έκφραση βρέθηκε να αυξάνεται έξι μήνες μετά το επεισόδιο. Συγκεκριμένα κατόπιν ελέγχου με τη χρήση paired sample t-test ο μέσος όρος της έκφρασης έως και τρεις μέρες μετά το έμφραγμα ήταν 1,8936 με τυπική απόκλιση 2,83534, ενώ ο μέσος όρος έξι μήνες μετά ήταν 2,1064 με τυπική απόκλιση 3,34597. Η αύξηση αυτή στην έκφραση δεν ήταν στατιστικώς σημαντική, καθώς το p-value ισούταν με 0,959, δηλαδή ήταν μεγαλύτερο του 0,05.

Το παρακάτω γράφημα απεικονίζει τη διαφορά στο μέσο όρο έκφρασης του miRNA-16 κατά τις δύο χρονικές στιγμές.



Σχήμα 2. Μέσος όρος της έκφρασης του miRNA-16 κατά τις δύο χρονικές στιγμές μετά το επεισόδιο

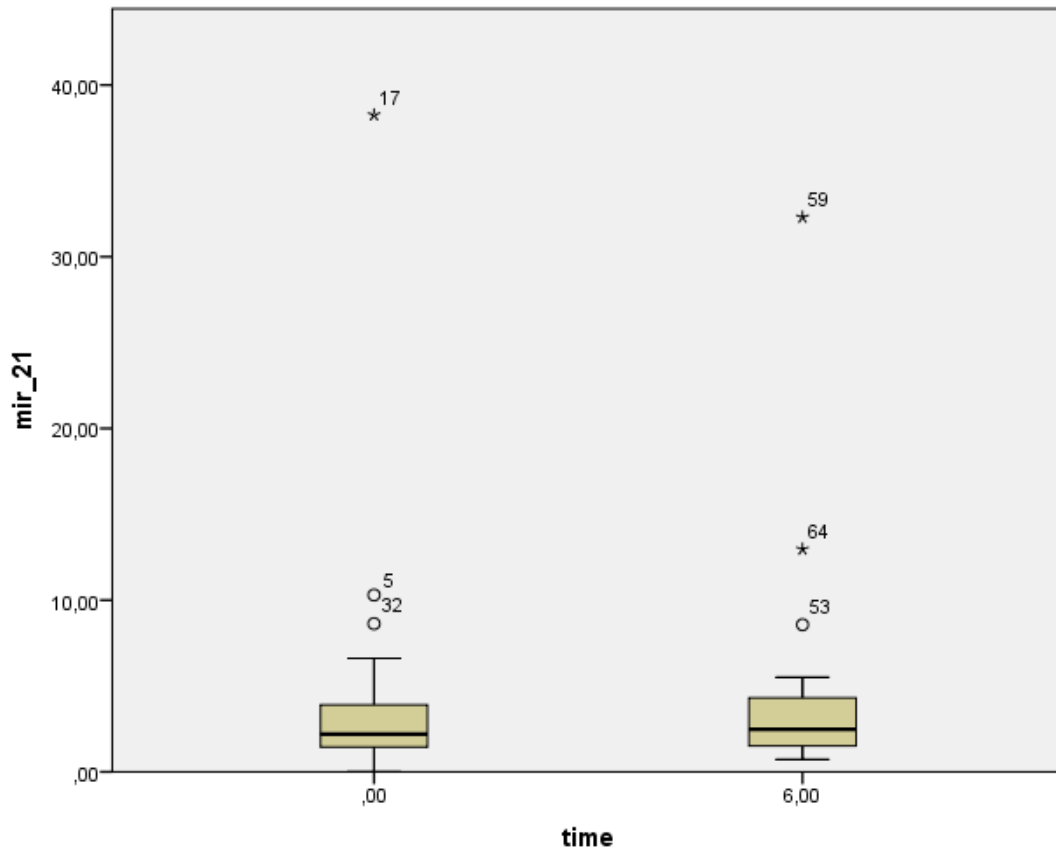
Κατόπιν του ελέγχου των τιμών της έκφρασης κατά τις δύο χρονικές στιγμές υπολογίστηκε το ποσοστό της διαφοράς και ελέγχθηκε αν αυτή η διαφορά επηρεάζεται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα αυτού του ελέγχου παρουσιάζονται στην επόμενη υποενότητα.

3.4.2 ΑΠΟΤΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ miRNA-21 ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΣΤΙΓΜΕΣ

Όπως προαναφέρθηκε ελέγχθηκε η έκφραση του microRNA έως και τρεις μέρες μετά το επεισόδιο και έξι μήνες μετά από αυτό. Η έκφραση βρέθηκε να μειώνεται έξι μήνες μετά το επεισόδιο. Συγκεκριμένα κατόπιν ελέγχου με τη χρήση paired sample t-test ο μέσος όρος της έκφρασης έως και τρεις μέρες μετά το έμφραγμα ήταν 4,5371 με τυπική απόκλιση 7,57976, ενώ ο μέσος όρος έξι μήνες μετά ήταν 4,4358 με τυπική απόκλιση 6,53018. Η μείωση αυτή στην έκφραση δεν ήταν στατιστικώς σημαντική, καθώς το p-value

ισούταν με 0,854, δηλαδή ήταν μεγαλύτερο του 0,05.

Το παρακάτω γράφημα απεικονίζει τη διαφορά στο μέσο όρο έκφρασης του miRNA-21 κατά τις δύο χρονικές στιγμές.

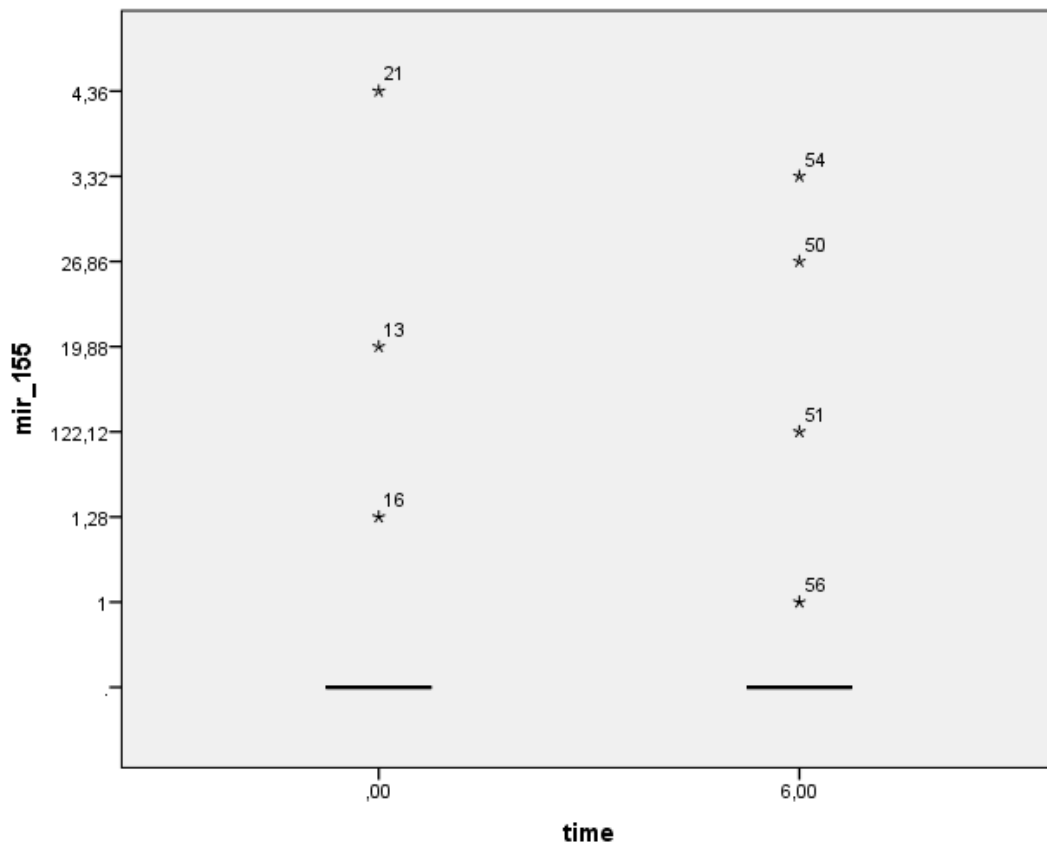


Σχήμα 3. Μέσος όρος της έκφρασης του miRNA-21 κατά τις δύο χρονικές στιγμές μετά το επεισόδιο

3.4.3 ΑΠΟΤΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΟΥ miRNA-155 ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΣΤΙΓΜΕΣ

Όπως προαναφέρθηκε ελέγχθηκε η έκφραση του microRNA έως και τρεις μέρες μετά το επεισόδιο και έξι μήνες μετά από αυτό. Η έκφραση βρέθηκε να αυξάνεται έξι μήνες μετά το επεισόδιο. Συγκεκριμένα κατόπιν ελέγχου με τη χρήση paired sample t-test ο μέσος όρος της έκφρασης έως και τρεις μέρες μετά το έμφραγμα ήταν 1,8800 με τυπική απόκλιση 2,24107, ενώ ο μέσος όρος έξι μήνες μετά ήταν 41,0400 με τυπική απόκλιση 70,21912. Η αύξηση αυτή στην έκφραση δεν ήταν στατιστικώς σημαντική, καθώς το p-value ισούταν με 0,856, δηλαδή ήταν μεγαλύτερο του 0,05.

Το παρακάτω γράφημα απεικονίζει τη διαφορά στο μέσο όρο έκφρασης του miRNA-155 κατά τις δύο χρονικές στιγμές.



Σχήμα 4. Μέσος όρος της έκφρασης του miRNA-155 κατά τις δύο χρονικές στιγμές μετά το επεισόδιο

Το συγκεκριμένο miRNA δεν ανιχνεύθηκε σε αρκετούς ασθενείς, επομένως δε συμπεριλήφθηκε στη στατιστική ανάλυση.

3.4.4 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ miRNA-16

Το επί τοις εκατό ποσοστό της διαφοράς των μέσων όρων της έκφρασης του miRNA-16 κατά τις δύο χρονικές στιγμές και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ελέγχθηκαν για την πιθανή μεταξύ τους συσχέτιση. Η εφαρμογή του ελέγχου συσχέτισης κατά Spearman χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του miRNA-16 με ποσοτικές μεταβλητές, όπως η ηλικία και το BMI. Η ηλικία δε φάνηκε να σχετίζεται με το ποσοστό της μείωσης της έκφρασης του miRNA-16, καθώς το p-value ισούταν με 0,403 (>0,05), όπως επίσης ούτε με το BMI, για το οποίο βρέθηκε p-value=0,091 (>0,05).

Όσον αφορά τον έλεγχο συσχέτισης του ποσοστού της διαφοράς των μέσων όρων έκφρασης του microRNA με ποιοτικές μεταβλητές εκεί εφαρμόστηκε ο στατιστικός έλεγχος t-test ανεξάρτητων δειγμάτων (αξίζει να σημειωθεί ότι έγινε και μη παραμετρικός έλεγχος, όπου βρέθηκαν οι ίδιες συσχετίσεις).

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τα αποτελέσματα των ελέγχων t-test ανεξάρτητων

δειγμάτων.

Πίνακας 12. Έλεγχος t-test για τη συσχέτιση της μεταβολής του miRNA-16 με περιβαλλοντικούς παράγοντες

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες – % Δ(Μέσου όρου)	Μέσος όρος	p- value	
Φύλο Άνδρες Γυναίκες	1,7604 ± 2,53771 2,1150 ± 3,62141	0,285	
Ηλικία >50 έτη Άνδρες Γυναίκες	1,9304 ± 3,01319 1,4816 ± 1,34311	0,403	
Κάπνισμα γενικό Άνδρες Γυναίκες	1,6059 ± 2,23076 2,1 ± 3,2728	0,496	
Διακοπή καπνίσματος Άνδρες Γυναίκες	1,1869 ± 1,01729 2,5140 ± 3,69926	0,016	
Επανάνοσηλεια Άνδρες Γυναίκες	1,3129 ± 0,74251 1,9796 ± 3,05759	0,159	
Οικογενειακό Ιστορικό Άνδρες Γυναίκες	1,6825 ± 1,55988 1,8508 ± 2,86452	0,702	
Συνοδά νοσήματα Άνδρες Γυναίκες	1,0871 ± 0,99688 2,73 ± 3,76337	0,009	
Ώρες τηλεθέασης >2 ώρες/ημέρα Άνδρες Γυναίκες	2,3551 ± 3,45735 1.1008 ± 0,68674	0,018	
Ώρες υπολογιστή-διαβάσματος >2 ώρες/ημέρα Άνδρες Γυναίκες	1,005 ± 0,7656 2,3495 ± 3,34163	0,033	
Έναρξη άσκησης Άνδρες Γυναίκες	1,6458 ± 2,11658 2,1192 ± 3,54778	0,288	
BMI Άνδρες Γυναίκες	2,5068 ± 4,05207 1,5518 ± 1,99477	0,091	
Ώρες ύπνου>7 ώρες/ημέρα Άνδρες Γυναίκες	2,2808 ± 3,32594 1,5324 ± 2,27983	0,482	

Από τους παραπάνω ελέγχους προέκυψε ότι υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού του μέσου όρου της μεταβολής της έκφρασης του miRNA-16 και της διακοπής του καπνίσματος, των συνοδών νοσημάτων, των ωρών τηλεθέασης και υπολογιστή-διαβάσματος.

Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η μεταβολή στην έκφραση έξι μήνες μετά ήταν διαφορετική σε εκείνους που:

α) έκαναν διακοπή του καπνίσματος και συγκεκριμένα το p-value ισούταν με 0,016 (<0,05).

β) είχαν συνοδά νοσήματα και συγκεκριμένα το p-value ισούταν με 0,009 (<0,05)

γ) είχαν ώρες τηλεθέασης >2 ώρες/ημέρα και συγκεκριμένα το p-value ισούταν με 0,018 (<0,05)

δ) είχαν ώρες υπολογιστή-διαβάσματος >2 ώρες/ημέρα και συγκεκριμένα το p-value ισούταν με 0,033 (<0,05)

Από τις ανωτέρω συσχετίσεις επιλέχθηκε η διακοπή του καπνίσματος για περαιτέρω ανάλυση.

3.4.5 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ miRNA-21

Το επί τοις εκατό ποσοστό της διαφοράς των μέσων όρων της έκφρασης του miRNA-21 κατά τις δύο χρονικές στιγμές και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ελέγχθηκαν για την

πιθανή μεταξύ τους συσχέτιση. Η εφαρμογή του ελέγχου συσχέτισης κατά Spearman

χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης του miRNA-21 με

ποσοτικές μεταβλητές, όπως η ηλικία και το BMI. Η ηλικία δε φάνηκε να σχετίζεται με το

ποσοστό της μείωσης της έκφρασης του miRNA-21, καθώς το p-value ισούταν με 0,499

(>0,05), όπως επίσης ούτε με το BMI, για το οποίο βρέθηκε p-value=0,289 (>0,05).

Όσον αφορά τον έλεγχο συσχέτισης του ποσοστού της διαφοράς των μέσων όρων έκφρασης του miRNA με ποιοτικές μεταβλητές εκεί εφαρμόστηκε ο στατιστικός έλεγχος t-test ανεξάρτητων δειγμάτων (αξίζει να σημειωθεί ότι έγινε και μη παραμετρικός έλεγχος, όπου βρέθηκαν οι ίδιες συσχετίσεις).

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τα αποτελέσματα των ελέγχων t-test ανεξάρτητων δειγμάτων.

Πίνακας 13. Έλεγχος t-test για τη συσχέτιση της μεταβολής του miRNA-21 με περιβαλλοντικούς παράγοντες

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες – % Δ(Μέσου όρου)	Μέσος όρος	p- value	
Φύλο			
Άνδρες	3,1291 ± 2,55892	0,001	
Γυναίκες	8,0702 ± 14,88275		

Ηλικία >50 έτη Άνδρες Γυναίκες	4,3819 ± 7,91837 3,4767 ± 2,81108	0,499	
Κάπνισμα γενικό Άνδρες Γυναίκες	5,4127 ± 9,42478 2,7747 ± 2,38137	0,140	
Διακοπή καπνίσματος Άνδρες Γυναίκες	2,3133 ± 1,99415 6,3508 ± 9,96195	0,054	
Επανανοσηλεία Άνδρες Γυναίκες	2,0614 ± 1,63187 4,8967 ± 8,06816	0,233	
Οικογενειακό Ιστορικό Άνδρες Γυναίκες	6,1300 ± 4,17642 3,8642 ± 7,48958	0,980	
Συνοδά νοσήματα Άνδρες Γυναίκες	2,7314 ± 2,41434 5,8685 ± 10,04134	0,078	
Ώρες τηλεθέασης >2 ώρες/ημέρα Άνδρες Γυναίκες	5,2144 ± 9,08960 2,8193 ± 2,72092	0,209	
Ώρες υπολογιστή-διαβάσματος >2 ώρες/ημέρα Άνδρες Γυναίκες	3,2355 ± 2,88201 4,8041 ± 8,87621	0,270	
Έναρξη άσκησης Άνδρες Γυναίκες	5,4831 ± 9,13715 2,4609 ± 2,02579	0,120	
BMI Άνδρες Γυναίκες	2,6151 ± 2,11844 4,8170 ± 8,27478	0,289	
Ώρες ύπνου>7 ώρες/ημέρα Άνδρες Γυναίκες	3,4301 ± 2,76027 5,0067 ± 9,44596	0,203	

Από τους παραπάνω ελέγχους προέκυψε ότι υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού του μέσου όρου της μεταβολής της έκφρασης του miRNA -21 και του φύλου. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η μεταβολή στην έκφραση έξι μήνες μετά ήταν διαφορετική στους άντρες και στις γυναίκες και συγκεκριμένα το p-value ισούταν με 0,001 (<0,05).

3.4.6 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ miRNA-155

Το συγκεκριμένο miRNA δεν ανιχνεύθηκε σε αρκετούς ασθενείς, επομένως δε

συμπεριλήφθηκε στη στατιστική ανάλυση.

3.4.7 ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ miRNA-16

Κατόπιν της ανάλυσης με τη χρήση του στατιστικού ελέγχου t-test πραγματοποιήθηκε και η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, προκειμένου να ελεγχθεί η ακριβής σχέση της μεταβολής στην έκφραση του συγκεκριμένου miRNA με την διακοπή του καπνίσματος. Κατά την ανάλυση ελέγχθηκαν τρία μοντέλα, ένα απλό μοντέλο και δύο μοντέλα περισσότερων μεταβλητών. Στο ένα μοντέλο περισσότερων μεταβλητών έγινε προσαρμογή των παραγόντων της ηλικίας και του φύλου και στο άλλο έγινε προσαρμογή ηλικίας, φύλου και BMI. Από την ανάλυση παλινδρόμησης προέκυψε ότι η σχέση μεταξύ του ποσοστού της μεταβολής του miRNA και της διακοπής του καπνίσματος δε διατηρείται. Η σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών θα διατηρούταν αν το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης είχε καλή εφαρμογή και συγκεκριμένα το R^2 ήταν υψηλό και το $p < 0,05$. Στην προκειμένη περίπτωση δε βρέθηκε σε κανένα μοντέλο το p να είναι $< 0,05$, άρα η γραμμική παλινδρόμηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των τριών μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης. Το μοντέλο 1 είναι το απλό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, στο μοντέλο 2 έχει γίνει προσαρμογή για τους συγχυτικούς παράγοντες του φύλου και της ηλικίας και στο μοντέλο 3 για το φύλο, την ηλικία και το BMI.

Πίνακας 14. Ανάλυση μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης για τη σχέση της μεταβολής της έκφρασης του miRNA-16 με την διακοπή του καπνίσματος

	Μοντέλο 1 $R^2 = 0,029$		Μοντέλο 2 $R^2 = 0,062$		Μοντέλο 3 $R^2 = 0,099$		
Ποσοστό μεταβολής miRNA-16 - διακοπή καπνίσματος	B	p-value	B	p-value	B	p-value	
	-0,249	0,178	0,017	0,623	0,207	0,587	

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι περιορισμοί της μελέτης είχαν να κάνουν από τη μια με το περιβάλλον του νοσοκομείου, κι απ' την άλλη με τις δυνατότητες της ίδιας της έρευνας όσον αφορά τους στόχους της σε σχέση με το απαιτούμενο δείγμα που έπρεπε να συλλεχθεί για να εξαχθεί στατιστικά

σημαντικό αποτέλεσμα. Η συλλογή των στοιχείων των εθελοντών επίσης δυσχεραινόταν από τον όγκο της πληροφορίας που ζητούταν κι απ το γεγονός ότι οι ασθενείς ήταν σε μερικό σοκ, έτσι σε μερικές περιπτώσεις ήταν αδύνατη η καθολική συλλογή στοιχείων με αποτέλεσμα να χάνεται πολύτιμη πληροφορία. Απ' την άλλη το στάδιο της μελέτης αλλά και οι δυνατότητες των ερευνητών δεν καταφέρανε να καταλήξουν σε σημαντικό ερευνητικό αποτέλεσμα. Έτσι η ανάλυση του δείγματος δεν παρέχει στατιστική ισχύ. Συνολικά, είναι φανερό ότι η γενετική προδιάθεση είναι καθοριστική για την εμφάνιση και εξέλιξη της ΚΝ. Επίσης, χρειάζεται οι μελέτες που ερευνούν το γενετικό υπόβαθρο για τόσο σοβαρές χρόνιες νόσους όπως η ΚΝ, να γίνονται σε ένα ευρύτερο πλαίσιο, με πολλά πανεπιστήμια και νοσοκομεία της χώρας, δηλαδή να γίνονται με μια κεντρική διαχείριση. Έτσι η μεθοδολογία της έρευνας και η συλλογή δεδομένων θα γίνεται με πολύ καλύτερο βαθμό, και τα αποτελέσματα θα μπορούν να αντιπροσωπεύσουν ποιοτικά τον ελληνικό πληθυσμό. Τέλος, όπως και αυτή η μελέτη έχει συνειδητοποιήσει, το επίκεντρο αυτών των ερευνών πρέπει να είναι το γενομικό υπόβαθρο, γιατί τα γονίδια από μόνα τους δεν επαρκούν.

Επιπλέον η ακριβής αξιολόγηση της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης είναι πολύ σημαντική στον καθορισμό της συσχέτισης μεταξύ διατροφικών παραγόντων και διαφόρων φαινοτύπων συμπεριλαμβανομένων και των δεικτών παχυσαρκίας. Αν και έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι αξιολόγησης της αυτο-αναφερόμενης διαιτητικής πρόσληψης, όλες εμπεριέχουν τον κίνδυνο σφάλματος (Barrett-Connor, 1991). Τα

ευρήματα των περισσότερων διατροφικών μελετών μπορεί να οφείλονται όχι σε μόνο τυχαία σφάλματα, αλλά και σε συστηματικά, όπως για παράδειγμα μη αληθοφανής αναφορά της πραγματικής διαιτητικής πρόσληψης από μία συγκεκριμένη ομάδα ατόμων (Black et al 2001), (Livingstone et al 2003). Το φαινόμενο της λανθασμένης εκτίμησης και συγκεκριμένα της υπο-εκτίμησης της διαιτητικής πρόσληψης, όταν οι πληροφορίες προέρχονται από αυτό-αναφερόμενα δεδομένα, ορίζεται ως 'υπο-αναφορά'.

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, υπάρχουν γενετικοί παράγοντες (συγκεκριμένοι απλότυποι, μοριακές διαταραχές σε συγκεκριμένα γονίδια και microRNAs), καθώς και βιοχημικοί παράγοντες που επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την εμφάνιση και την εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (ΚΝ), είτε ανεξάρτητα είτε σε συνέργεια με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή και συμπεριφορές όπως το κάπνισμα.

Η παρούσα εργασία βρίσκεται εντός του πλαισίου μιας ευρύτερης έρευνας. Πρόκειται για μία follow up έρευνα, η οποία στοχεύει τόσο στη μελέτη γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων της καρδιαγγειακής νόσου, όσο και στη διερεύνηση προγνωστικών δεικτών για την εμφάνιση ενός νέου επεισοδίου σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός εξαμήνου από το πρώτο έμφραγμα. Το δείγμα της παρούσας εργασίας αποτελεί ένα μικρό τμήμα αυτής της εν εξελίξει έρευνας και περιλαμβάνει συνολικά 35 ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Από την ανάλυση των περιβαλλοντικών παραγόντων προέκυψε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ήταν άντρες, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας ήταν περίπου τα 58 έτη. Ο μέσος όρος ηλικίας είναι αναμενόμενος, καθώς αρκετές έρευνες αναφέρουν ότι ο μέσος όρος ηλικίας εκδήλωσης του εμφράγματος είναι κοντά στα 60 έτη. (Andrikopoulos et al, 2007) Τα ποσοστά που αφορούν το φύλο συνάδουν με τα αποτελέσματα και άλλων

ερευνών, καθώς οι άντρες είναι τα πιο συχνά θύματα της καρδιαγγειακής νόσου. Οι ορμόνες του φύλου συμβάλλουν στην προστασία από καρδιαγγειακά νοσήματα στις γυναίκες και ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος αυξάνεται στις γυναίκες σε μεγαλύτερη ηλικία, ιδίως μετά την εμμηνόπαυση που μειώνονται τα οιστρογόνα, τα οποία έχουν καρδιοπροστατευτικό ρόλο. (Yang, 2011)

Όσον αφορά το κάπνισμα το 54,2% ήταν καπνιστές και το 45,7% δεν είχε καπνίσει ποτέ ούτε περιστασιακά. Ένα ποσοστό 42,1% διέκοψαν το κάπνισμα μετά το επεισόδιο ακολουθώντας τις συστάσεις του Ιατρού τους. Επίσης το 62,8 % των εθελοντών δήλωσαν πως πλέον έχει ενταχθεί η άσκηση στην καθημερινότητά τους με μέσο όρο περίπου 1 ώρα την ημέρα. Οι ώρες ύπνου αλλά και της τηλεθέασης και του υπολογιστή κυμαίνονταν σε φυσιολογικά πλαίσια, οπότε οι εθελοντές δεν είχαν έντονη καθιστική ζωή.

Όσον αφορά τα λοιπά επιδημιολογικά στοιχεία που προέκυψαν από την έρευνα έδειξαν ότι αρκετοί ασθενείς είχαν και άλλα συνοδά νοσήματα, ενώ ένα μικρό ποσοστό είχε οικογενειακό ιστορικό για καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον ένα μικρό ποσοστό εμφάνισε ένα δεύτερο επεισόδιο κατά την περίοδο του follow up.

Για να έχουμε καλύτερη εικόνα για τα αποτελέσματα της ανάλυσης των Περιβαλλοντικών παραγόντων αυτά συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της έρευνας HELIOS (Hellenic Infarction Observation Study). Η συγκεκριμένη επιδημιολογική μελέτη αφορά 1840 ασθενείς ελληνικής καταγωγής από 31 νοσοκομεία. Στον πίνακα 15 υπάρχουν τα επιδημιολογικά στοιχεία από τις 2 έρευνες.

Πίνακας 15. Σύγκριση αποτελεσμάτων με τα αποτελέσματα της έρευνας HELIOS

Χαρακτηριστικό	Αποτελέσματα	HELIOS	Αποτέλεσμα σύγκρισης
Ηλικία	58±11	58±13	-
Ποσοστό ανδρών (%)	82,9	75	Αυξημένο
Κάπνισμα (%)	54,2	71	Μειωμένο
Υπέρταση (%)	28,6	59	Μειωμένο
Υπερλιπιδαιμία (%)	31,4	50	Μειωμένο
Σακχαρώδης	18,6	31	Μειωμένο
Διαβήτης τύπου 2 (%)			
Υπέρβαροι (%)	48,6	73	Μειωμένο
Παχύσαρκοι (%)	25,7	22	-
Οικογενειακό ιστορικό (%)	11,4	22	Μειωμένο

Όπως βλέπουμε και στον παραπάνω πίνακα, έχουμε σχεδόν τον ίδιο μέσο όρο ηλικίας εμφράγματος με αυτό των εθελοντών της έρευνας HELIOS. Επίσης παρόμοιο είναι και το ποσοστό των παχύσαρκων. Το ποσοστό των ανδρών είναι αυξημένο στη δική μας κοόρτη, ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες είχαν μειωμένο ποσοστό. Οι διαφοροποιήσεις αυτές είναι πολύ πιθανό να οφείλονται στο γεγονός ότι ο δικός μας πληθυσμός ήταν μικρότερος στη φάση αυτή της έρευνας, οπότε οι αναλύσεις μας στερούνται και στατιστικής ισχύος. (Andrikopoulos et al, 2007). Επιπλέον δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ της έκφρασης των miRNA-16, miRNA-21 και miRNA-155 έως τρεις μέρες μετά το επεισόδιο με την έκφρασή του έξι μήνες μετά. Το δείγμα της μελέτης μας στην παρούσα φάση είναι μικρό και στερείται στατιστικής ισχύος. Μελλοντικός στόχος λοιπόν είναι η αύξηση του δείγματος, ώστε να αναλυθεί η έκφραση των συγκεκριμένων microRNAs και ο ακριβής ρόλος τους στην παθοφυσιολογία του εμφράγματος αλλά και στην πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου και της εμφάνισης ενός δεύτερου επεισοδίου εμφράγματος. Τα συγκεκριμένα microRNAs είναι πιθανοί προγνωστικοί δείκτες της εμφάνισης και της εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου και ο ρόλος τους φαίνεται να είναι καρδιοπροστατευτικός,

καθώς τα επίπεδά τους στην κυκλοφορία μεταβάλλονται μετά την εκδήλωση του εμφράγματος. (Krishnamurthy et al, 2009)

Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι κατόπιν ελέγχου t-test ανεξάρτητων δειγμάτων βρέθηκε ότι το ποσοστό της διαφοράς της έκφρασης του miRNA-16 μεταξύ των δύο χρονικών στιγμών συσχετίζεται με το κάπνισμα. Συγκεκριμένα υπήρχε μεγαλύτερη μεταβολή, έως και ένα εξάμηνο μετά, στην έκφραση του miRNA-16 σε εκείνους που κάπνιζαν. Ωστόσο πιθανότατα, λόγω του μικρού δείγματος βρέθηκε τελικά ότι η συσχέτιση αυτή δε διατηρείται και στον έλεγχο γραμμικής παλινδρόμησης. Το συγκεκριμένο είναι όμως, ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα, καθώς σε προηγούμενες μελέτες η έκφραση του μετά την εκδήλωση εμφράγματος φάνηκε να επηρεάζεται από το κάπνισμα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα πειραματική εργασία προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα:

1. Τα miRNA-16, miRNA-21 και miRNA-155 φαίνεται να συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου. Ύστερα από τη σύγκριση των επιπέδων έκφρασης των συγκεκριμένων microRNAs μεταξύ ασθενών, βρέθηκε ότι η έκφρασή τους μεταβάλλεται σε ασθενείς, οι οποίοι εκδήλωσαν ένα στεφανιαίο επεισόδιο και τείνει να επανέλθει έξι μήνες μετά από αυτό. Ωστόσο είναι σημαντικό να αυξηθεί το δείγμα της έρευνας, ώστε να αποσαφηνιστεί ο τρόπος με τον οποίο αυτά μεταβάλλονται, αν δηλαδή αυξάνει ή μειώνει την έκφρασή τους μετά το έμφραγμα.
2. Η έκφραση τους μετά το επεισόδιο επηρεάζεται και από το περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα για το miRNA-16, ύστερα από την εκδήλωση του στεφανιαίου επεισοδίου. Επιπλέον, ένα ποσοστό των ασθενών, μεγαλύτερο του 20% είχε επανανοσηλεία, λόγω εκδήλωσης ενός δεύτερου επεισοδίου κατά την περίοδο του follow up 6 μηνών. Αρα θα ήταν και πάλι σημαντικό να αυξηθεί το δείγμα, ώστε να ελεγχθεί αν η έκφραση των συγκεκριμένων microRNAs συμβάλλει στην πρόγνωση ενός δεύτερου εμφράγματος.
3. Τα κυκλοφορούντα στα βιολογικά υγρά miRNAs περιέχουν μία πιθανή πηγή βιοδεικτών της ασθένειας. Η διερεύνηση συγκεκριμένων δραστηριοτήτων των miRNAs ανοίγει μία πιθανή θεραπευτική οδό. Ο τύπος των miRNAs μπορεί να καθορίσει την ευαισθησία, την πρόγνωση και την ανταπόκριση σε μελλοντικές θεραπείες. Η δυνατότητα γονιδιακής ρύθμισης των miRNAs δημιουργεί καινούργιο πεδίο θεραπευτικής αντιμετώπισης πολλών νοσημάτων. Η μετα-μεταφραστική έρευνα με επίκεντρο τα miRNAs θα ανοίξει καινούργια πεδία στην θεραπευτική αντιμετώπιση σύνθετων νοσημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:268-77.
- Andrikopoulos, G., A. Pipilis, et al. (2007). "Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELlenic Infarction Observation Study." *Hellenic J Cardiol* 48(6): 325-334.
- Andrikopoulos, G., A. Pipilis, et al. (2007). "Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELlenic Infarction Observation Study." *Hellenic J Cardiol* 48(6): 325-334
- Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation 1998 definition, diagnosis and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELlenic Infarction Observation Study." *Hellenic J Cardiol* 48(6): 325-334.
- Allison DB, Faith MS, Nathan JS. Risch's lambda values for human obesity. *Int J Obes*

Relat Metab Disord 1996;20:990-9.

Alonso R., Farias M., Alvarez V. and Cuevas A. The genetics of obesity. In: Translational Cardiometabolic Genomic Medicine. A. Rodriguez- Oquendo (ed), *Amsterdam: Academic Press.* (2016):161-177

Angelopoulos P, Kourlaba G, Kondaki K, Fragiadakis GA, Manios Y. Assessing children's diet quality in Crete based on Healthy Eating Index: the Children Study. *Eur J Clin Nutr* 2009;63: 964-9.

Angelopoulos T.J. Pathophysiology of obesity. In: Obesity: Prevention and Treatment. J.M. Rippe, T.J. Angelopoulos (eds), *Boca Raton: CRC Press.* (2012):21-32

Afman L.A. and Muller M. Nutrigenomics from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc.* (2006); 106(4): 569-76

Aneja, A., et al., Triple-FRET Technique for Energy Transfer Between Conjugated Polymer and TAMRA Dye with Possible Applications in Medical Diagnostics. *Journal of Biological Physics*, 2008. 34(5): p. 487-493.

Albanes D. Caloric intake, body weight, and cancer: a review. *Nutr Cancer* 1987; 9: 199-217.

Astrup L., Larcen T.M. and Harper A. Atkins and other low- carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss. *The Lancet.* (2004); 364(9437):897-899

Assman G, Sacks F, Awad AB, Bonanome A, Booyse FM, Carmena R et al. (2000). International consensus statement: dietary fat, the Mediterranean diet, and lifelong good health. 2000 International Conference on Mediterranean Diet.

Altomare R., Cacciabauda F., Damiano G., Palumbo D., Gioviale M.C., Bellavia M., Tomasello G. and LoMonte A.I. The Mediterranean Diet: A History of Health. *Iran J Public Health.* (2013); 42(5): 449–457

Arya, M., et al., Basic principles of real-time quantitative PCR. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2005. 5(2): p. 209-219.

Armstrong BG, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practises. *Int J Cancer* 1975; 15: 617

Escott- Stump S. Nutrition and Diagnosis-Related Care (7th Edition).(2012): Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia

Balen AH, Conwey GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary

Barbusch RB, Swanson CA. Body weight:estimation of risk for breast and endometrial cancers. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 4375-415

de Bakker PI, Ferreira MA, Jia X, Neale BM, Raychaudhuri S, Voight BF. Practical aspects of imputation-driven meta-analysis of genome-wide association studies. *Hum Mol Genet* 2008;17:R122-8.

Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-97.

Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-33

Barrett-Connor E. Nutrition epidemiology: how do we know what they ate? *Am J Clin Nutr* 1991;54:182S-187S.

Bell C.G., Walley A.J. and Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.* (2005); 6(3): 221-234

Bentley D.R. The Human Genome Project—an overview. *Med Res Rev.* (2000); 20(3): 189-96

Black AE, Cole TJ. Biased over- or under-reporting is characteristic of individuals whether over time or by different assessment methods. *J Am Diet Assoc* 2001;101:70-80.

Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R., (2010), *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*, τόμος 23, pp. 2211–2219.

Blankenship M.S. and Wolfe B.M. Dietary Management of Obesity. In: Surgical Management of Obesity. H. Buchwald, G.S. Cowan, W.J. Pories (eds), *United States of America: Elsevier*, (2007): 67-70

Bjorntorp, P., "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*, 1990. 10(4): p. 493-6.

Bertoli S., Leone A., Vignati L., Bedogni G., Martinez-Gonzalez M.A., Bes-Rastrollo M., Spadafranca A., et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with visceral abdominal tissue in Caucasian subjects. (2015); 34(6):1266-1272

Brunstein, J., Interpretation of qPCR curve shapes. *MEDICAL LABORATORY OBSERVER*, 2015.

Bray GA. Obesity and reproduction. *Hum Reprod* 1997; 12(suppl1): 26-32

Bray G.A. Medical Consequences of Obesity. *JCEM.* (2004); 89(6):2583-2589

Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2999-3004

Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M et al. Frequent deletions and downregulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 15524-9.

Camp K.M. and Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet.* (2014); 114(2): 299-312

Calza, S., A. Decarli, and M. Ferraroni, Obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999-2000 Italian National Health Survey. *BMC Public Health*, 2008. 8: p. 140

Brehn B.J., Seeley R.J., Daniels S.R. and D'Allessio A. A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet on body weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003); 88(4):1617-23

Choquet H. and Meyre D. Genetics of obesity: What have we learnt? *Curr Genomics.* (2011); 12(3): 169-179

Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, et al. Pregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 1998; 338: 147-52

Clain DJ, Lefkowitz JH. Fatty liver disease in morbid obesity. *Gastroenterol Clin N Am* 1987; 16:239-52

Cohen SS, Palmieri RT, Nyante SJ, et al. Obesity and screening for breast, cervical, and colorectal cancer in women: a review. *Cancer* 2008;112: 1892-904.

- Colledge N, Walker B, Ralston S. Davidson's Γενικές αρχές και κλινική πράξη της ιατρικής παθολογίας. Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ. 2004.
- Clifton P.M. Dietary treatment for obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* (2008); 5(12): 672-81
- Clifton P.M. The science behind weight loss diets—a brief review. *Aust Fam Physician.* (2006); 35(8):580-2
- Cook, S., et al., Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003. 157(8): p.821-7.
- Drewnowski A. and Darmon N. The economic of Obesity: dietary energy density and energy cost. *Am J Clin Nutr.* (2005); 82(1):2655-2735
- Christopher G. Bell, Andrew J. Walley and Philippe Froguel, THE GENETICS OF HUMAN OBESITY, 2005
- Day F.R. and Loos R.J.F. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* (2011); 4(4): 222-238
- Denis V.G., Obin S.M., (2013), *Metabolically healthy obesity: Origins and implications*, Molecular Aspects of Medicine, τόμος 34, pp. 59–70.
- Delrue, M. A. & Michaud, J. L. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin. Genet.* 66, 83–93, 2004
- Dorak, M.T., Real-Time PCR. Taylor & Francis 2007.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
- Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 1993; 42: 735-8
- Hartz AJ, Barborian PN, Wong A, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979; 3: 57-73
- syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10: 2107-11
- He L, Thomson JM, Hemann MT et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005; 435: 828-33
- Hindorff LA, MacArthur JEBI, Morales JEBI, et al. A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. Available at: www.genome.gov/gwastudies. Accessed [February 2012]. 2012.
- Hirayama T. Epidemiology of breast cancer with specific reference to the role of diet. *Prev Med* 1978; 7: 173-5
- Hanley AJG, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes* 2002; 51: 2642-7
- Hinney A., Bettecken T., Tarnow P., Brumm H., Reichwald K., Lichtner P., Scheraq A. et al. Prevalence, Spectrum and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab.* (2006); 91(5): 1761-1769
- Hinney A., Vogel C.I.G. and Hebebrant J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* (2010); 19(3): 297-310
- Huvenne H. and Dubern B. Monogenic forms of obesity. In: *Molecular Mechanisms Underpinning the Development of Obesity*. C. Nobrega, R. Rodriguez-Lopez (eds), Switzerland: Springer. (2014):9-21

- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
- Farchi G, Mariotti S, Menotti A, Seccareccia F, Torsello S, Fidanza F. Diet and 20-y mortality in two rural population groups of middle-aged men in Italy. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1095-103.
- Farooqi I.S. and O'Rahilly S. Genetic factors of human obesity. *Obes Rev.* (2007); 8(1):37-40
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1500-5
- Fenech M., El-Sohemy A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.A.C., Tai E.S., Milner J. et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: View points on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* (2011); 4(2): 69-89
- Ferguson L.R., De Caterina R., Görman U., Allayee H., Kohlmeier M., Prasad C., Choi M.S., et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* (2016); 9(1): 12-27
- Flynn M.A., McNeil D.A., Maloff B., (2006), *Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations*, Obesity Reviews, τόμος 8, pp. 7–66.
- Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O., McGuckin B.G., Brill C., Mohammed B.S., Szapary P.O. et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med.* (2003); 348(21): 2082-90
- Freedland SJ, Wen J, Wuerstle M, et al. Obesity is a significant risk factor for prostate cancer at the time of biopsy. *Urology* 2008; 72: 1102-5
- Fishbein L. Causes of Obesity. *The Lancet.* (2001); 357:1977-1978
- Foreyt J.P., Salas-Salvado J., Caballero B., Bullo M., Gifford K.D., Bautista I. and Serra-Majem L. Weight Reducing diets: Are there any differences. *Nutrition Reviews.* (2009); 67(1): S99-S101
- Franks, P.W., *Gene x environment interactions in type 2 diabetes.* *Curr Diab Rep.* 11(6): p. 552-61.
- Freedman D.S., Kettel-Khan L., Serdula M.K., Dietz W.H., Srinivasan S.R. and Berenson G.S. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatrics.* (2003); 3(3) doi: 10.1186/1471-2431-3-3
- Gahagan, S. and J. Silverstein, Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children. American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health. *Pediatrics*, 2003. 112(4): p. e328..
- Genetics Home Reference, «FTO gene: FTO, alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase», *US National Library of Medicine*, <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FTO>, 28 February 2017
- Genetics Home Reference, «What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)?», *US National Library of Medicine*, <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/snp>, 28 February 2017
- Ghan JM, et al. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17: 961-9

Golditz GA et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481- 6

Gow M.L., Garnett S.P., Baur L.A. and Lister N.B. The Effectiveness of Different Diet Strategies to Reduce Type 2 Diabetes Risk in Youth. *Nutrients*. (2016); 8(8): 486

Gregoire F.M. Adipocyte Differentiation: From Fibroblast to Endocrine Cell. *Exp Biol Med*. (2001); 226(11): 997-1002

Greco M., Chiefari E., Montalcini T., Accattato F., Constanzo F., Pujia A., Foti D., et al. Early Effects of Hypocaloric, Mediterranean Diet on Laboratory Parameters in Obese Individuals. *Mediators Inflamm*. (2014); 2014:750860

Gruber J. and Frakes M. Does falling smoking lead to rising obesity. *Journal of Health Economics*. (2006); 25: 183-197

Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109:551-6

Grundy SM, et al. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 267-82

Jebb S., (2004), *Obesity: causes and consequences*, Women's Health Medicine, The Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*

2005;2:e124Kamrath RO, Plummer LJ, Sadur CN, et al. Cholelithiasis in patients treated with low-calorie-diet. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 2555-75

Jiang, Y., Tsai, T. F., Bressler, J. & Beaudet, A. L. Imprinting in Angelman and Prader–Willi syndromes. *Curr. Opin. Genet.Dev.* 8, 334–342, 1998

Kant AK, Schatzkin A, Block G, Ziegler RG, Nestle M. Food group intake patterns and associated nutrient profiles of the US population. *J Am Diet Assoc* 1991;91:1532-7.

Neel, J. V., Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*, 1962, 353-62.

Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc* 2004;104:615-35.

Keen C.L. Chocolate: Food as Medicine/ Medicine as Food. *J Am Coll Nutr*. (2001); 20(5): 436S-439S

Keys A. Seven Countries. A multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. *Harvard University Press:Cambridge*. (1980).

Keys A., Menotti A., Karvonen M.G., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R. et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J. Epidemiol.* (1986); 124(6): 903-915

Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Difference in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 213-20

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H and Kangawa K. Ghrelin is a growth-

Kontogianni MD, Farmaki AE, Vidra N, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Associations between lifestyle patterns and body mass index in a sample of Greek children and

- adolescents. *J Am Diet Assoc* 2010;110:215-21.
- Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1103-8.
- Feskanich D, Rockett HR, Colditz GA. Modifying the Healthy Eating Index to assess diet quality in children
- Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, et al. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr* 2008;138:1951-6.
- Kopelman P.G. Obesity as a medical Problem. *Nature* .(2000); 404(6778): 653-43
- Denis V.G., Obin S.M., (2013), *Metabolically healthy obesity: Origins and implications*, Molecular Aspects of Medicine, τόμος 34, pp. 59–70
- Koukourikos K., Lavdaniti M. and Avramika M. An overview on childhood obesity. *Prog Health Sci.* (2013);3(1):128-133
- Kubista, M., et al., The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine*, 2006. 27(2): p. 95-125.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-8
- Lairon D. Chapter 28- The Mediterranean Diet and Adiposity. In: *The Mediterranean Diet: An Evidence- Based Approach*. V.R. Preedy, R.R. Watson (eds), *United States of America: Elsevier*, (2015): 303-302
- Lake JK, Power C. Cole TJ. Women’s reproductive health – the cost of body mass index in early and adult life. *Int J Obes* 1997; 21: 432-8
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-54
- Lee CN, Reed DM, MacLean CJ, Yano K, Chiu D. Dietary potassium and stroke. *N Engl J Med* 1988;318:995-6.
- Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96:1457-61
- Lazarou C, Newby PK. Use of dietary indexes among children in developed countries. *Adv Nutr* 2011;2:295-303.
- Livingstone MB, Black AE. Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr* 2003;133 Suppl 3:895S-920S
- Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009;115: 812-22.
- Larsen T.M., Dalskov S.M., Van Baak M., Jebb S.A., Papadaki A., Pfeiffer A.F.H., Martinez A. et al. Diet with High or Low Protein Content and Glycemic Index for Weight- Loss Maintenance. *N Engl J Med.* (2010); 363: 2102-03
- Lee Y., et al. *J Data Mining Genomics Proteomics*. 2011 January 1; 2(1): 106
- Lee JH, Reed DR, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:935-40.
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., Powell C. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*.

- (2015); 518: 197-206
- Loos R.J.F. and Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev.* (2008); 9(3): 246-250
- Loos R.J.F. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* (2012); 26(2): 211-226
- Loos RJ. The genetic determinants of common obesity-susceptibility. In: Symonds ME, ed. *Adipose tissue biology*. New York: Springer Science, 2012.
- Lu J, Getz G, Miska EA et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-8
- Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997;27:325-51.
- Marenberg, M. E., N. Risch, et al. "Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins." *N Engl J Med* 1994 330 (15): 1041-1046.
- Martinez-Gonzalez M.A., Garcia-Arellano A., Toledo E., Salas-Salvado J., Buil-Cosiales P., Corella D., Covas M.I. et al. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PRIMED Trial. *PLoS One.* (2012); 7(8): e43134
- Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson WF, et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 1997; 46: 1594-1600
- Medicine Publishing Company Ltd, pp. 38–41
- Metabolic syndrome definition, International Diabetes Federation. www.idf.org
- McAuley K.A., Hopkins C.M., Smith K.J., McLay R.T., Williams S.M., Taylor R.W., Mann J.I. et al. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia.* (2005); 48(1):8-16
- Mead M.N. Nutrigenomics: The genome- food interface. *Environ Health Perspect.* (2007); 115(12): A582
- Milunsky A. Your genetic destiny: know your genes, secure your health, save your life. *J Med Genet.* (2001); 39(11): 863
- McVay M.A., Voils C.I., Geiselman P.J., Smith V.A., Coffman C.J., Mayer S. and Yancy W.S. Food Preferences and weight change during low-fat and low-carbohydrate diets. *Appetite.* (2016); 1(103):336-43
- McGreevy P.D., Thomson P.C., Pride C., Fawcett A., Grassi T., Jones B., (2005), *Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved*, *Veterinary Record*, έντυπο 22, pp. 695–702.
- Mitchell GW, Rogers J. The influence of weight reduction on amenorrhea in obese women. *NEJM* 1953; 249: 835-7
- Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* (1997); 387(6636): 903-8
- Mutch D.M. and Clement K. Unravelling the genetics of human obesity. *PLoS Genet.* (2006); 2(12): e188
- National Research Council - Committee on Diet and Health. *Diet and Health: implications for reducing chronic disease risk*. Washington, DC, 1989.
- Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998;10: 55-63
- Noto H., Goto A., Tsujimoto T. and Noda M. Low Carbohydrate Diets and All-cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One.*

(2013); 8(1): e55030

Panagiotakos D.B., Chrysohoou C., Pitsavos C. and Stefanidis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study.

Nutrition. (2006); 22(5):449-56

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:559-68.

Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer* 2008;123: 1877-82.

Perry IJ, et al. Prospective study of risk factors for development of NIDDM in middle aged Britishmen. *Br Med J* 1995; 310: 560-4

Pavlidis C., Patrinos G.P. and Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom*. (2015); 4: 50-53

Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer F.X. and Eckel R.H. Obesity and Cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (2006); 26(5): 968-976

Prentice A, Goldberg G. Maternal obesity increases congenital malformations. *Nutrition Reviews* 1996; 54: 146-50

Prudente, S., et al., *Genetic prediction of common diseases. Still no help for the clinical diabetologist!* *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **22**(11): p. 929-36.

Puhl R.M. and Heuer C.A. The Stigma of Obesity: A review and Update. *Obesity*. (2012);17(5):941-964

Rabin B.A., Boehmer T.K., Brownson, R.C., (2007), *Cross-national comparison of environmental and policy correlates of obesity in Europe*, *European Journal of Public Health*, έτομο 17, pp. 53

Randall E, Marshall JR, Graham S, Brasure J. Patterns in food use and their associations with nutrient intakes. *Am J Clin Nutr* 1990;52:739-45.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595- 1607

Riboli E., Hunt K.J., Sliman N., Ferrari P., Norat T., Fahey M., Charondière U.R., et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr*. (2002); 5(6B):1113-1124

Rimbach G. and Minihane A.M. Nutrition Society Silver Medal Lecture Nutrigenetics and personalized nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? In: Conference on Multidisciplinary approaches to nutritional problems, NS Proceedings of the Nutrition Society, University of Nottingham on 30 June- 3 July 2008, (2009): 162-72

Risvas G., Papaioannou I., Panagiotakos D. B., Farajian P., Bountziouka v., Zampelas A. Perinatal and family factors associated with preadolescence overweight/obesity in Greece: The GRECO study. *Journal of Epidemiology and Global Health*. (2012); 2(3): 145-153

Rolls B.J., Ello-Martin J.A. and Tohill B.C. What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetables consumption and weight management. *Nutr Rev*. (2004); 62(1): 1-17

Rotterdam 2003 & NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). *JAMA* 2001;285: 2486-2497

Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, investigators. et al. Rational and design of the

Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial (DASH): a multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. . *Annals of Epidemiology* 1994;5:108-118.

Sambrook, J. and D.W. Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2001.

Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in Obesity and Type 2 Diabetes. *J Nutr Biochem.* (2007); 18(3): 149-60

Sales N.M.R., Pelegrini P.B. and Coersch M.C. Nutrigenomics: Definition and advantages of this new science. *J Nutr Metab.* (2014); 2014: 202759

Seagle H.M., Strain G.W., Makvis A. and Reeves R.S. Position of American Dietetic Association: Weight management. *J Am Diet Assoc.* (2009); 109(2): 330-46

Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004;7:931-5.

Serra-Majem L, Ribas L, Garcia A, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S35-9.

Slack J. *Genes: A very short introduction*. Oxford: University Press, (2014)

Sharifi-Mollayousefi A., Yazdchi-Marandi M., Ayramlou H., (2008), *Assessment of body mass index and hand anthropometric measurements as independent risk factors for carpal tunnel syndrome*, *Folia Morpho*, τόμος 1, pp. 36–42.

Singh R.K., Kumar P. and Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies.* (2017); <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2016.11.007>

Swinburn B.A., Caterson I., Seidell J.C. and James W.P.T. Diet, nutrition and prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutrition.* (2004);7(1A):123-146

Tay J., Brinkworth G.D., Noakes M., Keogh J. and Clifton P.M. Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects. *J Am Coll Cardiol.* (2008); 51(1): 59-67

Temelkova-Kurktschiev, T. and T. Stefanov, *Lifestyle and genetics in obesity and type 2 diabetes*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* **120**(1): p. 1-6.

Thunder M., Mangai S. and Cooper R. Nutrigenetics, Nutrigenomics and the future of dietary advice. *Food and Nutrition Sciences.* (2013); 4(10): 999-1003

Yannakoulia M, Ntalla I, Papoutsakis C, Farmaki AE, Dedoussis GV. Consumption of vegetables, cooked meals, and eating dinner is negatively associated with overweight status in children. *J Pediatr* 2010;157:815-20.

Van Loan MD, Johnson HL, Barbieri TF. Effect of weight loss on bone mineral content and bone density in obese women. *Am J Clin Nutr* 1998;67: 734-8

Yoon, K.H., et al., Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet*, 2006.368(9548): p. 1681-8.

Yusuf S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005, 366(9497):p.1640-9.

- Vansconcelos F.A.G. The science of nutrition and dietetics to nutrigenomics. *Revista de Nutricao*. (2010); 23(6): 935-945
- Vernarelli J.A., Mitchell D.C., Rolls B.J. and Hartman T.J. Dietary Energy Density is Associated with Obesity and Other Biomarkers of Chronic disease in US adults. *Eur J Nutr*. (2015); 54(1):59-65
- Vanhala, M., et al., Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*, 1998. 317(7154): p.319. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the USA. *Ann Intern Med* 1985;103: 983-8
- Van Gaal LF, Mertens IL. Effects of obesity on cardiovascular system and blood pressure control, digestive disease and cancer. In *Clinical Obesity*, Kopelman PG and Stock MJ editors, Blackwell Science, Oxford 1998: page 205-25
- Ziegler A, Schafer H, Hebebrand J. Risch's lambda values for human obesity estimated from segregation analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:952-3. Ziogou T., Fradelos E. and Kourkouta L. The use of exercise in mental health care. *American Flier* J.S., Harris M. and Hollenberg A.N. Leptin, nutrition and the thyroid: the why, the wherefore and the wiring. *J Clin Invest*. (2000); 105(7): 859-861
- Walker B.R. Cortisol- cause and cure for metabolic syndrome. *Diabetic Medicine*. (2006); 23(12): 1281-1288
- Andrew J. Walley, Julian E. Asher and Philippe Froguel, The genetic contribution to nonsyndromic human obesity, 2009
- WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Assian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. (2004); 363(9403): 157-163
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO Consultation*. (Technical Report Series 894). (2000).
- Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' range. *JAMA* 1995; 273: 461-5
- Willet W.C., Sacks F., Trichopoulou A., Drescher G., Ferro-Lucci A., Helsing E. and Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. (1995); 61(6): 1402S-1406S
- Wilding J.P.H. Causes of Obesity. *Practical Diabetes International*. (2001); 18(8): 288-292
- Willet WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402S-1406S.
- Wolfe H. High pre pregnancy body mass index –a maternal-fetal risk factor. *NEJM* 1998;338:191-2
- Wright S.M. and Aronne L.J. Causes of Obesity. *Abdom Imaging*. (2012); 37(5): 370-2

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αλεπόρου- Μαρίνου Β., Αργυροκαστρίτης Α., Κομητοπούλου Α., Πιαλόγλου Π. Και Σγουρίτσα Β. Βιολογία Θετικής Κατεύθυνσης Γ' Τάξης Γενικού Λυκείου. *Αθήνα: Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων*, (2009)
- Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, "Ψυχιατρική", Τόμος 22, Τεύχος 4, Αγχώδεις διαταραχές και παχυσαρκία, 2012
- Καναβάκης Ε. και Ξαϊδάρα Α. Η χαρτογράφηση του γονιδιώματος. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*. (2001); 18(5): 475-484
- Κατσίκης Η., Φλωράκης Δ., Καρκανάκη Α., Πιούκα Α., Χατζηδημητρίου Δ., Πανίδης Δ.,

(2009), *Παχυσαρκία II : Επιδημιολογία, οικονομικό κόστος, κλινική αξιολόγηση του παχύσαρκου ασθενή*, Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία, έντυπο 4, σελ. 332-340.

Η. Κατσίκης, Δ. Φλωράκης, Δ. Πανίδης, Παχυσαρκία: Αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση, 2009

Κρεμαστινός, Δ.Θ 2009. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. ΑΘΗΝΑ: Εκδόσεις Πασχαλίδης. Σελ:452-80

Λάσκη Δ. (2008), *Παχυσαρκία*, Πτυχιακή Εργασία, Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκης, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Αισθητικής-Κοσμητολογίας, σελ. 55-70.

Ορφανός, (2017), *Ο ρόλος των miRNAs στην καρδιολογία*, μεταπτυχιακή εργασία ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ, τεύχος 30ο, 2013

Σαρίδη Μ., Ντόκου Μ., (2010), *Παχυσαρκία*, Το βήμα του Ασκληπιού, τόμος 9, σελ. 14-20.

Τούντας Γ., (2009), *Η επιδημιολογία της παχυσαρκίας στην Ελλάδα*, Κέντρο Μελετών Υπηρεσιών Υγείας, Εργαστήριο Υγιεινής και επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, σελ. 12-20.

Τριχοπούλου Α. Μεσογειακή Διατροφή, παραδοσιακά μεσογειακά τρόφιμα και υγεία. *Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας- Διατροφής*. (2010); 1(1): 13-15

Φλωράκης Δήμος Κ., Η επίδραση της συμπτουτραμίνης στην ορμονική και μεταβολική εικόνα παχύσαρκων γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, Διδακτορική διατριβή, 2010-2011, ΑΠΘ



HAROKOPIO UNIVERSITY

70 EL. VENIZELOU AVE., GR 176 71 ATHENS - GREECE
TEL.: +30 210 9549100, FAX: +30 210 9577050

BIOETHICS COMMITTEE HAROKOPIO UNIVERSITY

Athens, 18/7/2013

To
Dr. George Dedoussis
Professor
Department of Nutrition and Dietetics

TOPIC:

Research study: 'GRMIC - Greek Recurrent Myocardial Infarction Cohort'

The Bioethics Committee of Harokopio University, after reviewing the content of the research study entitled: 'GRMIC - Greek Recurrent Myocardial Infarction Cohort', came to a unanimous decision that this study can be implemented at the Laboratory of Biology, Biochemistry and Physiology of Humans and Microorganisms of Harokopio University. Furthermore, the Committee also approves the Informative form, attached at the proceedings of the session 38/18-7-2013.

Chairman of the Committee

Evangelos Polychronopoulos
Associate Professor

GRMIC 1ST VISIT

ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΡΧΕΙΟ ΕΘΕΛΟΝΤΗ ΚΑΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΗ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ: ____ / ____ / ____
(Ημερομηνία Συμπλήρωσης Κλινικού Αρχείου Εθελοντή και Ερωτηματολογίων)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΜΟΛΗΨΙΑΣ: ____ / ____ / ____
ΩΡΑ ΑΙΜΟΛΗΨΙΑΣ: ____ : ____

Ωρα τελευταίου γεύματος:.....

Λήψη Φαρμάκων: ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν έχει λάβει κάποιο φάρμακο πριν την αιμοληψία, παρακαλώ διευκρινίστε:

Όνομα Φαρμάκου	Λόγος Λήψης Φαρμάκου
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

ΕΠΩΝΥΜΟ:

ΟΝΟΜΑ:

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:

ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ:

ΦΥΛΟ: Α Θ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

EMAIL:

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΥΝΟΔΟΥ

ΕΠΩΝΥΜΟ:

ΟΝΟΜΑ:

ΦΥΛΟ: Α Θ

ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΕΘΕΛΟΝΤΗ:

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΣΥΝΟΔΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

EMAIL:

ΣΥΝΗΜΜΕΝΑ ΣΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΡΧΕΙΟ:

- 1.
- 2.
- 3.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗ:

- 1.
- 2.
- 3.

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

1. Σωματικό Βάρος
 - 1.1. Παρών Σωματικό Βάρος:
 - Νησιπικός/ή: ΝΑΙ ΟΧΙ
 - 1.2. Σύνθητες Σωματικό Βάρος:
 - 1.3. Ιστορικό Βάρους

	Kg	Ηλικία	Χρονικό Διάστημα	Αιτία
Απώλεια Βάρους				
Αύξηση Βάρους				

- 1.4. Σωματικό Βάρος Γεννήσεως:
2. Ύψος
 - 2.1. Όρθιο Ύψος:
 - 2.2. Καθήμενο Ύψος:
3. Περιφέρειες Σώματος
 - 3.4. Περιφέρεια Μέσης:
 - 3.5. Περιφέρεια Ισχίου:

4. Ποιο χέρι χρησιμοποιείτε για να γράψετε;
 - Δεξί Χέρι
 - Αριστερό Χέρι
 - Καμία Προτίμηση
5. Ποιο είναι το Επικρατές σας Χέρι;
 - Δεξί Χέρι
 - Αριστερό Χέρι
 - Καμία Προτίμηση

6. Φυσικό Χρώμα Μαλλιών
 - Ξανθό
 - Ανοιχτό Καστανό
 - Σκούρο Καστανό
 - Κοκκινωπό/Καστανέρυθρο
 - Κόκκινο
 - Μαύρο
7. Τα Μαλλιά σας είναι:
 - Ίσια
 - Σπαστά
 - Ξγουρά

8. Χρώμα Ματιών
 - Μαύρα
 - Καστανά
 - Μπλε
 - Πράσινα

9. Ανδρογενετική Αλωπεκία

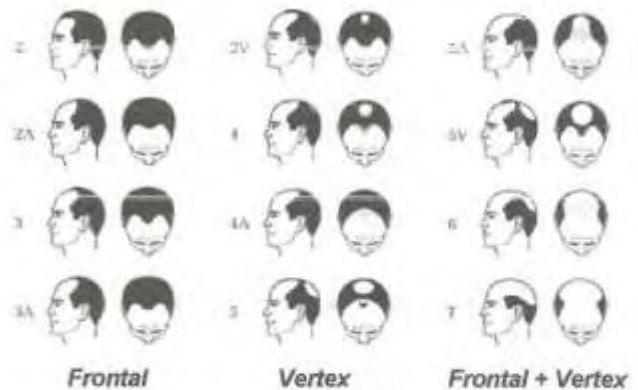
13.1. Είδος Ανδρογενετικής Αλωπεκίας:

- Frontal
- Vertex
- Frontal + Vertex

13.2. Τύπος Ανδρογενετικής Αλωπεκίας: (2, 2A, 3, 3A, κλπ.):

13.3. Ηλικία Έναρξης Ανδρογενετικής Αλωπεκίας:

Common Hair Loss Classifications



ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

14. Ομάδα Αίματος:.....

15. Αρτηριακή Πίεση

15.1. Συστολική Πίεση:.....

15.2. Διαστολική Πίεση:.....

15.3. Αριθμός Σφυγμών ανά λεπτό:.....

16. Έμμηνος Κύκλος

16.1. Έχετε ακόμα Έμμηνο Κύκλο: ΝΑΙ ΟΧΙ

16.2. Ποια είναι/ήταν η διάρκεια του Έμμηνου Κύκλου σας:.....

16.3. Σε ποια ηλικία, ξεκίνησε ο Έμμηνος Κύκλος σας:.....

16.4. Σε ποια ηλικία, σταμάτησε ο Έμμηνος Κύκλος σας:.....

16.5. Είχατε ποτέ αμηνόρροια: ΟΧΙ ΝΑΙ Διάρκεια:..... Ηλικία:..... Αιτία:.....

17. Έχετε πάρει ποτέ Αντισυλληπτικό Χάπι; ΝΑΙ ΟΧΙ

18. Έχετε κάνει Υστερεκτομή; ΝΑΙ ΟΧΙ

19. Έχετε ακολουθήσει ποτέ Ορμονική Θεραπεία Αντικατάστασης; ΝΑΙ ΟΧΙ

20. Συνολικός Αριθμός Κυήσεων:.....

21. Συνολικός Αριθμός Τέκνων:.....

21.1. Συνολικός Αριθμός Άρρεν:.....

21.2. Συνολικός Αριθμός Θύλη:.....

22. Μήνες Θηλασμού:.....

23. Φαρμακευτική Αγωγή

Παίρνετε κάποιου είδους φάρμακο ή ακολουθείτε κάποιου είδους ιατρική παρέμβαση (π.χ. χημειοθεραπεία, ραδιοθεραπεία)

ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν απαντήσατε ΝΑΙ, παρακαλώ συμπληρώστε προσεκτικά τον παρακάτω πίνακα

Όνομα Φαρμακευτικής Αγωγής (Φάρμακο ή Ιατρική Παρέμβαση)	Γιατί παίρνετε το Φάρμακο ή ακολουθείτε την Ιατρική Παρέμβαση;	Συχνότητα που παίρνετε το Φάρμακο ή ακολουθείτε την Ιατρική Παρέμβαση

24. Χειρουργική Παρέμβαση

Έχετε υποβληθεί σε κάποιου είδους χειρουργική παρέμβαση;

ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν απαντήσατε ΝΑΙ, παρακαλώ συμπληρώστε προσεκτικά τον παρακάτω πίνακα

Τύπος Χειρουργικής Παρέμβασης	Γιατί υποβλήθηκατε στη Χειρουργική Παρέμβαση;	Χρονολογία που υποβλήθηκατε στη Χειρουργική Παρέμβαση

25. Σας έχει πει ποτέ ο γιατρός σας πως έχετε κάποια από τις παρακάτω ασθένειες ή διαταραχές;

Στένωση Στεφανιαίων Αρτηριών (Στεφανιαία Νόσος)	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ – Ποσοστό Στένωσης:.....	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
α) Σταθερή Στηθάγχη	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
β) Ασταθής Στηθάγχη	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
γ) Έμφραγμα μυοκαρδίου	1. <input type="checkbox"/> ΝΑΙ - ΗΛΙΚΙΑ:..... 2. <input type="checkbox"/> ΝΑΙ - ΗΛΙΚΙΑ:.....	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Καρδιακή Ανεπάρκεια	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Καρδιακή Αρρυθμία	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Βηματοδότης	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ - ΗΛΙΚΙΑ:.....	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Θρόμβωση	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ - ΠΟΥ:.....	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ - ΗΛΙΚΙΑ:..... Ισχαιμικό <input type="checkbox"/> αιμοραγικό <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Υπερλιπιδαιμία	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Υπέρταση	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ

Διαβήτης Τύπου I	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ - ΗΛΙΚΙΑ:.....	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Διαβήτης Τύπου II	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Ασθμα	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Χρόνιο Άγχος, Κατάθλιψη	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Σοβαρή Δερματοπάθεια	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Αλλεργία	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Οστεοπόρωση	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Υποθυρεοειδισμό	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Υπερθυρεοειδισμό	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Καρκίνος:	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Προστάτη	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Άλλο Καρκίνο - Προσδιορίστε:	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Άλλο - Προσδιορίστε:	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ - ΗΛΙΚΙΑ:.....	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ

26. Ενοχλείστε από πόνους στο ισχίο, στα γόνατα ή στη πλάτη όταν:

	Ισχίο	Γόνατο	Πλάτη
26.1.Περπατάτε ή κινείστε	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
26.2.Κάθεσιτε ή ξεκουράζεστε κατά τη διάρκεια της ημέρας	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
26.3.Κοιμάστε	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ

27. Έχετε πάθει κάποιο κάταγμα μετά την ηλικία των 16 ετών; ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν ΝΑΙ, που πάθατε το κάταγμα;

- | | | | | | |
|------|---------|--------------------------|--------------------|------------------|--------------------------|
| 27.1 | Ισχίο | <input type="checkbox"/> | 27.4 | Σπονδυλική Στήλη | <input type="checkbox"/> |
| 27.2 | Μηριαίο | <input type="checkbox"/> | 27.5 | Άλλο | <input type="checkbox"/> |
| 27.3 | Καρπός | <input type="checkbox"/> | Διευκρινίστε:..... | | |

28.1. Γνωρίζετε αν κάποιος συγγενής σας πρώτου βαθμού έχει ιστορικό απο:

- | | | |
|---|--------------------------|------------|
| Στένωση Στεφανιαίων Αρτηριών (Στεφανιαία Νόσος) | <input type="checkbox"/> | |
| α) Σταθερή Στηθάγχη | <input type="checkbox"/> | |
| β) Ασταθής Στηθάγχη | <input type="checkbox"/> | |
| γ) Έμφραγμα μυοκαρδίου | <input type="checkbox"/> | |
| Καρδιακή Ανεπάρκεια | <input type="checkbox"/> | Πού; |
| Καρδιακή Αρρυθμία | <input type="checkbox"/> | |
| Θρόμβωση | <input type="checkbox"/> | |
| Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο | <input type="checkbox"/> | |
| α) ισχαιμικό | <input type="checkbox"/> | |
| β) αιμοραγικό | <input type="checkbox"/> | |
| Υπερλιπιδαιμία | <input type="checkbox"/> | |
| Υπέρταση | <input type="checkbox"/> | |
| Διαβήτης Τύπου II | <input type="checkbox"/> | |
| Καρκίνος | <input type="checkbox"/> | |

28.2. Είναι οι Γονείς σας εν ζωή;

ΓΟΝΕΑΣ	Εν ζωή	ΗΛΙΚΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ	ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ
Πατέρας	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ		
Μητέρα	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ		

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

29. ΣΥΖΥΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Ποια είναι η συζυγικής σας κατάσταση;

- | | |
|---|--|
| 29.1 Έγγαμος/η <input type="checkbox"/> | 29.4 Διαζευγμένος/η <input type="checkbox"/> |
| 29.2 Σταθερή σχέση <input type="checkbox"/> | 28.5 Ελεύθερος/η <input type="checkbox"/> |
| 29.3 Χωρισμένος/η <input type="checkbox"/> | 29.6 Χήρος/α <input type="checkbox"/> |

30. ΜΟΡΦΩΣΗ

Ποιο είναι το μορφωτικό σας επίπεδο;

- | | |
|---|--------------------------|
| 30.1 Καμία μόρφωση | <input type="checkbox"/> |
| 30.2 Πρωτοβάθμια εκπαίδευση (Δημοτικό Σχολείο) | <input type="checkbox"/> |
| 30.3 Δευτεροβάθμια εκπαίδευση (Γυμνάσιο & Λύκειο ή Εξατάξιο Γυμνάσιο) | <input type="checkbox"/> |
| 30.4 Τριτοβάθμια εκπαίδευση (Πανεπιστήμιο ή Α.Τ.Ε.Ι.) | <input type="checkbox"/> |
| 30.5 Άλλο:..... | <input type="checkbox"/> |
| 30.6 Συνολικά χρόνια εκπαίδευσης:..... | <input type="checkbox"/> |

31. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ

31.1. Ποια είναι η επαγγελματικής σας κατάσταση;

- | | |
|--|--------------------------|
| 31.1 Πλήρης απασχόληση – Δημόσιος Υπάλληλος | <input type="checkbox"/> |
| 31.2 Πλήρης απασχόληση – Ιδιωτικός Υπάλληλος | <input type="checkbox"/> |
| 31.3 Μερική απασχόληση – Δημόσιος Υπάλληλος | <input type="checkbox"/> |
| 31.4 Μερική απασχόληση – Ιδιωτικός Υπάλληλος | <input type="checkbox"/> |
| 31.5 Ελεύθερος Επαγγελματίας | <input type="checkbox"/> |
| 31.6 Άνεργος | <input type="checkbox"/> |
| 31.7 Συνταξιούχος | <input type="checkbox"/> |
| 31.8 Οικιακά | <input type="checkbox"/> |

Περιγράψτε το επάγγελμά σας:.....

32. ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

32.1. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις σας περιγράφει καλύτερα; (σημειώστε μόνο ένα κουτάκι)

- | | |
|--|--------------------------|
| 32.1.1 Καπνίζω καθημερινά | <input type="checkbox"/> |
| 32.1.2 Καπνίζω περιστασιακά, αλλά όχι καθημερινά | <input type="checkbox"/> |
| 32.1.3 Συνήθιζα να καπνίζω καθημερινά, αλλά τώρα δεν καπνίζω καθόλου | <input type="checkbox"/> |
| 32.1.4 Συνήθιζα να καπνίζω περιστασιακά, αλλά τώρα δεν καπνίζω καθόλου | <input type="checkbox"/> |
| 32.1.5 Δεν έχω καπνίσει ποτέ | <input type="checkbox"/> |

Εάν δεν έχετε καπνίσει ποτέ, συνεχίστε με την ερώτηση 33

32.2. Πόσο χρονών ήσασταν όταν αρχίσατε το κάπνισμα;.....

Εάν συνηθίζατε να καπνίζετε, αλλά τώρα έχετε σταματήσει, απαντήστε τις παρακάτω ερωτήσεις

32.3. Πριν πόσο καιρό σταματήσατε το κάπνισμα;.....

32.4. Πόσα χρόνια καπνίζατε συνολικά;.....

Εάν καπνίζετε παρακαλούμε απαντήστε στις επόμενες ερωτήσεις.

32.3. Τι συνηθίζατε να καπνίζετε;

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 32.3.1. Τσιγάρα με φίλτρο | <input type="checkbox"/> |
| 32.3.2 Τσιγάρα χωρίς φίλτρο | <input type="checkbox"/> |
| 32.3.3 Στριφτά τσιγάρα | <input type="checkbox"/> |
| 32.3.4 Πούρα | <input type="checkbox"/> |
| 32.3.5 Πίπα | <input type="checkbox"/> |
| 32.3.6 Άλλο | <input type="checkbox"/> |
- Διευκρινίστε:

32.4. Μπορείτε να προσδιορίσετε την ποσότητα που καπνίζετε σε ΗΜΕΡΗΣΙΑ βάση;

- | | <2 | 3-5 | 6-10 | 11-20 | 21-30 | 31-40 | >40 | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| 32.4.1 Τσιγάρα με φίλτρο | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ΑΚΡΙΒΗΣ ΑΡΙΘΜΟΣ |
| 32.4.2 Τσιγάρα χωρίς φίλτρο | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 32.4.3 Στριφτά τσιγάρα | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 32.4.4 Πούρα | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 32.4.5 Πίπα | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 32.4.6 Άλλο | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

32.5. Είστε Παθητικός/ή Καπνιστής / τρια;

- 32.5.1 Στο σπίτι ΝΑΙ ΟΧΙ
32.5.2 Στη δουλειά ΝΑΙ ΟΧΙ
32.5.3 Στο καφενείο ΝΑΙ ΟΧΙ
32.5.4 Άλλου ΝΑΙ ΟΧΙ

Διευκρινίστε:

33. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 μέρες της εβδομάδας.

33.1. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- 33.1.1. Ποια είναι η βασική σας απασχόληση;
33.1.2. Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες; ΝΑΙ ΟΧΙ
Εάν ΟΧΙ, παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 40.2.1.

- 33.1.3. Εάν εργαστήκατε πόσες ημέρες εργαστήκατε;
33.1.4. Πόσες ώρες την ημέρα κατά μέσο όρο; ώρες / ημέρα εργασίας.
33.1.5. Από τις ώρες / ημέρα εργασίας, πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

	Ώρες/ ημέρα εργασίας
33.1.5.1. Καθιστή/ος	
33.1.5.2. Όρθια/ος	
33.1.5.3. Σε Κίνηση	
33.1.5.4. Μεταφέροντας Βάρος	
33.1.5.5. Συνολικός χρόνος εργασίας	

33.1.6. Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνηση σας από και προς τη δουλειά σας αυτές τις ημέρες;λεπτά/ημέρα

- 33.1.6.1. Εκ του οποίου χρόνου πάση ώρα:
33.1.6.1.1. Περιπατήσατε;λεπτά/ημέρα που πήγα στη δουλειά;
33.1.6.1.2. Οδηγήσατε;λεπτά/ημέρα που πήγα στη δουλειά;

33.2. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- 33.2.1. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) την ημέρα:
33.2.1.1. Κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου);ώρες/ημέρα
33.2.1.2. Είδατε τηλεόραση-βίντεο;ώρες/ημέρα

- 33.2.2. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες συνολικά καταναλώσατε:
33.2.2.1. για ελαφριές δουλειές σπιτιού (μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ);ώρες/εβδομάδα.
33.2.2.2. για βαριές δουλειές σπιτιού (πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ);ώρες/εβδομάδα.
33.2.2.3. για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας);ώρες/εβδομάδα.

33.3. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

33.3.1. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες συνολικά:

	Ώρες / Εβδομάδα
33.3.1.1. Χορέψατε σε club ή/και bar.	
33.3.1.2. Ήσασταν καθιστός/ή ή στεκόσασταν όρθιος/α με φίλους Σε καφετέρια – μπαρ – ταβέρνα – εστιατόριο- θέατρο-σινεμά;	
33.3.1.3. Περιπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά);	

33.3.2. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών γυμναστήκατε; ΝΑΙ ΟΧΙ
Εάν ΟΧΙ, παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 33.3.3.

• Εάν ΝΑΙ, τι ακριβώς κάνατε και πόσες ώρες συνολικά στη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών;

Είδος Γυμναστικής	Ωρες/ εβδομάδα

- 33.3.3. Με τι μέσο μετακινηθήκατε κυρίως τη τελευταία εβδομάδα (σημειώστε μόνο ένα κουτάκι);
- Με τα πόδια (Περπατώντας) Ταξί
- Ποδήλατο
- Μοτοσικλέτα
- Ι.Χ. Αυτοκίνητο
- Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (π.χ. Λεωφορείο, Μετρό, κλπ.)

34. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

- 34.1. Προετοιμάζετε εσείς τα γεύματά σας; Πάντα Συχνά Μερικές Φορές Περιστασιακά Ποτέ
- 34.2. Τρώτε μόνος/ μόνη; Πάντα Συχνά Μερικές Φορές Περιστασιακά Ποτέ
- 34.3. Πόσο συχνά τρώτε μαγειρεμένο φαγητό; (σημειώστε μόνο ένα κουτάκι);
- 34.3.1. Κάθε μέρα
- 34.3.2. Τακτικά (μία ή περισσότερες φορές την εβδομάδα)
- 34.3.3. Περιστασιακά (λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα)
- 34.3.4. Ποτέ (λιγότερο από μία φορά το μήνα)
- 34.4. Έχετε προβλήματα στη μάζηση; ΝΑΙ ΟΧΙ
- 34.5. Έχετε τεχνητές οδοντοστοιχίες; ΝΑΙ ΟΧΙ
- 34.6. Αγοράζετε προ - μαγειρεμένα γεύματα; ΝΑΙ ΟΧΙ
- Αν Ναι, αυτά είναι:
- 34.6.1. Συντήρησης
- 34.6.2. Κατεψυγμένα
- 34.6.3. Κονσέρβες
- 34.6.4. Άλλα Διευκρινίστε:.....
- 34.7. Ακολουθείτε ειδική διατροφή; ΝΑΙ ΟΧΙ
- Αν Ναι, τι είδους διατροφή είναι αυτή;
- 34.7.1. Χαμηλή σε αλάτι
- 34.7.2. Χαμηλή σε λίπος
- 34.7.3. Χαμηλή σε θερμίδες
- 34.7.4. Για μείωση βάρους
- 34.7.5. Άλλη Διευκρινίστε:.....

35. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΕΙΚΟΣΙΤΕΤΡΑΩΡΟΥ (Να συμπληρωθεί μόνο στη 2^η επίσκεψη)

ΩΡΑ	ΦΑΓΗΤΟ / ΠΟΤΟ ΠΟΥ ΚΑΤΑΝΑΛΩΘΗΚΕ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ

- * 35.1. Ήταν μια τυπική μέρα; ΝΑΙ ΟΧΙ
- 35.2. Ποια μέρα ήταν αυτή;
- 35.3. Λαμβάνετε διατροφικά συμπληρώματα; ΝΑΙ ΟΧΙ Ποσότητα
Αν ΝΑΙ, προσδιορίστε: Τύπο Διατροφικού Συμπληρώματος
1.
2.
- 35.4. Χρησιμοποιείτε αλάτι; ΝΑΙ ΟΧΙ
- 35.5. Αλατίζετε το φαγητό πριν το δοκιμάσετε; ΝΑΙ ΟΧΙ
- 35.6. Προσθέτετε αλάτι στο μαγείρεμα; ΝΑΙ ΟΧΙ
- 35.7. Υπάρχουν τρόφιμα / ποτά που δεν τρώτε για λόγους θρησκείας; ΝΑΙ ΟΧΙ
Αν ΝΑΙ, προσδιορίστε: Τρόφιμο / Ποτό Διάρκεια αποφυγής
1.
2.

36. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Σημειώστε ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ καταναλώσατε τα παρακάτω τρόφιμα το **τελευταίο μήνα**
Θα πρέπει να απαντήσετε έχοντας ως **μερίδα αναφοράς την ποσότητα που αναγράφεται** στις παρενθέσεις.
(Συντμήσεις: φ = φορές, γρ. = γραμμάρια, τμχ. = τεμάχιο, φλ. = φλιτζάνι τσαγιού = 233 ml)

	Ποτέ Σπάνια	1-3 φορές /μήνα	1-2 φορές /εβδομάδα	3-6 φορές /εβδομάδα	1 φορά /ημέρα	≥ 2 φορές /ημέρα
36.1. Γάλα / Γιαούρτι πλήρες (1 ποτήρι / 1 κεσεδάκι)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.2. Γάλα / Γιαούρτι χαμηλό σε λιπαρά (1 ποτήρι / 1 κεσεδάκι)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.3. Τυρί κίτρινο, τυρί σε κρέμα (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.4. Τυρί φέτα, ανθότυρο (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.5. Τυρί άπαχο ή χαμηλό σε λιπαρά (light cottage) (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.6. Αυγό (βραστό, τηγανιτό, ομελέτα) (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.7. Ψωμί άσπρο (1 φέτα 30γρ ή φέτα τoστ) φρυγανιά (2 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.8. Ψωμί ολικής αλέσεως (1 φέτα 30γρ ή φέτα τoστ) φρυγανιά (2 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.9. Κουλούρι Θεσ/κης, πίτα (σουβλάκι) Ψωμάκια μπέργκερ (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.10. Κριτσίνια (2 λεπτά), παξιμάδια (1 μέτριο) Κουλούρια (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.11. Δημητριακά πρωινού (½ φλ) Μπάρες δημητριακών (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.12. Ρύζι λευκό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.13. Ρύζι κασιανό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.14. Μακαρόνια, κριθαράκι, χυλοπίτες, άλλα ζυμαρικά (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.15. Ζυμαρικά ολικής αλέσεως (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.16. Πατάτες βραστές, φούρνου, πουρές (1 μέτρια / ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.17. Πατάτες τηγανιτές (½ μερίδα εστιατορίου)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.18. Μασχάρι (μπριζόλα, κομμάτι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.19. Μπφιτέκι (2 τμχ), κεφτεδάκια (4 τμχ), κιμάς (1 κουτάλα)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.20. Κοτόπουλο/ γαλοπούλα (όλα τα είδη) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.21. Χοιρινό (μπριζόλα, κομμάτι, σουβλάκι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.22. Αρνί, κασίκι, κινήγι, παιδάκια (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.23. Αλλαντικά (1 φέτα)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.24. Λουκάνικα (1 μέτριο), μπέικον (2 φέτες)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.25. Αλλαντικά/ κρεατοσκευάσματα άπαχα ή light (όπως παραπάνω)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.26. Ψάρια μικρά (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.27. Ψάρια μεγάλα (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ

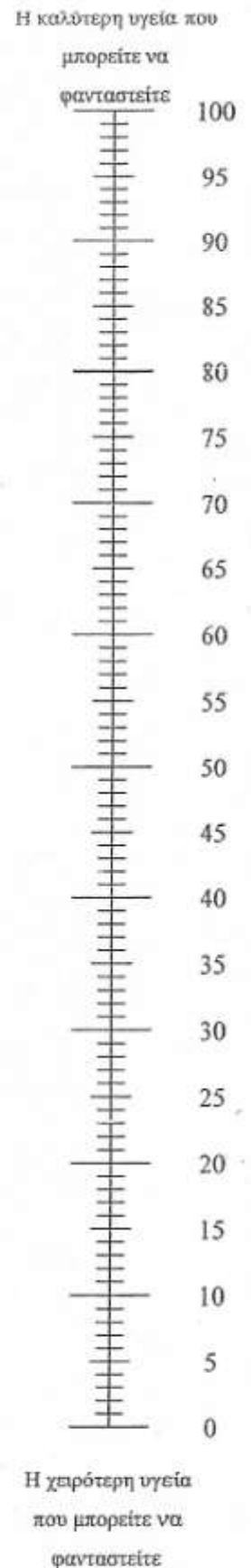
8.

	Ποτέ Σπάνια	1-3 φορές /μήνα	1-2 φορές /εβδομάδα	3-6 φορές /εβδομάδα	1 φορά /ημέρα	≥ 2 φορές /ημέρα
36.28. Θαλασσινά (χαπαόδι, καλαμάρι, γαρίδες) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.29. Όσπρια (π.χ. φακές, φασόλια, ρεβίθια) (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.30. Σπανακόρυζο / λαχανόρυζο (1 πιάτο), γεμιστά (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.31. Παστίτσιο, μουςακάς, παπουτσάκια (1 μερίδα = 150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.32. Αρακάς, φασολάκια, μπάμιες, αγκινάρες (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.33. Τομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά (1 φλ. ωμά)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.34. Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα (1 φλ. ωμά)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.35. Μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκια, (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.36. Χόρτα, πράσο, σπανάκι, σέλινο (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.37. Πορτοκάλι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.38. Μήλο, αχλάδι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.39. Άλλα χειμερινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.33. Μπανάνα (1 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.34. Άλλα καλοκαιρινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.35. Χυμός φρούτων (1 ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.36. Αποξηραμένα φρούτα (½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.44. Ξηροί καρποί, σπόροι (1 φλιζανάκι καφέ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.45. Πίτες σπικκές (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα) (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.46. Πίτες έτοιμες (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.47. Τοστ, σάντουιτς (1 ολόκληρο)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.48. Γλυκά ταιριού (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.49. Γλυκά κουταλιού, κομπόστα, ζελέ (1 μερίδα)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.50. Πάστες, τάρτα (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.51. Κρουασάν (1), γκοφρέτες (1 μέτρια), κέικ (1 φέτα) Μπισκότα (3-4)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.52. Σοκολάτα (όλα τα είδη) (1 μέτρια ~ 60 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.53. Παγωτό, μιλκ σέικ, κρέμα, ρυζόγαλο (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.54. Πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν (1 σακουλάκι ~ 70 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.55. Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη (π.χ. σε ψωμί, καφέ) (1 κουτ. γλυκού)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.56. Ελιές (10 μικρές/ 5 μεγάλες)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.57. Κρασί (1 ποτήρι = 125 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.58. Μπύρα (1 ποτήρι = 233 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.59. Άλλο είδος αλκοόλ (1 ποτό)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.60. Αναψυκτικά (1 κουτί ~ 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.61. Αναψυκτικά light (1 κουτί ~ 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.62. Καφές (1 φλ. ή ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.63. Τσάι, άλλα αφεψήματα (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.64. Μαγιόνεζα, σως (1 κουτ. σούπας)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.65. Μαγιόνεζα/ σως λάιτ (1 κουτ. σούπας)	α	β	γ	δ	ε	στ
36.66. Πόσες φορές χρησιμοποιείς ελαιόλαδο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
36.67. Πόσες φορές χρησιμοποιείς σπορέλαιο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
36.68. Πόσες φορές χρησιμοποιείς μαργαρίνη (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ

	Ποτέ Σπάνια	1-3 φορές /μήνα	1-2 φορές /εβδομάδα	3-6 φορές /εβδομάδα	1 φορά /ημέρα	≥ 2 φορές /ημέρα
36.69. Πόσες φορές χρησιμοποιείς βούτυρο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
36.70. Πόσο τρως από το ορατό λίπος και την πέτσα στο κρέας;	Όλο		Περισσότερο	Μέρος	Καθόλου	
36.71. Πόσο συχνά παραγγέλνεις από έξω ή τρως εκτός σπιτιού;	α	β	γ	δ	ε	στ
36.72. Πόσο συχνά καταναλώνεις πρωινό;	α	β	γ	δ	ε	-
36.73. Πόσα γεύματα έχεις συνολικά την ημέρα μαζί με τα σνακ;	1-3		4-5		>6	
36.74. Πόσα από αυτά είναι κυρίως γεύματα (πρωινό, μεσημέρι, βράδυ);	1		2		3	
36.75. Καταναλώνεις βιολογικά προϊόντα ή προϊόντα σόγιας;	ΝΑΙ			ΟΧΙ		

- Θα θέλαμε να ξέρουμε πόσο καλή ή κακή είναι η υγεία σας ΣΗΜΕΡΑ.
- Αυτή η κλίμακα είναι αριθμημένη από το 0 έως το 100.
- 100 σημαίνει την καλύτερη υγεία που μπορείτε να φανταστείτε. 0 σημαίνει τη χειρότερη υγεία που μπορείτε να φανταστείτε.
- Σημειώστε ένα X επάνω στην κλίμακα που να δείχνει πώς είναι η υγεία σας ΣΗΜΕΡΑ.
- Τώρα, παρακαλείστε να γράψετε τον αριθμό που σημειώσατε στην κλίμακα στο παρακάτω κουτάκι.

11.6 Η ΥΓΕΙΑ ΣΑΣ ΣΗΜΕΡΑ =



GRMIC FOLLOW UP

ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΡΧΕΙΟ ΕΘΕΛΟΝΤΗ ΚΑΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΗ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ: ____ / ____ / ____
(Ημερομηνία Συμπλήρωσης Κλινικού Αρχείου Εθελοντή και Ερωτηματολογίων)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΜΟΛΗΨΙΑΣ: ____ / ____ / ____
ΩΡΑ ΑΙΜΟΛΗΨΙΑΣ: ____ : ____

Ωρα τελευταίου γεύματος:

Λήψη Φαρμάκων: ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν έχει λάβει κάποιο φάρμακο πριν την αιμοληψία, παρακαλώ διευκρινίστε:

Όνομα Φαρμάκου	Λόγος Λήψης Φαρμάκου
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

ΕΠΩΝΥΜΟ:

ΟΝΟΜΑ:

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:

ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ:

ΦΥΛΟ: Α Θ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΕΘΕΛΟΝΤΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

EMAIL:

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΥΝΟΔΟΥ

ΕΠΩΝΥΜΟ:

ΟΝΟΜΑ:

ΦΥΛΟ: Α Θ

ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΕΘΕΛΟΝΤΗ:

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΣΥΝΟΔΟΥ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

EMAIL:

ΣΥΝΗΜΜΕΝΑ ΣΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΡΧΕΙΟ:

1.

2.

3.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗ:

1.

2.

3.

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

1. Σωματικό Βάρος

1.1. Παρόν Σωματικό Βάρος:.....

Νηστικός/ή: ΝΑΙ ΟΧΙ

1.2. Σύνθηες Σωματικό Βάρος:.....

1.3. Ιστορικό Βάρους

	Kg	Ηλικία	Χρονικό Διάστημα	Αιτία
Απώλεια Βάρους				
Αύξηση Βάρους				

1.4. Σωματικό Βάρος Γεννήσεως:.....

2. Ύψος

2.1. Ορθίο Ύψος:.....

3. Περιφέρειες Σώματος

3.1. Περιφέρεια Μέσης:

3.2. Περιφέρεια Ισχίου:.....

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

4. Φαρμακευτική Αγωγή

Παίρνετε κάποιο είδους φάρμακο ή ακολουθείτε κάποια ειδική ιατρική παρέμβαση

(π.χ. χημειοθεραπεία, ραδιοθεραπεία)

ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν απαντήσατε ΝΑΙ, παρακαλώ συμπληρώστε προσεκτικά τον παρακάτω πίνακα

Όνομα Φαρμακευτικής Αγωγής (Φάρμακο ή Ιατρική Παρέμβαση)	Γιατί παίρνετε το φάρμακο ή ακολουθείτε την Ιατρική Παρέμβαση;	Συχνότητα που παίρνετε το Φάρμακο ή ακολουθείτε την Ιατρική Παρέμβαση

5. Χειρουργική Παρέμβαση

Έχετε υποβληθεί σε κάποια είδους χειρουργική παρέμβαση το τελευταίο εξάμηνο;

ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν απαντήσατε ΝΑΙ, παρακαλώ συμπληρώστε προσεκτικά τον παρακάτω πίνακα

Τύπος Χειρουργικής Παρέμβασης	Γιατί υποβλήθηκατε στη Χειρουργική Παρέμβαση;	Χρονολογία που υποβλήθηκατε στη Χειρουργική Παρέμβαση

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

6. ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Έχουν αλλάξει οι καπνιστικές σας συνήθειες το τελευταίο εξάμηνο;

ΝΑΙ ΟΧΙ Αν ναι συνεχίστε παρακάτω.

6.1. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις σας περιγράφει καλύτερα; (σημειώστε μόνο ένα κουτάκι)

- 6.1.1 Καπνίζω καθημερινά
- 6.1.2 Καπνίζω περιστασιακά, αλλά όχι καθημερινά
- 6.1.3 Συνήθισα να καπνίζω καθημερινά, αλλά τώρα δεν καπνίζω καθόλου
- 6.1.4 Συνήθισα να καπνίζω περιστασιακά, αλλά τώρα δεν καπνίζω καθόλου
- 6.1.5 Δεν έχω καπνίσει ποτέ

Εάν δεν έχετε καπνίσει ποτέ, συνεχίστε με την ερώτηση 33

6.2. Πόσο χρονών ήσασταν όταν αρχίσατε το κάπνισμα:

Εάν συνήθισατε να καπνίζετε, αλλά τώρα έχετε σταματήσει, απαντήστε τις παρακάτω ερωτήσεις

- 6.3. Πριν πόσο καιρό σταματήσατε το κάπνισμα;.....
 6.4. Πόσα χρόνια καπνίζατε συνολικά;.....

Εάν καπνίζετε παρακαλούμε απαντήστε στις επόμενες ερωτήσεις.

- 6.5. Τι συνήθιζετε να καπνίζετε;
- | | | |
|--------|----------------------|--------------------------|
| 6.3.1. | Τσιγάρα με φίλτρο | <input type="checkbox"/> |
| 6.3.2. | Τσιγάρα χωρίς φίλτρο | <input type="checkbox"/> |
| 6.3.3. | Στριφτά τσιγάρα | <input type="checkbox"/> |
| 6.3.4. | Πούρα | <input type="checkbox"/> |
| 6.3.5. | Πίπα | <input type="checkbox"/> |
| 6.3.6. | Άλλο | <input type="checkbox"/> |
- Διευκρινίστε:

- 6.5. Μπορείτε να προσδιορίσετε την ποσότητα που καπνίζετε σε ΗΜΕΡΗΣΙΑ βάση;
- | | | | | | | | | |
|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| | <2 | 3-5 | 6-10 | 11-20 | 21-30 | 31-40 | >40 | ΑΚΡΙΒΗΣ ΑΡΙΘΜΟΣ |
| 6.4.1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 6.4.2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 6.4.3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 6.4.4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 6.4.5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 6.4.6 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

- 6.7. Είστε Παθητικός/ή Καπνιστής / τρια;
- | | | | |
|-------|--------------|------------------------------|------------------------------|
| 6.5.1 | Στο σπίτι | <input type="checkbox"/> ΝΑΙ | <input type="checkbox"/> ΟΧΙ |
| 6.5.2 | Στη δουλειά | <input type="checkbox"/> ΝΑΙ | <input type="checkbox"/> ΟΧΙ |
| 6.5.3 | Στο καφενείο | <input type="checkbox"/> ΝΑΙ | <input type="checkbox"/> ΟΧΙ |
| 6.5.4 | Άλλού | <input type="checkbox"/> ΝΑΙ | <input type="checkbox"/> ΟΧΙ |
- Διευκρινίστε:

7. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 μέρες της εβδομάδας.

7.1. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- 7.1.1. Ποια είναι η βασική σας απασχόληση;
 7.1.2. Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες; ΝΑΙ ΟΧΙ
 Εάν ΟΧΙ, παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 40.2.1.

- 7.1.3. Εάν εργαστήκατε πόσες ημέρες εργαστήκατε;
 7.1.4. Πόσες ώρες την ημέρα κατά μέσο όρο; ώρες / ημέρα εργασίας.
 7.1.5. Από τις ώρες / ημέρα εργασίας, πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

	Ώρες/ ημέρα εργασίας
7.1.5.1. Καθιστός	
7.1.5.2. Όρθιος	
7.1.5.3. Σε Κίνηση	
7.1.5.4. Μεταφέροντας Βάρος	
7.1.5.5. Συνολικός χρόνος εργασίας	

- 7.1.6. Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνηση σας από και προς τη δουλειά σας αυτές τις ημέρες;
λεπτά/ημέρα

- 7.1.6.1. Εκ του οποίου χρόνου πόση ώρα
 7.1.6.1.1. Περιπατήσατε;λεπτά/ημέρα που πήγα στη δουλειά;
 7.1.6.1.2. Οδηγήσατε;λεπτά/ημέρα που πήγα στη δουλειά;

7.2. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- 7.2.1. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) την ημέρα;
 7.2.1.1. Κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου);
ώρες/ημέρα

7.2.1.2.Είδατε τηλεόραση-βίντεο;.....ώρες/ημέρα

7.2.2.Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες συνολικά καταναλώσατε:

7.2.2.1.για ελεφριές δουλειές σπιτιού (μαγειρέμα, πλύσιμο πιάτων κλπ);ώρες/εβδομάδα.

7.2.2.2.για βαριές δουλειές σπιτιού (πλύσιμο στο χέρι, αφουγγάρισμα κλπ);ώρες/εβδομάδα.

7.2.2.3.για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας);ώρες/εβδομάδα.

7.3.ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

7.3.1.Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες συνολικά:

	Ώρες / Εβδομάδα
7.3.1.1.Χορέψατε σε club ή/και bar;	
7.3.1.2.Ήσασταν καθιστός/η ή σιεκόσασταν όρθιος/α με φίλους Σε καφετέρια – μπαρ – ταβέρνα – εστιατόριο- θέατρο-σινεμά;	
7.3.1.3.Περπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά);	

7.3.2.Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών γυμναστήκατε: ΝΑΙ ΟΧΙ

Εάν ΟΧΙ, παρακαλώ προχωρήστε στην ερώτηση 33.3.3.

Εάν ΝΑΙ, τι ακριβώς κάνατε και πόσες ώρες συνολικά στη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών:

Είδος Γυμναστικής	Ώρες/εβδομάδα

7.3.3.Με τι μέσο μετακινήκατε κυρίως τη τελευταία εβδομάδα (σημειώστε μόνο ένα κουτάκι):

- Με τα πόδια (Περπατώντας) Ταξί
- Ποδήλατο
- Μοτοσικλέτα
- Ι.Χ. Αυτοκίνητο
- Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (π.χ. Λεωφορείο, Μιστρό, κλπ.)

8. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

8.1. Προετοιμάζετε εσείς τα γεύματά σας; Πάντα Συχνά Μερικές Φορές Περιστασιακά Ποτέ

8.2. Τρώτε μόνος/ μόνη; Πάντα Συχνά Μερικές Φορές Περιστασιακά Ποτέ

8.3. Πόσο συχνά τρώτε μαγειρεμένο φαγητό; (σημειώστε μόνο ένα κουτάκι):

- 8.3.1. Κάθε μέρα
- 8.3.2. Τακτικά (μία ή περισσότερες φορές την εβδομάδα)
- 8.3.3. Περιστασιακά (λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα)
- 8.3.4. Ποτέ (λιγότερο από μία φορά το μήνα)

8.4. Έχετε προβλήματα στη μάσηση; ΝΑΙ ΟΧΙ

8.5. Έχετε τεχνητές οδοντοστοιχίες; ΝΑΙ ΟΧΙ

8.6. Αγοράζετε προ - μαγειρεμένα γεύματα; ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν Ναι, αυτά είναι:

- 8.6.1. Συντήρησης
- 8.6.2. Κατεμυγμένα
- 8.6.3. Κονσέρβες
- 8.6.4. Άλλα

Διευκρινίστε:.....

8.7. Ακολουθείτε ειδική διατροφή; ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν Ναι, τι είδους διατροφή είναι αυτή;

- 8.7.1. Χαμηλή σε αλάτι
- 8.7.2. Χαμηλή σε λίπος
- 8.7.3. Χαμηλή σε θερμίδες

- 8.7.4. Για μείωση βάρους
8.7.5. Άλλη

Διευκρινίστε:.....

9. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΕΙΚΟΣΙΤΕΤΡΑΩΡΟΥ (Να συμπληρωθεί μόνο στη 2^η επίσκεψη)

ΩΡΑ	ΦΑΓΗΤΟ / ΠΟΤΟ ΠΟΥ ΚΑΤΑΝΑΛΩΘΗΚΕ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ

9.1.1 Ήταν μια τυπική μέρα; ΝΑΙ ΟΧΙ

9.2. Ποια μέρα ήταν αυτή;

9.3. Λαμβάνετε διατροφικά συμπληρώματα; ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν ΝΑΙ, προσδιορίστε: Τύπο Διατροφικού Συμπληρώματος

Ποσότητα

1.
2.

9.4. Χρησιμοποιείτε αλάτι; ΝΑΙ ΟΧΙ

9.5. Αλατίζετε το φαγητό πριν το δοκιμάσετε; ΝΑΙ ΟΧΙ

9.6. Προσθέτετε αλάτι στο μαγείρεμα; ΝΑΙ ΟΧΙ

9.7. Υπάρχουν τρόφιμα / ποτά που δεν τρώτε για λόγους θρησκείας; ΝΑΙ ΟΧΙ

Αν ΝΑΙ, προσδιορίστε: Τρόφιμο / Ποτό

Διάρκεια αποφυγής

1.
2.

10. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Σημειώστε ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΤΕ ΤΑ ΠΡΟΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΗΤΑ

0 = δεν τρώω / ποτίζω ποτέ, 1 = μερικές φορές, 2 = 1 φορά την εβδομάδα, 3 = 2 φορές την εβδομάδα, 4 = 3 φορές την εβδομάδα, 5 = 4 φορές την εβδομάδα, 6 = 5 φορές την εβδομάδα, 7 = 6 φορές την εβδομάδα, 8 = 7 φορές την εβδομάδα, 9 = 8 φορές την εβδομάδα, 10 = 9 φορές την εβδομάδα, 11 = 10 φορές την εβδομάδα

	Ποτέ Σπάνια	1-3 φορές μήνα	1-2 φορές εβδομάδα	3-6 φορές εβδομάδα	1 φορά ημέρα	≥ 2 φορές ημέρα
10.1. Γάλα / Γασούρι πλήρες (1 ποτήρι / 1 κούπα)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.2. Γάλα / Γασούρι χαμηλό σε λιπαρά (1 ποτήρι / 1 κούπα)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.3. Τυρί κίτρινο, τυρί σε κρέμα (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.4. Τυρί σφeta, ανότυρο (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.5. Τυρί άπαρα ή χαμηλό σε λιπαρά (light, softage) (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.6. Λιγόνι (βραστό, τηγανιτό, αμελέτο) (1 τηχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.7. Ψωμί άσπρο (1 φέτα 30γρ ή φέτα τσορί) φρυγανιά (2 τηχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.8. Ψωμί ολικής αλέσεως (1 φέτα 30γρ ή φέτα τσορί) φρυγανιά (2 τηχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.9. Καλλιάς: Φυσικής, πίσια (σουβλάκι) Φωμάκια μπιέρικα (1 τηχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.10. Κρηοίνα (2 λεπτά), παξιμάδια (1 μέτριο) Ζουλόζορο (2 μέτριά)	α	β	γ	δ	ε	στ

	Ποτέ Σπάνια	1-3 φορές ημέρα	1-2 φορές εβδομάδα	3-6 φορές εβδομάδα	1 φορά ημέρα	> 2 φορές ημέρα
0.11. Δημητριακά πρωινού (½ φλ) Μείγματα δημητριακών (1 τυχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.12. Ρυζι λευκό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.13. Ρυζι καστανό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.14. Μακαρόνια, κριθάρια, γυλοπίτες, άλλα ζυμαρικά (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.15. Ζυμαρικά ολικής αλέσεως (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.16. Πατάτες βραστές, φούρνου, παυρές (1 μέτρια / ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.17. Πατάτες τηγανιτές (½ μερίδα καπνοοβίου)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.18. Μοσχαρί (μπριζόλα, κομμάτι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.19. Μπιφτέκι (2 τυχ), κρεταδόκια (4 τυχ), κρύς (1 κουτάλα)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.20. Κοτόπουλο γαλοπούλα (όλα τα είδη) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.21. Χοιρινό (μπριζόλα, κομμάτι, σπινθιάκι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.22. Αρνί, κατσίκι, κνήμι, παϊδάκια (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.23. Αλλαντικά (1 φέισ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.24. Λουκάνικα (1 μέτριο), μπέικον (2 φέτες)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.25. Αλλαντικά/ κρεατοσκευάσματα όποια ή ήρθε (όπως παραπάνω)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.26. Ψάρια μικρά (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.27. Ψάρια μεγάλα (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.28. Θαλασσινά (γαπτόδι, καλαμάρι, γορίδες) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.29. Ψάθια (π.χ. φακές, φασόλια, μελιτζά) (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.30. Σπανακόρυζο / λαχανόρυζο (1 πιάτο), γεμιστά (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.31. Παστίτσιο, μουσακάς, παπουτσάκια (1 μερίδα = 150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.32. Λακάς, φασολάκια, μπιάντες, αγινιάρης (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.33. Τομάτα, αγγούρι, κυνδρό, πιπεριά (1 φλ. ωμό)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.34. Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα (1 φλ. ωμό)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.35. Μπιρόκαλο, κουνουπίδι, καλοκοπήκια, (½ φλ. βραστές)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.36. Χάρτι, πράσο, σπανάκι, σέλινο (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.37. Πορτοκάλι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.38. Μήλο, αχλάδι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.39. Άλλα χειμερινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.40. Άλλα καλοκαιρινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.41. Χυμός φρούτων (1 ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.42. Αποξηραμένα φρούτα (½ φλ.)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.43. Ξηροί καρποί, σπόροι (1 φλι(ανά καφέ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.44. Πίτες σπιτικές (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα) (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.45. Πίτες έτοιμες (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.46. Τσούρι, σάντουιτς (1 ολόκληρο)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.47. Γλυκά τομίου (1 τυχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.48. Γλυκά κουταλιού, κριμπόια, ζελέ (1 μερίδα)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.49. Πάστες, τάρτα (1 τυχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.50. Κρουασόν (1), γκοφρέτες (1 μέτριο), κέικ (1 σέτα)	α	β	γ	δ	ε	στ
0.51. Μπισκόκια (3-4)	α	β	γ	δ	ε	στ

	Παρέ λπάνια	1-2 φορές ημέρα	1-2 φορές εβδομάδα	3-6 φορές εβδομάδα	1 φορά ημέρα	≥ 2 φορές ημέρα
10.52. Σοκολάτα (όλα τα είδη) (1 μίτρη - 60 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.53. Γιαγιάτο, μίλκ σέικ, κρέμα, μωζατσάλο (1 μζ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.54. Γλυκάκια, γαρδύκια, ποπ κορν (1 σκακιλάκι - 70 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.55. Μπέ, μπριζάδα, ζάχαρη (π.χ. σε ψωμί, καςέ) (1 κουτ. γλυκού)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.56. Ελιές (10 μικρές/ 5 μεγάλες)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.57. Κρέσι (1 ποτήρι - 125 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.58. Μιθόρα (1 ποτήρι - 233 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.59. Άλλα είδος αλκοόλ (1 ποτό)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.60. Αναμικτικά (1 κουτί - 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.61. Αναμικτικά light (1 κουτί - 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.62. Καφές (1 φλ. ή ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.63. Τσάι, άλλα αφυψήματα (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.64. Μαγιονέζα, σως (1 κουτ. σούπας)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.65. Μαγιονέζα/ σως λάδι (1 κουτ. σούπας)	α	β	γ	δ	ε	στ
10.66. Πύρες σαρές χρησιμοποιεί ελαιόλαδο (σπουδήματα):	α	β	γ	δ	ε	στ
10.67. Πύρες σαρές χρησιμοποιεί μαργαρίνο (σπουδήματα):	α	β	γ	δ	ε	στ
10.68. Πύρες σαρές χρησιμοποιεί μαργαρίνη (σπουδήματα):	α	β	γ	δ	ε	στ
10.69. Πύρες σαρές χρησιμοποιεί βούτυρο (σπουδήματα):	α	β	γ	δ	ε	στ
10.70. Πόσο τρώς από το τραπέζι λίπος και την ημέρα στο κρέας:	1-2		3-4		5-6	
10.71. Πόσο συχνά περπατάς, από έξω ή τρεις εκτός σπιτιού:	α	β	γ	δ	ε	στ
10.72. Πόσο συχνά καταναλώνεις πρωινό;	α	β	γ	δ	ε	στ
10.73. Πόσα γεύματα έχεις συνολικά την ημέρα μαζί με τα σνακ:	1-3		4-5		>6	
10.74. Πόσα από αυτά είναι κυρίως γεύματα (πρωινό, μεσημέρι, βράδυ):	1		2		3	
10.75. Καταναλώνεις βιολογικά προϊόντα ή προϊόντα υγιεινής;	ΝΑΙ			ΟΧΙ		

11. Ερωτηματολόγιο για την Υγεία

Σε κάθε μια από τις παρακάτω κατηγορίες, σημειώστε ένα «X» ΣΤΟ ΕΝΔΕΙΧΝΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑΤΑΞΙΣΜΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΣΑΣ ΣΤΗΜΕΡΑ.

11.1 ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ

- Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο περπάτημα
- Έχω μικρά προβλήματα στο περπάτημα
- Έχω μέτρια προβλήματα στο περπάτημα
- Έχω σοβαρά προβλήματα στο περπάτημα
- Είμαι ανίκανος/ή να περπατήσω

11.2 ΑΥΤΟΕΥΣΗΡΕΤΗΣΗ

- Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο να πλύνωμαι ή στο να ντύνομαι μόνης/ή μου
- Έχω μικρά προβλήματα στο να πλύνωμαι ή να ντύνομαι
- Έχω μέτρια προβλήματα στο να πλύνωμαι ή να ντύνομαι
- Έχω σοβαρά προβλήματα στο να πλύνωμαι ή να ντύνομαι
- Είμαι ανίκανος/ή να πλύνω ή να ντύθω

11.3 ΣΥΝΗΘΙΣΜΕΝΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ (π.χ. δουλειά, μελέτη, υποκαριό, οικογενειακές δραστηριότητες ή δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου)

- Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο να κάνω τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου
- Έχω μικρά προβλήματα στο να κάνω τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου
- Έχω μέτρια προβλήματα στο να κάνω τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου
- Έχω σοβαρά προβλήματα στο να κάνω τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου
- Είμαι ανίκανος/ή να κάνω τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου

11.4 ΠΟΝΟΣ / ΔΥΣΦΟΡΙΑ

- Δεν έχω καθόλου πόνο ή δυσφορία
- Έχω μικρό πόνο ή δυσφορία
- Έχω μέτριο πόνο ή δυσφορία
- Έχω σοβαρό πόνο ή δυσφορία
- Έχω υπερβολικό πόνο ή δυσφορία

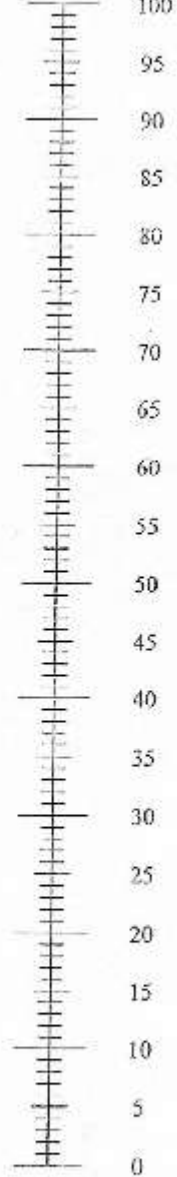
11.5 ΑΙΣΧΟΣ / ΘΑΙΓΨΗ

- Δεν έχω άγχος ή θλίψη
- Έχω μικρό άγχος ή θλίψη
- Έχω μέτριο άγχος ή θλίψη
- Έχω σοβαρό άγχος ή θλίψη
- Έχω υπερβολικό άγχος ή θλίψη

- Θα θέλαμε να ξέρουμε πόσο καλή ή κακή είναι η υγεία σας ΣΗΜΕΡΑ.
- Αυτή η κλίμακα είναι αριθμημένη από το 0 έως το 100.
- 100 σημαίνει την καλύτερη υγεία που μπορείτε να φανταστείτε. 0 σημαίνει τη χειρότερη υγεία που μπορείτε να φανταστείτε.
- Σημειώστε ένα X επάνω στην κλίμακα που να δείχνει πώς είναι η υγεία σας ΣΗΜΕΡΑ.
- Τώρα, παρακαλείσθε να γράψετε τον αριθμό που σημειώσατε στην κλίμακα στο παρακάτω κουτάκι.

11.6 Η ΥΓΕΙΑ ΣΑΣ ΣΗΜΕΡΑ =

Η καλύτερη υγεία που
μπορείτε να
φανταστείτε



Η χειρότερη υγεία
που μπορείτε να
φανταστείτε